54 yıl
1966 - 2020

TFD Bülteni
Sayı: 141
Temmuz - Ekim 2020

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Türk Farmakoloji Derneği E-Bülteni Üç Ayda Bir Yayımlanır.



FELAKETLERİ KOVALARKEN HALA UMUT VAR

TFD Bülteni
Sayı: 141
Temmuz - Ekim 2020

Editör
Yeşim TUNÇOK

Editör Yardımcısı
Günay YETİK ANACAK

Yayın Kurulu
Sedat R. ALTUĞ
Aslı F. CEYLAN IŞIK
Gökçe TOPAL TANYILMAZ
İsmail Mert VURAL
Ahmet ALTUN

Bilim Kurulu
Yusuf KARATAŞ
Seyhan ŞAHAN FIRAT
Gönen ÖZŞARLAK SÖZER
İlkay ALP YILDIRIM
Beyzagül ERKAYMAN
M. Kürşat DERİCİ
Yeşim KAYA YAŞAR
Dilara BALKAN
Merve YILMAZ BOZOĞLAN
Mehmet GÜNATA
Elif ONAT

Grafik Düzenleme
Dorukhan AKTÜRK

İÇİNDEKİLER

3 ÖNSÖZ

SEKTÖRDEN HABERLER
4 Favipiravir Çalışmasının Hikayesi

GENÇ FARMAKOLOĞUN KALEMİNDEN
7 Ön Kayıtlı Dergiler: Preklinik Araştırmalarda Yayın Yanlılığına Çözüm

9 Antimikrobiyal İlaç Kullanım ve Pediatri Popülasyonu: Türkiye'de Antimikrobiyal Gözetim Programlarının Uygulanmasına İhtiyaç Vardır

11 Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisine Yeni Bir Yaklaşım: MikroRNA'lar

FARMAKOLOJİDE ÖZEL ÇALIŞMA ALANLARI
13 Teratoloji Biliminde İşbirliği; "Teratology Society" ve İlk Teratoloji Bilgi Servisleri

15 Hayvan Deneylerinin Tasarımında Sirkadiyan Saatin ve Çevresel Işığın Önemi

TARİHTEN SAYFALAR
17 İlk Grip Pandemisi; İspanyol Gribi

TFD ÇALIŞMA GRUPLARI/ KOMİSYONLARINDAN HABERLER
19 Covid-19 Aşı Geliştirme Araştırmaları

İLAÇ OTORİTELERİNDEN HABERLER
23 Covid-19 Pandemisinde Klinik Araştırmalar

GÜNCEL BİLİMSEL HABERLER
25 Aşıya Ne Kadar Uzağız?

ÜYELERİMİZDEN HABERLER
27 Temmuz-Ekim 2020 Tarihleri Arasında Üyelerimizden Haberler

30 TFD'NİN SOSYAL MEDYA PAYLAŞIMLARI

Bültende yer almasını istediğiniz yazı ve haberleri tfdbulten@gmail.com adresine gönderebilirsiniz.



ÖNSÖZ

Prof. Dr. Yeşim Tunçok
Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Türk Farmakoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Küresel COVID-19 salgınının yaşamımızın merkezinde yer aldığı bir yaz mevsimini daha bitirdik. Bu küresel salgın bize, yaşamın kısa, iş-güç sahibi olmanın geçici ve sağlığın en büyük zenginlik olduğunu bir kez daha gösterdi. Üzerine 30 Ekim'de İzmir'de, 100'ün üzerinde vatandaşımızın kaybı ve çok sayıda binanın hasarıyla sonuçlanan şiddetli depremin eklenmesi 2020 yılındaki tek hedefimizi "sağ kalmak" haline getirdi. Bütün bu felaketleri kovalarken umudumuzu kaybetmedik. İşimizin ruh sağlığımızı besleyen önemli kaynaklardan biri olduğu bilinciyle çalışmaya devam ediyoruz. Türk Farmakoloji Derneği Bülteni'nin Temmuz-Ekim 2020 sayısını, diğer sayılarda olduğu gibi, siz değerli üyelerimiz için özenle hazırladık ve beğeninize sunuyoruz.

Bildiğiniz gibi COVID-19'un tedavisinde kanıta dayalı olarak kullanılan bir ilaç ve aşı henüz yok. Bununla birlikte tüm dünyada ve ülkemizde bu konudaki bilimsel çalışmalar hızla devam ediyor. İlaç yeniden konumlandırma çalışmalarının önem kazandığı bu dönemde çok sayıda Faz 2/3 klinik çalışma ile ilaçların etkililik ve güvenlilikleri test ediliyor. Bu ilaçlardan biri olan favipiravir Türkiye'de ruhsat alarak yerli üretime geçti. Bu sayıda, favipiravirin yerli ilaç olarak ruhsat alma sürecini sunuyoruz. Ayrıca Türkiye'de COVID-19 küresel salgını sırasında klinik çalışmalarda alınan önlemler ve Türkiye'de COVID-19 konusunda yapılan klinik çalışmalar konusunda da bilgilendirici bir yazımız var.

COVID-19'a karşı aşı geliştirme çalışmaları da bir o kadar hızla devam ediyor. Ülkemizde de bu konuda girişimler var. Türkiye'de ilk aşı Faz 1 klinik çalışması Erciyes Üniversitesi'nde Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) desteğiyle başlatıldı. Bu sayımızda ilginizi çekeceğini düşündüğümüz iki yazı da Türkiye'deki ve dünyadaki aşı çalışmaları konusunda kaleme alındı.

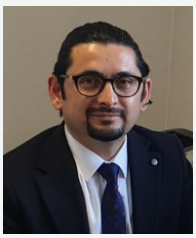
Bu sayıda, çok sayıda meslektaşımızın görev aldığı teratojenite risk değerlendirme ve Teratojenite Bilgi Servisleri hakkındaki bölümlere de yer verdik. Yararlı olacağını düşünüyoruz.

TFD'nin görünürlüğünü artırmada etkili olduğunu düşündüğümüz sosyal medya paylaşımlarını artırmak istiyoruz. Bu sayıda sosyal medyada paylaştığımız COVID-19 konusunda yayınlanan makaleye yer verdik.

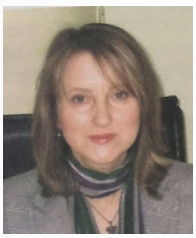
Türk Farmakoloji Derneği'nin 26. Ulusal Kongresi için de hazırlıklara başladık. Kongremizi, yüzyüze yapabildiğimiz koşullarda, Ekim 2021'de İstanbul'da gerçekleştirmeyi planlıyoruz. Kongrenin bilimsel ve sosyal programı ile ilgili katkılarınız ve desteğinizi bekliyoruz.

Bu arada 19 Kasım 2020 Perşembe günü saat 14.00-16.30 arasında kimselere söz vermeyin. Sanal ortamda "Farmakoekonomi Sempozyumu"muz var. Akademi ve endüstri bakış açısıyla bu konuyu gündeme getireceğiz.

Türk Farmakoloji Derneği Bülteninin bu sayısı da, yine, TFD Yönetim Kurulu üyelerinin tümü ve Bilim Kurulu üyelerimizin değerli katkılarıyla hazırlandı. Keyifli okumalar dileğiyle...



FAVİPİRAVİR ÇALIŞMASININ HİKAYESİ



Onursal Sağlam
Novagenix
Bioanalitik Ar Ge Merkezi

Prof. Dr. Muradiye Nacak
Gaziantep Üniversitesi
Farmagen İyi Klinik Uygulama Merkezi

Bu yazı favipiravir etkin maddeli ilacın biyoeşdeğerlik çalışmasının planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen süreçte yaşananları anlatmak ve gelecekte çalışma yapacak olan araştırmacılara bilgi vermek amacıyla çalışmanın paydaşlarının katkısı ile yazılmıştır.



Klinik bahçesinde gönüllü kaydı

Hikayemize konu olan sürecin hemen öncesinde tüm iletişim kanallarını kullanarak Wuhan'da başlayarak artan vaka sayısı ile artık pandemiye neden olan SARS-COV-2 virüsünü takip etmeye başladık. Konu hepimiz için çok yeniydi. Sadece Çin'den gelen veriye dayanarak fikir edinmeye ve bilgilenmeye çalıştık.



Kliniğin bahçesinde gönüllü bilgilendirme

Zamanla Çin kaynaklı tedavi rehberleri ortaya çıkmaya başladı. Bu arada bizler gündelik hayatımıza ve çalışmalarımıza devam ediyorduk. Ne ağzımızda maske vardı ne de 1.5 metre kuralı... 11 Mart 2020 günü yetkililer Türkiye'de yurt dışı bulaş hikayesi ile resmi ilk vakanın saptandığını bildirdi ve konulan tanı



Gönüllü Onam Alınması



Covid-19 PCR taraması için burun-boğaz sürüntüsü alımı

COVID-19 olarak duyuruldu. Bunun ardından var olan tüm çalışma düzenimizi gözden geçirmeye karar verdik. Farmagen araştırmacıları ve Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu Hoca ile o tarihte sürdürdüğümüz çalışmaları katılımcının selameti için durdurma kararı aldık. Bu durumda kimse doğru stratejinin ne olduğunu hesaplayamıyordu. Ortada klinik çalışmaların nasıl yapılması gerektiğine ilişkin bir rehber yoktu. Tek ilke vardı: "Primum non nocere".



Covid-19 PCR analizi



Klinikte vital bulguların ölçümü

Bu ilkeye dayanarak öncelikle çalışmalarımızı yapabilmek için risk derecesini en düşük seviyeye indirebildiğimiz bir çalışma algoritması oluşturmak gerekiyordu. Negatif katılımcı popülasyonu belirlemek için PCR testleri yapmamız gerekliydi; ama, sadece belirti gösteren kişilere test yapılıyor ve sonuçlar ancak 3 günde verilebiliyordu. Bu aşamada kendi PCR cihazımızı ve kendi olanaklarımızı kullanarak testleri 3 saat gibi bir sürede tamamlama



VKİ ölçümü



EKG kaydı alınması

becerisi geliştirdik. Artık çalışmalar için gelen katılımcıların sürüntüleri özel olarak yaptırılan kabinlerde alınıyor, ardından negatif çıkan ve çalışmada yer almak isteyen katılımcıları

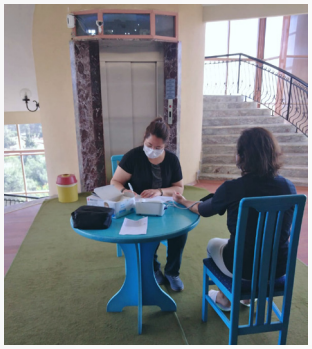


Anamnez alınması



Otel odalarının dezenfeksiyonu

Gaziantep Üniversitesi Uygulama otelinde izolasyon ve takip dönemine alınabiliyordu. Mart ayı sonlarında farklı tedavi protokolleri uygulanmaya başlandı; ancak, gündeme favipiravir etkin maddeli ilaç oturmuştu. Jenerik firmalar biyoeşdeğerlik çalışmaları için bizden tasarım ve bütçe istemeye başladığında Nisan 2020'nin ilk haftalarıydı. Çalışmanın tüm paydaşları olarak klinik tasarım, biyoanalitik yöntem konusunda çevrimiçi ortamlarda saatlerce toplantı yaptık. Bilgilendirilmişolur toplantısından çalışma sonrası son kontrole kadar geçen sürede, gönüllünün iyiliğini korumak için her türlü detayı düşünmek gerekiyordu. Örneğin 5 gün boyunca odadan çıkmaması gerektiği gibi... Tüm paydaşların onayı ile ilk Favipiravir 200 mg BE çalışma etik kurul onayını 30 Nisan 2020'de aldık. Bu dönemde artık etik kurullar da çevrimiçi toplantılarla kararlarını alıyordu. TİTCK Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı, çok kısa bir sürede protokolü değerlendirerek 4 Mayıs 2020'de çalışmanın yapılmasına izin verdi. Çalışmaya gönüllü alınmasına 14 Mayıs 2020'de başlandı ve 30 Mayıs 2020 tarihinde klinik kısım tamamlanarak biyoanalizler için örnekler özel önlemler ile Novagenix Biyoanalitik merkeze transfer edildi. Bu aşamaya gelinmeden önce biyoanalitik merkezde tüm hazırlıklar tamamlanmıştı. Analizi yapabilmek için tüm lojistik zorluklara rağmen yurtdışından gereken malzemeler özel çaba ile sağlandı.



Otel izolasyonunda vital bulguların ölçümü



Klinik Merkezin dezenfeksiyonu

Gönüllülere ait plazma örnekleri merkeze geldiğinde sokağa çıkma kısıtları da gündemde idi. Özel izin ve önlemlerle, hafta sonu ve resmi tatillerde de çalışılarak 09 Haziran 2020'de tüm laboratuvar analizleri tamamlandı. Sonuç raporu hazırlıklarına da bu aşamada başlandığından, aynı gün biyoistatistik ekibi sonuçları değerlendirerek yüzleri güldüren haberi duyurdu. Çalışmanın sonucunda favipiravir 200mg jenerik ürün Avigan 200 mg'a biyoeşdeğer olarak bulunmuştu. Bu sonuç cümlesini söyleyebilmek için en az 100 kişi



Novagenix ekibi çalışıyor

gece gündüz demeden çalışmıştı. Ülkemiz için yüz ağartan bir sonuç elde etmiştik. Dünyada bu dönemde ilk favipiravir jeneriğinin ruhsatlanması gerekli çalışmalar bir ay gibi kısa bir sürede tamamlamıştı. Pandemi döneminde en çok ihtiyaç duyulacak olan bu ilaç, artık Türkiye'de üretilecekti. İlaç üretiminin ne kadar stratejik öneme sahip olduğunu bu dönemde anladık. Sadece ilaç üretimi değil elbette stratejik olan... Araştırma ve klinik merkezlerin de çok önemli role sahip oldukları ortaya çıktı. Gösterilen refleks ve sonucunda elde edilen sonuç, merkezlerin varlıklarını ve kalifiye bilimsel ekiplerin aslında ülkemizde de hazır olduğunu ortaya koydu.



Farmagen İKU Merkezi Ekibi

Belli bir süre sonra ders gibi anlatılacak klinik sürecin işleyişi, Prof. Dr. Muradiye Nacak'ın anlatımıyla aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

"Farmagen İyi Klinik Uygulama (İKU) Merkezinde COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmalar özel önlemler alınarak gerçekleştirilmektedir. Kısaca özetlemek gerekirse gönüllü kayıt işlemleri, gönüllü bilgilendirmeleri, onam alınması gibi birebir iletişimi gerektiren işlemler fiziksel mesafe kurallarına uygun olarak kliniğimizin bahçesinde yapılmaktadır. Onam veren gönüllülerden bahçede özel yaptırılan bir kabin aracılığıyla burun-boğaz sürüntüleri alınmakta ve kliniğin bünyesinde kurulan özel bir odada COVID-PCR testlerine bakılmaktadır. PCR sonucu pozitif olan gönüllüler ambulans çağırılarak Gaziantep Üniversitesine gönderilmektedir. PCR sonucu negatif olan gönüllüler kliniğe alınarak anamnezleri alınmakta, vital bulguları, vücut kitle indeksleri, EKG' leri değerlendirilmekte, fizik muayeneleri, idrar tarama testleri yapılmakta, laboratuar testleri için kan alınmakta ve dahil edilme-dışlanma kriterleri değerlendirilerek çalışmaya uygun olanlar tek kişilik odalarda kalacakları 3 günlük otel izolasyonuna alınmaktadır. Gönüllüler otele yerleşmeden otel odaları, koridorları dezenfekte edilmektedir. Bu süreçte gönüllülerin günlük olarak vital bulguları ölçülmektedir. İzolasyonun son günü tekrar PCR için örnek alınmakta ve negatif çıkan gönüllüler kliniğe yatırılarak ilaç dozlamaları gerçekleştirilmektedir. Çalışma bittikten sonra yapılan final muayenesinde son PCR testi yapılmaktadır. Ayrıca tüm Farmagen İKU ekibine de 3 gün arayla COVID-PCR testi yapılmaktadır."

Bu dönemde katkı veren ve emeği geçen herkese insanlık adına teşekkür ederiz.

Sevgili hocalarım, meslektaşlarım, öğrencilerim ve değerli okurlar,

Başlıkta yazılan bir cümlenin aslında bizim için anlamı çok özel ve çok büyük, çünkü bizim için günler haftalar süren bir çalışmayı ifade ediyor... Eğer tüm paydaşlarımız ile elbirliği içinde ve büyük bir uyumla doğru zamanlama ile hareket etmeseydik halen favipiraviri ithal eden ve bunun için avuç dolusu para ödeyen bir ülke konumunda olacaktık. Bu başarı emek veren herkesin ve hiçbirimiz sahiplenmiyoruz. Pandemi sürecinin başlangıcında zorunlu olarak bir süre için kapıları kapatmak zorunda kaldık ancak çok kısa süre içinde gerekli algoritmaları geliştirip uygulayarak sadece elimizi değil kafamızı da taşın altına soktuk. Malumunuz pandemi sürecimiz sonlanmadı, toplumsal olarak "gevşediğimiz" dönem de dahil olmak üzere halen de aynı dikkat ve hızla çalışmaya devam ediyoruz. Hikayesini okuduğunuz fotoğraflarını gördüğünüz ilk favipravir çalışmasından bugüne 8 farkli jenerik favipravir tablet için biyoeşdeğerlik calışması yaptık. COVID 19 tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar ile ilgili boşluğu doldurduktan sonra diğer ilaçların biyoeşdeğerlik çalışmalarına da geçtik. Geriye dönüp baktığımda nisan ayı sonunda günümüze 44 çalışmayı başarıyla tamamladığımızı görüyorum Halen de çok yoğun çalışma temposumuz hem yerli hem de yabancı ilaç firmaları için devam ediyor. Bu dönemde de araştırmacı sayımızı da yardımcı personel sayımızı da artırdık. Bu başarıya tüm paydaşlarla birlikte imza atmak beni elbette çok mutlu etmiştir. Ancak şahsım adına kurumun tüm yöneticileri ve çalışanlarına teşekkürlerimi ayrı ayrı belirtmek benim için hem bir onur hem de bir görevdir. Unutmayalım ki zincirin en zayıf halkası kadar güçlüyüz.

Çalışmalarımızda bize koşulsuz inanan ve güvenen:

Yerli ilaç Endüstrimize,

Erciyes Üniversitesi Biyoyararlanım/Biyoeşedeğerlik Etik Kuruluna,

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesine,

Novagenix Bioanalitik Ar-Ge Merkezine,

Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğüne,

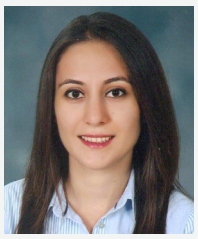
Gaziantep Teknopark'a,

Gaziantep Üniversitesi Farmagen Klinik Araştırma Merkezine

Tebrik, teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Sağlıklı günlerde beraber olmak dileğiyle...

Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu



ÖN KAYITLI DERGİLER: PREKLİNİK ARAŞTIRMALARDA YAYIN YANLILIĞINA ÇÖZÜM

Ecz. Betül Rabia Erdoğan
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

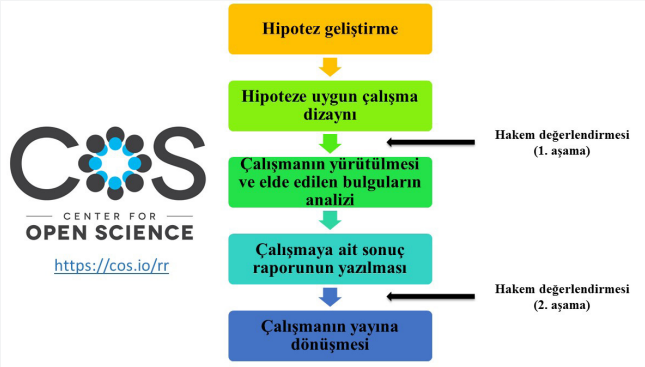
Bilimsel araştırmalarda güvenilir ve doğru sonuçlar elde etmek için, yapılan çalışmaların tekrarlanabilir olması gerekmektedir. Tekrarlanabilirlik, farklı laboratuvarda ve/veya farklı araştırmacılar tarafından bir çalışmanın aynı değişkenlerin sağlandığı ortam koşullarında, aynı bilimsel yöntemle yapılması sonucunda elde edilen bulguların birbirine yakınlık derecesidir. Farmakolojinin de içinde yer aldığı yaşam bilimlerinde yapılan preklinik çalışmaların büyük çoğunluğunun (% 75–90) tekrarlanamaz çalışmalar olduğu gösterilmiştir (Begley ve Ioannidis, 2015). Preklinik çalışmaların düşük tekrarlanabilirlik oranına sahip olmasının ekonomik ve etik açıdan birçok olumsuz sonucu vardır. Düşük tekrarlanabilirlik oranı kullanılan deney hayvanı, kimyasal malzeme, para, emek ve zamanın boşa harcanmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, tekrarlanabilirlik oranı düşük preklinik çalışmalar sonucunda etkili olduğu gösterilen ilaçların, klinik çalışmalarda denenmesi hem insan sağlığı açısından hem de ekonomik açıdan istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir (Erdogan ve Michel, 2019).

Preklinik çalışmalarda tekrarlanabilirlik problemine neden olan faktörlerden biri de yayın yanlılığıdır. Araştırmacılar genellikle hipotezlerini destekleyen çalışma bulgularını yayınlamayı tercih etmektedirler. Bilimsel dergilerin pozitif çalışma bulgularını kabul etme oranının negatif ve/veya nötr çalışma bulgularını kabul etme oranına kıyasla çok daha yüksek olması en önemli etkendir (Wieschowski ve ark., 2019). Bu durum tamamen pozitif bulguların elde edildiği çalışmaların yayınlanması ve/veya negatif bulgu elde edilen kısmın çalışmanın bütününden çıkarılarak sadece pozitif bulguların yayınlanması şeklinde olabilmektedir. Bununla birlikte, negatif ve/veya nötr çalışma sonuçlarını içeren yayınların okunma ve refere edilme oranının genellikle düşük olması da araştırmacıları bu sonuçları yayınlamaktan alıkoyan bir diğer etkendir (Fanelli, 2010).

Preklinik araştırmalarda hipotezler, detaylı literatür taraması sonucunda önceki araştırmacıların yaptıkları çalışmalarla desteklenerek oluşturulmaktadır. Yayın yanlılığının preklinik çalışmaların tekrarlanabilirliğine en büyük etkisi, yayına dönüştürülmüş çoğu çalışmanın araştırma konusuyla ilgili sadece olumlu bulguları içermesidir. Bunun sonucunda, mevcut durumda bulunan çalışma sonuçlarına göre sağlam hipotezler oluşturulamamakta ve bu durum hem çalışmadan elde edilecek sonuçları hem de çalışmanın tekrarlanabilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte önceden yapılıp, başarılı olunamamış ve sonuçları yayınlanmamış çoğu çalışma başka araştırmacılar tarafından yeni bir hipotez olarak düşünülüp, tekrar edilebilmekte ve bu durum deney hayvanı, zaman ve para kaybıyla sonuçlanmaktadır (ter Riet ve ark., 2012). Bu nedenle her preklinik araştırmanın, çalışma sonucunda elde edilen bulgular hipotezi desteklesin / desteklemesin yayına dönüştürülmesi ve başka araştırmacılara ulaştırılabilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu durumun gerçekleştirilebilmesi amacıyla hali hazırda klinik çalışmalarda uygulanmakta olan ön kayıtlı yayınlar preklinik çalışmalar için de uygulanmaya başlamıştır (Nosek ve ark., 2018).

Ön kayıtlı bilimsel dergiler, araştırmanın sonucundan bağımsız olarak, sadece bilimsel hipotez ve hipoteze uygun tasarlanmış bilimsel yöntemi değerlendirmekte ve çalışma başlamadan önce çalışmayı yayına dönüştürme olanağı sunmaktadır. Bilimsel araştırmanın bu dergilerde yayınlanabilmesi için iki aşamalı

değerlendirmeden geçmesi gerekmektedir. Öncelikle araştırmacılar hipotezlerine ve uygulayacakları bilimsel yönteme dair ayrıntılı giriş ve metod bölümlerinden oluşan çalışma önerisini dergiye gönderirler. Hakemler tarafından değerlendirilen çalışma yayın sürecinde olduğu gibi doğrudan veya düzeltme sonucunda kabul edilebilir veya reddedilir. Ön kabul alan çalışmalar tamamlandıktan sonra sonuç ve tartışma kısmı (eğer varsa ek deneylerle birlikte) eklenerek normal yayın formatında dergiye gönderilir. Çalışmalar elde edilen bulguların pozitif, negatif veya nötr olmasından bağımsız olarak tekrar hakem değerlendirmesinden geçer ve uygun bulunması halinde yayınlanır (COS, 2020). Ön kayıtlı dergiler araştırmacılara, çalışma sonucunda elde ettikleri bulguları dürüst ve açık bir şekilde yayınlama olanağı sunmaktadır. Ön kayıtlı dergilerde yayın süreci Şekil 1' de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Ön kayıtlı dergilerde yayın süreci

Şu anda 200'den fazla bilimsel dergi ön kayıtlı yayınları kabul etmektedir. Dergi listesine ve ön kayıtlı yayın süreciyle ilgili ayrıntılı bilgiye 'Center for Open Science' internet sitesinden ulaşılabilmektedir (COS, 2020). Ön kayıtlı bilimsel dergiler genellikle düşük ve orta düzeyde etki faktörüne sahip olmakla birlikte çok yakın zamanda etki faktörü 8'in üzerinde olan 'PLOS Biology' dergisi bu listeye girmiştir. Ön kayıt kabul eden bilimsel dergilerin sayısı hızlı bir şekilde artmaktadır ve zamanla yüksek etki faktörlü birçok derginin de bu listede yer alması beklenmektedir.

Kaynaklar

1- BEGLEY, C. G. & IOANNIDIS, J. P. 2015. Reproducibility in science: improving the standard for basic and preclinical research. Circulation research, 116, 116-126.

2- COS (Center for Open Science https://www.cos.io/our-services/registered-reports

3- ERDOGAN, B. R. & MICHEL, M. C. 2019. Building Robustness into Translational Research.

4- FANELLI, D. 2010. Do pressures to publish increase scientists' bias? An empirical support from US States Data. PloS one, 5.

5- NOSEK, B. A., EBERSOLE, C. R., DEHAVEN, A. C. & MELLOR, D. T. 2018. The preregistration revolution. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115, 2600-2606.

6- TER RIET, G., KOREVAAR, D. A., LEENAARS, M., STERK, P. J., VAN NOORDEN, C. J., BOUTER, L. M., LUTTER, R., ELFERINK, R. P. O. & HOOFT, L. 2012. Publication bias in laboratory animal research: a survey on magnitude, drivers, consequences and potential solutions. PloS one, 7.

7- WIESCHOWSKI, S., BIERNOT, S., DEUTSCH, S., GLAGE, S., BLEICH, A., TOLBA, R. & STRECH, D. 2019. Publication rates in animal research. Extent and characteristics of published and non-published animal studies followed up at two German university medical centres. PloS one, 14.



ANTİMİKROBİYAL İLAÇ KULLANIMI VE PEDİATRİ POPÜLASYONU: TÜRKİYE'DE ANTİMİKROBİYAL İLAÇ GÖZETİM PROGRAMLARININ UYGULANMASINA İHTİYAÇ VARDIR

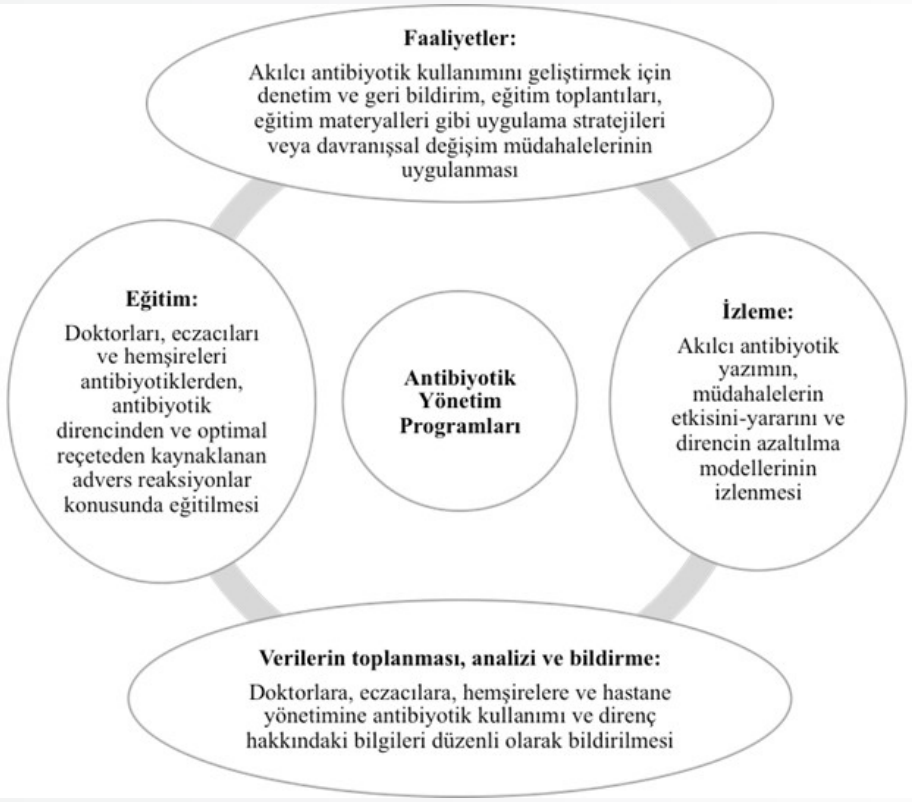
Araş. Gör. Dr. Zakir Khan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Antimikrobiyaller pediatride en yaygın kullanılan ilaçlardır ve bazı çalışmalarda hastaneye yatırılan pediatri popülasyonunun %37 ila 61'inin antibiyotik aldığı gösterilmiştir. Antimikrobiyal reçetelerin %20-50'sinin uygunsuz olduğu ve pediatrik hastaların genellikle gerektiğinden daha uzun süre viral enfeksiyonlar için geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ilaç aldığı bildirilmektedir (1). Bulaşıcı hastalıklar, çocuk popülasyonunda acil tedavinin en yaygın nedenlerinden biridir. Dünyada her yıl beş yaşın altındaki 5 milyondan fazla çocuk zatürre, ishal, sıtma ve diğer nedenlerle ölmektedir (2). Antimikrobiyaller bakteriyel enfeksiyonların tedavisinin temel taşlarıdır ve çocuklar bu ilaçları diğer ilaç türlerinden daha sık kullanırlar (3). Bununla birlikte, çocuklarda antimikrobiyallerin uygunsuz ve uzun süreli kullanımı, direnci ve advers ilaç reaksiyonlarını (ADR'ler) indükler (1,3). Dünyadaki pediatrik popülasyonda bildirilen yüksek oranda antimikrobiyal reçete vardır (1).

Türkiye, Doğu Avrupa ile Batı Asya arasında önemli bir seyahat merkezidir ve Türkiye'nin toplam nüfusu 84,339,067'dir (4). Türkiye istatistik merkezine göre, 2019'da 0 ile 17 yaş arasındaki çocukların tahmini nüfusu 22,800,000'dir (toplam nüfusun %27.5'i) (5). Yakın tarihli bir rapora göre, Türkiye, en yüksek antimikrobiyal direnç düzeyine sahiptir ve üye ülkeler arasındaki en düşük oran-dan yedi kat daha yüksektir (6). Türkiye'de pediatrik popülasyonda antimikrobiyal kullanımı ile ilgili mevcut çalışma ve bilgiler daha az bulunmaktadır (3,6). Pediyatrik Antimikrobiyal Yönetim Programları (ASP), hem yatan hem de ayakta tedavi ortamlarında antimikrobiyal kullanım, direnç ve sağlık maliyetleri üzerinde doğrudan önemli bir etkiye sahiptir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı (SB) tarafından kurulan iki büyük ASP bulunmaktadır; birincisi hastaneleri, ikincisi toplumu hedeflemektedir (6). Bununla birlikte, antimikrobiyallerin aşırı tüketimi, uygunsuz kullanımı ve direnç paterni önceki çalışmalarda da belgelenmiştir (3,6). Bu nedenle, hastane ve toplum düzeyinde ASP'lerin Türkiye'de hala revizyon ve iyileştirmeye ihtiyaçları vardır (6).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) önerilerine göre, ASP'ler aracılığıyla uygun antimikrobiyal kullanımı, direnç sorunlarının azalmasını, olumsuz ilaç reaksiyonlarını ve sağlık bakım maliyetlerini ve sonuçta hasta güvenliğini artırmalıdır (1,7). Antibiyotik yönetim programlarının işleyiş şekli şekil 1'de şematize edilmiştir (8).

Özellikle antimikrobiyallerin kullanımı ve direnç eğilimleri hakkında periyodik sürveyans çalışmalarını geliştirmek için pediatrik ASP'lerin kurulması için daha fazla çaba gösterilmesi gerekmektedir. Güncellenmiş bilgi eksikliği, çocuk doktorlarının günlük uygulamalarında yetişkin hastaları tedavi eden hekimlere göre daha büyük engellere yol açmaktadır. Sağlık çalışanları arasında işbirliği çabaları ve bilgi alışverişi, daha iyi hasta güvenliği ve sağlık sistemi için çok önemlidir (6,7). Türkiye'nin politikalarını güncellemesi ve mevcut eğilimi tersine çevirmek için iddialı bir eylem planı hazırlaması için zamanında harekete geçilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, sağlık kuruluşlarının tüm alanlarında ASP'lerin ve Antimikrobiyal Standart Tedavi Kılavuzlarının (STG'ler), antimikrobiyallerin uygun kullanımını teşvik etmek, kısıtlayıcı antibiyotik reçeteleme yaklaşımları veya sistemik kurumsal tabanlı programların doğru bir şekilde uygulanmasına ihtiyaç vardır. Çocuk hekimleri için kaynak ve sürekli eğitim sağlanması ve hastane eczane verilerini kullanarak periyodik gözetim çalışmaları uygunsuz antimikrobiyal kullanım, direnç ve malpraktis uygulamalarına karşı mücadele de önemlidir.



Şekil 1. Antibiyotik Yönetim Programları

Kaynaklar

1- Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. Antimicrob Resist Infect Control 2020; 9 (3). https://doi.org/10.1186/s13756-019-0659-3.

2- The United Nations Children's Fund (UNICEF). Under-five mortality.2019. Available from: https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/.

3- Ergül AB, Gökçek İ, Çelik T, Torun Y. Assessment of inappropriate antibiotic use in pediatric patients: Point-prevalence study. Turk Pediatri Ars. 2018;53(1):17-23. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.5644.

4- Worldometer. Population of Turkey (2020 and historical). 2020. https://www.worldometers.info/world-population/turkey-population/.

5- TURKSTAT. Turkish Statistical Institute: Statistics on Child. 2019. Available from: https://www.marketscreener.com/news/TURKSTAT-Turkish-Statistical-Institute-Statistics-on-Child--30426590/.

6- Isler B, Keske Ş, Aksoy M, Azap ÖK, Yilmaz M, Yavuz SŞ, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. Clinical Microbiology and Infection 2019; 25(6):651-653. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.024

7- (Donà D, Barbieri E., Daverio M. Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, Sharland M. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. Antimicrob Resist Infect Control 9, 3 (2020). https://doi.org/10.1186/s13756-019-0659-3.

8- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Prescribing and Use in Hospitals and Long-Term care and Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019. Available from: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html. Accessed date 25 June 2020.



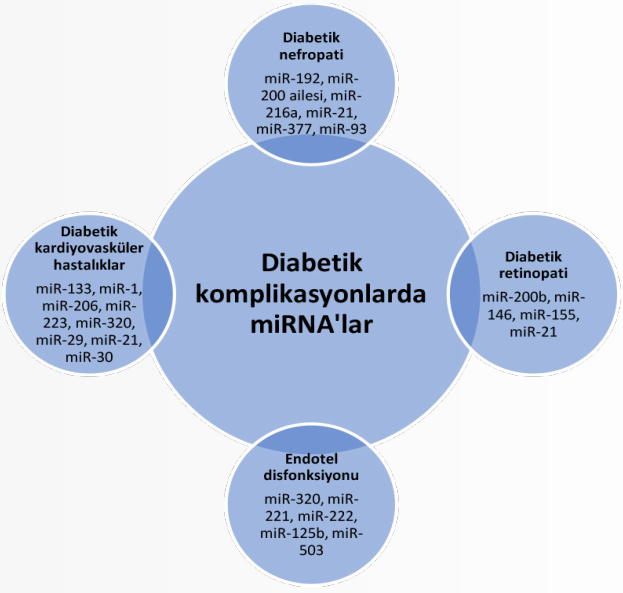
DİABETES MELLİTUS TANI VE TEDAVİSİNE YENİ BİR YAKLAŞIM: MİKRORNA'LAR

Ecz. Zeynep Elif Yeşilyurt
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Diabetes mellitus, insulin salınımı veya etkisinin yetersizliği ile ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. İnsulin üreten pankreas beta hücrelerinin kaybı tip 1 diabete neden olurken; insulin direnci ve/veya azalmış insulin sekresyonu ile karakterize tip 2 diyabet, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişmektedir (American Diabetes, 2014).

MikroRNA (miRNA)'lar, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, kodlama yapmayan RNA molekülleri olup, post-transkripsyonel gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Hedef mRNA'ların 3'UTR bölgelerine komplementer olarak bağlanan miRNA'lar, mRNA'nın degredasyonuna ya da translasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (Bartel, 2004). Son dönemde, miRNA'ların insulin sinyalizasyonu ve glukoz homeostazındaki rollerine ve anormal miRNA ekspresyonlarının diyabetteki olası patolojik etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir. Örneğin, tip 2 diyabetik Goto-Kakizaki ratlar ile yapılan bir çalışmada iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda miR-29a, miR-29b ve miR-29c ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, 3T3-L1 adipositlerinde gerçekleştirilen adenovirus-aracılı miR-29 aşırı ekspresyonunun, insulinin indüklediği glukoz alımını baskıladığı da bulunmuştur (He ve ark., 2007).

Pankreas hücre fonksiyonu ya da insulin direncinde rol oynayarak diyabet gelişiminde etkin oldukları belirtilen miRNA ekspresyon düzeylerinin çeşitli patofizyolojik koşullarda değişkenlik göstermesi, biyobelirteç olarak kullanımlarını gündeme getirmiştir. Bu bağlamda, serum, plazma veya kan hücrelerindeki miRNA profillerinin araştırılması diyabet gelişimini öngören yaklaşımlar arasındadır (Guay ve Regazzi, 2013). Birçok çalışmada, dolaşımdaki miRNA'ların diyabet için potansiyel biyobelirteç olarak kullanımına dikkat çekilmektedir. Örneğin, Zampetaki ve ark., tip 2 diyabetik hastalarda 5 miRNA (miR-15a, miR-28-3p, miR-29b, miR-126 ve miR-223) ekspresyonunun diyabet öncesi süreçte değiştiğini tespit etmiştir (Zampetaki ve ark., 2010). Bir başka çalışmada ise prediyabetik veya normal glukoz toleransına sahip tip 2 diyabete yatkınlığı olan bireylerle karşılaştırıldığında, tip 2 diyabet hastalarında diyabet ile ilişkili bazı miRNA'ların (miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a, miR-375) ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Ne var ki, çalışmada normal glukoz toleransına sahip bireyler ile prediyabetikler arasında bahsedilen miRNA ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kong ve ark., 2011).



Şekil 1. Diyabetik komplikasyonlarda miRNA'lar (Karolina ve ark., 2012)

miRNA'ların terapötik kullanımları, anormal miRNA ekspresyonlarının regüle edilmesi ile mümkündür. Bu amaçla, miRNA'ların hedefle-

rine bağlanmalarını engelleyen anti-miRNA oligonükleotidleri veya miRNA ile aynı nükleotide sahip miRNA benzerleri (miRNA mimic) geliştirilmiştir (Chen ve ark., 2014). Obez farelerin kullanıldığı bir çalışmada, insülin reseptörünün önemli bir düzenleyicisi olan caveolin-1'i hedefleyerek insulin direncine neden olan miR-103/107 ekspresyonunun karaciğerde yüksek olduğu bulunmuştur. Nitekim, söz konusu miRNA'ların antagomirler (anti-miRNA) aracılığı ile susturulması karaciğer ve adipoz dokudaki insulin sinyalizasyonunu artırmıştır (Trajkovski ve ark., 2011).

Son yıllarda, diyabet tedavisinde kullanılan bazı ilaçların miRNA'lar aracılı etki gösterdiğine ilişkin çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örneğin, Kanasaki ve ark., böbrek fibrozisi gelişen STZ-diyabetik CD-1 farelerde, linagliptin kullanımının, miR-29 üyelerinin ekspresyonlarını normalize ederek fibrozisi düzelttiğini göstermiştir (Kanasaki ve ark., 2014). Öte yandan, 3 aylık metformin tedavisinin tip 2 diyabetik hastaların plazmalarında arttığı ya da azaldığı tespit edilen bazı miRNA (miR-140-5p, miR-222, miR-142-3p ve miR-192) düzeylerini önemli ölçüde değiştirdiği de bildirilmiştir (Ortega ve ark., 2014).

Tanımlanan belirteçlere ve antidiyabetik ilaç tedavilerine karşın diyabet toplum sağlığını tehdit etmeye devam etmekte, bu nedenle etkin terapötik yaklaşımların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Birçok miRNA'nın diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklarda çeşitli fizyolojik yolakları düzenlediği gösterilmiştir. Diyabeti miRNA'larla tedavi etme yaklaşımı, anormal miRNA ekspresyonunu normalize etme prensibine dayanmaktadır. Bu noktadan hareketle, miRNA odaklı tanı ve tedavi seçeneği, diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonları iyileştirmek adına yenilikçi bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1- AMERICAN DIABETES, A. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 37 Suppl 1, S81-90.

2- BARTEL, D. P. 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell, 116, 281-97.

3- CHEN, H., LAN, H. Y., ROUKOS, D. H. & CHO, W. C. 2014. Application of microRNAs in diabetes mellitus. J Endocrinol, 222, R1-R10.

4- GUAY, C. & REGAZZI, R. 2013. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol, 9, 513-21.

5- HE, A., ZHU, L., GUPTA, N., CHANG, Y. & FANG, F. 2007. Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. Mol Endocrinol, 21, 2785-94.

6- KANASAKI, K., SHI, S., KANASAKI, M., HE, J., NAGAI, T., NAKAMURA, Y., ISHIGAKI, Y., KITADA, M., SRIVASTAVA, S. P. & KOYA, D. 2014. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. Diabetes, 63, 2120-31.

7- KAROLINA, D. S., ARMUGAM, A., SEPRAMANIAM, S. & JEYASEELAN, K. 2012. miRNAsand diabetes mellitus. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 7:3, 281-300.

8- KONG, L., ZHU, J., HAN, W., JIANG, X., XU, M., ZHAO, Y., DONG, Q., PANG, Z., GUAN, Q., GAO, L., ZHAO, J. & ZHAO, L. 2011. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. Acta Diabetol, 48, 61-9.

9- ORTEGA, F. J., MERCADER, J. M., MORENO-NAVARRETE, J. M., ROVIRA, O., GUERRA, E., ESTEVE, E., XIFRA, G., MARTINEZ, C., RICART, W., RIEUSSET, J., ROME, S., KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, M., STRACZKOWSKI, M. & FERNANDEZ-REAL, J. M. 2014. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. Diabetes Care, 37, 1375-83.

10- TRAJKOVSKI, M., HAUSSER, J., SOUTSCHEK, J., BHAT, B., AKIN, A., ZAVOLAN, M., HEIM, M. H. & STOFFEL, M. 2011. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. Nature, 474, 649-53.

11- ZAMPETAKI, A., KIECHL, S., DROZDOV, I., WILLEIT, P., MAYR, U., PROKOPI, M., MAYR, A., WEGER, S., OBERHOLLENZER, F., BONORA, E., SHAH, A., WILLEIT, J. & MAYR, M. 2010. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res, 107, 810-7.



TERATOLOJİ BİLİMİNDE İŞBİRLİĞİ; "TERATOLOGY SOCIETY" VE İLK TERATOLOJİ BİLGİ SERVİSLERİ



Uzm. Dr. Ayşe Pelin Kurtoğlu
Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü

Araş. Gör. Dr. Özge Güner
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji A.D.

Teratoloji bilimi 1950'li yıllara kadar bireysel çaba ile devam etmiştir. Daha sonra bu alanda çalışan bilim insanlarının biraraya gelme çabasıyla ilk adım atılarak 1952'de, Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk teratoloji toplantısı gerçekleştirilmiştir. Özellikle deneysel teratoloji ve konjenital malformasyonlara yoğunlaşan ilk toplantılardan sonra 1954'te pediatrist Dr. Warkany, genetik uzmanı Dr. Fraser ve embriyolog Dr. Wilson, alanda çalışan bilim insanlarına birlik çağrısı niteliğinde mektuplar göndermişlerdir. Mektupta teratolojinin yeni gelişmeye başlayan bir bilim dalı olduğu, işbirliği ve iletişime ihtiyaç duyulduğu vurgulanmış; bilim insanlarına bir topluluk oluşturulması hakkında görüşleri ve katılımları sorulmuştur. İlk teratoloji konferansı 1956'da 25 kişinin katılımıyla düzenlenmiştir. Sonraki yıllarda konferansların odağı finansal destekleyiciler tarafından konjenital malformasyon çalışmalarına çevrilmek istenmiştir. Bunun üzerine 1960'ta ayrı bir topluluk olarak Teratology Society'nin kurulduğu duyurulmuştur. Yıllık toplantılar devam ederken toplantı özetleri derlenmiş ve ilgili bilim insanlarına ulaştırılmaya çalışılmış olsa da alanda daha görünür olabilmek için 1968'da Teratology dergisi yayınlanmaya başlamıştır (1-3).



Soldan sağa James Wilson,
F. Clarke Fraser, Joses Warkany

Topluluk kurulduktan sonra ilk toplantı 1961'de gerçekleşmiş ve Japonya (The Anomalies Research Association of Japan) ile ilk temas da bu toplantıda gerçekleşmiştir. Bu sayede kardeş topluluk olan Japanese Teratology Society'nin kurulması ve işbirliği sağlanmıştır. Hemen ardından çok kısa süre içerisinde European Teratology Society, Australian Teratology Society, Midwest Teratology Association, Neurobehavioral Teratology Society, Developmental Neurotoxicology Society ve bunun bünyesinde Neurotoxicology & Teratology dergisi gibi günümüzde faaliyet gösteren pek çok kuruluş ortaya çıkmıştır (2).

Deneysel alandaki çalışmalar devam etmesine rağmen 1960'larda talidomid faciası sonrası oluşan endişe atmosferi nedeniyle gebelerde kullanılacak ilaçların seçiminde zorluklar oluşmaya başlamış, bu alanda nitelikli bilgiye ihtiyaç artmıştır. Klinik teratoloji uygulamalarının yaygınlaşmasına paralel olarak etken madde bilgisinin hızlı değerlendirilmesi ve klinikte pratik olarak kullanılabilmesi adına ilaç sınıflamaları gündeme gelmiştir. Bu amaçla 1978 yılında İsveç, 1979 yılında FDA (Amerika Birleşik Devletleri) ve 1989 ADEC (Avustralya) ilaç sınıflamaları oluşturulmuştur (4,5).

İlk Teratoloji Bilgi Servisleri (TBS) 1970'lerin ortalarında kurulmaya başlanmıştır. Avrupa'da kurulan ilk TBS'ler İsviçre; Lausanne (1975), Fransa; Paris(1975), Hollanda; Bilthoven (1978)'da faaliyete başlamışlardır. Amerika'da ise ilk TBS California (1979)'da kurulmuştur. 1994'e gelindiğinde dünyada işbirliği ağları bünyesinde 51 adet TBS olduğu kaydedilmiştir (6).

Bu bilgi servislerinin önemi, çalışma şekilleri ve bu servislerden elde edilen veriler ile ilgili tartışmalar Teratology Society 1985 toplantısı-

nın gündemi olmuştur. Toplantıda TBS'lerde verilerin toplanması ve değerlendirilmesinde geçerliliği ve doğruluğu artırmak, TBS'lerin konsültasyon, öneri ve risk değerlendirme yöntemlerinde standartları belirlemek adına adımlar atılması kararlaştırılmıştır. Bu nedenle TBS'ler arası işbirliği ve standart oluşturmak amacıyla 1987'deki toplantıda Organization of Teratology Information Services (OTIS)'in kurulduğu duyurulmuştur. OTIS'in amaçları; TBS'ler arası iletişim, veri tabanı bilgisine ulaşım, görünürlüğün artması, prospektif veriler için bir standart oluşturulması, TBS'ler ile iletişim kurmak isteyen tüm kurumlar için aracı olunması olarak belirtilmiştir. Aynı yıl Avrupa'da da 13 TBS'nin katılımıyla (Berlin, Bilthoven, Jerusalem, Lausanne, London (Newcastle), Louvain-La-Neuve, Lyon, Madrid, Milan, Paris, Rome, Tel-Aviv, Torino) European Network of Teratology Information Services (ENTIS) kurulmuş ve 1991'de OTIS ile işbirliği sağlanmıştır. ENTIS günümüzde birçok ülkeden, aralarında Türkiye'den 3 merkezin de olduğu, 30 civarında üyesiyle Avrupa'dan daha geniş bir topluluğu temsil etmektedir. ENTIS'in amaçları da OTIS ile benzer şekilde; doğumsal anomalileri tanımak, tanımlamak ve önlemek, TBS'ler arası deneyim alışverişini artırmak ve kolaylaştırmak, gebelikte risk değerlendirme becerilerini geliştirmek, teratoloji bilgisi sunanlara eğitim imkanı sağlamak, prosedür ve terminolojiyi uyumlu hale getirmek şeklinde tanımlanmaktadır. OTIS ve ENTIS birbirlerinin üyelerini de üye olarak kabul etmekte ve Teratology Society çatısı altında iki yılda bir ortak toplantı düzenlemektedirler (3,6-10).

Klinik teratolojide uluslararası işbirlikleri yanında ulusal işbirlikleri de önemlidir. İsviçre Perinatal Farmakoloji Birliği (SAPP) 2007'de ulusal yapılanma ve işbirliği amacıyla kurulmuştur. ENTIS üyesi İsviçre TBS (STIS) ile işbirliği halindedir. Yine ENTIS benzeri bir yapılanma ve benzer çalışma yöntemlerine sahiptir ancak bunu ulusal düzeyde gerçekleştirmektedir (11).

Teratoloji bilimi, alanda çalışan bilim insanları ile kurulan bu uluslararası işbirliği sayesinde bugün olduğu noktaya gelebilmiştir ve zaman içinde de ilerlemeye devam edecektir.

Kaynaklar

1- Wilson, J. G., and Warkany J. "The history of organized teratology in North America." Teratology 31.2 (1985): 285-296.

2- Kalter, H. "Teratology in the 20th century Environmental causes of Congenital malformations in humans and how their environmental causes were established." Neurotoxicology and teratology (2003).

3- Shepard, T. H., Barr Jr, M., Brent, R. L., Hendrickx, A., Kochhar, D., Oakley, G. and Scott Jr, W. J. "A history of the Teratology Society." Teratology 62.5 (2000): 301-316.

4- Ujházy, E., Mach, M., Navarová, J., Brucknerová, I., and Dubovický, M. "Teratology–past, present and future." Interdisciplinary toxicology 5.4 (2012): 163-168

5- Nicolopoulou - Stamati, Polyxeni, Luc Hens, and C. V. Howard, eds. Congenital diseases and the environment. Springer Science & Business Media (2007):23.

6- Koren, G., and Pastuszak A. "Teratogen Information Services: A Novel Opportunity in Clinical Teratology." Issues and Reviews in Teratology. Springer, Boston, MA, (1994). 117-138.

7- Leen-Mitchell, M., Martinez, L., Gallegos, S., Robertson, J. and Carey, J. C."Mini-review: History of organized teratology information services in North America." Teratology 61.4 (2000): 314-317.

8- Schaefer, C., Hannemann, D. and Meister, R. "Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years experience of ENTIS." Reproductive Toxicology 20.3 (2005): 331-343.

9- Koren, G. "A quality assurance program for teratogen information services." Reproductive toxicology (Elmsford, NY) 6.4 (1992): 293-295.

10- Scialli, A. R. "Teratology information - a new effort." Reproductive toxicology (Elmsford, NY) 5.5 (1991): 395.

11- https://www.sappinfo.ch/ (erişim tarihi 04.06.2020)



HAYVAN DENEYLERİNİN TASARIMINDA SİRKADİYAN SAATİN VE ÇEVRESEL IŞIĞIN ÖNEMİ

Ecz. Yasemin Kübra Akyel
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Işık, memelilerde sirkadiyan, nöroendokrin ve davranışsal düzenleme üzerinde önemli etkilere sahiptir (1). Bakterilerden insanlara ışığa duyarlı tüm organizmaların fizyolojik sistemleri, temel ışık kaynağı periyodik olarak mevcut olan Dünya üzerinde yaşamaları sonucunda, optimum fonksiyonu göstermek için bu çevresel varyasyonlara adapte olmuştur. Memelilerde, birçok biyolojik fonksiyon, öngörülebilen ve düzenli tekrarlayıcı değişiklikler göstermektedir. Organizma fizyolojisinde, yaklaşık bir gün periyodundaki tekrarlayıcı değişiklikleri oluşturan ve en önemli senkronize edicisi ışık olan bir endojen saat sistemi bulunmaktadır. Sirkadiyan saat ya da sirkadiyan zamanlama sistemi olarak ifade edilen bu sistem, merkezi saat olan ve beyinde hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SKÇ) tarafından kontrol edilmektedir. Retinadan alınan fotik sinyallerle ve çeşitli çevresel ipuçlarıyla senkronize olan SKÇ, nöronal ve hormonal sinyaller aracılığıyla periferik dokularda bulunan moleküler saatleri senkronize ederek sirkadiyan zamanlama sisteminin uyum içinde çalışmasını sağlamaktadır. Sirkadiyan zamanlama sistemi; uyku, lokomotor aktivite, beslenme, vücut sıcaklığı, üreme fonksiyonları, ksenobiyotik metabolizması, böbrek ve karaciğer kan akımı, bağırsak motilitesi, karbonhidrat ve lipid metabolizması, hormon sekresyonu, inflamatuvar yanıt, hücre döngüsü, DNA onarımı, apoptoz ve anjiyogenez gibi organizma fizyolojisi ve davranışına ilişkin çok sayıda biyolojik fonksiyonda zamana bağlı değişiklikler oluşturmaktadır. SKÇ tarafından kontrol edilen ve sirkadiyan ritim gösteren melatonin salgılanması, normal davranışsal ve fizyolojik fonksiyonların zamana bağlı organizasyonunu sağlamaktadır (2–4).

Preklinik çalışmaların tekrar edilebilirliğinin sağlanması konusunda, sirkadiyan zamanlama sistemi ve sirkadiyan ritimler göz önüne alınması gereken değişkenlerdendir. Kronobiyoloji alanındaki öncülerden olan Franz Halberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, deney hayvanlarında 50'ye yakın temel fizyolojik parametrede sirkadiyan varyasyonlar gösterilmiştir ve sonraki yıllarda bu alanda elde edilen veriler artmıştır (5). Ayrıca farklı araştırma grupları tarafından fare ve sıçanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda, yaklaşık 50 tanesi antikanser ilaçlar olmak üzere 400'den fazla ilaç için sirkadiyan zamana bağlı farmakolojik değişiklikler bildirilmiştir (3). Son yıllarda sirkadiyan saat genleri silinmiş farelerde yapılan çok sayıda çalışmayla sirkadiyan saatin memelilerde fizyoloji ve farmakoloji üzerindeki önemine ilişkin bilgi birikimi artmıştır.



Deney hayvanlarının fizyolojisi ve davranışları üzerinde önemli etkileri olan çevresel ışık, hayvan bakım odalarındaki aydınlatma koşullarına bağlı olarak deney sonuçlarında çoğunlukla dikkate alınmayan fakat önemli değişikliklere neden olabilmektedir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, aydınlık fazda (gündüz) maruz kalınan ışığın renginde ufak değişikliklerin bile gece melatonin salgılanması ve buna bağlı olarak metabolizma ve fizyolojinin zamansal koordinasyonu üzerinde belirgin değişikliklere neden olduğunu gös-

termiştir (1, 6, 7). Gece aktif canlılar olan fare ve sıçandaki sirkadiyan sistem, sirkadiyan döngünün karanlık fazında (yani fare ve sıçanların aktif periyodu) ışık kontaminasyonuna özellikle duyarlıdır (5). Aydınlık-karanlık döngüsünün bozulması ve deney hayvanlarının gece ışığa maruz kalması; biyolojik ritimlerin bozulması, melatonin salgılanmasının baskılanması ve sirkadiyan saat genlerinin ekspresyonlarında değişiklik gibi birçok fizyolojik sonuç doğurmaktadır (6). Swiss Webster soyu farelerde ve Sibirya hamsterlarında yapılan çalışmalarda, karanlık fazda 5 lüks (gece lambasına 2 metre uzaklıktaki ışık düzeyiyle eşdeğer) ışığa kronik maruziyetin ana sirkadiyan saat genlerinin (Bmal1, Per1, Per2, Cry1 ve Cry2) SKÇ'de ve periferik dokulardaki ekspresyonunda, metabolizmada ve kortizol sekresyonunda değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir (8, 9). Deney hayvanlarının gece düşük şiddette de olsa ışık kirliliğine maruz kalmasına neden olan; bakım odalarında bulunan elektronik aletlerden yayılan ışıklar, kapı altı aralıklarından koridordaki ışığın odanın içine sızması gibi faktörler çeşitli düzenlemelerle en aza indirilmelidir. Karanlık fazda, yapılacak çalışmalarda ya da bakım amacıyla deney hayvanlarının bulunduğu odalara girilmesi durumunda, sirkadiyan ritimler üzerinde bozucu etkisinin az olması nedeniyle loş kırmızı ışığın tercih edilmesi uygun olacaktır. Uzun dalga boyu nedeniyle kırmızı ışık, retinal gangliyon hücrelerinde (ipRGC) en az yanıtı oluştururken, mavi spektrumdaki kısa dalga boylu ışık en yüksek yanıtı oluşturmaktadır (6).

Sonuç olarak, deney hayvanlarına ilaç uygulanması ve/veya hayvanlardan biyolojik örneklerin alınmasında sirkadiyan zamana dikkat edilmesi ve karanlık fazda ışık maruziyetinin ortadan kaldırılması, deneysel çalışmaların tekrarlanabilirliğine ve kesinliğine büyük oranda katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1- Dauchy RT, Wren-Dail MA, Hoffman AE, vd. Effects of daytime exposure to light from blue-enriched light-emitting diodes on the nighttime melatonin amplitude and circadian regulation of rodent metabolism and physiology. Comp Med. 2016;66(5):373–383.

2- Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54:1–25. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923. Chronopharmacology

3- Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. Pharmacol Rev. 2017;69(2):161–199. doi:10.1124/pr.116.013441

4- Levi F, Schibler U. Circadian Rhythms: Mechanisms and Therapeutic Implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47(1):593–628. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105208

5- Matveyenko AV. Consideration for circadian physiology in rodent research. Physiology. 2018;33(4):250–251. doi:10.1152/physiol.00012.2018

6- Emmer KM, Russart GKL, Walker WH, Nelson RJ, Courtney DeVries A. Effects of light at night on laboratory animals and research outcomes. Behav Neurosci. 2018;132(4):302–314. doi:10.1037/bne0000252

7- Dauchy RT, Dauchy EM, Hanifin JP, vd. Effects of spectral transmittance through standard laboratory cages on circadian metabolismand physiology in nude rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2013;52(2):146–156.

8- Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and affects metabolism. J Biol Rhythms. 2013;28(4):262–271. doi:10.1177/0748730413493862.

9- Bedrosian TA, Galan A, Vaughn CA, Weil ZM, Nelson RJ. Light at Night Alters Daily Patterns of Cortisol and Clock Proteins in Female Siberian Hamsters. J Neuroendocrinol. 2013;25(6):590–596. doi:10.1111/jne.12036.



İLK GRİP PANDEMİSİ; İSPANYOL GRİBİ

Dr. Sedat Altuğ
Teva İlaçları
Medikal Direktörü

7 Eylül 1911, soğuk ve yağmurlu Paris akşamında Pablo Picasso Mirabeau köprüsünde, bir gün önce hapiste beraber olduğu ve ev arkadaşı Guillaume Apollinaire'yi bekliyordu. Necati Cumalı'nın deyişiyle son romantik şair olan ve hayatını İspanyol gribi pandemisi sırasında kaybeden Fransızcanın en sevilen şairlerinden Guillaume Apollinaire; en popüler şiirini bu köprü için yazacaktır. Bu buluşmadan bir gün önce ev arkadaşları Honore Gery kaybolmuştur. Sabah eve gelen polisler Picasso ve Apollinaire'yi "Mona Lisa" tablosunu çalmaktan tutuklamıştır. Bu "Picasso" çetesi diye de adlandırılan üç ev arkadaşının ilk vukuatı değildir. Honore Gery daha önce Louvre Müzesinden çaldığı iki heykelciği de Picasso'ya satmıştır (Bkz: Meraklısı için izleme notları). Mona Lisa'nın çalınmasından bir ay sonra bu ikili aralarına Georges Braque'ı da alarak Kubist Oda 41'i kurup, Kübizm ile klasik sanat anlayışını bugünlerde pandeminin dünyayı sarsışı gibi derinden sarsarlar. Birinci Dünya Savaşında başından ağır yaralanır ve Paris'e dönen Apollinaire. İyileştikten sonra bile hep başı sarılı gezmektedir. Deli dolu ruh hali yaşadıklarının etkisiyle olsa gerek melankoliye dönüşür ve bu da eserlerine yansır. Adına "Kızıl Saçlı Dilber" şiirini yazdığı Jacqueline Kolb ile evlenir. Ama altı ay sonra 9 Kasım 1918'de İspanyol gribi pandemisi onu "Kızıl Saçlı Dilber"inden ve dünyadan ayırır.

Pek bilinmese de Birinci Dünya Savaşının bitiş nedenlerinden biri 1918 yılında dünyayı kasıp kavuran İspanyol gribi pandemisidir. Savaşan taraflar arasındaki hesaplaşmanın pandemiyle tamamlanamaması İkinci Dünya Savaşının nedenlerinden biridir. Bazı kaynaklar salgının Wuhan'da başlayıp Amerika'ya geçtiğini oradan da Avrupa'ya savaşa giden Amerikan askerleri ile Avrupa'ya yayıldığını belirtirler. Savaşa katılmayan İspanya'da pandeminin gündeme ilk kez gelmesiyle tarihe "İspanyol Gribi" olarak geçer. İlk haberi veren o zamanlar henüz bir yaşında olan ünlü muhalif "El Sol" gazetesidir. Diğer Avrupa ülkeleri savaş karşıtlığını artırır düşüncesiyle halkı uyarmaktan ve önlem almaktan kaçınmışlardır. Bu durum savaş nedeniyle hızla ilerleyen pandeminin sonuçlarını daha da ağırlaştırmış, dünya nüfusunun üçte birinin hastalıktan etkilenmesine ve elli milyondan fazla insanında ölümüne neden olmuştur.

İspanyol gribinin ilk dalgası İstanbul'u Osmanlı için tam bir kâbus olan 1918 yazında vurur. Savaşın ve işgalin sonuçlarının en çok hissedildiği bu zamanlarda İstanbul bir yandan da verem, uyuz ve tifüs salgınlarıyla uğraşmaktadır. İkinci dalga da gelmekte çok gecikmez. Akil Muhtar Hoca, bu tarihi makalesinde Eylül 1918 olarak belirtir. Ölen kişi sayısı İstanbul Şehremaneti (Belediye) kayıtlarında göre 6403'dür. Bunların 699'u hekimdir. Yine de toplam sayı kesin olarak bilinmemektedir. O zamanın Hıfzıssıhhası olan Bakteriyolojihane-i Şahane'de Dr. Ahmet Refik Güran liderliğinde bir ekip hemen aşı çalışmalarına başlar. Fakat kaynaklar geliştirilen aşının ne yazık ki başarısız olduğunu belirtir.

"İstanbul'da, Hoşkadem (Eminönü'nde bir mahalle) taraflarında İspanyol gribi, yangın gibi evden eve saldırarak aile fertlerinden üç dört cana kıymadıkça sönmüyordu. Hastalık zuhur eden evler ile imkân derecesinde ihtilâttan sakınılması hususunda doktorların tavsiyeleri, gazetelerin ihtarları tesirsiz kalıyor; bu nesayihin (nasihat), zıddına hareketten ileri gelme elim vakalar birbirini velyediyor (takip eden), kimsede intibah (uyanma) eseri görülmüyor, cahil kafalar hep bildiğine gidiyordu. Hangi evde hastalık zuhur ederse, orada düğün varmış gibi bütün komşu kadınlar hemen

ziyarete, iyâdete, kendi tâbirlerince hatır sormaya koşuyorlar ve "Dostluk bugünde belli olur" nakaratıyla hastanın hizmetinde bulunuyorlar, bardağından içiyorlar, artığını yiyorlar, koynuna girecek gibi yatağına sokuluyorlar."

Yukarıdaki satırlar Hüseyin Rahmi Gürpınar'ın "Hakk'a Sığındık" romanından... Ne kadar benziyor günümüzdeki tabloya aradan geçen bir asra rağmen.

Yine Montaigne'nin milyonuncu kez haklı çıkması şaşırttı mı?*

Şimdi Apollinaire'ye dönelim, Picasso ile buluştuğu Mirabeau köprüsüne, Paris'e ve şiire...

İlginç olarak, bu şiirin benim bulabildiğim, her cümlesi ve bütünlüğü birbirinden farklı sekiz tercümesi var. Bu tercümeler Sezai Karakoç, Necati Cumalı, Tahsin Saraç, Cemal Süreyya, Esin Aydın, A. Kadir Paksoy, Ahmet Necdet ve Orhan Ülkülü tarafından yapılmıştır.

Fransızca öğrenmeyi sırf bu şiiri orijinal halinden okumak için istemekteyim...

Aşağıdaki dizeler en sevdiğim Sezai Karakoç tercümesinden;

"Mirabeau Köprüsünün altından Seine akıyor,
Çal sevgili saat gel sevgili gece,
Ben kalıyorum günler gidiyor sessizce"

*Montaigne "Büyükbabalarımız başka türlüsünü görmedi, torunlarımız da görmeyecek".

Meraklısı için ek okumalar ve izleme

- *Guillaume Apollinaire; Ah Sevgilim!.., Islık Yayınları.*
- *Andrew Nikiforuk; Mahşerin Dördüncü Atlısı, Salgın ve Bulaşıcı Hastalıklar Tarihi, İletişim Yayınları.*
- *La Banda Picasso (2012); Yönetmen: Fernando Colomo.*

COVID-19 AŞI GELİŞTİRME ARAŞTIRMALARI



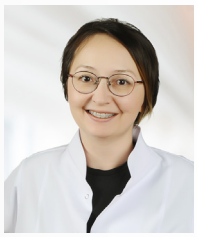
Dr. Canan Uluoğlu
Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Yürütme Kurulu Başkan Yardımcısı



Dr. Füsun Can
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Dr. Volkan Aydın
Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Yürütme Kurulu Üyesi



Dr. Zeynep Güneş Özünal
Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Yürütme Kurulu Üyesi

GÜNCEL COVID-19 AŞI TEKNOLOJİLERİ NELERDİR?

Günümüzde çok sayıda COVID-19 aşı çalışması devam etmektedir. Eylül ayı itibariyle 5 aşı erken ve sınırlı kullanım onayı almıştır. SARS-CoV-2 için geliştirilen aşılar canlı atenüe virüs, inaktive virüs, virüs benzeri partikül, replike olan/olmayan viral vektör, rekombinant protein ve nükleik asit gibi farklı teknolojileri kullanarak, viral spike (S) proteinini nötralize eden antikorların üretimi ve virüsün ACE2 reseptörüne bağlanmasını engellenmesini amaçlamaktadır. Faz 3 aşamasında olan aşılar, adenovirüs viral vektör aşıları, mRNA içeren aşılar ve inaktive virüs aşılarıdır. Bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Replike olan/olmayan viral vektör aşıları, genetik mühendisliği ile oluşturulmuş ve SARS-CoV-2'nin S proteinini kodlayan VSV, kızamık virüsü ya da adenovirüsün bireylere verilerek, spesifik antikor yanıtının ve CD8+ T hücre yanıtının geliştirmesini amaçlar. Bu aşıların en önemli avantajı hızlı üretim kapasitesi ve uzun süreli stabil bir immün yanıt oluşturmasıdır ancak farklı popülasyonlarda farklı derecede immün yanıt oluşturmaları dezavantajlarıdır.

2. Nükleik asit bazlı aşılar ise, lipid ile kaplı mRNA'nın hücre içerisine girerek SARS-CoV-2'nin S proteininin translasyonunu sağlaması esasına dayanmaktadır. Bu aşılar ile spesifik nötralizan antikor yanıtının yanı sıra güçlü T hücre yanıtının oluştuğu bilinmektedir. Ancak bu teknoloji ile üretilen aşıların zayıf immünojenik olması nedeni ile en az 2 doz aşı uygulaması önerilmektedir. Hücre içinde verilen mRNA'nın ribonükleaz enzimleri ile parçalanmasını önlemek için kullanılan lipit taşıma sistemi nedeniyle bu aşıların uzun dönem etkileri belirsizliğini korumaktadır.

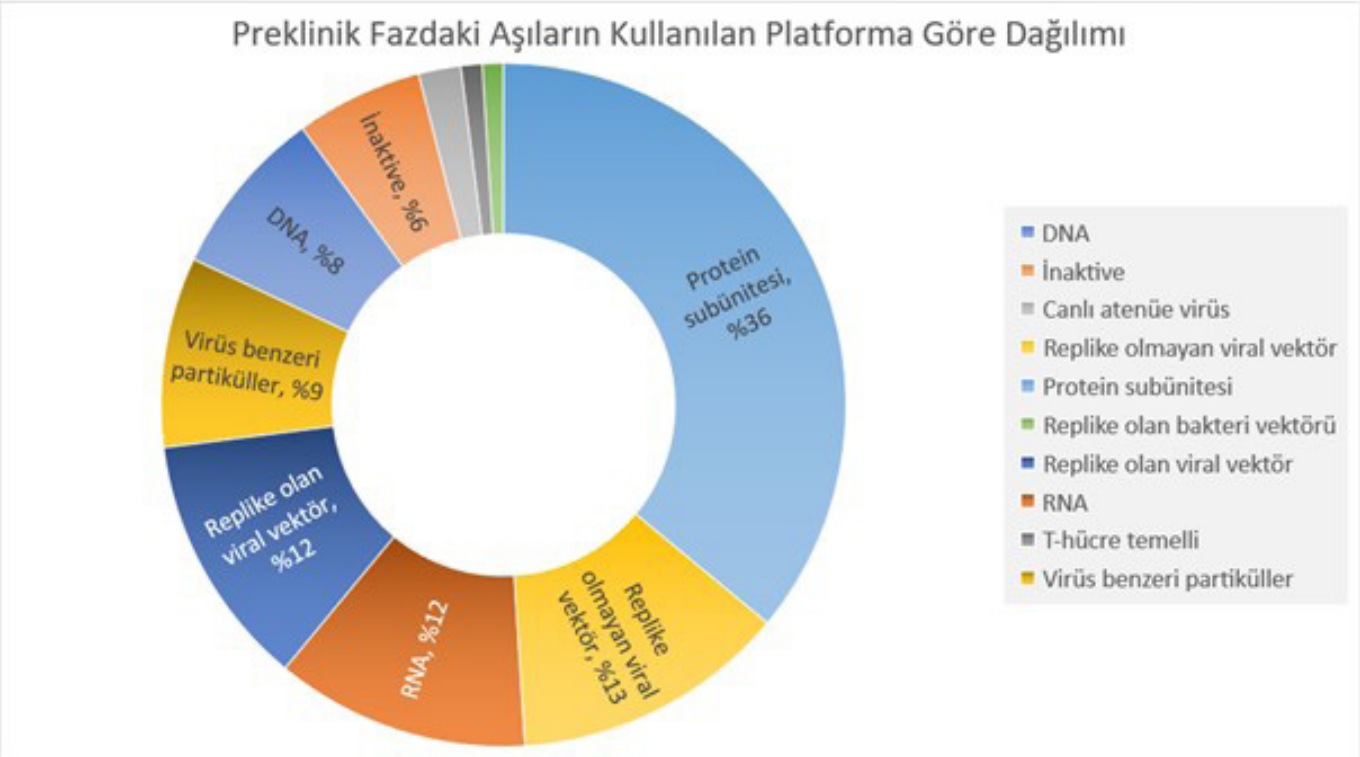
3. İnaktive edilmiş virüs içeren aşılardan da bazıları Faz 3 aşamasındadır. Bu aşıların diğer yöntemlere kıyasla daha hızlı bir üretilmesi ve ucuz olması en önemli artılarıdır ancak inaktive virüs aşılarındaki en önemli problem üretilen aşının çok fazla güvenlilik testlerinden geçmesi gerekliliğidir.

PREKLİNİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRMEDE OLAN GÜNCEL COVID-19 AŞI ARAŞTIRMALARI NELERDİR?

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan, 12 Kasım 2020 tarihli son güncellemeye göre COVID-19 aşı araştırmalarından 164 tanesi preklinik düzeyde devam ederken, 48 adet klinik faz çalışması olduğu görülmektedir. Şekil 1'de preklinik dönemdeki COVID-19 aşılarının, kullanılan platforma göre dağılımı izlenebilir.

Preklinik dönemdeki araştırmalar arasında Türkiye'den Ege Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi, Erciyes Üniversitesi, Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi/Acıbadem, Ankara Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Boğaziçi Üniversitesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve Ortadoğu Teknik Üniversitesi yer almaktadır.

Gönüllüler üzerinde devam eden toplam 48 adet klinik araştırmanın 11 tanesi faz 3 aşamasına gelmiştir. Uluslararası iki adet faz 3 araştırmasına Türkiye de dahil olmuştur. Bunlardan ilki Çin merkezli (Sinovac) bir aşı olup, ülkemizde koordinatörlüğünü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin (HÜTF) yaptığı toplam 25 merkezde, on binden fazla gönüllü üzerinde yürütülmesi planlanmıştır. İlk uygulama 16 Eylül 2020 tarihinde HÜTF'de yapılmıştır. İlgili aşının Faz-1 ve Faz-2 araştırmalarında ciddi bir advers olay



Şekil 1. COVID-19 preklinik aşı araştırmaları

raporlanmamış olup Faz-3 denemeleri devam etmektedir. Diğer Faz-3 denemeler ise Almanya kökenli (Pfizer BioNTech) bir aşı üzerinden devam etmektedir. Bunun yanı sıra, preklinik çalışmaları da ülkemizde yapılmış olan, Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (ERAGEM) Covid-19'a karşı geliştirilen inaktif bir aşının Faz-1 araştırmaları da başlamıştır.

AŞI GELİŞTİRME ÇALIŞMALARININ İLAÇ ARAŞTIRMALARINDAN FARKLARI VE COVID-19 AŞI ADAYLARINA ÖZGÜ NOKTALARI NELERDİR?

Aşılarla yapılan klinik çalışmalar genel olarak herhangi bir ilaç veya biyolojik ürün geliştirme süreçleri ile aynı temel prensipleri paylaşır. Kısmen immünojenisite değerlendirmeleri ve güvenlilik takibi açısından biyolojik ürünlerin klinik geliştirme adımlarıyla benzer seyirleri izlemekle birlikte özellikle katılımcılar ve etkililik parametreleri açısından bazı farklılıklara sahiptir. Aşı çalışmalarının en temel farkı, başta Faz 2 ve Faz 3 ilaç çalışmalarındakinin aksine tüm fazlarda katılımcıların sağlıklı gönüllülerden seçilmesidir. Ayrıca ilaç klinik çalışmalarında başta Faz 3 olmak üzere tedavi edilmesi amaçlanan endikasyona yönelik sınırları belirli kapsayıcı bir popülasyon elde edilmesi hedeflenir; mümkün olduğunca çocuklar, gebeler, çoklu komorbiditesi olan vb. özel gruplar tercih edilmez. Aşı çalışmalarında ise aşının hedef kitlesini oluşturan tüm popülasyonun mümkün olduğunca temsil edilmesine çalışılır. Diğer bir önemli fark da etkililik parametrelerindedir. Hastalığın önlenmesi kritik bir etkililik sonlanım noktası olsa da, özellikle nadir görülen durumlarda bu sonlanım noktasına ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle vücudun antikorlar ile birlikte hastalığa veya patojene immün yanıt oluşturduğunu gösteren immünojenisite değerlendirmesi önemli bir etkililik sonlanım noktasını oluşturur.

Aşı klinik çalışmaları, tümüyle ilaç klinik çalışmaları kadar olmasa da belirli gerekliliklerin karşılanmasının zorunlu olduğu ve bu nedenle geliştirme süresinin yıllarla ifade edildiği bir süreci kapsar. COVID-19 aşısı özelinde yaşanılan tehdidin global ölçekte olması, hızlı müdahale beklentisini beraberinde getirse de, etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi ve kullanıma sunulması için genel prensiplerden ödün verilmemesi oldukça kritiktir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) klinik aşı geliştirme süreçleri ile ilgili devam eden ve başlatılacak çalışmaların muhataplarına başta çalışma popülasyonu, tasarımı ve sonlanım noktaları olmak üzere belirli başlıklarda önerilerde bulunmuştur. Aşağıda önemli başlıkları ana hatlarıyla özetlenen bu önerilerin COVID-19 aşı adaylarıyla yapılacak klinik araştırmaların çerçevesini genel olarak çizen önemli bir kılavuz olduğu ifade edilebilir.

ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Preklinik veriler tamamlandığında, ilk insan çalışmaları ve erken faz çalışmalarına öncelikle, ağır COVID-19 riski düşük olan sağlıklı erişkin katılımcılar alınmalıdır, yüksek riskli bireyler dahil edilmemelidir. Sağlık çalışanları gibi SARS-CoV-2 maruziyet riskinin yüksek olduğu katılımcılar erken faz çalışmalarına alınmamalıdır.

Her bir doz düzeyi ve yaş grubu için ön klinik güvenlilik ve immünojenisite verisi toplanmalı ve değerlendirilmelidir. Biyolojik ürün onayına ilişkin gerekli standartların karşılanabilmesi için, geç dönem çalışmaları ağır COVID-19'a karşı koruyuculuğun test edildiği, yaşlı, gebe, doğurgan çağdaki kadınlar ve çocukların da temsil edildiği binlerce hastayı kapsayacak tasarımda olmalıdır.

Aşı çalışmalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü veya laboratuvar kanıtı olan katılımcıları taraması ve dışlamasına gerek yoktur. Ancak COVID-19 veya başka bir tür akut enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamalıdır.

ÇALIŞMA TASARIMI

Erken faz çalışmaları, birden fazla aşı adayının ve doz rejimlerinin arasından en iyi alternatifin seçilmesini sağlamaya yöneliktir. Bu çalışmalarda plasebo kontrolü ve körleme zorunlu değildir. Geç dönem faz çalışmaları randomize çift kör ve plasebo kontrollü olmalıdır. Randomizasyon 1:1 olmalıdır; küme randomizasyon da kabul edilebilir olmasına rağmen potansiyel yanlılıkları dikkatli bir biçimde göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmış bir COVID-19 aşısı varlığı nedeniyle plasebo grubunun kullanılması etik değilse, "non-inferiorite" testi ile söz konusu aşı, kontrol grubu olarak kullanılabilir.

Çalışma katılımcılarının COVID-19 sonuçları takibi ideal olarak en az 1-2 yıl sürecek şekilde mümkün olduğunca sürdürülmelidir; bu sayede aşıya karşı immün yanıt azaldıkça koruyuculuğun süresi değerlendirilebilir.

ETKİLİLİK

Laboratuvar verileriyle doğrulanmış COVID-19 veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu kabul edilebilir bir birincil sonlanım noktasıdır. Akut COVID-19 olguları virolojik olarak doğrulanmalıdır. Virolojik olarak doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması birincil veya ikincil sonlanım noktası olarak önerilmektedir: Ateş veya titreme, öksürük, nefes darlığı veya zorlu solunum, bitkinlik, kas veya vücut ağrısı, baş ağrısı, yeni başlangıçlı tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya akıntısı, bulantı veya kusma, ishal.

Bir COVID-19 aşısının hafif hastalığa kıyasla şiddetli hastalığı önlemede çok daha etkili olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın etkililiğe dair istatistiksel gücü daha çok ağır COVID-19 sonlanımına göre belirlenmelidir. Bununla birlikte, ağır COVID-19 birincil sonlanım noktası olarak belirlenmemişse ikincil bir sonlanım noktası olarak test edilmelidir. Semptomatik veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemişse ikincil veya keşifsel sonlanım noktası olarak belirlenmelidir. Yeterli ve iyi kontrollü bir klinik çalışma ile etkisi ortaya konduğu sürece, klinik yararı makul bir şekilde öngördüren vekil bir sonlanım noktası (örneğin immün yanıt) ile de etkililik gösterilebilir.

GÜVENLİLİK

COVID-19 aşılarına ilişkin genel güvenlilik değerlendirmesi diğer aşılardan farklı değildir:

- Her bir aşılama sonrasında en az 7 gün boyunca yeterli sayıda hastada reaktojenliği karakterize etmek için beklenen lokal ve sistemik advers olaylar

- Her bir aşılama sonrasında en az 21-28 gün boyunca tüm hastalarda beklenmeyen advers olaylar

- Tüm aşılamalar tamamlandıktan sonra en az 6 ay boyunca tüm hastalarda ciddi ve diğer hastane başvurusu gerektiren advers olaylar. Özellikle yeni adjuvanları içerenler olmak üzere bazı aşı platformları için daha uzun güvenlilik izlemi gerekebilir.

- Konsepsiyonun aşılamadan önce veya aşılamadan sonraki 30 gün içinde gerçekleştiği tüm gebelikler; gebelik kaybı, düşük ve doğumsal anomaliler gibi gebelik sonuçları açısından izlenmelidir.

Ruhsat öncesi güvenlilik veri tabanı için tipik olarak her bir doz rejimi için en az 3000 katılımcı gerekir. İstatistiksel gücü etkililik çalışmaları için yeterli olan COVID-19 aşı çalışmalarının genç erişkin ve yaşlı popülasyonlarının her biri için yeterli sayıda katılımcı içeren bir güvenlilik veri tabanı oluşturması beklenir.

COVID-19 PANDEMİSİ ÖZELİNDE DEVAM EDEN AŞI ÇALIŞMALARINDA FIRSATLAR VE RİSKLER İÇİN NE SÖYLENEBİLİR?

COVID-19 aşısı küresel olarak önemli bir konudur fakat potansiyel riskleri ve fırsatları iyi tanımlamak gerekir. Dünyada birçok ülke, çaresizce COVID-19'dan koruyan bir aşıyı beklemektedir. Aşı geliştirme ise genellikle on yıllarla ölçülen bir süreçtir. Düzenleyici kurumlar ve tıbbi kararlar, risk/fayda oranlarına, güvenlilik/etkililik hesaplamalarına dayanmaktadır. Sağlıklı insanlara uygulanan aşılarda güvenlilik birincil hedeftir. Aşı ile planlanan immün yanıt beraberinde, artmış immün yanıt, daha şiddetli enfeksiyon gelişme riski gibi güvenlilik risklerini de taşımaktadır. Aşı klinik araştırmalarına az sayıda kişiyle başlanır ve advers etkiler ile immün yanıt izlenir. Sonuçlanması, süreç gerektirir. Yeni bir virüste bu süreç, normalden daha uzun zaman alabilir.

Aşının, tasarım aşaması kadar, üretimi ve dağıtımı da zorluklar içermektedir. Aşılarda soğuk zincir gerekliliği dağıtımı zorlaştırmaktadır. Tek doz yavaş salınımlı implantlar, film bazlı aşılar ve mikroiğne tabanlı yamalar gibi yeni aşı veriliş yolu platformları ve araçlar, soğuk zincir zorunluluğunu ortadan kaldırmaya yarayan fırsatlar olarak görülebilir.

COVID ile bağışıklama konusunda, tekrar enfeksiyon riskleri de kafa karıştırmaktadır. Aşı adaylarının ne kadar süreyle olası etkisinin devam edeceği de henüz bilinmemektedir. Aday aşıların sayısı ve geliştirme süreci, görece daha hızlı olsa da ruhsat almış geniş ölçekli bir aşıya erişim 2021'den önce beklenmemektedir. COVID-19 aşı geliştirme yaklaşımları, yeni virüs hedefi, yeni aşı teknoloji platformları, yeni geliştirme paradigmaları gibi fırsatları barındırdığı gibi, olası aşılarla ilgili uzun dönemde birçok belirsizlik gibi riskleri de taşımaktadır. O nedenle her adımda dikkatli değerlendirme gerektirir.

Belki de daha birçok farklı koronavirüs; yarasalar, primatlar veya rodentlerden insanlara zıplamak için bekliyordur. Ekolojik değişiklikler ve daha önce hiç görmediğimiz fakat vücudumuzda gayet iyi yaşayabilen patojenlerle karşılaşma ihtimalimizin arttığı yönünde görüşler de bulunmaktadır. Hem bu söz konusu değişiklikler hem de virüsün geçireceği olası mutasyonlar nedeni ile aşı çalışmaları önümüzdeki süreçlerde de gündemimizde olacak gibi görünmektedir. Bu pandemi süreci uzun süredir deneme aşamasında olan aşı teknolojilerinin hızlı şekilde üretime dönüşmesine de olanak sağlamıştır.

COVID-19'un klinik seyri ve immün yanıtı ile ilgili çok sayıda bilinmeyenin olması nedeniyle bu aşıların güvenliliği ve uzun dönem etkinliklerini ancak ilerleyen zamanlarda görebileceğiz.



COVID-19 PANDEMİSİNDE KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Dr. Ecz. Nihan Burul Bozkurt
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanı

Bilindiği üzere, COVID-19 salgını Dünya Sağlık Örgütü tarafından 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırılmış, 11 Mart'ta ise "küresel salgın (pandemi)" olarak ilan edilmiştir. Tüm dünya ile birlikte ülkemizi de etkisi altına alan COVID-19 pandemisinin, ülkemizde yürütülen klinik araştırmalar üzerine etkisi olabileceği öngörülerek, salgının erken dönemlerinde çalışmalara başlanılmıştır. Gelişen süreçte klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin gerekli düzenlemeleri yapabilmek, araştırma ekiplerinin iş yükünü azaltabilmek ve gönüllülerin güvenliğini sağlayabilmek adına, Türkiye'de ilk vakanın görülmesinin hemen ardından 19 Mart 2020 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından "COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler" dokümanı yayımlanmıştır. Böylelikle salgının başında, pandeminin klinik araştırmaların yürütülmesine olan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır (1).

Bu bağlamda alınan tedbirlerden bazıları aşağıda sıralanmaktadır:

- Destekleyicilerin risk temelli bir yaklaşım ile araştırmalara ilişkin önlemleri ele alması, gerekli durumlarda gönüllü alımını durdurması, araştırmaları geçici durdurması veya sonlandırması,

- Mümkün olduğu ölçüde gönüllülerin hastane ziyaretlerinin azaltılması (telefon vizitleri veya alternatif konumlarda [gönüllünün evi vb.] ziyaretlerin planlanması vb.),

- Gönüllülerin, hastane ziyareti olmaksızın araştırma ürünlerini almasına yönelik alternatif yöntemlerin uygulanması (gönüllünün evine araştırma ürünü gönderimi, evinde araştırma ürünü uygulanması vb.),

- İzleyicilerin merkez ziyaretlerinin azaltılması ve uzaktan izleme faaliyetlerinin yapılabilmesi,

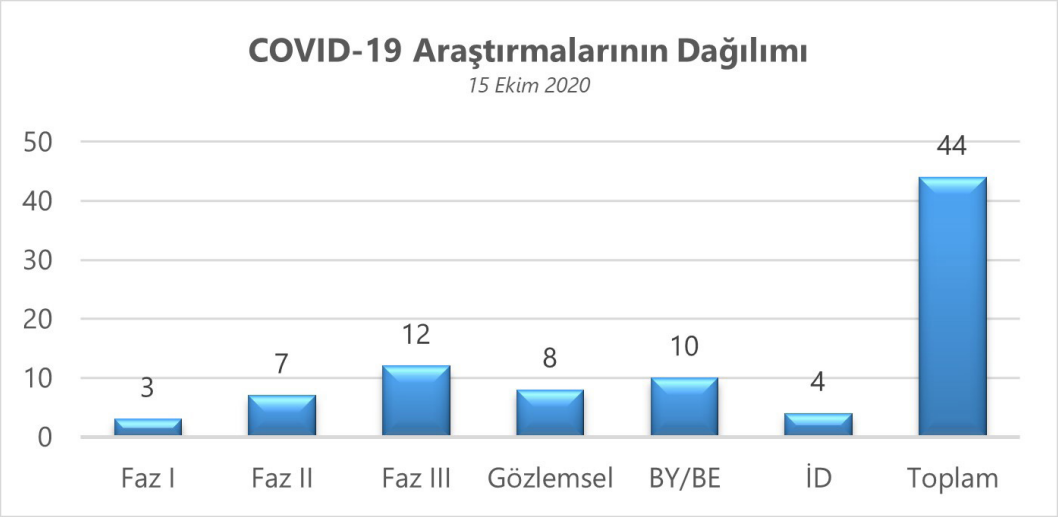
- Etik kurulların online toplantı yapabilmesi ve etik kurul kararlarının elektronik ortamda iletilmesi,

- Toplu organizasyon kapsamındaki klinik araştırma eğitimleri ve araştırmacı toplantılarının online olarak yapılabilmesi,

- Kuruma ve etik kurullara yapılacak başvurularda fiziksel evrak sunulmasının yeniden planlanması.

Alınan tedbirlerin, araştırmaların yürütülmesine etkisi ve uygulanma oranları klinik araştırma yürütücüsü konumundaki firmalardan alınan geri bildirimler ile değerlendirilmiştir. Buna göre; firmaların tamamı tedbirlerin hızla ve tam zamanında yayımlandığı görüşündedir. Yayımlanan tedbirlerin, merkez ve gönüllülerin acil ihtiyaçlarına cevap oluşturabilecek şekilde hareket planı oluşturulmasında yüzde 90 oranında "çok faydalı" yüzde 10 oranında ise "faydalı" olduğu yönünde görüş bildirilmiştir.

Pandemi süreci ile ilgili gündeme gelen konuların ve iletilen soruların açıklığa kavuşturulabilmesi için ayrıca 20 Nisan 2020 tarihinde "COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler Sıkça Sorulan Sorular" dokümanı ve 05 Mayıs 2020 tarihinde "COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Etik Kurullar Tarafından Alınacak Tedbirler Sıkça Sorulan Sorular" dokümanı yayımlanmıştır (2). Süreç içerisinde alınan geri bildirimler ve yapılan değerlendirmeler neticesinde tedbirlere ilişkin doküman 24 Temmuz 2020 tarihinde güncellenmiştir (3).



Tablo 1. COVID-19 araştırmalarının dağılımı

COVID-19 salgınının devam ettiği bu süreçte tüm dünya ile birlikte Türkiye'de de COVID-19'a karşı yeni tedavi seçenekleri ile aşı araştırmalarına öncelik verilmiştir. TİTCK tarafından COVID-19 araştırmaları için hızlı değerlendirme süreci devreye alınmıştır. Eş zamanlı olarak etik kurullara da, COVID-19 konusundaki başvuruları beş günde tamamlamaları için gerekli tedbirleri almaları yönünde bildirimde bulunulmuştur.

15 Ekim 2020 tarihi itibari ile TİTCK'ya 44 adet COVID-19 ile ilişkili araştırma başvurusu yapılmıştır. Başvuruların 3'ü faz I, 7'si faz II, 12'si faz III, 8'i gözlemsel, 10'u biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmalarına ait olup 4'ü ilaç dışı ürün/yöntem (İD) araştırmalarına aittir (Tablo 1). Bu araştırmalara ait ilk değerlendirme ortalama 6.9 günde yapılmıştır, izin verilen araştırmalara ait ortalama izin süresi ise 21.8 gündür.

COVID-19 aşı geliştirme sürecinin önemi ve hassasiyeti aşikardır. Bu nedenle aşı geliştirme çalışması yürüten firmalar ile akademik gruplara yol göstermesi açısından detaylı bir çalışma yürütülerek "Viral Aşı Adaylarının Klinik Araştırmalara Geçişi İçin Gereklilikler Tablosu" ve "Beşerî Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz" yayımlanmıştır (4,5).

Sonuç olarak, alınan tedbirler ve yapılan çalışmalar ile klinik araştırmaların pandemiden en az derecede etkilenmesi; etik kurul ve TİTCK değerlendirme süreçlerinin sekteye uğramaması hedeflenmiştir. COVID-19 araştırmaları önceliklendirilmiş ve yürütülen/yürütülecek aşı çalışmaları için gerekli yönlendirmeler yapılmıştır. Pandemi sürecinde ülkemizde klinik araştırma ekosisteminin efektif olarak devam etmesi adına çalışmalara devam edilmektedir.

Kaynaklar

1- titck.gov.tr/duyuru/3755

2- titck.gov.tr/duyuru/3801

3- titck.gov.tr/duyuru/3870

4- titck.gov.tr/duyuru/3892

5- titck.gov.tr/duyuru/3902



AŞIYA NE KADAR UZAĞIZ?

Dr. Hakan S. Orer
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı | UNESCO Uluslararası
Biyoetik Komitesi Üyesi

Bilim akademisi tarafından yayımlanan e-dergi Sarkaç'ta yer alan "Yeni Aşıdan Ne Kadar Uzaktayız?" başlıklı makaleye buradan (https://sarkac.org/2020/08/covid-19-yeni-asi-dan-ne-kadar-uzaktayiz/) erişebilirsiniz.

Pandeminin tekrar hız kazanması ve birçok ülkede kontrolden çıkması COVID-19 aşısının bir an önce piyasaya çıkması beklentilerini artırdı. Ancak, belki yine pandemi sayesinde uzun zamandır kamuoyunu meşgul eden aşılanma karşıtlığı da -en azından şimdilik- gündemden çıktı. Sosyal medya çağında, salgınla mücadelede bilimsel araştırmanın değeri ve klinik araştırmaların önemi de geniş kitlelerin tanıştığı önemli bir yenilik oldu. Pandemi nedeniyle bilimsel araştırma sayısında büyük bir patlama yaşanmaktadır. Ancak, elde edilen bir kısım şaibeli sonuçların bilimsel platformlardan önce kamuoyunda tartışılması ve otoritelerce alınan çelişkili-tartışmalı kararlar ciddi kafa karışıklığı yaratmaktatır. Bu çerçevede, toplumun bilime olan güvenini sağlamak bilim insanlarının önemli bir görevidir. Klinik-öncesi verilerin sağlamlığı yanında doğru stratejilerle klinik araştırma protokollerinin hazırlanması ve bağımsız etik kurullarca incelemesi gereklidir. Bazılarınca "infodemi" olarak da adlandırılan bilgi kirliliğine karşı bilim insanlarının elde ettikleri sonuçları önce bilimsel platformlarda tartışmaya açması sahte bilim ve fırsatçılığa karşı en önemli koruyucu mekanizmadır.

Ülkelerin birbiriyle yarıştığı bir dünyada aşının hızla piyasaya verilmesi önemli bir politik baskı aracı olmaktadır. Ağustos ayında Rusya'da henüz Faz 3 araştırması bitmemiş bir aşının kullanımına izin verilmesi, ardından Çin'de de benzer bir karar alınması, gerekli etkililik ve güvenlilik verileri toplanmadan ilaç/aşıların kullanılmasına önemli birer kötü örnek olmuştur. Halen bu şekilde koşullu izin verilmiş 6 aşı bulunmaktadır (1). ABD'de Trump yönetiminin aşının "seçimlere yetiştirilmesi" için baskı yapmasına rağmen Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'nun direnmesi, hatta güvenlilik değerlendirmeleri için iki aylık zorunlu izlem öngören bir kılavuz hazırlaması bilim adına önemli bir direniş göstergesidir (2).

Halen farklı veritabanlarında kayıtlı, faz aşamasına gelmiş, 60 civarında aşı klinik araştırması yürütülmektedir (3). "Big Pharma" olarak adlandırılan büyük uluslararası ilaç firmalarının 8 Eylül'de gönüllü sağlığı ve güvenliği için aşı araştırmalarında tamamen bilimin rehberliğinde yürüyeceklerine dair bir açıklama yapmalarına karşın yürütülmekte olan klinik araştırmalarda güvenlilikle ilgili verilerin açıklamasında ketum davranmaları eleştiri konusudur (4). Farmasötik endüstrinin etkililik ve güvenlilikten ödün vermemesi için birçok çağrı yapılmaktadır. Bunun sonucunda ürünleri Faz 3 aşamasına gelen iki önemli kuruluş, Pfizer (5) ve Moderna (6), daha önce rastlanmadık şekilde klinik araştırma protokollerinin gizli kalan kısımlarını da açıklamıştır. Yürütülmekte olan Faz 3 araştırmalardan ikisi SUSAR olarak adlandırılan "şüpheli beklenmedik ciddi advers etki" raporlanması nedeniyle kısa süreliğine durdurulmuştur (7, 8). Advers etki olarak rapor edilen transvers miyelitin daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda da rapor edilmesi (Padda vd., 2020) kaygı verici olmakla birlikte, bağımsız veri değerlendirme gruplarının önerisi ve yetkili otoritelerin onayıyla araştırmalara devam edilmesine karar verilmiştir. Aşının -bir ihtimal- yıl bitmeden FDA'dan onay alabileceği konuşulmaktadır ki, bu durum daha önce hiçbir aşı için öngörülebilmiş değildir. Aşı çalışmalarının hızlandırılması için insanda virüs-inokülasyon çalışmalarının yapılması teklif edilmiş ve İngiltere'de WHO'nun bu konuda yayımladığı kılavuz esas alınarak uygulanacak ilkeler üzerinde büyük ölçüde fikir birliğine varılmıştır (9). Aranan 90 gönüllü için halen ikibin-

den fazla başvuru alınmış durumdadır (10). Aşının ayrıca risk gruplarında, hamileler, yaşlılar ve çocuklar gibi özel popülasyonlarda da etkili ve güvenli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Tüm bunlar aşının en iyi ihtimalle 2021 yılının ilk yarısından (ilkbaharda) itibaren erişebilen ülkelerde yaygın olarak kullanılabileceğini telkin etmektedir.

Aşı keşfedilmesi ve klinik safhaların çabucak geçilmesi kadar, büyük ölçekte üretim ve geniş kitlelere (yani büyün dünyaya) ulaşım da önemli bir hedeftir. Geliştirilen DNA ve RNA temelli aşılar seri olarak nispeten büyük miktarlarda üretilebilir. Ancak, virüs çoğaltılmasına dayalı inaktive virüs aşıları için büyük ölçekli üretim daha güç olmaktadır. Bu nedenle kaynakların (gönüllüler dahil) global olarak planlanması ve hakkaniyetli ve adil politikalarla kullanılması önemlidir. Aşının sadece %75 etkili olduğu varsayılırsa, "sürü bağışıklığı" sağlamak için nüfusun yaklaşık 2/3'ünün aşılanması gereklidir. Bu sayı dünya için yıllık influenza aşısı miktarından daha fazladır. UNESCO ve WHO başta olmak üzere Birleşmiş Milletler organları bu konularda önemli açıklamalar yapmaktadır. Ancak, aşı milliyetçiliği olarak adlandırılabilecek bir sürecin de her türlü uyarıya rağmen zemin kazandığı görülmektedir. Birçok zengin ülke üretilecek aşıları daha şimdiden büyük miktarlarda sipariş etmişlerdir. Bu durum pandemi sırasında ihtiyaç duyulan diğer ilaç ve malzemeler ile grip ve pnömokok aşıları gibi risk gruplarında kullanılması önerilen aşılar için de geçerlidir. Normal koşullarda aşı ile ilgili lojistik sorunlarda kritik konu fiyat iken pandemide kritik olan erişimdir.

Aşı ve ilaçlar uzun ve tüketici bir süreç sonunda piyasaya çıkarlar. Bilimsel araştırmanın yanında idari-yönetsel süreçler de herhangi bir şaibeye mahal vermeyecek şekilde kılavuzlara uygun olarak takip edilmelidir. Biyoetik ilkelerin uygulanacak politikalarda olduğu kadar bizzat araştırmaları yöneten bilim insanlarınca da içselleştirilerek uygulanması esastır. Bu bakımdan dünya ölçüsünde maalesef iyi bir yönetişim gösterildiği söylenemez. Pandemi mücadelesinde en başarılı olan Yeni Zelanda ve Tayvan gibi ülkelerde hükümetlerin ve ilgili sağlık otoritelerinin güven artırıcı ve şeffaflığa dayalı politikalar uyguladığı unutulmamalıdır. Pandeminin dünya üzerinde ayrıştırıcı ve düşmanlaştırıcı olmaktan çok uluslararası işbirliği ve barışı güçlendirmesi dileğiyle...

Kaynaklar

1- Coronavirus Vaccine Tracker
https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html?searchResultPosition=2

2- How the F.D.A. Stood Up to the President
https://www.nytimes.com/2020/10/20/health/covid-vaccines-fda-trump.html?searchResultPosition=4

3- ClinicalTrials.gov
https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaccine&cond=Covid19&recrs=a&age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=4&phase=0&phase=1&phase=2&Search=Apply

4- Vaccine Makers Keep Safety Details Quiet, Alarming Scientists (updated Oct 16)
https://www.nytimes.com/2020/09/13/science/coronavirus-vaccine-trials.html?searchResultPosition=2

5- Pfizer clinical study protocol
https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf

6- Moderna clinical research protocol
https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf

7- AstraZeneca Pauses Vaccine Trial for Safety Review (Sept 6) resumed: Oct 23
https://www.nytimes.com/2020/09/08/health/coronavirus-astrazeneca-vaccine-safety.html,

8- Johnson & Johnson pauses its coronavirus vaccine trial because of a volunteer's 'unexplained illness.' https://www.nytimes.com/live/2020/10/12/world/coronavirus-covid#johnson-johnson-halts-coronavirus-vaccine-trial-because-of-sick-volunteer

9-Nuffield Council on Bioethics responds to announcement of UK human challenge trials
https://www.nuffieldbioethics.org/news/nuffield-council-on-bioethics-responds-to-announcement-uk-human-challenge-trials

10- Volunteers to be infected with coronavirus in world's first 'human challenge' trials (Oct. 20)
https://www.ft.com/content/6f9e6270-db88-41bc-aacb-7d384cf2f6fe

Tüm web kaynaklarına erişim 25 Ekim 2020 tarihi itibariyle güncellenmiştir.

TEMMUZ-EKİM 2020 TARİHLERİ ARASINDA ÜYELERİMİZDEN HABERLER

Prof. Dr. Beyzagül Erkayman

Doktora Tezleri

Yazar Adı	Tez Başlığı	Tez Danışmanı
Berna Kösekaya	Melatoninin Lipopolisakkarit İle İndüklenmiş Deneysel Sepsis Modelinde Sıçan Kardiyak Fonksiyonu Üzerine Etkisi	Prof. Dr. Alper B. İskit, Hacettepe Üniversitesi
Gökşen Öz	Parenteral Lipid Emülsiyonlarının Deney Fare Sepsis Modelinde Mezenterik Hipoperfüzyon, Oksidatif Stres ve Organ Hasarına Etkisi	Prof. Dr. Alper B. İskit, Hacettepe Üniversitesi
Erva Bayraktar	Electrophysiological Effects of Eslicarbazepine on Selected Nav1.6 Variants Associated with Developmental And Epileptic Encephalopathies	Prof. Dr. Mehmet Yıldırım Sara, Hacettepe Üniversitesi
İrem Karaömerlioğlu	Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü dapagliflozinin tip 2 diabetik ratlarda kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkileri	Doç.Dr. Ebru Arıoğlu İnan, Ankara Üniversitesi
Betül Rabia Erdoğan	Valsartan/sakubitril kombinasyonu LCZ696'nın diabetik kardiyak disfonksiyon üzerine olası etkilerinin beta adrenerjik yanıtverirlik üzerinden değerlendirilmesi	Doç.Dr. Ebru Arıoğlu İnan, Ankara Üniversitesi
Fatih Can Türk	TNF-Alfa ile indüklenmiş insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (HUVEC) amentoflavonun antiinflamatuar etkinliğinin araştırılması	Prof. Dr. Sibel Özyazgan, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Aydın Sinan Apaydın	Major depresif bozukluk hastalarında serum S100B ve CD163 düzeylerinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ve ssrı tedavisine bağlı olası değişimlerinin incelenmesi	Prof. Dr. Süreyya Barun, Gazi Üniversitesi
İbrahim Serkan Avşar	Preeklampsili gebelerde ve preterm doğumlarda RHOA/ROPCK gen polimorfizmlerinin araştırılması	Prof. Dr. Belgin Alaşehirli, Gaziantep Üniversitesi
Ahmet Gürkan	Diabetes mellitus tedavisinde sık kullanılan fitoterapötiklerin etkilerinin karşılaştırılması	Doç. Dr. Hasan Akkoç, Dicle Üniversitesi
Çiğdem Toprak	Tip 2 diyabet geliştirilmiş sıçanlarda 25(OH)D vitamini takviyesinin adipokinler ve ileri glikasyon son ürünleri üzerine etkisi	Prof. Dr. Başar Sırmagül, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Melike Bilir Balıkçı	Kronik hepatit B hastalarında tenofovir ve entekavir monoterapisinin etkinlik ve güvenlik karşılaştırılması	Prof. Dr. Öner Süzer, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Gülnur Aslan	Ardkoşullanma ve melatoninin serebral iskemi-reperfüzyon hasarında mitofaji aracılı etkileri	Prof. Dr. Engin Şahna, Fırat Üniversitesi
Nihan Küçük	Sıçanlarda dekstran sodyum sülfat ile oluşturulan deneysel ülseratif kolit modelinde misoprostolün koruyucu etkisi	Prof. Dr. Mehmet Melli, Ankara Üniversitesi
Ali Güneş	Deneysel alzheimer benzeri demans modelinde TRPC4/5 inhibitörü M084'ün etkilerinin araştırılması	Doç. Dr. Hasan Akkoç, Dicle Üniversitesi

Tıpta Uzmanlık Tezleri

Şeyma Öncü	Bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarına verilen eğitim sonrası digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin değerlendirilmesi	Prof. Dr. Ayşe Gelal, Dokuz Eylül Üniversitesi
Özlem Çelik Aydın	Türkiye'de hastanelerde görev yapan klinik branş hekimlerinin farmakovijilans ile ilgili bilgi düzeylerinin, tutum ve davranışlarının belirlenmesi çalışması	Prof. Dr. Hakkı Zafer Güney, Gazi Üniversitesi
Gözde Aktürk	Sıçanlarda sitalopramın indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda nikorandilin etkilerinin değerlendirilmesi	Prof. Dr. Şule Kalkan, Dokuz Eylül Üniversitesi
Neslihan Düzenli	Sıçan nöropatik ağrı modelinde siyanokobalamin ve siyanokobalamin+morfin etkilerinin trombospondin 4 doku düzeyi ile ilişkisi	Prof. Dr. Aytül Önal, Ege Üniversitesi
Hilal Erol	Maternal oseltamivir/nöraminidaz inhibitörü maruziyeti sonrası advers gebelik sonuçları ve major konjenital malformasyon riskinin değerlendirilmesi: Sistematik derleme ve meta-analiz	Prof. Dr. Tijen Kaya Temiz, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Yüksek Lisans Tezleri

Yazar Adı	**Tez Başlığı**	**Tez Danışmanı**
Merve Dilber	Bortezomib ile ellajik asit,ferulik asit ve kafeik asit kombinasyonlarının Caco-2,A549 ve 3T3 hücrelerinde sinerjistik sitotoksik etkilerinin araştırılması	Prof. Dr. Miriş Dikmen, Anadolu Üniversitesi
Büşra Çiftçi	Rimkazol ile p-kumarik asit, o-kumarik asit, kurkumin kombinasyonlarının Caco-2, A549 ve 3T3 hücrelerinde sinerjistik sitotoksik etkilerinin araştırılması	Prof. Dr. Miriş Dikmen, Anadolu Üniversitesi
Cemre Tosun	Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda metforminin vasküler reaktivite üzerindeki etkisi	Prof. Dr. Zeliha Kerry; Doç. Dr. Gönen Özşarlak Sözer, Ege Üniversitesi
Ayşe Gül Gönen	Sıçanlarda metilglioksal ile indüklenen endotel disfonksiyonuna melatonin'in etkisinin değerlendirilmesi	Prof. Dr. Arda Taşatargil, Akdeniz Üniversitesi
Zeynep Pınar Apaydın	Akut solunum yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında dinamik tiyol disülfit homeostazının araştırılması	Prof. Dr. Belgin Alaşehirli, Gaziantep Üniversitesi

Akademik Yükselmeler

Doç.Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL – Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, İSTANBUL

Görevde Yükselmeler

Doç.Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL – Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, İSTANBUL
Uzm. Dr. Elif Hilal VURAL – Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK – Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Vekili
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ – Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimi

Yeni Üyeler



Ecz. Zeliha RUMANLI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD



Dr. Seyhan POLAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji ABD



Dr. Öğr. Ü. Jale AKGÖL
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD



Araş. Gör. Dr. Yağmur OKÇAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD



Dr. Öğr. Ü. Ahmet Hüsamettin BARAN
Sinop Üniversitesi Durağan MYO
Eczane Hizmetleri



Araş. Gör. Dr. Fazilet KARAPINAR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji ABD

Yitirdiklerimiz



Çok değerli hocamız **Prof. Dr. Sezen Koşay**'ı kaybetmenin derin üzüntüsünü yaşıyoruz. Farmakoloji ailesinin başı sağolsun. Hocamız ışıklarda uyusun.

TFD'NİN SOSYAL MEDYA PAYLAŞIMLARI

https://www.instagram.com/turkfarmakolojidernegi/

