



# *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* Archives Medical Review Journal

## **Klinik Farmakoloji: Türkiye Açısından Geleceğe Yönelik Bir Perspektif** Clinical Pharmacology: A Future Perspective for Turkey

Yusuf Ergün

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

### **ABSTRACT**

Pharmacology, briefly defined as the science of medicine, is a discipline that evaluates the interaction between drugs and biological systems. While there are many sub-branches of pharmacology, clinical pharmacology, identified as the study of drugs in humans, has a distinct ground and importance within the field. In this review, the historical development, definition and content of clinical pharmacology will be defined, information on its position in the world and its status in Turkey will be appraised and suggestions regarding the development of this discipline in Turkey will be discussed.

**Key words:** Clinical pharmacology, Turkey

### **ÖZ**

Kısaca ilaç bilimi olarak tanımlanan farmakoloji ilaçların biyolojik sistemlerle etkileşimini inceleyen bir disiplindir. Farmakolojinin birçok alt dalı olmakla birlikte ilaçların insanlarda çalışılması anlamına gelen klinik farmakolojinin bu alanda ayrı bir yeri ve önemi vardır. Bu derlemede klinik farmakolojinin tarihsel gelişimi, tanımı ve kapsamı tanımlanacak, dünyadaki konumu ve Türkiye'deki durumu hakkında temel bilgiler verilecek ve ülkemizde bu disiplinin nasıl geliştirilebileceğine dair önerilerde bulunulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Klinik farmakoloji, Türkiye



## Giriş

Kısaca “ilaç bilimi” olarak tanımlanan farmakoloji ilaçların biyolojik sistemlerle etkileşimini inceleyen bir disiplindir<sup>1</sup>. Bu incelemelerin merceği altında başta *homo sapiens* olmak üzere diğer hayvanlar da bulunmakta olup şartlara göre biyoaktif moleküller, organeller, hücreler, dokular ve organlar üzerinde *in vitro* veya deney hayvanı ya da gönüllü insanlar üzerinde *in vivo* yöntemlerle araştırmalar yapılmaktadır<sup>1</sup>. Tüm bu incelemelerin nihai hedefi hastalıkların tanısı, profilaksisi, tedavisi ve diğer tıbbi amaçlar için yeni kimyasal maddelerin bulunması, bunların ilaç olarak geliştirilmesi ve yerleşmiş ilaçların tedavi prensiplerinin belirlenmesidir<sup>1</sup>. Bu hedefler çerçevesinde faaliyet gösteren farmakodinami ve farmakokinetik gibi farmakolojinin birçok alt dalı olmakla birlikte kısaca “ilaçların insanlarda çalışılması” anlamına gelen klinik farmakolojinin ayrı bir yeri ve önemi vardır<sup>2</sup>. Bu derlemede klinik farmakolojinin tarihsel gelişimi, tanımı ve kapsamı, dünyadaki konumu ve Türkiye’deki durumu hakkında temel bilgiler verilecek ve ülkemizde bu disiplinin nasıl geliştirilebileceğine dair önerilerde bulunulacaktır.

## Klinik Farmakolojinin Tarihi

Bugünkü tanımlayıcı adı bir kenara bırakılırsa, klinik farmakolojinin ilk izlerine bugün artemisinin, rezerpin ve kinin diye bilinen maddeleri içeren bitkisel ilaçların aktivitesini keşfeden Çinli, Hintli ve Perulu geleneksel hekimlerin çalışmalarında rastlanmaktadır<sup>3,4</sup>. William Withering’in yüksükotunun kalp yetmezliğinde kullanıldığını anlatan 1785’deki yayını bu disiplin açısından önemli bir kayıttır fakat dijitalerin hatasız bir şekilde klinik farmakoloji yöntemleri ile incelenmesi için 200 yıl geçmesi gerekmiştir<sup>4</sup>.

Klinik farmakoloji teriminin ilk defa kim tarafından kullanıldığı tartışmalı olsa da Anglosakson literatürüne göre bu, 1940larda, Cornell Üniversitesinde farmakoloji profesörü olan Harry Gold olmuştur<sup>3,4</sup>. Halbuki, 1914’te Hans Horst Meyer ve Rudolf Gottlieb “Farmakoloji, Klinik ve Deneysel” adlı Almanca bir kaynak kitap yazmışlardır<sup>4</sup>. Yine Bonn Üniversitesi profesörlerinden Paul Martini 1932’de “Terapötik Araştırmaların Metodolojisi” başlıklı monografını yayınlamıştır<sup>4</sup>.

Tartışmasız bir şekilde klinik farmakolojinin gelişmesi için en gayretli çabaların sarf edildiği Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde, bu alanda önemli bir gelişme 1941 yılında ilk baskısı çıkan Goodman ve Gilman’ın *Tedavinin Farmakolojik Temelleri (The Pharmacological Basis of Therapeutics)* adlı kitap olmuştur<sup>3,4</sup>. Bu zamanlarda deneysel farmakologların on parmağında on marifet olması gerekiyordu çünkü bir farmakolog kendi aletlerini inşa ve ilaçlarını izole ediyor,

ölçüm yöntemleri yaratıyor, hayvanları anestezi altına alıyor ve tamburlarını isle kaplıyormuş<sup>3</sup>. Bugüne baktığımızda da aslında klinik farmakoloğun farmakoloji, biyokimya (ilaç metabolizması açısından), matematik ve istatistik (farmakokinetik ve klinik araştırma tasarımı), deneysel tıp, güvenilirlik analizi ve farmakovijilans gibi birçok disiplinde marifetli olması gerektiği görülmektedir<sup>3</sup>.

İlaç keşfi perspektifinden bakılacak olursa ilk anlamlı atılım insülinin keşfi ile olmuştur<sup>3</sup>. Kendileri o an için bilmese de klinik farmakolog olan Banting ve Best adlı hekimler aktif maddenin izolasyonu, hayvan deneylerinin yapılması ve insana uygulanmasını içeren tüm basamakları kendileri yapmıştır ve insülin 1922'den sonra Eli Lilly firmasının gayretleri ile ticari olarak piyasaya sürülebilmıştır<sup>3</sup>.

Pearl Harbor saldırısından sonra Japonlar kininin temel kaynağı konumundaki Endonezya'yı işgal edince, malaryanın sık görüldüğü pasifik adalarında operasyonlar yapan Amerikan ordusunda kriz çıkmıştır<sup>3</sup>. Bunun üzerine James Shannon sentetik antimalaryal ilaçların bulunması ve bir laboratuvar kurulması amacıyla New York'taki Goldwater Memorial Hastanesi'nde görevlendirilmiştir<sup>3</sup>. Bu alandaki çalışmalar ilaç dispoziyonu ve metabolizması ile ilgili birçok yayının çıkmasına ve asetaminofenin keşfine de vesile olmuştur<sup>3</sup>. 1949'da Shannon Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH: the National Institutes of Health) direktörü olmuş, kimyasal farmakoloji laboratuvarı kurulmuş ve ilaç metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimleri bu laboratuvarın majör odak noktası haline gelmiştir<sup>3,4</sup>. 1953 yılında Shannon NIH'ta yeni kurulan Deneysel Tedavi Bölümü'ne Albert Sjoerdsma'yı başkan olarak atamış, bu merkez 1960ların başarılarıyla birlikte Amerika'daki nitelikli klinik farmakologların yetiştirilme üssü haline gelmiş ve buradan çıkanlar ülkede klinik farmakoloji araştırma ve eğitim merkezleri kurmaya başlamışlardır<sup>3,4</sup>.

NIH gibi merkezi bir üsten mahrum olan Avrupa'da ise ilaç firmalarıyla birlikte çalışan araştırmaya meraklı doktorların katkısıyla klinik farmakolojinin gelişmesi çok-merkezli olarak cereyan etmiştir<sup>3</sup>. Özellikle klorpromazin gibi antipsikotik ilaçlar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar üzerinde araştırmalar Fransa ve Birleşik Krallık (BK)'ta klinisyenler tarafından yürütülmüş, İsveç'te ise klinik farmakolojinin geliştirilmesi bazı seçkin farmakologların çabasıyla olmuştur<sup>3</sup>. Her ne kadar artık anlamlı yakınsama olsa da, klinik farmakolojinin BK ve ABD'de esasen dahiliye ve İskandinav ülkelerinde ise farmakoloji orijinli olmaları pratikte ve finansal desteklemede bugün de devam eden farklılıkların temelini oluşturmaktadır<sup>3</sup>.

Klinik farmakolojiyle yakından ilgili mevzuata gelince, 1937'deki 105 kişinin ölümüyle

sonuçlanan *eliksir sulfanilamid* faciasından sonra, ABD kongresi *1938 Federal Besin, İlaç ve Kozmetik Yasasını* geçirmiş ve ilaçların piyasaya arz edilmeden önce güvenliliklerinin kanıtlanmış olmasını şart koşmuştur<sup>3</sup>. Avrupa'daki *talidomid* faciasına bir reaksiyon olarak 1962'de çıkarılan *Kefauver-Harris İlaç Kontrol Yasası*, 1963'te Dunlop Komitesi'nin kurulması ve BK İlaç Yasası ABD ve BK'deki düzenlemeleri desteklemiştir<sup>3</sup>. Bu düzenlemeler çerçevesinde ilaçların etkili olduklarının gösterilmesinin bir şart haline gelmiş olması klinik farmakolojinin ve daha fazla olmak üzere ilaç endüstrisinin gelişmesinde çok etkili olmuştur<sup>3</sup>.

Yeni ve önemli birçok ilacın çıkmaya başladığı 1950 ve 1960'lar, daha sistematik ve kapsamlı ilaç araştırmalarının insanlarda yapılması gerektiğinin de fark edilmeye başlandığı yıllar olmuştur<sup>3</sup>. Bu dönem boyunca BK, ABD ve İsveç'te birçok bölümün açılmasına başlanmış ve NIH, Medikal Araştırma Konseyi (MRC: Medical Research Council) ve büyük ilaç firmaları mali destek vermişlerdir<sup>3</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik farmakolojinin gelişimi ile ilgili ilki 1969'da olmak üzere birçok toplantı düzenlemiş ve raporlar hazırlamıştır<sup>5</sup>. Bu raporlardan ilk hazırlananda klinik farmakolojinin o zamanki beklenen fonksiyonları tanımlanmıştır (Tablo 1)<sup>6</sup>. Bu fonksiyonlar sayesinde sonuçta ilaçların kar-zarar oranlarının artacağı ifade edilmiştir<sup>5</sup>. Ayrıca, *British Journal of Clinical Pharmacology* gibi yeni dergiler kurulmuş, yeni dernekler ya da var olan dernekler içerisinde klinik farmakoloji birimleri oluşturulmuştur<sup>3</sup>. Klinik farmakologlar bu kaynaklardan dünyaya yayılmış, klinik farmakoloji stajları lisans öğrencilerin eğitim programlarına eklenmiş ve çeşitli merkezler mezuniyet sonrası eğitim programları ve atölye çalışmaları organize etmişlerdir<sup>3</sup>.

Klinik farmakologlar hem lokal hem de ulusal farmakovijilans sistemlerinin kurulmasında ve yürütülmesinde hem de advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması ve analiz edilmesinde önemli rol almışlardır<sup>3</sup>. Yakın zamanlarda kurulmaya başlanan hastane formüller komitelerinde, eğer varsa, bir klinik farmakolog dahil edilmiştir<sup>3</sup>. Birçok klinik farmakolog genellikle kardiyovasküler meyilli olmak üzere dahiliye içerisinde ve ayrıca psikofarmakoloji ile ilgili ön-cephe klinik servisler açmışlardır<sup>3</sup>. Kendilerine ait bir servis açmadıklarında ise ilaçlarla ilgili problemleri çözmek üzere hastane konsültasyon servislerini yapılandırmışlardır<sup>3</sup>. Tüm bu gelişmeler araştırma ve klinik servislerin bütçeleri hızlı bir şekilde artarken meydana gelmiştir ancak 1990larla birlikte üniversite ve hastane bütçelerinde ortaya çıkan kıtlıkla birlikte bu servislerin birçoğu harap olmaya başlamıştır<sup>3</sup>.

Birçok disiplin ilaçların insandaki etkililiğinin ve güvenliliğinin anlaşılmasına katkı yapmaktadır. Yıllar içerisinde artan ilaç miktarına paralel olarak bu disiplinlerin de sayısı ve önemi artmıştır<sup>3</sup>.

Hem temel hem de klinik farmakologlar ve klinisyenler terapötik etkililikte ve de yan etkilerin ortaya çıkmasında hastalar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmeye başlamışlar ve bu bireyler arası farklılığın açıklanmasında ilaç metabolizmasının önemini farkına varmışlardır<sup>3,7</sup>. İlaç etkisinde dozdan ziyade kandaki ilaç konsantrasyonunun belirleyici olması ve hastalar arasındaki varyasyonun kandaki ilaç konsantrasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı konsepti klinik farmakoloji için enstrümental bir durum yaratmıştır<sup>7</sup>. Aslında, bu konu geliştikçe temel çalışmaların birçoğu biyokimya ve moleküler biyoloji laboratuvarlarında yapılmıştır<sup>3</sup>.

**Tablo 1. Klinik farmakolojinin fonksiyonları (DSÖ 1969 toplantı raporu).**

Daha güvenli ve etkili ilaç kullanımını destekleyerek hasta bakımını geliştirmek
Araştırma yoluyla bilgiyi arttırmak
Eğitim yoluyla bilgiyi aktarmak
Servisler açmak
İlaç bilgisi
İlaç analizleri
İlaç suiistimali takibi
Klinik ilaç araştırmalarının deneysel dizaynından danışmanlık

İlaç metabolizması ile ilgili iki öncü Londra'daki St Mary's Hastanesi'deki Tecwyn (RT) Williams ve NIH'teki Bernard Brodie olmuştur<sup>3</sup>. İlkini ilgisiz ilaç metabolizmasının biyokimyası üzerine olurken ikincisinin ise metabolizmanın ilaç etkisi ve toksisitesi üzerine etkisi hakkında olmuştur<sup>3</sup>. Brodie'nin NIH'teki laboratuvarı dünyanın ilaç metabolizma araştırma merkezi haline gelmiştir<sup>3</sup>. Buradaki bilim adamları ilk defa ilaç metabolizmasının inhibisyonu ve indüksiyonunu, sorumlu enzimlerin saflaştırılmasını ve metabolitlerin toksisitedeki önemini göstermişlerdir<sup>3,7</sup>. Çığır açan bir gelişme 1962 yılında sitokrom P450 enzimi ve onun izoformlarının varlığının keşfi olmuştur<sup>3</sup>. Bin dokuz yüz seksenlerle birlikte ise ilaçların kiralitesinin de gerek etkide gerekse dispoziyonda önemli olduğu fark edilmiş ve başta varfarin olmak üzere R ve S enantiomerlerin kişiler arası farklılıklardan sorumlu olduğu keşfedilmiştir<sup>7</sup>. Benzer olarak karaciğere ek olarak presistemik eliminasyona bağırsak duvarının da katkıda bulunduğu ve absorpsiyonda aktif transportunda rol alabileceği görülmüştür<sup>7</sup>.

Kurucusu Kanadalı Werner Kalow olan farmakogenetik disiplini vasıtasıyla ilaç metabolizmasından sorumlu bazı enzimlerdeki genetik poliformizme bağlı olarak ortaya çıkan yavaş ve hızlı metabolizör bireylerin varlığı saptanmış ve kan basıncının kontrolü için neden

antihipertansif ilaç dozları arasında çok geniş bir aralık olduğu böylece anlaşılmıştır<sup>3</sup>. Başta İsveç'teki Sjöqvist'in ekibinin gösterdiği özellikle terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) odaklı majör çabalara rağmen, bu bulguların klinik pratiğe adapte edilmesi çok yavaş olmuştur<sup>3</sup>. Öte yandan, ilaç endüstrisinde geliştirilmekte olan bir ilacın metabolizma yollarının ve enzim poliformizminin etkilerinin değerlendirilmesi rutin bir iş haline gelmiştir<sup>3</sup>. Muhtemelen klinik uygulamanın istikameti ilaç metabolizmasında en sık rastlanan polimorfizmler için tanısal çiplerin sunulmasına yönelecektir<sup>3</sup>.

Farmakokinetik terimi Dost tarafından 1953'te yayımlanan bir makaleye dayandırılrsa da, redistribüsyon ve farmakokinetik modeller tabirleri sırasıyla 1847 ve 1937'lere kadar uzanmaktadır<sup>3</sup>. O günlerden günümüze kadar absorpsiyon kinetiği, doza-bağımlı kinetik, farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) analizleri, klirens konsepti, kiralitenin önemi, taşıyıcı proteinler, kan-beyin bariyeri, karaciğer pompaları ve popülasyon FK/FD analizleri gibi konular üzerindeki gelişmeler ve çalışmalar birbirini izlemiştir<sup>3</sup>.

Her ne kadar sözde klinik araştırmalar insanlık tarihi kadar eski olsa da, kontrollü klinik araştırmaların en primitif örneğini 1747'de skorbut üzerine yaptığı mini kontrollü klinik araştırma ile Lind sergilemiştir<sup>3</sup>. Fakat gerçek paye tüberküloz tedavisi ile ilgili olarak 1947'de MRC'de yürüttüğü klinik araştırma ile Austin Bradford Hill'e verilmelidir ki kendisi klinik farmakolojinin kurucularından biridir<sup>3</sup>. Günümüze değin randomize kontrollü klinik araştırmaların sayısı çığ gibi artmış ve bunlar yeni ilaç geliştirmenin ve kanıta-dayalı tıbbın temelini oluşturmuştur<sup>3</sup>. Aslında ilaç sektörünün yeni ilaçlar bulması ile akademik klinik farmakolojinin gelişmesi birbirlerinin ayrılmaz birer parçası olmuştur<sup>3</sup>. Başlangıçta boyarmadde üreticilerinden türeyen Alman ilaç firmaları başı çekerken, 2'inci Dünya Savaşı sonrasında ABD, BK ve İsveç büyük yeniliklere imza atmışlardır<sup>3</sup>. Bu kervana daha sonra ilaç toptancılarından filizlenen Japon firmaları katılmıştır<sup>3</sup>. Düzenleme makamları etkililik ve güvenlilik ile ilgili detaylı protokol ve dokümantasyon istemeye başlayınca ilaç firmaları klinik farmakoloji, klinik araştırma dizaynı, istatistiksel analiz ve mevzuat üzerinde uzman ve ayrıca evrak işleri, klinik araştırma tedarikleri ve araştırma yerlerinin kalitesi gibi konuları takip edecek operasyonel personeli ekiplerine dahil etmeye başlamışlardır<sup>3</sup>. Bu gelişmelere paralel olarak akademik klinik farmakologların ilaç keşfine katkısı azalırken ilaç sektöründekilerin ise artmıştır<sup>3</sup>. Yıllar içerisinde klinik araştırmaların maliyetleri çok arttığından firmalar bu çalışmalarını maliyet daha düşük olduğu doğu Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da yapmaya başlamışlardır<sup>3</sup>. Aksine, ilaç keşfiyle ilgili temel araştırmalar ise ABD'ye kaymış ve buradaki geniş pazar ve NIH'in anormal yatırımları bu ters yönlü hareketi desteklemiştir<sup>3</sup>.

**Tablo 2. Klinik farmakolojinin uğraşı alanları**

<b>Araştırma</b>
Farmakokinetik, farmakodinamik, farmakogenetik
Klinik ilaç analizleri ve faz I-III ilaç araştırmaları
Terapötik ilaç düzeyi izleme
Farmakovijilans
İlaçtan faydalanma çalışmaları
Farmakoepidemioloji
Farmakoekonomi
Etik kurullar
<b>Eğitim</b>
Mezuniyet öncesi
Mezuniyet sonrası
<b>Hasta bakımı</b>
İlaç ve tedavi komiteleri
Kritik ilaç analizi
İlaç kullanım çalışmaları ve farmakoepidemiolojik servisler
İlaç bilgi servisleri
Farmakovijilans servisleri
Terapötik ilaç düzeyi izlemi ve farmakogenetik servisleri
Toksikoloji servisleri
Direkt hasta servisleri (Tedavi başarısızlığı, AİR, ilaç etkileşimleri, polifarmasi)
Elektronik farmakoloji servisleri
Gebelikte ve emzirmede farmakoterapi
<b>İlaç endüstrisi</b>
Klinik öncesi geliştirme
Faz I, II, III, IV ilaç araştırmaları
Farmakogenetik
Farmakoepidemioloji
Farmakovijilans
Farmakoekonomi
<b>Devlet</b>
Düzenleme makamları
Danışma komiteleri

Tarihçeye dernekleşme açısından bakılınca, 1965 yılında IUPS (Uluslararası Fizyolojik Bilimler

Birliği) kararıyla IUPHAR (Uluslararası Farmakoloji Birliği) ayrı bir birlik olarak kurulmuştur<sup>5</sup>. Daha sonra, 1975'te Helsinki'de, IUPHAR ayrı olarak Klinik Farmakoloji alt-bölümü kurulmasına karar vermiştir<sup>5</sup>. Bu alt-bölümün faaliyetlerinin artmasına paralel olarak klinik farmakoloji ayrı bir bölüm haline 1996'da gelmiştir<sup>5,8</sup>. 2003 yılında ise IUPHAR isminin "Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği" şeklinde genişletilmesi önerilmiş ve bu da 2006'da Pekin'de onaylanmıştır<sup>5</sup>. Avrupa'da ise EACPT (Avrupa Klinik Farmakoloji ve Terapötikler Birliği) benzer hedefler için 1993'te Verona'da kurulmuş ve kurulduğu günden bu yana sağlık sisteminde ilaçların rasyonel kullanımını geliştirmek için meslektaşlarına yardım etmeyi temel politikası haline getirmiştir<sup>5,8</sup>. Önemli bir nokta, klinik farmakolojinin Avrupa Medikal Uzmanlar Derneği tarafından 2015 yılında bir uzmanlık olarak kabul edilmesidir<sup>8</sup>.

### **Klinik Farmakolojinin Tanımı ve Kapsamı**

DSÖ, 1988'de, klinik farmakolojiyi "farmakolojik ve klinik deneyimi klinik ilaç kullanımında etkililik ve güvenliliği arttırmak için kombine etmeye çalışan bir medikal disiplin" olarak tanımlamıştır<sup>8</sup>. Alternatif olarak klinik farmakoloji kısaca "insan ile ilaçlar arasındaki ilişkiyi tüm yönleriyle inceleyen bir bilimsel disiplin" olarak tanımlanabilir<sup>2,4</sup>. Klinik farmakolog terimi ise, profesyonel anlamda, klinik farmakoloji uzmanlığı olan hekimler için kullanılmaktadır ve bunlar klinik araştırma teorisi, ilaç değerlendirmeleri, farmakoepidemioloji, farmakoekonomi, farmakogenetik, farmakovijilans ve klinik ilaç toksisitesi gibi konularda mezuniyet sonrası uzun eğitimler almışlardır<sup>4,5</sup>. Klinik farmakolojinin kapsamı kabaca ikiye ayrılabilir: i) Deney hayvanlarında etraflıca incelenmiş kimyasal maddelerin, sağlıklı ve hasta gönüllülerde belli kurallara göre denemesi, değerlendirilmesi, uygun bulunanların ilaç olarak ruhsatlandırılması ve pazarlandıktan sonra takip edilmesi, ii) ilaçların tedavi prensiplerinin incelenmesi<sup>2</sup>. Bunlarla bağlantılı olarak klinik farmakolojinin rol aldığı alanlar beş başlık halinde sınıflandırılabilir: i) Araştırma, ii) eğitim, iii) hasta bakımı, iv) ilaç endüstrisi, v) devlet (Tablo 2)<sup>4,5,9</sup>.

### **Araştırma**

Araştırma başlığı altında gönüllü insanlarda yapılan farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik çalışmalar bulunmakta olup bu araştırmalarda ilacın organizmaya ve organizmanın ilaca etkilerinin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmaktadır<sup>4</sup>. Bu araştırmalar, metabolizma ve itrah yollarının tanımlanması bir kenara bırakılırsa, ilaca cevapta birey-içi ve bireylerarası farklılıklardan sorumlu olan ilaç hedefleri, ilaç taşıyıcıları ve metabolizmayla ilgili enzimlerdeki genetik olarak aktarılan ayrılıklara odaklanmaktadır<sup>4</sup>. Ek olarak, ilaca cevabın



tahmin edilmesinde ve ilaç tedavisinin sonuçlarında etkili olan genetik ve genetik olmayan faktörlerin ayırt edilmesinde genotipleme ve fenotipleme testlerinin dizayn edilmesi diğer bir amaç olmalıdır<sup>4</sup>. Farmakokinetik araştırmalarda iki temel yaklaşım bulunmaktadır: i) Birkaç gönüllüde belirli bir zaman diliminde birkaç ilaç ölçümü yapılan yaklaşım, ii) geniş bir popülasyondaki her bir gönüllüden nadir ilaç ölçümüne dayalı yaklaşım (popülasyon farmakokinetiği)<sup>4</sup>. Her ikisi de bozulmuş ya da artmış eliminasyon kapasitesine sahip alt popülasyonların tespit edilmesinde işe yararken, popülasyon farmakokinetiği ayrıca farmakokinetik-farmakodinamik analizlerde de uygulanabilir<sup>4</sup>.

Klinik ilaç analizleri ve faz I-III ilaç araştırmalarına gelince, sağlam gönüllülerde yapılan faz I alışmalar sıklıkla ilaç endüstrisinde ya da özel klinik araştırma servislerinde çalışan klinik farmakologlar tarafından üstlenilmektedir<sup>4</sup>. Faz II alışmalar da, klinik farmakologların aldıkları eğitim dikkate alınırsa, bunlar tarafından yürütülebilir<sup>4</sup>. Klinik farmakologların öncülük ettiği randomize kontrollü araştırmalar (RKA) bir ilacın etkinliğinin ortaya konulmasında altın standart olup faz III alışmalar artık sadece klinik farmakologların yetki alanlarında olmayıp her türlü uzmanlık alanından hekimler burada rol alabilmektedir<sup>4</sup>. Ayrıca klinik ilaç araştırmalarının mevzuat (kanunlar, iyi klinik uygulamaları (IKU) kılavuzu, helsinki deklarasyonu), etik kurullar, düzenleme makamları, sözleşmeli araştırma kuruluşları, bağımsız veri izleme komiteleri ve sponsor ilaç firmaları ile birlikte çok yönlü bir alan olduğunu belirtmekte fayda vardır.

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) klinik farmakolojinin önemli katkılar sağladığı bir bilimsel tıbbi teknolojidir<sup>4,5</sup>. TİDİ araştırmaları yaşlılar, çocuklar ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan riskli hastalarda daha güvenli ilaç kullanımı açısından önemlidir<sup>4</sup>. Ayrıca bu araştırmalar ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit etmek ve yönetmek ve genetik polimorfizmin ilaç eliminasyon yollarındaki etkilerini anlamaya da yardımcı olmuştur<sup>4</sup>. Klinik farmakologlar uygulamaları gerekirse de laboratuvar metotlarının prensiplerini anlamak durumundadırlar.<sup>4</sup> TİDİ ile ilgili araştırmalarda klinik farmakoloğun ana sorumluluğu klinikle alakalı bir problemi formüle etmek, bu problemi anlamak için çalışma dizaynı yapmak, gönüllülerden medikal olarak sorumlu olmak ve sonuçları klinik pratiğe uyarlamaktır<sup>4</sup>.

Piyasaya yeni arz edilen bir ilaç 3000-5000 arası hastada denendiğinden en çok rastlanan advers ilaç reaksiyonları (AİR) saptanmış olur. Ancak, ciddi ve nadir görülen AİR henüz saptanmamış olabileceğinden pazarlama sonrası AİR spontan bildirimleri yapılması ve izlenmesi gerekmektedir<sup>4,5</sup>. AİR araştırmalarındaki veri madenciliği bilgisayar metotlarının, rutin algoritmaların ve araçların ilaç alımı ile AİR arasındaki ilişkiyi göstermek için

geliştirilmesini, test edilmesini ve uygulamaya sokulmasını içerir<sup>4</sup>.

İlaçların reçetelenmesi, dağıtılması ve tüketilmesi süreçlerinin anlaşılması ve değerlendirilmesi için tanımlayıcı ve analitik metotların eklektik bir koleksiyonu olarak tanımlanan ilaçtan faydalanma çalışmalarında, klinik farmakologlar aktif bir role sahiptir<sup>4</sup>. Bu alan ayrıca bu süreçlerin kalitesini arttırmak için müdahalelerin test edilmesiyle de ilgilidir<sup>4</sup>.

Bazen bir RKA etik (fetüste zararlı etkilerin saptanması gibi) ya da mümkün (hipotez test etmek ya da sinyal üretmek için çok fazla hasta gerekebilir) olmayabilir; klinik farmakologların öncülük ettiği ve hem klinik farmakoloji hem de epidemiyoloji metotların birleştirildiği farmakoepidemiyoloji çalışmaları devreye girebilir<sup>4</sup>. Farmakoepidemiyoloji geniş popülasyonlarda ilaç yararları ve etkilerinin çalışılması olarak tanımlanabilir<sup>4</sup>. Araştırmanın amacı kohort ya da olgu kontrol çalışmaları ile bir sinyali tespit etmek, bir ADR'nin riskini saptamak veya bir hipotezi test etmek olabilir<sup>4</sup>. Çalışmanın sonuçları sağlık organizatörlerine ya da bireylere tavsiyelerde bulunmak ya da ilaçların optimal kullanılması için bir politika formüle etmeye yarayabilir<sup>4</sup>. Bu disiplinin gelişmesinin devamı için farmakoepidemiyolojinin bir kısmının klinik farmakolojiye sıkı sıkıya bağlı olması önemlidir<sup>4</sup>.

Farmakoekonomi farmasötik ürünlerin, servislerin ve programların ve diğer sağlık hizmetlerinin klinik, ekonomik ve insancıl yönlerini değerlendiren bir bilimsel disiplindir<sup>4</sup>. Amaç, sağlık kaynaklarının ödenekleri ve optimal sonuçlar için sağlık karar vericilere, üreticilere ve hastalara değerli bilgiler üretmektir<sup>4</sup>. Klinik farmakologlar medikal önemi olan araştırma sorularını formüle eden ve medikal olarak bağlantılı sonuçları tasarlayan aktörler olarak bu alanda önemli bir yere sahiptir<sup>4</sup>. Ayrıca klinik araştırma verilerinin uygunluğu ve kalitesini incelemek ve bir tedavinin hâlihazırda bulunan başka bir tedaviye göre klinik bir üstünlüğünün bulunup bulunmadığını değerlendirmek ve maliyet-yararlılık noktasında nesnel bir sonuca varmak üstlendikleri diğer rollerdir<sup>4</sup>.

## Eğitim

Öncelikle vurgulamak gerekir ki, klinik farmakologlar akılcı ilaç kullanımı (AİK) eğitimlerini her düzeyde vermelidirler<sup>5</sup>. Bununla yakından ilintili olarak, reçete yazmak faydaları yanında anlamlı riskleri de olan ve ustalık gerektiren bir görevdir<sup>4</sup>. Birçok çalışma ciddi ilaç tedavisi vukuatlarında reçete yazanların ilaçlar hakkındaki eğitimlerinin ve farkındalıklarının yetersiz olduğunu göstermiştir<sup>4</sup>. Yeni mezunlar reçete yazmayı profesyonel hayatlarının en zorlu ve en hazırlıksız oldukları aktivite olarak belirtmektedirler<sup>4</sup>. Açıkça ki tüm tıp mezunları klinik farmakoloji disiplininin zeminini oluşturduğu pratik reçete yazma prensiplerine hâkim olmak

zorundadır<sup>4</sup>. Bunu sağlamak için mezuniyet öncesi ve sonrası eğitimlerin klinik farmakologlar tarafından verilmesi önemlidir<sup>9</sup>.

Birçok tıp fakültesi temel ve klinik farmakoloji eğitimlerinden ilkinin 2inci ve 3üncü sınıflarda verirken ikincisini 4-6ıncı yıllar arasında bir yerde vermektedir<sup>4</sup>. Benzer olarak bu makalenin yazarının görevli olduğu tıp fakültesinde temel farmakoloji, 1inci basamak ihtiyaçları da dikkate alınarak, 2inci ve 3üncü sınıflarda teorik ders olarak klinik farmakoloji ise 5inci sınıfta, AİK prensipleri merkez alınarak, 1 haftalık staj şeklinde teorik ve pratik olarak verilmektedir. Mezuniyet öncesi eğitimde klinik farmakolojinin liderliğinde temel ilaç listeleri hazırlanmalı, probleme-dayalı başta olmak üzere çeşitli eğitim stilleri ve elektronik eğitim prosedürleri geliştirilmeli, valide değerlendirme sistemleri oluşturulmalı ve dış kalite kontrolleri ile eğitimlerin kalite kontrolleri sağlanmalıdır<sup>4</sup>.

Klinik farmakoloji ve reçeteleme eğitimine mezuniyet sonrasında da yeni ilaçların sürekli ortaya çıkması ve bilgilerin yenilenmesi nedeniyle devam edilmelidir<sup>4</sup>. Bu noktada ortaya çıkan zaman problemi esnek internet tabanlı öğrenme yöntemleri ile üstesinden gelinebilecek bir durumdur<sup>4</sup>. İlaç firmalarının aksine promosyonel olmayan eğitim etkinliklerinin klinik farmakologlarca diğer aktörlerle birlikte düzenlenmesi önemlidir<sup>4</sup>. Eğitim özellikle tecrübesiz hekimlerin etkili ve güvenli ilaç yazabilme yeteneği kazanmaları noktasında öne çıkmaktadır<sup>4</sup>.

Klinik farmakologların eğitimi ise başlı başına bir konudur ve aşağıda bundan bahsedilmiştir. İlaç firmaları klinik farmakologların eğitimine özellikle klinik araştırmalar noktasında yardımcı bulunan en ön sıradaki kuruluşlardır<sup>4</sup>. Ancak bu firmalarda uzun soluklu bir kariyer yapılabilmesi için bir takım beceriler daha gerekmektedir ki bunlar için de özel eğitimler kaçınılmazdır<sup>4</sup>.

### **Hasta bakımı**

Klinik farmakolojinin ana konularından biri olan ilaçların tedavi prensiplerinin incelenmesi, hasta bakımı ile ilişkili olan ve uygulama alanı ülkeden ülkeye değişebilen bir alandır. Bu faaliyetlerin tam ortasında AİK prensipleri bulunmaktadır. Klinik farmakologlara, odalarında ilaç değerlendirmesi ve AİK olduğundan, hasta bakımında ihtiyaç vardır ve bu bağlamda aşağıdaki alanlarda rol almaları yerinde olur.

İlaç ve tedavi komiteleri (İTK) AİK prensiplerine temel oluşturması nedeniyle klinik farmakologların içerisinde yer alması gereken kuruluşlardır<sup>4,5</sup>. İTK üyelerinin eğitilmesi ve kanıta-dayalı tavsiyelerin verilmesi klinik farmakologların sorumluluğunda olmalıdır<sup>4</sup>. Bu

komitelerin lokal tipinde klinik farmakologlar hastane formüllerlerinin hazırlanması vb. konularda aktivite gösterebilirler<sup>9</sup>. Ayrıca ulusal düzeyde sağlık teknolojisi ekspertizinde, terapötik rehberlerin hazırlanmasında, ulusal farmakopenin oluşturulmasında ve düzenleme makamlarında çeşitli görevlerde bulunabilirler<sup>9</sup>.

Kritik ilaç analizi özellikle yeni ve pahalı ilaçlar sunulduğunda önem kazanan, klinik konsültasyonlar ile ilaç bilgileri hakkında verilen hükümler noktasında merkezi bir rolü bulunan, AİK'nin mihenk taşı olan ve hasta bakımında temel olan bir uygulama alanıdır<sup>4</sup>. İlaç kullanım çalışmaları ve farmakoepidemiolojik servisler İTK fonksiyonları ile yakından ilişkili ve içinde klinik, farmakoepidemioloji ve klinik farmakoloji uzmanlarının bulunduğu, yeni ilaçların sistematik olarak tanıtılması ve izlenmesi süreçlerini ve sağlık organizasyonlarını gelecekteki ilaç tercihlerini belirlemede rolü olan yapılardır<sup>4</sup>. İlaç bilgi servisleri primer olarak hastalardaki ilaç problemlerini değerlendiren ve çözümleyen yapılar olarak görülmelidir<sup>4,5</sup>. Her ne kadar işin tanımlayıcı kısmını bir eczacı yapabilse de, servisin problem odaklı hükmünün gerekli eğitimi almış bir klinik farmakolog tarafından sunulması en iyisidir<sup>4</sup>.

Farmakovijilans servisleri sağlık meslek mensuplarından gelen AİR'nin koordine edildiği bölgesel ya da ulusal merkezler olabilirler<sup>4</sup>. Bu raporlar sistematik bir şekilde değerlendirilmeli ve sağlık meslek mensuplarına geribildirimler yapılmalıdır<sup>4</sup>. Klinik farmakologlar lokal ya da merkezi birimlerde rol alarak İsveç Uppsala'daki DSÖ AİR izleme merkezine verimli ve sağlıklı bilgi akışını temin etmede katkı sağlayabilirler<sup>4</sup>.

*Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) ve farmakogenetik servisleri* ideal olarak klinik farmakoloji bölümleri tarafından sağlanmalıdır<sup>4,5</sup>. İlaç kan düzeyi ölçümleri herhangi bir laboratuvar da yapılabilir ancak gerçek TİDİ servisi tanının, ilaç etkileşimlerinin, böbrek fonksiyonunun ve farmakogenetiğin hesaba katılarak verilerin klinik açıdan yorumlanmasını da içerir<sup>4</sup>. Özellikle yaşlı hastalarda böbrek fonksiyon kaybı hesaba katılarak yapılan doz ayarlamaları önemlidir ve kişisel tedavi son yıllarda, başta kanser tedavisi olmak üzere, büyümektedir<sup>4</sup>.

*Toksikoloji servisleri* ulusal düzeyde ya da hastanede genellikle klinik farmakolog olarak akreditasyonu bulunan klinik toksikologların görev aldığı ve ilaç zehirlenmelerinin araştırıldığı, tanı ve tedavisinin sağlandığı yapılardır<sup>4,9,10</sup>. İngiltere'de klinik farmakoloji müfredatında opsiyonel olarak 1 yıllık bir klinik toksikoloji modülü konmuş ve asistanların gerek ulusal zehir merkezi veya diğer merkezlerde gerekse kendi hastanelerinde hastaların tedavisine katılmaları sağlanarak deneyim kazanmaları hedeflenmiştir<sup>10</sup>. Her ne kadar antidotlarla tedavi kısıtlı da olsa, sorumlu ilacın doğru bir şekilde tespit edilmesi, takip ve gelecekte olabilecek

zehirlenmeleri ya da suiistimalleri önlemek için, önemlidir<sup>4</sup>. Öte yandan birçok hastane klinik toksikolog uzmanlarını istihdam etmek yerine bu işlere birçok disiplinden klinisyenin dahil olmasını tercih etmektedir<sup>10</sup>. Her ne kadar birçok vakada spesifik olarak klinik toksikoloji eğitimi olmayan klinisyen hekimler yeterli olsa da, hastaların maruz kaldıkları binlerce madde, bunların klinik sonuçları ve uygun tedavileri hakkında ihtiyaç duyulan bilgilere erişilmesi noktasında zehir merkezlerinin katkısı çok önemlidir<sup>10</sup>. Bazı ülkelerde atletlerin anabolik steroidler gibi doping maddelerini suiistimal etmelerinin önlenmesi için kurulan sistemlere klinik farmakologlar dahil olmaktadır<sup>4</sup>.

*Direkt hasta servisleri* klinik farmakologların hastalara değişik şekillerde bakım sağladıkları birimlerdir<sup>4</sup>. Bazı ülkelerde, klinik farmakologlar spesifik bir problemi olan hastaların (örneğin yoğun bakım), hipertansiyon, inme ve epilepsi gibi belirli bir hastalığı olanların ve pediatri ve geriatri gibi özel alanlardakilerin bakımlarında doğrudan bir sorumluluk alabilmektedirler<sup>4,9</sup>. Diğer bazı ülkelerde ise klinik farmakologlardan terapötik başarısızlık, AİR, ilaç etkileşimleri ve uygunsuz polifarmasi gibi klinik ilaç problemlerini değerlendirme becerilerinden dolayı yararlanılmaktadır<sup>4</sup>. *Elektronik farmakoloji servisleri* internet ve akıllı telefonların kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte ilaçlarla ilgili tavsiyeler, ilaç etkileşimleri, gebede ve emzirende ilaç kullanımı, AİR ve ilaçlarla ilgili benzeri sorunlar hakkında bilgi veren ve neticede kanıta dayalı bilgi ile klinik pratiği entegre eden araçlar haline gelmeye başlamıştır<sup>4</sup>.

### **İlaç endüstrisi**

İlaç firmaları yakın zamana kadar yeni ya da yerleşmiş ilaçların keşfi, geliştirilmesi ve pazarlanması noktalarında merkezi bir rol oynamışlardır<sup>4</sup>. Klinik farmakologlar ilaç keşfi ve kullanımı hakkında geniş bir perspektife sahiptirler ve daha da önemlisi ilaç geliştirmeye rehberlik etmesi açısından ilaç hedefi ve hastalık fiyopatogenezi hakkındaki bilgiler ile klinik öncesi ve klinik verileri entegre edebilirler<sup>4</sup>. Klinik farmakoloji çalışmalarından kaynaklı bilgiler, eğer düzgün bir şekilde hazırlırsa, bir ürünün rakiplerinden farkını ortaya koyabileceği gibi çeşitli ve komplike hastalarda güvenli bir şekilde kullanılmasını da sağlayabilir<sup>11</sup>. Bunun olabilmesi için klinik farmakoloji etkisinin ilaç geliştirmenin çok erken safhalarından itibaren hissedilmesi gerekmektedir<sup>11</sup>. Klinik geliştirme sırasında klinik farmakoloji tam olarak bir ilacın istenen ve istenmeyen etkileri arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalışmaktadır (Tablo 3)<sup>11</sup>. Bu bağlamda ilaç geliştirmede farmakoloji, klinik farmakoloji, biyolojik bilimler, sistem biyolojisi, deneysel tıp, matematik, translyasyonel tıp ve klinik tıp gibi alanlarla ilgili temel becerilerin entegre edilmesi gerekmektedir<sup>11</sup>.

**Tablo 3. Klinik farmakolojinin ilaç geliştirmedeki rolleri: İlaç maruziyeti ve klinik etkileri.**

<b>İlaç verililişi</b>
Formülasyonlar
Uygulama yolları
<b>Konsantrasyon-etki ilişkisi</b>
Doz rejimleri
Kar-zarar analizi
Yararlar
Advers etkiler/reaksiyonlar
Farmakokinetik etkileşimler
Farmakodinamik etkileşimler
İlaç-hastalık etkileşimleri
Özel hasta grupları (uç yaşlar, gebelik vb.)

Geleneksel olarak klinik farmakologlar klinik ilaç araştırmalarının faz I (İlk defa insanda araştırmaları) ve II (kavram kanıtlama çalışması) gibi erken evrelerinde planlama, dizayn, yürütme, analiz, yorumlama ve raporlama işlerinde yer almaktadırlar<sup>4</sup>. Spesifik rollere gelince bunlar arasında klinik öncesi geliştirme, farmakogenetik, farmakoepidemioloji, farmakovijilans, farmakoekonomi ve faz III (teyit araştırmaları) sayılabilir<sup>4</sup>. Bunların dışında klinik farmakologlar endüstride başka pozisyonlarda da görev alabilirler: i) Mevzuat (başvuru hazırlanması, düzenleme makamıyla müzakere), ii) dış kaynak kullanma (sözleşmeli araştırma kuruluşları ve akademik kuruluşlarla ilişki), iii) istişare (bilimsel ve klinik danışma kurullarının ayarlanması ve yönetimi ve uygun ürün geliştirmek için bilimsel ve klinik önderlerle ilişki), iv) fikri mülkiyet hakları idaresi (patent hazırlığı, patent avukatları ve ofisi ile temas), v) ayrıntılı inceleme aktiviteleri (verilerin bilimsel ve klinik analizine katılım, firmaların ve ürünlerin pazar potansiyelinin değerlendirilmesi), vi) yönetsel ve finansal aktiviteler (altyapı ve insan kaynakları planlaması)<sup>4</sup>.

## Devlet

Klinik farmakologlar eğitimlerinin doğası gereği ilaçlara ruhsat verilmesi, pazarlama sonrası gözetim, ulusal tedavi kılavuzlarının hazırlanması, geri ödeme kararları ve araştırma projelerinin etik değerlendirmesi gibi kamuyu ilgilendiren birçok konuya uygundurlar<sup>4</sup>. Devletler popülasyonun daha etkili ve güvenli bir tedaviye sahip olmasını yani AİK ilkelerinin hayata geçirilmesini istiyorlarsa klinik farmakologlara gerek hastanelerde gerek düzenleme

otoritelerinde gerekse sağlık teknolojisi analizi kurumlarında ihtiyaçları vardır<sup>4</sup>. Ayrıca, klinik farmakologlar DSÖ'nün "Ulusal İlaç Politikalarının Geliştirilmesi Kılavuzu" adlı kılavuzun uygulanabilmesinde önemli role sahiptirler ki bu kılavuzun temel hedefi şunların sağlanmasıdır: i) İlaç kalitesi, etkililiği ve güvenliliği, ii) tüm popülasyonun ilaçlara adaletli bir şekilde ulaşması, iii) ilaçların rasyonel/kaliteli kullanılması, iv) canlı ve sağlam lokal ilaç sanayisi<sup>4</sup>. Devlet ve ilgili kurumları vatandaşlarının dahil olduğu araştırmalarda onlara zarar gelmemesi ve temel insan haklarının çiğnenmemesi için tüm tedbirleri almak zorundadır<sup>4</sup>. Etik kurullar ve düzenleme makamları bu amaç çerçevesinde klinik farmakologları istihdam edebilir. Özellikle etik kurullarda ilaç odaklı araştırmalara aşına olan klinik farmakologların varlığı çok değerli katkılar sağlayacaktır<sup>4</sup>. Ek olarak farmakovijilansa çok önemli katkılarda bulunabilecek elektronik sağlık kayıtlarının dizaynında ve kullanılmasında klinik farmakologlar, AİK ve ilaç güvenliliği ile ilgili gelecekte yapılabilecek çalışmalara bu sistemlerin katkı potansiyelleri olduğu için, yer almalıdır<sup>4</sup>.

### **Klinik Farmakolojinin Organizasyonu**

Daha önce belirtildiği gibi klinik farmakoloji disiplini, tarihsel olarak, farmakoloji veya dahiliye bölümlerinden filizlenmekle birlikte günümüzde bazı ülkelerde bağımsız bir uzmanlık alanı olarak varlığını sürdürmektedir<sup>4</sup>. Duruma göre klinik farmakoloji bağımsız bir bölüm (yani ana bilim dalı) olabileceği gibi farmakoloji ya da dahiliye bölümüne bağlı bir alt-bölüm (yani bilim dalı) de olabilir<sup>4</sup>. Öte yandan eğer klinik farmakoloji disiplini küçük bir organizasyon şeklindeyse "birim" olarak tanımlanması daha uygun olabilir<sup>4</sup>. Her ne şekilde organize olursa olsun klinik farmakoloji üniversite hastanesinde konumlanarak asli görevi olan araştırma, eğitim ve hasta bakımı faaliyetlerini yürütür<sup>4</sup>.

Bazı ülkelerde klinik farmakoloji öylesine gelişmiştir ki bağımsız bir bölüm olarak faaliyet göstermektedir<sup>4</sup>. Bu tip bölümlerde klinik farmakoloji uzmanına ek olarak temel farmakologlar, eczacılar, hemşireler, bilgisayar uzmanları, istatistikçiler, laboratuvar teknisyenleri ve sekreterlerin de istihdam edilmesi disiplinin birçok faaliyetinin sürdürülebilmesi için gerekmektedir<sup>4</sup>. Birçok ülkede asgari olan klinik servislerin sayısı ya da bu servislerin vereceği hizmetler için lazım olan çalışanların miktarı yetersiz olduğundan klinik farmakoloji disiplini bir klinik bölüm altında organize edilmiştir<sup>4</sup>. Ancak yine de tam kapasiteli bir bölüme doğru gelişmeye çalışmak uzun vadeli hedef olmalıdır<sup>4</sup>. Bazı durumlarda klinik farmakoloji temel farmakoloji bölümünden geliştiği için onun bir alt-bölümü ya da birimi olarak tanzim edilmiştir<sup>4</sup>. Her ne şekilde olursa olsun klinik farmakolog ilaç bilgi servisleri (temel farmakolog,

eczacı, hemşire), farmakoepidemioloji ve farmakovijilans (epidemiolog) ve TİDİ (analitik metotlarda eğitimli personel) gibi birimlerde çok çeşitli profesyonellerle iş birliği yapmak durumundadır<sup>4</sup>.

### **Amerika Birleşik Devletleri'nde Klinik Farmakoloji**

ABD klinik farmakolojinin gelişmesinde öncü olmuş en önemli ülkelerden biri olarak kabul edilebilir. İlk olarak 1900 yılında 20 hekimin girişimi ile "Amerikan Terapötik Derneği" Washington'da kurulmuş ve 70lerden sonra "Amerikan Klinik Farmakoloji ve Terapötik Derneği" olarak yoluna devam etmiştir<sup>12</sup>. Benzer olarak "Amerikan Farmakoloji ve Deneysel Tedavi Derneği" de 1909 yılında kurulmuştur<sup>13</sup>. Amerikan Klinik Farmakoloji Kurulu, yukarıdaki bu iki dernek ve ek olarak Amerikan Klinik Farmakoloji Koleji işbirliği ile şu üç amaç için kurulmuştur: i) bireylerin eğitim yeterliliklerini, bilimsel araştırmalarını ve öğrenim başarılarını değerlendirmek, ii) klinik ve uygulamalı farmakolojide bireysel sertifikasyon için sınavlar hazırlamak ve uygulamak, iii) klinik farmakolojide eğitim programlarını onaylamak ve akredite etmek<sup>14</sup>. Kurulun sınavlarına girebilmek için gereken şartlar hekimler ve hekim olmayanlar için ayrı olarak belirlenmiştir<sup>15</sup>. Buna göre hekimlerin taşınması gereken kriterlerden önemli olanları şunlardır: i) ABD, Kanada ya da ABD dışındaki eşdeğer bir akredite enstitüden alınmış bir medikal dereceye (MD: Medikal Doktor; DO: Osteopatik Tıp Doktoru) sahip olmak, ii) ABD ya da Kanada'da hekimlik yapma lisansına sahip olmak, iii) Amerikan Medikal Uzmanlıklar Kurulu himayesindeki bir uzmanlık sertifikasına sahip olmak, iv) sertifikasyona uygunluk için Amerikan Klinik Farmakoloji Kurulu tarafından onaylanmış ve akredite edilmiş bir eğitim programında iki yıllık bir doktora-sonrası asistanlığı (postdoctoral fellowship) tamamlamak, v) klinik farmakolojiye yapılan katkıların dokümantasyonunu yapmak (yayınlar gibi), vi) öğrenci ya da eğitmen olarak klinik farmakoloji eğitim aktivelerine katılmak<sup>16</sup>. Öte yandan hekim olmayan adayların uygunluk kriterlerinde ilki "ABD, Kanada ya da ABD dışındaki eşdeğer bir akredite enstitüden alınmış yaşam ya da medikal bilimlerde doktora derecesi" şeklinde düzenlenmiş olup diğer kriterler aynıdır<sup>17</sup>. Bu kriterlerden de anlaşıldığı gibi ABD'de klinik farmakoloji eğitimi alabilmek için hekim olma zorunluluğu bulunmamaktadır. Bu ülkede klinik farmakoloji eğitimi veren kuruluşlar ilgili kurumun internet sitesinde listelenmiştir<sup>18</sup>.

### **Danimarka'da Klinik Farmakoloji**

Bu ülkede 1976'da Danimarka Klinik Farmakoloji Derneği kurulmuş ve bunun çabaları ile 1996'da klinik farmakoloji bağımsız bir uzmanlık alanı haline gelmiştir<sup>8</sup>. Klinik farmakoloji ilaçların rasyonel, güvenli ve ekonomik kullanımı noktasında Danimarka sağlık sistemi



içerisinde vazgeçilmez bir yer edinmiştir<sup>8</sup>. Danimarka'da herhangi bir dalda uzman olmak isteyen hekimler mezun olduktan sonra iki farklı uzmanlık alanında 12 ay boyunca asistan olarak çalışmak zorundadır<sup>8</sup>. Beş yıl süren klinik farmakoloji uzmanlık eğitiminin ilk yılında asistanlar klinik farmakoloji bölümünde önsöz niteliğinde bir program almak zorundadırlar<sup>8</sup>. İkinci yıl genel dahiliye bölümünde geçirilirken üçüncü yıla ise Danimarka İlaç Ajansı, ilaç endüstrisi veya bir dış klinik farmakoloji bölümünde devam edilir<sup>8</sup>. Dördüncü yıl ana tedavisi ilaç olan bir dahiliye bölümünde eğitim devam ederken 5inci yıl asistanın bağlı olduğu klinik farmakoloji bölümüne dönlür<sup>8</sup>.

Her ne kadar hekim olan Danimarkalı klinik farmakologlar doğrudan hasta bakımıyla ilgilenmeseler de, güvenli reçete yazma ve birinci basamaktaki ve hastanelerdeki klinisyenlere uzman önerileri sunarak sağlık sisteminde önemli roller oynamaktadır<sup>8</sup>. Bu doğrultuda, tüm klinik farmakoloji merkezleri sağlık çalışanlarından yazılı ya da telefonla gelen ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç seçimi, polifarmasi, AİR ve gebelik ve emzirmede ilaç kullanımı ile ilgili bilgi taleplerine istinaden lokal ilaç bilgi servisleri sunmaktadır<sup>8</sup>. Ayrıca ilaç formüllerini geliştirmek amacıyla ilaç komitelerine de anlamlı katkılar sağlamaktadırlar<sup>8</sup>.

AİR spontan bildirim sorunu ile mücadele kapsamında bazı merkezler AİR konsültasyonu vermektedir: Telefon ya da e-posta vasıtasıyla Danimarka ilaç ajansına şüpheli AİR bildirim noktasında hekimlere yardım verilmekte, formlar doldurulabilmekte ve isteyene AİR hakkında ileri bilgiler sunulmaktadır<sup>8</sup>. Benzer olarak ulusal zehirlenme bilgi merkezindeki klinik farmakologlar bir taraftan ilaç ve ilaç suuistimaline bağlı toksikasyonlar hakkında öneriler getirirken diğer taraftan diğer personele danışmanlık hizmeti de sunabilmektedirler<sup>8</sup>. Bunların dışında değişik merkezlerde adli farmakoloji, faz I klinik araştırmalar, TİDİ ve AİK eğitimi etkinlikleri yürütülmektedir<sup>8</sup>.

Klinik farmakologlar ulusal ve bölgesel birçok komitede görev almakta ve yeni ilaçların değerlendirilmesi, ulusal tedavi kılavuzlarının hazırlanması, geri-ödeme kararlarının alınması ve ulusal ilaç listelerinin hazırlanmasında önemli katkılar sağlamaktadır<sup>8</sup>. Ek olarak Danimarka Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Danimarka İlaç Ajansı'nda da birçok klinik farmakolog ilaç ruhsatı ve pazarlanması, klinik araştırmaların onaylanması, farmakovijilans ve tıbbi cihazlarla ilgili konular, iyi klinik uygulamaların izlenmesi ve eczane alt yapısının oluşturulması gibi konularla ilgili kritik pozisyonlarda çalışmaktadır<sup>8</sup>. Bunların dışında Danimarka'daki klinik farmakologlar ilaç-ilaç etkileşimleri, karaciğer yetmezliğinde ilaç metabolizması, farmakogenetik ve farmakoepidemioloji gibi birçok alanda klinik araştırma yapmaktadır<sup>8</sup>. Ek olarak klinik

farmakoloji eğitimleri farklı üniversitelerde değişik şekillerde tıp fakültesi öğrencilerine verilmektedir<sup>8</sup>.

### **Rusya Federasyonu'nda Klinik Farmakoloji**

Rusya Federasyonu'nda klinik farmakolojinin gelişiminde birçok önemli bilim adamı oynamıştır ve klinik farmakologlar ilk olarak 1990ların sonuna doğru ortaya çıkmaya başlamıştır<sup>19</sup>. Klinik farmakoloji pratiği sağlık bakanlığı tarafından düzenlenmektedir ve 1997'de çıkarılan bir direktif ile klinik farmakoloji servislerinin temel yapısı ve görevleri ve hekim-klinik farmakologların pozisyonları tanımlanmıştır<sup>19</sup>. Buna göre hekim-klinik farmakologların hastanelerdeki roller şöyle sıralanmıştır: i) İlaç formülasyonlarının geliştirilmesi, ii) farmakoekonomik analiz yapılması, iii) hastalar için farmakoterapi değerlendirilmesi (ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkililik ve güvenlilik değerlendirmesi ve advers olay kayıtları), iv) ilaçlarla ilgili hastane uygulamalarının düzenlenmesi, v) farmakoterapi ile ilgili konferansların, seminerlerin ve yeni raporların düzenlenmesi, vi) hastane komisyonlarında çalışılması (idari ve etik komisyonlar), vii) tematik derlemelere dahil olunması, viii) acil medikal kitlerin tamamlanmasında bölümlerin asiste edilmesi, ix) diğer sağlık bakım hizmetlerine katılım, x) diğer sağlık hizmetlerindeki ilaç uygulamalarının değerlendirilmesi, xi) farmakogenetik ve farmakokinetik çalışmaları yürütmek ve konsültasyonlar vermek<sup>19</sup>. Klinik farmakologların eğitimi mezuniyet sonrasında yürütülmekte olup tıp ya da pediatriye bir derece elde ettikten sonra ya tıpta uzmanlık asistanlığı ya da klinik farmakolojide genel geliştirme vasıtasıyla yapılmaktadır<sup>19</sup>.

### **Türkiye'de Klinik Farmakoloji**

Dünyadaki gelişmelerin ve organizasyonların aksine Türkiye'de klinik farmakoloji disiplini, bazı fakülte ve hastanelerdeki münferit akademik ve pratik uygulamalar bir kenara bırakılırsa, orijinal şekliyle resmi olarak kurulamamıştır. Türkiye'deki tıp fakültelerinde bulunan tıbbi farmakoloji ana bilim dalları dahili bilimler bölümü içerisinde tanzim edilmiş ve sadece tıp fakültesi mezunlarının girebildiği tıpta uzmanlık eğitimi 4 yıl olarak yürütülmektedir. Tıbbi farmakoloji uzmanlığı (TFU) eğitimi, bu haliyle, Avrupa'daki klinik farmakoloji uzmanlığı (KFU) eğitimi ile benzerlik göstermektedir. Hem TFU hem de KFU eğitimleri doktora eğitimi şeklinde değil uzmanlık eğitimi (residency) şeklinde yapılmaktadır. İkincisi her iki uzmanlık programına da başvurabilmek için hekim olmak ön şarttır ve eğitimin sonunda kişi uzman (specialist) hekim olmaktadır. Ancak, verilen eğitimin içeriği açısından gelişmiş ülkelerdeki KFU ile Türkiye'deki TFU arasında uçurum bulunmaktadır. Sonuç olarak Türkiye'deki TFU Avrupa'daki KFU'nun

öncülü ve muadili olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle akademinin, devletin ve ilaç sanayinin TFU'nun KFU'ya doğru geliştirilmesini desteklemesi birinci hedef olmalıdır.

Öte yandan Türkiye şartlarında tıbbi farmakoloji kürsülerinde yüksek lisans ve doktora eğitimleri de verilmekte ve bu programlara hekimler dışında eczacı, veteriner, biyolog ve kimyacılar gibi meslek grupları da dahil olabilmektedir. Tıbbi farmakolojinin en başından beri klinik farmakolojiye evrilmesi gerekirken temel/deneysel farmakolojiye odaklanması esasen yüksek lisans ve doktora eğitimlerin yaygınlaşmasından da kaynaklanmıştır. Gelinen noktada hem TFU olan tıbbi farmakologlar hem de, hekim olsun ya da olmasın, doktoralı tıbbi farmakologlar ülke genelinde neredeyse tamamen temel/deneysel farmakologlara dönüşmüş bulunmaktadır. Bu süreçte TFU olan tıbbi farmakologlar ana hedeflerinden uzaklaşmış ve klinik araştırmalar ve hasta bakımı gibi klinik farmakoloji uygulamalardan ayrı düşmüşlerdir. Ancak son yıllarda özellikle TFU olan veya doktoralı tıbbi farmakologlar (bundan sonra hepsine hekim-farmakolog(lar) denilecektir) tarafından hasta-odaklı klinik farmakoloji uygulamaları yapılmaya başlanmış ve bu akım hızla ülke geneline yayılma göstermiştir.

Klinik farmakolojinin en temel uğraşı alanlarından biri olan klinik araştırmalar açısından ilk resmi düzenleme 1993 yılında çıkarılan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" olmuştur<sup>20</sup>. Bu ilk yönetmelikte Yerel Etik Kurul bünyesindeki farmakolog üye "klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog" olarak tanzim edilmiştir<sup>20</sup>. Bu, dünyadaki "klinik araştırmalar-klinik farmakolog" algısı ve uygulamaları ile paralellik gösteren rasyonel bir yaklaşım olmuştur. Açık ve tartışılmaz bir şekilde klinik araştırmalarla primer olarak ilgili olan farmakolog, klinik farmakologdur. Türkiye'de o günün şartlarında, ne yazık ki bugün de, klinik farmakoloji disiplini kurulamadığından ve doğal olarak klinik farmakolog da bulunmadığından "tıp doktoru farmakolog" eklenmesi bir zorunluluk olmuştur. Ancak ilk yönetmelikteki bu doğru yaklaşım bir sonraki yönetmelikte ilgili üyenin "farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış, tercihen tıp doktoru, en az bir farmakolog" şeklinde tanımlanması ile terk edilmiş ve farmakolog üyenin hekim olma zorunluluğu kaldırılmıştır<sup>21</sup>. Bu detay önemsiz gibi görünse de, hekim-farmakologların tıp fakültelerindeki tıbbi farmakoloji ana bilim dallarında etik kuruldan kaynaklanan vazgeçilmezliklerine, hem de kendi fakültelerinde, istihdam ve varoluşları açısından vurulan bir darbe olmuştur. Daha sonraki yönetmeliklerde bu yoldan çıkış artarak devam etmiş ve sırasıyla 2011, 2013, 2014 ve 2015 yönetmeliklerinde farmakolog üye şöyle tarif edilmiştir: i) Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacı, ii) farmakoloji alanında doktora yapmış eczacı veya farmakoloji alanında doktora yapmış ya da uzmanlığını almış tıp doktoru, iii) farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda

tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi, iv) farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış<sup>22-25</sup>. Bu tanımlamalara kuş bakışı bakıldığında hekim-farmakologların merkezi bir rol alması zaruri olan klinik araştırmalar etik kurullarındaki farmakolog üye üzerinde hekim-dışı farmakologlar da dahil edilerek yaratılan deformasyon açıkça görülecektir. Bu itibarla dünyada olduğu gibi Türkiye'deki resmi düzenlemelerde de klinik araştırmalarda sorumlu araştırmacı "araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış olup, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya dış hekim" olarak tanımlanmıştır<sup>25</sup>. Açıkça görüleceği gibi sadece hekimler sorumlu araştırmacı olabilirken diğer meslekten gelenler "sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişi" olarak tanımlanan (yardımcı) araştırmacı olabilmektedirler<sup>25</sup>. Sonuç olarak sorumlu araştırmacı bile olması mümkün olmayan hekim-dışı farmakologların klinik araştırmalar etik kurullarında merkezi bir rol oynayan hekim-farmakologların yerine faaliyet göstermesi abesle iştigaldir. Bu nedenle yönetmelikteki ilgili madde "klinik farmakoloji alanında uzmanlığını yapmış bir hekim, yoksa tıbbi farmakoloji alanında uzmanlığını yapmış bir hekim, o da yoksa tıbbi farmakoloji alanında doktorasını yapmış bir hekim" şeklinde değiştirilmeli ve hekim-farmakologlar tekrar vazgeçilmez unsur haline getirilmelidir.

Mevzuat bir kenara bırakılırsa, rahmetli Prof.Dr.S. Oğuz Kayaalp 1996 yılında yayımlamaya başladığı "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" adlı kitabıyla klinik farmakolojinin Türkiye'de gelişmesi için, özellikle klinik araştırmalar perspektifinden de olsa, büyük çaba sarf etmiştir. Buna paralel olarak 1993 yılında farmakokinetik araştırmaların yapılabilmesi için Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma ve Uygulama Merkezi (ARGEFAR) kağıt üzerinde kurulmuş ve daha sonra yıllar içerisinde aktif faaliyete geçebilmiştir<sup>26</sup>. Ancak, ilk işlevsel klinik araştırma merkezi 1999 yılında Prof.Dr.Aydın Erenmemişoğlu tarafından Kayseri'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, biyoeşdeğerlilik ve faz I araştırmalar yapmak üzere, adı altında kurulmuştur<sup>27</sup>. Aynı şekilde, 2008'de Gaziantep Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi (Teknopark) bünyesindeki FARMAGEN'nin de kurucusu olan hekim-farmakolog olan Prof.Dr.Aydın Erenmemişoğlu klinik farmakolojinin Türkiye'de gelişmesine en büyük katkıyı yapmış akademisyenlerden biridir, denilebilir<sup>28</sup>.

Klinik araştırmalardan ibaret olmayan klinik farmakolojinin diğer faaliyet alanları ile ilgili olarak hasta bakımı odaklı klinik farmakoloji birimleri başta İzmir olmak üzere, İstanbul, Trabzon ve Kahramanmaraş gibi illerdeki üniversitelerde hekim-farmakologlar tarafından açılmaya başlamıştır. Başlangıçta teratoloji bilgi servisleri (TEBİS) adı altında gebelerde ilaç risk analizi

yapmaya başlayan bu birimler zamanla gebede ve emzirende ilaç kullanımı konsültasyonu da vermeye başlamıştır. Bazı merkezlerde bunlara ek olarak ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi, AİR, polifarmasi üzerine danışmanlık ya da poliklinik hizmetleri verildiği bilinmektedir.

TFU'ya mecburi hizmetin getirilmesiyle birlikte uzman hekimler gerek Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda (TİTCK) gerekse devlet hastanelerinde görev almaya başlamışlardır. TİTCK'de görev alan TFU olan tıbbi farmakologlar klinik araştırmalar gibi birimlerde istihdam edilmişlerdir. Öte yandan devlet hastanelerine tayini çıkanlardan bazıları ise hastanelerde deneysel farmakoloji alt yapısı olmadığından akademik faaliyet gösterme imkanı bulamayınca hasta-odaklı klinik farmakoloji hizmetleri sunmaya çalışmışlardır. Ne yazık ki Türkiye'de TFU şirazesinden çıkarılıp temel/deneysel farmakolojiye dönüştürüldüğü için bu tıbbi farmakologlar standart bir klinik farmakoloji eğitiminden mahrum kalmıştır ve kendi bireysel çabaları ile klinik farmakolojiyi geliştirmeye ve uygulamaya çalışmaktadırlar.

## Sonuç ve Öneriler

Klinik farmakoloji disiplininin batıdakine benzer bir şekilde Türkiye'de tam anlamıyla akademik ve resmi olarak kurulabilmesi için oldukça uzun ve meşakkatli bir yol olduğu açıktır. Klinik farmakolojinin Türkiye'deki tarihsel gelişimine bakıldığında öncelikle klinik araştırmalar alanında mevzuatın yapılandırılmaya başlandığı ve ardından da bireysel çabalarla biyoyararlanım/biyoeşdeğerlilik ve faz I araştırmaları yapılan birkaç merkezin açıldığı görülecektir. Klinik araştırmalar babında hekim-farmakologların klinik araştırmalar etik kurullarındaki üyelikleri ile ilgili yukarıda izah edilen problemler dışında herhangi bir hak ihlalleri bulunmamaktadır.

Tarihsel gelişimde ikinci sırada gelen hasta-odaklı klinik farmakoloji uygulamalarına gelince, hekim-farmakologların bireysel çabalarıyla bazı üniversite ve devlet hastanelerinde poliklinik ve/ya da danışmanlık servisleri açıldığı tespit edilebilir. Ancak, yeni yeni kurulan bu birimler Türkiye'nin sağlık sistemine yabancı olduğundan ve Sağlık Bakanlığı nezdinde resmi olarak tanımlanmadığından Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından bu işlemler için herhangi bir ödeme yapılmasında sorunlar çıkmaktadır. Bu da başhekimliklerin "para getirmeyen" bu servislere soğuk bakmasına yol açmaktadır. Öte yandan üniversite hastanelerinde "özel muayene" üzerinden hastane döner sermayelerine gelir elde edilebilmektedir. Hekim-farmakologların sunduğu hasta-odaklı bu hizmetlere, son yıllarda, eczacılık fakültelerinden mezun olup klinik eczacılık alanında yüksek lisans yapan klinik eczacılar da talip olmaya

başlamıştır. Klinik eczacıların hasta-odaklı bu hizmetleri tamamen kendi bünyelerine alma gayreti içinde oldukları aşikardır. Hâlbuki işin doğrusu hekim-farmakologların himayesinde kurulan bu tip birimlerde ihtiyaca göre klinik eczacıların da işin içine katılması ve SGK'dan geri ödeme alınması için çaba harcanmasıdır.

TFU'nun en kısa zamanda KFU'ya dönüştürülmesi gerekmektedir. Süreç uzun bir zaman önce klinik araştırmalar babında başlamış ve son yıllarda yeni nesil hekim-farmakologların çabalarıyla klinik farmakolojinin diğer alanlarına da yayılmaya başlamıştır. KFU'ya evrilmenin koşulu TFU'nun kesinlikle dahili bilimler içinde yaşatılmasıdır. Türkiye'deki güncel şartlara bakıldığında tıp fakültelerindeki tıbbi farmakoloji kürsülerinde verilen TFU eğitimlerine, klinik farmakoloji konuları yıllar içerisinde daha fazla eklenerek, devam etmek kaçınılmazdır. Bu temel eğitimden geçen ve mezun olan klinik farmakolojiye sevdalı hekim-farmakologlar çalıştıkları yerlerde klinik farmakoloji birimleri açmaya çabalamalıdır. Zaman içerisinde sayıları ve kaliteleri artan bu birimlerin bir noktadan sonra ortak ve asgari bir standardizasyona kavuşturulması farz olacaktır. Böylece tıbbi farmakoloji ana bilim dalları altında klinik farmakoloji bilim dalları, yan dal olarak, tıpta uzmanlık eğitim sistemine dahil edilebilecektir. Belki ondan sonra yıllar içerisinde gelişmiş ülkelerdeki gibi tıbbi farmakolojiden ayrı klinik farmakoloji ana bilim dalları kurulabilecektir. Ancak bunun olabilmesi için çok daha uzun zamana ihtiyaç vardır. Bu nedenle akılcı ve gerçekçi hedeflere odaklanmak yerinde olacaktır.

Klinik farmakoloji birimlerinin yaşatılmasının ön koşulu tablo 2'de tanımlanan klinik farmakoloji aktivitelerinden Türkiye'de yapılan ya da yapılabilecek olanların Tıbbi Farmakoloji alanı içerisinde tanımlanması ve SGK ödeme taleplerinin oluşturulması, bunların klinik eczacılar vb. gruplar tarafından fagosite edilmesinin önlenmesi için girişimlerde bulunulması, hekim-farmakologların yetkili kişiler olarak kabul ettirilmesi ve TFU'nun KFU'nun öncülü ve muadili olduğunun beyan edilmesidir. Her ne kadar heterojen bir yapı olan Türk Farmakoloji Derneği (TFD) çatısı altında hekim-farmakologların haklarının korunması ve TFU'nun KFU'ya dönüştürülmesi için çabalanması bir yol olabilirse de, daha spesifik bir yapı olarak "Tıbbi Farmakoloji Uzmanları Derneği" kurulabilir ve Sağlık Bakanlığı nezdinde güçlü bir lobi oluşturularak yukarıda belirtilen hedeflere ulaşılabilir. Böylesi bir derneğe TFU olan hekim-farmakologlara ek olarak klinik farmakoloji ile ilgilenen doktoralı hekim-farmakologlar da dahil edilmelidir. Olur da ileride tıbbi farmakoloji ana bilim dalı altında klinik farmakoloji yan dalı kurulabilirse klinik farmakoloji ile ilgili olduğunu kanıtlayan hem TFU hem de doktoralı olan hekim-farmakologlara klinik farmakolog titri verilmelidir. Ancak o tarihten sonra alttan gelen yeni kuşaklar klinik farmakolog olmak istiyorlarsa önce TFU eğitimi almalı ve ardından klinik

farmakoloji yan dalını bitirmelidir.

## Kaynaklar

1. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012.
2. Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JLL, Markey SP. Principles of Clinical Pharmacology. 3th ed. London, Academic Press, 2012.
3. Dollery CT. Clinical Pharmacology-the first 75 years and a view of the future. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:650-5.
4. Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L et al. Clinical pharmacology in research, teaching and health care: Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;107:531-59.
5. Sjöqvist F. Development of clinical pharmacology as a medical speciality in Europe-the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;115:172-8.
6. Clinical pharmacology scope, organization, training. Report of a WHO study group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1970;446:5-21.
7. Eichelbaum M. Progress in clinical pharmacology over the last 20 years. J Clin Pharmacol. 2003;55:458-9.
8. Brøsen K, Andersen SE, Borregaard J, Christensen HR, Christensen PM, Dalhoff KP et al. Clinical pharmacology in Denmark in 2016: 40 years with the Danish Society of Clinical Pharmacology and 20 Years as a medical speciality. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119:523-32.
9. Routledge PA. Developing and delivering clinical pharmacology in the UK National Health Service. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:884-7.
10. Thomas SH. Developing and delivering clinical toxicology in the UK National Health Service. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:878-83.
11. Richards D. Developing and delivering clinical pharmacology in pharmaceutical companies. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:870-3.
12. American Therapeutic Society. American Therapeutic Society founding and early years: 1900-1945. Available from: <https://www.ascpt.org/Member-Services/About-ASCPT/ASCPT-History>. Accessed 20.02.2018.
13. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. ASPET history. Available from: <https://www.aspet.org/aspnet/about-us/aspnet-history>. Accessed 20.02.2018.
14. American Board of Clinical Pharmacology. Background. Available from: <http://www.abcp.net/background.html>. Accessed 20.02.2018.
15. American Board of Clinical Pharmacology. Eligibility. Available from: <http://www.abcp.net/eligibility.html>. Accessed 20.02.2018.
16. American Board of Clinical Pharmacology. Criteria for eligibility - physicians. Available from: <http://www.abcp.net/criteria-physicians.html>. Accessed 20.02.2018.

17. American Board of Clinical Pharmacology. Criteria for eligibility - non-physicians. Available from: <http://www.abcp.net/criteria-nonphys.html>. Accessed 20.02.2018.
18. American Board of Clinical Pharmacology. Clinical pharmacology training programs. Available from <http://www.abcp.net/training.html>. Accessed 20.02.2018.
19. Petrov VI, Kagramanyan IN, Khokhlov AL, Frolov MU, Lileeva EG. Development of Clinical Pharmacology in the Russian Federation. *Clin Ther.* 2016;38:1218-1226.e1.
20. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 29/01/1993; Sayı: 21480.
21. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 23/12/2008; Sayı: 27089.
22. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 19/09/2011; Sayı: 28030.
23. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/04/2013; Sayı: 28617.
24. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 25/06/2014; Sayı: 29041.
25. İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/09/2015; Sayı: 29474.
26. ARGEFAR. Tarihçe. Available from: <http://www.argefar.ege.edu.tr/sayfalar/tarihce.html>. Accessed 20.02.2018.
27. Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi. Tarihçe. Available from: <https://ikum.erciyes.edu.tr/hakkimizda/tarihce/17/18>. Accessed 20.02.2018.
28. Farmagen. Available from: <http://farmagenarge.com/index.html>. Accessed 20.02.2018.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yusuf Ergün  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı  
Kahramanmaraş, Turkey  
E-mail: yusufergun@yahoo.com  
yusufergun@ksu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 06.02.2018**Kabul tarihi/ Accepted:** 07.03.2018