

KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN KRONOBİYOLOJİSİ VE KRONOTEDAVİSİ

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Giriş

Temel Kronobiyolojik Kurallar

Sirkandiyen Ritimler Ve Hastalıklar

Biyolojik Ritimlerin Tanıya Etkisi

Kronoteropatikler Ve Kronofarmakoloji

Kardiyovasküler Sistem Ritimleri

- a) Kalp Hızı (KH) İle İlgili Ritimler
- b) Kalbin Elektriksel Aktivitesi İle İlgili Ritimler
- c) Kan Basıncı (KB) İle İlgili Ritimler
- d) Kan Basıncı Sirkandiyen Ritminin Ölçülmesi Ve Hipertansiyon Bakımından Değerlendirme
- e) Kan Basıncı Ritminin Bozulduğu Durumlar
- f) Sempatoadrenal/Parasempatik Tonüs Denge Değişiklikleri İle İlgili Ritimler
- g) Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemine İlişkin Ritimler
- h) Kan Parametreleri ve Koagülasyona İlişkin Ritimler
- i) Periferik Dolaşıma İlişkin Ritimler

Kardiyovasküler Olaylar İle Hastalıklar İlişkisi

Koroner Kalp Hastalıkları ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

Kardiyovasküler Hastalıklarda Kronoterapötik Yaklaşımlar

Sonuç

Kaynaklar

Giriş

Zaman, en, boy, yükseklik olarak üç boyutla tanımladığımız uzayı içerisinde barındıran dördüncü bir boyuttur ve bu boyut "sürem" boyutu olarak da adlandırılmaktadır. Bu bağlamda, tüm geometrik boyutlara benzer olarak, insan organizmasına ilişkin anatomik yapı da, zaman içerisinde var olabilmektedir. Yine bu

anatomik yapıya özgü tüm biyolojik fonksiyonlar ve işlevleri de zamana göre organize olmaktadır. Biyolojik ritimlerin özgün bir zaman yapısı vardır: Bazılarının periyodu bir dakikadan başlar; ya da EKG-EEG traselerinde olduğu gibi yaklaşık 24 saatlik ritimler gösterir. Buna göre bir günden kısa ritimler olduğu gibi, günlük, haftalık, aylık, yıllık gibi ritim profilleri de bulunmaktadır.

Ultradiyan ritimler mili saniyeden 20 saate kadar değişen periyodlara sahip örnekler içermektedir. Aktivite periyodunun sona ermesi ile başlayan gece dinlenmeleri ve paralelinde ortaya çıkan uyku basamaklarının gelişimi ile gün içi pulsatil hormon sekresyonlarının izlenebilmesi bazı ultradiyan ritim örnekleri arasındadır. Günlük ritimlere sirkadiyan ritimler denmektedir. Bir hafta, bir ay ya da bir yıl kadar uzun periyodları olan ritimlere ise infradiyan ritimler denmektedir. Yaklaşık bir ay süren sirka menstural ritim gerek üreme sistemi, gerekse kadın sağlığı açısından büyük önem taşır.

Kronobiologlar, yaşamsal fonksiyonları ve gelişimi ritimik organizasyon yapılaşması olarak görürler ve bu olguyu biyolojik zaman yapısı olarak tanımlarlar. Diğer bir anlatımla, büyüme, gelişme, yaşlanma ve farklı frekanslardaki ritim spektrumları dahil rastgele olmayan zaman-bağımlı biyolojik değişkenlerin toplamı biyolojik zaman yapısı (BZY) olarak tanımlanmaktadır. Bu yapının daha iyi anlaşılması sonuçta, normal fizyolojik süreçlerin yanı sıra, fizyopatolojik olgular ve hastalıkların ritimik semptomolojilerini ve zaman bağımlı olan tedavi şemalarının belirlenmesini aydınlatacaktır.

Biyolojik bilimler içerisinde son zamanlarda çok önemli bir alt dal gelişmektedir. Bu bilim alanına kronobiyoloji denmektedir. Biyolojik ritimlerin ve bunların mekanizmalarının bilimsel çalışması olan kronobiyoloji aynı zamanda önemli klinik uygulamaları olan bir bilim alanı olarak da gelişmektedir. Tıp ve sağlık bilimleri ile ilgili bilimsel disiplinlerde klasik bir yaklaşımla homeostaz kavramı kabul görmektedir. Bu kavrama göre vücut iç ortamı sabit ve denge altında tutulmaktadır ve fizyolojik fonksiyonların devamı ile hastalıkların ortaya çıkışı ve bunlara ilişkin tedaviler zamandan bağımsızdır. Ancak gerek deneysel ve gerekse klinik pek çok çalışma gerçeğin böyle olmadığını olurlayan kanıtlarla doludur. Yani, homeostaz ve kronobiyoloji kavramları birbiriyle karıştıırılabilir bir konuma gelmişlerdir.

Genel olarak düşünülecek olursa, homeostatik mekanizmalar ve prensiplere göre, hastalık risk ve şiddeti, diastognik test sonuçları ve ilaçların tedavideki efikasitesinin bir zaman siklusunun olması beklenmez. Ama kronobiyolojik mekanizmalar zaman ile öngörülen değişiklikleri açıklamaya bir yanıt olmaya çalışır. Homeostatik mekanizmaların 24 saatlik (sirkadiyan), menstrel siklusluk (sirkatrivijintan), ya da yıllık (sirkannual) kesin ritimik değişimlerinin olma-

sı, gerek homeostazis ve gerekse kronobiyojoloji bakımından iki kavramın çakıştığı noktayı oluşturmaktadır. Bu olgu kronoepidemiyojolojik çalışmalarla da gösterilmiştir. Ayrıca diagnostik testlerin sonuçlarının sirkadiyan ritim bağımlılığı da gösterilmiştir. Örneğin 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitazasyonu ve Holter monitazasyonu, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında; iskemik kalp hastalarında da onların EKG'lerinde gündüz-gece değişiminin olduğunu göstermiştir.

Çeşitli hastalıkların tedavilerinin de, sirkadiyan ritimlerden önemli ölçüde etkilendiği klinik olarak kanıtlanmaktadır. Oysa, halen yaygın olarak uygulanmakta olan klasik farmakoterapi, homeostatik prensiplere dayandırılmaktadır. Artrit, astma, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi risk ve ciddiyeti arasında 24 saatlik fark edilebilir değişiklikler olan hastalıkların homeostatik tedavi yaklaşımı ile yani, bir gün boyunca aynı ilaç kan konsantrasyonunun sağlanması ile sağaltılamıyacağı bugün için klinik olarak anlaşılmıştır. Özgün formülasyona sahip ajanların ya da, ilaç uygulama teknolojilerinin kullanıldığı kronoterapötik yaklaşımda ise, ilaç kan ve/veya doku konsantrasyonun; tedavi efikasite ve güvenliğini geliştirecek, biyojolojik gereksinimlere yanıt verebilecek şekilde 24 saatlik zaman süresine senkronize edilmiş bir biçimde temin edilmesi öngörülmektedir. Kronoterapötik yaklaşım bakımından bazı özgün ilaç örnekleri bulunmaktadır. Peptik ülser tedavisinde kullanılan H₂ reseptör antagonistleri, gece dozu şeklindeki uygulaması bakımından sık olarak kullanılan bir kronoteropatik örneğini oluşturmaktadır. Hiperkolesterolemi tedavisinde gündüz dozu gereken antilipedimik ajanlar ile, nokturnal astmaya karşı kullanılan spesifik teofilin formülasyonları klinikte kullanılan diğer kronoterapötik uygulama örnekleri arasındadır. Son zamanlarda, esansiyel hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları tedavisinde verapamil HCl'in spesifik bir kronoteropatik formu kullanılmaktadır. Bunun gibi yeni kronoteropatik uygulamaları ile ilgili gerek klinik ve gerekse farmasötik çalışmalar geliştirilme sürecindedir.

Temel Kronobiyojolojik Kurallar

Biyolojik ritimler özgün olarak tanımlanmış karakteristikleri olan olaylardır. Bu bağlamda biyojolojik ritimlerin dört temel karakteristiği bulunmaktadır. Bunlar; *frekans*, *yerleşim parametresi* (*faz-phasing*, *staging*), *amplitüd* (*genlik*) ve *mesor* (*bazal ortalama*) dur.

Periyot, tekrarlanan olaylar arasındaki zamanı ifade eder. Bu çerçevede Frekans (**f**), bir zaman biriminde oluşan siklus sayısı veya biyojolojik ritimin tekrarlama sıklığı olarak tanımlanmaktadır ve periyodun (**t**) resiprokali şeklinde de ifade edilir.

Yerleşim parametresi (staging), belirli bir biyoperiyodisite içinde tepe-doruk (en yüksek) ve çukur (en düşük) değerlerin ortaya çıkma zamanıdır. . Bu zamanlama organizmanın fonksiyonel durumunun belirlenmesi açısından önemlidir.

Amplitüd (A), tekrarlanabilen ritimik değişiklikler için öngörülen düzey farkı veya genlik olarak da anılmaktadır. Veriye kosinüs eğrisinin en iyi uygulanştırılması ile elde edilen ritimik değişiklik düzeyinin yarı ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. En iyi uygulanştırılmış kosinüs eğrisinin mesorü ile maksimumu arasındaki fark veya belirli bir biyoperiyodisite içindeki tepe ve çukur değerler arasındaki fark olarak da ifade edilebilir. Bir ritimin genliği veya büyüklüğü endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenme yatkınlığını belirler. Küçük genliğe sahip ritimlere sağlıklı birey vücut sıcaklığı, kan basıncı ve kalp hızı örnek olarak verilebilir. Buna karşın plazma kortizolü, adrenalin ve lenfosit sayısı büyük genlikli ritimler olup bunlar endojen veya dış çevresel faktörlerden daha fazla etkilenmektedir.

Son karakteristik mesordür. Mesor (M) veya bazal ortalama ritimin orta doğrusunu tahmin istatistiğidir.

Biyolojik ritimler ve onları kontrol eden nöroendokrin mekanizmalar genetik temellidir. Ritimlerin periyod ve fazları beyinde tempocu (pacemaker) bir "saat" tarafından kontrol edilir. Gün 24 saatlik zamansal bir evrilme süreci içermesine karşın birçok insandaki internal sirkadiyan tempocu saati, kalıtsal olarak 25 saate daha yakındır. Ancak çevresel zaman belirleyiciler bu süreyi 24 saate ayarlamış durumdadır. Bunun en iyi örneği; ışık ve karanlığa maruziyetin günlük zamanlamasının, kişinin günlük uyku-uyanıklık rutini ile birleştirilmesidir.

Sirkadiyan ritimlerin senkronizasyonu kişinin uyku-uyanıklık rutininin önemli derecede etkilenir. Çevresel (dış) saat zamanı referansı ile sirkadiyan piklerin ve çukurların oluşumu uyku-uyanıklık siklusu senkronizasyonunda kaymalar sonucu değişir. Örneğin, diurnal olarak aktif kişilerin pik kortizol düzeyi gece uykusundan uyanma döneminin sonu olan sabah saat 6-8 arasına denk gelir. Buna karşın gece vardiyasıyla ilgili bir işte çalışan bireyin pik kortizol düzeyi, gündüz uykusundan kalkış saati olan öğleden sonra saatlerine denk gelir. Her ne kadar kortizol piki ile ilgili sirkadiyan ritim gece çalışanları ile gündüz çalışanların çevresel saat zamanına göre farklılaşmış gibi görünse, bu göreceli fark, gerçekte çalışanların uyku-uyanıklık siklusuna göre aradaki fark sosyal rutine özgüdür. Ortak olan nokta her iki çalışan tipinde, kortizolün uykudan aktiviteye geçtiği dönemde pik yapmasıdır.

Vücudun biyolojik zaman yapısı genetik orjine rağmen birçok faktör tarafından modifiye edilebilmektedir. Örneğin bir hastanın yaşam biçimi ve 24 saatlik rutini, kan basıncı (KB) endojen sirkadiyan ritiminin düzey ve şiddetini de-

ğıştirebilir. Gece-gündüz arası aktivite ve stres farkı endojen biyolojik değişikliklerin ritimini arttırabilir. Normotansif bireylerde sistolik ve diyastolik KB'larının pik ve çukur değerleri arasındaki farkın 24 saatlik değişimi ortalama 25 mmHg civarındadır. Buna karşın hipertansiyon (HT) lularda bu ortalama değer ve KB sirkadiyan ritim amplitüdü değişmekte veya bazen ritim azalmaktadır. Ayrıca faz değişiklikleri de oluşabilir. Esansiyel HT'lu birçok kişide, KB'larındaki majör pik, gündüz aktivitesinin başlangıcı ile kesişir biçimde sabahın erken saatlerinde oluşur. Sıklıkla öğleden sonra geç saatlerde ikinci bir pik ortaya çıkar. Daha sonra KB gece uykuya kadar düşer. Sekonder HT'lularda KB bakımından gece beklenen düşme gözlenmez ya da aktivite periyodundakine benzer bir biçimde KB'da yükselmeler olabilir.

Son 30-40 yıldır, insanlardaki birçok fizyolojik aktiviteyle ilgili pek çok sirkadiyan ritim tanımlanmıştır. Bazı sirkadiyan ritimlerin pikleri spesifik zamanlardadır. Örneğin nokturnal olarak ve uykuya sırasında gastrik asit salgısı, beyaz küre hücreleri sayısı, TSH, lenfosit, prolaktin, melatonin, eozinofil, ACTH, FSH, LH düzeylerinde ritmik pikler gösterilmiştir.

Sabahın ilerleyen saatlerinde gözlenebilen sirkadiyan ritim örnekleri arasında kortizol, aldosteron, testosteron, katekolaminler düzeyleri ile, trombosit adhezyonu, plazma viskozitesi, NK hücre aktivitesi yükselme göstermektedir. Hematokrit ve ilk saniyedeki zorlanmış ekspiratuvar hacim (Forced Expiratory Volume₁ - FEV₁) ritimleri ise gün ortası ya da öğleden sonra pik yapar. İnsülin, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile trombosit, ürik aside ilişkin ritimlerin pikleri ise gün sonu ya da geceyendir.

Sirkadiyan Ritimler Ve Hastalıklar

Birçok hastalık ve tıbbi durumun sıklık ve ciddiyeti ise akşam-gece periyodunda artar. Örneğin dispne ve hırıltılı solunum (wheezing) semptomları ile sinyal veren akut astma atakları, gün içindeki aktif döneme oranla gece uykuya saatinde daha sık gözlenir.

Allerjik rinite bağlı akıntı, burun akıntısı ve burun tıkanması gibi majör semptomlar ise sabah uykudan uyanma saatlerinde daha ciddi seyrederek. Benzer şekilde, romatoid artrit (RA) in semptomları sabah erken saatlerde en şiddetliken; osteoartrit (OA) in semptomları günün ilerleyen saatlerinde ağırlaşır. Migren baş ağrıları sabahları daha çok ve daha şiddetlidir. Epileptik nöbetler ise uykuya uyanıklık geçiş dönemlerinde daha siktir.

Eforlu anjina, göğüs ağrısı ve ST segment depresyonu ile karakterizedir. Genelde diurnal aktivitenin ilk 3-5 saatinde görülür. Benzer şekilde akut miyokart infarktüsü (AMI) ve ani kardiyak ölüm riski de günün ilk saatlerinde geceye

göre 3 kat daha sıktır. Trombotik ve hemolitik çok riski de yine sabahın ilk saatlerinde yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) nin semptomları akşamları ve gece daha ağırdır. Peptik ülser ağrıları ise tipik olarak gece geç ya da gündüz erken saatlerde daha şiddetlidir. Prinzmetal anjınının ST yükselmesi ise uykunun geç saatlerinde daha sıktır.

Bu sirkadiyan değişikliklere ek olarak insan fizyolojisi ve hastalıklarında, bazı önemli ve öngörülebilir değişiklikler ise bir hafta, menstrual siklus ya da yıl gibi daha uzun periyodlarda da oluşabilir.

Biyolojik Ritimlerin Tanıya Etkisi

Kronobiyolojik faktörler diyagnostik test sonuçlarını etkilerler. Örneğin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısında spirometrik değerlendirmeler tipik olarak gündüz çalışma saatlerinde alınır. KOAH olmayan insanlarda solunum yolu patensi 24 saatte çok az değişirken astmalılarda FEV₁ ve pik ekspiratuvar akış hızında (peak expiratory flow rate-PEFR) sirkadiyan değişiklikler söz konusudur. Solunum yolu patensi öğleden sonraları en iyi iken, uykuda çok zayıftır. Orta şiddetli astmada şikayetler gece-gündüz arasında %20-25 değişir, bu oran orta şiddetli astmada %50'dir.

Kronobiyolojik değişkenler, kalıcıya karşı reversible obstrüktif solunum yolu hastalıklarının diferansiyel tanısını da etkiler. Reversible obstrüktif solunum yolu hastalığı olan insanlarda beta agonist aerosol dozu sabah en etkin bronkodilatasyonu sağlar (Başlangıç değerlerine göre FEV₁ ve PEF_R %15 artar). Oysaki gündüz ve öğleden sonraki dozlar en az etkindir. Sonuç olarak KOAH'lı kişilere öğleden sonra yapılan spirometrik ölçümler, çok daha etkin olan bronkodilatatörlerin faydasının anlaşılmasında iyi bir yol değildir.

Kutanöz allerjen testlerinde kullanılan diyagnostik yöntemler de sirkadiyan ritimlerin etkisi altındadır. Allerjik kişilerin ev tozları ve diğer antijenlere cevabı 24 saat içinde ortalama olarak 3 kat değişir. Sabah aktivite başlangıcında, kutanöz reaktivite en düşük, gece yatma saatinde en yüksektir. Antijene karşı kutanöz reaktivitenin sirkadiyan ritim şiddeti ve kontrol olarak kullanılan histamin reaksiyonunun ritim şiddeti aynı değildir. Kontrol histamin, antijen reaktivitesinin ölçümünde gün içi değişimleri nedeniyle güvenilir değildir.

Birçok laboratuvar testinin sonuçları yine, biyolojik sıvı ya da kanın günün hangi saatinde alındığına bağlı olarak etkilenir. Kan kortizol düzeyi ve diğer birçok hormonunun derişimleri şiddetli sirkadiyan ritmisite gösterirler. Sonuç olarak örnek alım saati mutlaka dikkate alınmalıdır. Örneğin günün ilk saatlerinde (08.00) alınan kan örneklerinde kortizol düzeyi 20 mg/dL iken (ki bu normal sınırlarda bir değerdir), 16.00-20.00 arasında alınan kan örneklerinde

aynı değer çok yüksektir. Benzer olarak 20.00'da alınan kan örneklerinde 4-5 mg/dL'lik kortizol düzeyi çok düşük gibi görünmesine rağmen normal olan değerdir.

Holter moniterizasyonu, iskemide kullanılan, 24 saatlik ritmisiteyi gösterdiği bilinen bir metottur. Efor anjinallardaki ST segment depresyonu epizotları en sık sabah saatlerinde gözlenir. Prinzmetal anjinallardaki ST segment yükselmesi epizotları ise en sık gece, uyku saatlerinde gözlenir.

HT diyagnozunda ambulatuvar moniterizasyonu kullanan gözlemciler KB sirkadiyan değişikliklerini birincil olarak gözlerler. Bu metod ile hastanın KB hakkında gerekli bilgi günlük rutin vizitlerde llenle elde edilemeyecek düzeyde, tüm ayrıntıları ile alınır. Ayrıca bu metod hastanın beyaz önlük (white-coat), ya da diurnal (komlike olmayan HT) veya, nokturnal HT (sekonder HT) olduğunu anlamamızı da sağlar. Bu sirkadiyan HT kalıbı, antihipertansif tedaviye nasıl ve ne zaman başlanacağı gibi soruları da beraberinde getirir.

Kronoteropatikler Ve Kronofarmakoloji

Biyolojik ritimler hastalıkların fizyopatolojisi yanında, tedavide kullanılan ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetiklerini de etkiler. Gastrik hidrojen iyon konsantrasyonu, mide boşalması, gastrointestinal kanal (GİK), karaciğer (KC) ve böbrek kan akımları gibi yüksek amplitüdü, 24 saatlik biyolojik periyodisitelere tablet ya da kapsülün kinetiği; ne zaman (gündüz-gece) alındıklarına bağlı olarak değişir.

Ancak tüm ürünler zaman bağımlı dozlam gerektirmez. Gerçekte herbir ürün için ilaç uygulama teknolojisi farklıdır. Örneğin bazı ilaçlar pH bağımlıdır. Bu ilaçların absorpsiyon kinetiği; gastrik pH'nın sirkadiyan ritimine bağlı olarak alındıklar saate bağlı olarak güçlü bir doz-zaman ilişkisi gösterirler. İlaç hedef dokusuna ilişkin hüresel ve subselüler fonksiyonlarına ait ritimler, hem terapötik ve hem de advers etkiler bakımından önemli gece-gündüz farklılıkları gösterir.

Kronofarmakoloji ilaçların biyolojik ritim bağımlılıkları ile ilgilenen bilimdir. Kronokinetik ise; ilaç absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonunun hız ve büyüklüğü ile uygulama-zaman farklılıklarını, -gıdaların ters olarak oluşturduğu sirkadiyan ve diğer biyoperiyodisitelere de bağlı olacak bir şekilde- inceler. Kronokinetik fenomen; dozaj formu, ilaç uygulama teknolojisi ve ilaç etken maddesi gibi zgnlklerle de ilişkilidir. Kronokinetik değişiklikler benzodiazepinler, b agonist ve antagonistler, teofilin ile steroid ve non-steroid antiinflatuvarlar gibi bir çok ilaç için ayrıntılı klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmiştir.

Kronestezi, ilaç etkilerindeki sirkandiyen ya da diğere ritimlerin doz-zaman bağımlılığı ile ilgilendir. İlaçlar aynı dozlam ve farmakokinetiğe sahip olsalar bile, sabah ya da gece alınmalarına bağılı olarak kronestezik olarak aynı etkiyi göstermeyebilirler. Reseptör sayı ve konformasyonunun, metabolik yollardaki hız sınırlayıcı basamakların ve ilaçların serbest-bağılı fraksiyonlarının ritimi o ilaca ilişkin kronestezinin açıklanmasında rol oynar. Analjezikler, antikoagulanlar, b agonist ve antagonistler, kortikosteroidler ve non-steroid al antiinflamatuarlar gibi bir çok ilaç kronestezik özellik gösteren örneklerdir.

Kronotoksiste, ilacın öngörülebilir zaman bağımlı yan etkilerindeki değişimi, biyolojik zaman dozlamı fonksiyonu cinsinden inceler. Özellikle antitümör ilaçlarda sirkandiyen kronotoksisteden söz edilebilir.

İlaç tedavi statejileri, o ilaca ilişkin 24 saatlik bir kan-doku düzeyi elde edebilmek için, ilaç teknolojileri ve dozaj şemalarına ait uygulamaları içerir. Bu yaklaşım, hastanın zaman içinde değişmeyen bir ilaç düzeyine gereksinme duyduğunu varsayar. Kronoteropatikler ise, kronobiyolojik gözlemlerle, hastalığın 24 saatten de uzun zamansal kalıbındaki şiddet değişiklikleri dikkate alarak ilaçların etkilerindeki ve farmakokinetiklerindeki ritmik bağımlılıkları araştırma ve/veya uygulama yaklaşım olarak sunulmaktadır.

Kronoterapinin esası; ilaç tedavisi yararlılığını ve güvenilirliğini optimize etmektir. Bunu; hastalık risk, manifestasyonu ve yoğunluğunun 24 saatlik ritimini bir tarafta, hasta toleransını diğere tarafta tutarak sağlar.

Kronoteropatikler özellikle aşağıdaki şartlarda önemlidir:

- Allerjik rinit, artrit, astma, AMI, konjestif kalp yetmezliği (KKY), felç, peptik ülserde olduğu gibi semptomların şiddet ve/veya yoğunluğunun zaman ile değiştiği bilindiğinde,
- Non-steroidal antiinflamatuar (NSAI) ya da antitümör ilaçlarda da olduğu gibi, terapötik-toksiste oranı kronobiyolojik verilere göre önceden tahmin edilebilindiğinde,
- Antihistaminikler, bronkodilatatorler, antikoagulanlar, antihipertansifler, antiaritmikler, antihiperlipidemikler ve NSAI'lerde olduğu gibi; ilacın kinetik ve dinamiğinin biyolojik ritim bağımlı olduğu bilindiğinde,
- Sentetik kortikosteroidler ve üreme hormonlarında olduğu gibi; hormonal farmakoterapinin sağlıklı kişilerdeki normal hormonal ritimisiteyi taklit ettiği durumlarda,
- Hipotalamik amenorenin, ambulatuvar pompalar vasıtasıyla uygulanan pulsatil LHRH tedavisinde olduğu gibi; ilacın istenen belli bir etkisi, yalnız zaman bağımlı bir modülasyonla elde edildiğinde ve optimize edildiğinde,

Klinik uygulaması olan ilk kronoterapi 1960'larda çok popüler olan metilprednizolon uygulamasıdır. Daha sonraları uygulamaya giren diğer kronoteropatikler şunlardır:

- Peptik ülser tedavinde günde tek doz halinde geceleri kullanılan, H₂-reseptör antagonistleri
- Günde tek doz halinde geceleri kullanılan spesifik olarak formüle edilmiş teofilin (Uniphyll) ve nokturnal astma tedavinde sabah-akşam kullanılan β agonist bronkodilatatör tabletler
- Karaciğer lipogenez sirkandiyen ritimine bağlı olarak, geceleri uygulanan lipid ve kolesterol düşürücü ajanlar
- Allerjik rinitin sabah semptomlarının tedavisinde, gündüz-gece ya da yalnız gece kullanılan H₁-reseptör antagonistleri
- Biyolojik ritimlerine senkron olarak, programlanmış pompalar ile uygulanan antitümör ilaçlar
- Uterin kasılabilirliğinin sirkandiyen ritimine bağlı olarak uygulanan tokolitik ajanlar

Kardiyovasküler Sistem Ritimleri

İnsanlarda ve pek çok memeli türünde kardiyovasküler ritimler gibi organizmanın bütünlüğünde var olan ritimlerin oluşması siklik çevresel tetikleyicilere bağlıdır. Çevresel tetikleyicileri aşağıdaki gibi özetlemek olasıdır:

1. Supin ve doğrulma postürüne ilişkin erken aydılık (sabah) periyodu değişiklikleri,
2. Fiziksel sabah eforu,
3. Diurnal aktivitenin başlamasıyla oluşan, iş başlangıcı ve diğer aktivitelere ilişkin ani mental ve emosyonel yüklenme.

Ani mental ve emosyonel yüklenme yataktan kalkma ile birlikte ortaya çıkan sabah anksiyetesi bulgularının santral bileşkeleridir. Stres indüklenmesi sonucu gelişen anksiyetenin temelinde kardiyovasküler sistem komponentlerini oluşturan çeşitli fizyolojik parametre değişiklikleri ile bu fizyolojik aktivitelerin mekanizmalarında yer alan endojen faktörlerin siklik rolü bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistem komponentleri bakımından çeşitli sirkadiyen ritim kalıpları gerek insanlarda ve gerekse deneysel olarak gösterilmiştir. Sistemde başlıca kalp hızı, kalbin elektriksel aktivitesi, kan basıncı, sempatoadrenal aktivite/parasempatik tonüs değişiklikleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, kan parametreleri, koagülasyon ve periferik dolaşıma ilişkin ritimler gözlenmektedir.

a) Kalp Hızı (KH) İle İlgili Ritimler

Kalp hızı gün boyu değişiklik gösterir. Uykudan kalkışta kalp hızında ani artış görülür. Gündüz çalışanlarda kalp hızı pik değerleri gündüz yüksek, gece çukur fazlama (yer parametresi, staging) yapar. Gece vardiyasında çalışanlarda gündüz kalıbının tersi görülür. Egzersiz ise kalp hızı ritimlerinde fluktuasyonlar oluşturur.

b) Kalbin Elektriksel Aktivitesi İle İlgili Ritimler

Sinüs düğümü fonksiyonu, QT interval süresi, R-T dalgaları voltaj değerleri gibi kalp elektrofizyolojisine ilişkin sirkadiyen ritimler bildirilmiştir.

c) Kan Basıncı (KB) İle İlgili Ritimler

Gerek normotansif ve gerekse esansiyel hipertansiflerde KB uyanmadan önce başlayan, ancak uyanma ile ağırlaşan, gün boyu yüksek seyreden ve akşam saatlerinde, takiben uyku periyodunda düşen bir trend izlemektedir. KB ritminde doruk sabah 09 00 sıralarında görülmektedir. Saat 03 00 sıralarında ise çukur değerler oluşmaktadır. Bu kan basıncı kalıbı esansiyel hipertansiyonlularda dipper (kepçe) hipertansiyonu olarak adlandırılır. Bazı hipertansiyonlularda kalbın tam tersi bir ritim modeli görülmektedir. Genellikle sekonder hipertansiyonda ortaya çıkan modele ise non-dipper hipertansiyon denilmektedir. Stresle ağırlaşan KB değişikliklerinde bireyin normotansif, esansiyel veya sekonder hipertansif olmasına bağlı kalıplar tekrarlamaktadır. Normotansif ve esansiyel hipertansiflerde görülen uyku periyodundaki KB çukur değerleri ACTH sekresyonuyla da uyumlu bir profil göstermektedir. KB'de 24 saatlik ritim amplitüdü %10-20 değişiklik gösterir. Genellikle diastolik basınç ritim amplitüdü de sistolik basınç amplitüdünden biraz daha büyük olarak ortaya çıkmaktadır.

Otonom sinir sistemi, opioid sistem, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve vazoaaktif peptidlerin ritimlerinin bozulduğu çeşitli klinik durumlarda kan basıncının günüçi ritminin bozulduğu saptanmıştır. Aşağıdaki tabloda yer alan klinik durumlarda kan basıncında gece azalması görülmemekte veya tersine geceyin kan basıncı yükselmektedir.

d) Kan Basıncı Sirkadiyan Ritminin Ölçülmesi Ve Hipertansiyon Bakımından Değerlendirme

Hipertansiyon (HT), ateroskleroz (AS) için önemli bir risk faktörü ve kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortalitenin bilinmeyen/yerleşmiş bir başlatıcısıdır. Genellikle metabolik olarak bağlı olduğu diğer aterosjenik risk faktörleriyle (dislipidemi, glukoz intoleransı, hiperürisemi, insülin rezistansı, obezite ve

sol ventrikül hipertrofisi) birlikte ortaya çıkar. Bu bağlamda da, anjina, miyokard infarktüsü (MI) ve ani ölümlle manifestasyon veren kalp yetmezliği (KY), felç, periferik arter hastalığı ve koroner hastalık gibi aterosklerotik kalp hastalıklarına katkıda bulunan majör faktördür.

Sıklıkla kullandığımız sfigmomanometre HT'nun prognoz ve doğal hikayesinin anlaşılmasına temel teşkil etmiştir. KB'nın bu şekilde ölçülmesi klinik tanı ve tedaviye ait kararların verilmesinde kullanılmaktadır.

Fakat amblutuvaz KB moniterizasyonu (AKBM); kan basıncı (KB) değişkenliğinin detaylı bir şekilde çalışılmasına ve bu değişikliğin hedef organlara potansiyel etkisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Kişisel KB değişiminin (hem düzey ve hem de amplitüd olarak) ve fazlarının (nokturnal ve diurnal HT karşılaştırması) dökümantasyonu ve beyaz gömlek (white-coat) HT'lu hastaların tanıları bu teknikle son derece başarılı bir biçimde yapılmaya başlanmıştır.

İntraarteriyel ve invaziv olamayan AKBM tekniği ile elde edilen veriler KB bakımından birçok bireyin karakteristik ve tekrar edilebilir sirkandiyaz kalıba sahip olduğunu da göstermiştir

Yukarıda da anlatıldığı üzere, hem sistolik ve hem de diyastolik KB, gün içindeki en yüksek düzeyinden geceye doğru düzenli bir şekilde düşer ve gece yarısında en düşük değerine ulaşır. Düşük nokturnal değerler sabahın erken vakitlerinde tekrar yavaş bir şekilde yükselmektedir. Bu yavaş yükselme 06 00'ya kadar sürüp; yataktan kalkış pozisyonu ile ve gün içi aktivite sonucu birden dik bir artış gösterir. Sıklıkla, KB üst değeri hafifçe artarak sabahın erken saatindeki yüksek kan basıncının yamacını oluşturur.

İntraarteriyel AKBM araçlarıyla yapılan ilk çalışmalar 24 saatlik KB eğrilerinin birbirini takip eden günlerde veya farklı gün ve haftalarda da tekrar edilebilir olduğunu göstermiştir. Benzer bulgular hastanede bulunan noninvaziv AKBM uygulanmış ve rutin günlük aktivitelerine devam eden hastalarda da elde edilmiştir.

Bazı bireylerde ise, günler arasında ritim farklılıkları gözlenmektedir. Bu kişiler farklı aktivitelere sahiptir. Vardiyalı çalışan işçilerde sirkandiyaz kalıp hemen tersine dönme eğilimindedir. Hatta ilk 24 saatlik gece işinden sonra bile geceleri yüksek KB değerleri gözlemlenebilmektedir.

İkincil HT'lu hastaların KB'ı genellikle sirkandiyaz bir kalıp göstermemektedir. Bu hastalar, gece uykusu sırasında azalma göstermeyen ve genelde 24 saat sabit kalmaya eğilimli bir kalıba sahiptirler.

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların sirkadiyan kalıbı ise normotansif bireylerinkine paraleldir. Fakat KB sürekli yüksektir. Antihipertansif tedavi, ön tedavi düzeylerine paralel olarak aşağı doğru bir kayma meydana getirirler.

Sirkadiyan KB kalıbının ana belirleyicileri sempatik sinir sistemi aktivitesi olarak görünmektedir. Plazma katekolaminlerinin 24 saat süresince ölçüldüğü çalışmalar göstermektedir ki; adrenalin (A) ve noradrenalin (NA), KB'ında benzer bir ritimisine sahiptir. Uykudan kalkma esnasında sempatik aktivitedeki artış, KB'ında meydana gelen keskin hızlı yükselmeye önemli bir faktör olabilir. Özellikle NA seviyeleri KB'ında olduğu gibi uykudan kalkma prosesinin sonuna doğru meydana gelen hafif yükselme göstermektedir.

AKBM kullanılan çalışmalar göstermiştir ki; 65 yaşının üstündeki Afrika asıllı Amerikan hastaların %30-40'ı ikincil HT'ları olmaksızın, uyku esnasında KB'ında azalma olmaktadır. Bu kalıba sahip hastalar daha ciddi hedef organ hasarına uğramaktadırlar. Bu bulgular gece kan basıncı ölçümlerine ilgiyi arttırmıştır.

e) Kan Basıncı Ritminin Bozulduğu Durumlar

Kan basıncı ritminin bozulduğu çeşitli durumlara ait bazı örnekler aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 1. Kan basıncının bozulduğu durumlar

1. Ortostatik Otonom Yetmezlik	7. Hiperaldosteronizm
2. Nörojenik Hipertansiyon	8. Kronik Renal Yetmezlik
3. Diyabet	9. Gebelik Toksemisi
4. Katekolamin Oluşturan Tümörler	10. Konjestif Kalp Yetmezliği
5. Cushing Sendromu	11. Pseudohiperparatiroidizm
6. Eksojen Glukokortikoid Uygulanması	12. Rekombinant İnsan Eritropoietin Tedavisi

f) Sempatoadrenal/Parasempatik Tonüs Denge Değişiklikleri İle İlgili Ritimler

Plazma ve idrar katekolamin (adrenalin, noradrenalin) düzeylerinde uykudan kalkışla başlayan yükselme gün boyu pik değerlerini korumakta, akşamla beraber azalır, uyku döneminde çukur yapmaktadır. Lenfositlerde β -adrenerjik reseptör dansitesinde artış aydınlık periyodunda görülmektedir. Reseptör dansitesindeki ritim ile KB ritmi birbiriyle senkron olarak değişiklik göstermektedir. Parasempatik tonüste sempatik sistemin tersine gündüz düşme, gece ise artış meydana gelmektedir. Sirkadiyan diurnal s-AMP düzeyleri, nokturnal olandan yüksektir.

g) Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemine İlişkin Ritimler

Sirkadiyan aktivite periyodu başlangıcında plazma renin, anjiyotensin ve aldosteron düzeyleri yüksektir ve gün boyu zaman bağımlı değişiklik göstermektedir.

h) Kan Parametreleri ve Koagülasyona İlişkin Ritimler

Kanın viskozitesi, hemoglobin, hematokrit, adrenalın veya ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu gündüz saatlerinde yüksek, gece ise düşük seyredir. Kan hücrelerinden olan eritrosit sayısında ve plazma protein konsantrasyonunda sirkadiyan faz bağımlı bir ritim bulunmaktadır. Fibrinolitik aktivite erken sabah saatlerinde düşük (t-PA), PAI (plazminojen aktivatör inhibisyonu) ise düşüktür.

i) Periferik Dolaşıma İlişkin Ritimler

Renal kan akımı gece düşüktür. Buna karşın, bacak, serebral ve gastrointestinal damar yataklarında kan akımı gece yüksektir. Ön kol kan akımında a-adrenerjik reseptörlerin vazokonstriktör yanıt verilirlik düzeyleri sabah artış gösterirken, gece azalma oluşmaktadır.

Strese bağlı anksiyetenin tetiklenmesi hipotalamohipofizer sistem ritimleri aracılığı ile de kontrol edilen katekolamin düzeylerinde değişiklikler oluşturmaktadır ve sonuçta kardiyovasküler sistemde görülen ritim bileşkelerinden bir kısmını oluşturmaktadır.

Kardiyovasküler Olaylar İle Hastalıklar İlişkisi

Yukarı bölümlerde de kısmen anlatıldığı üzere, başlıca KV hastalıkların, aktivite periyodunun ilk saatlerinde ortaya çıkma eğilimi iyi bilinmektedir. MI ve ani ölüm insidansı uyanmayı takip eden saatlerde (sabah 6'dan akşama kadar) artmaktadır. Diurnal aktif hastalarda hareket halinde EKG moniterizasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda sessiz miyokardiyak iskemi epizodlarının uyandıktan sonraki 2 saat içinde en yüksek insidansa sahip olduğu gözlenmiştir. Sabah 6-8 sıralarında geçirilen miyokardiyal iskemi epizodları diğer 2 saatlik periyodlarla karşılaştırıldığında en az 2 kat daha fazladır. Benzer şekilde serebral iskemi epizodları da sabah meydana gelme eğilimindedir.

Klinik biyolojik proses ve işlemlerdeki sirkadiyan ritimler sabah erken saatlerde görülen KV rahatsızlık riskindeki artışa katkıda bulunur. Bunlar sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış, tüm kan viskozitesinin artışı, trombosit agregasyonu ve koagülasyonunun artması ve fibrinolitik aktivitenin azalması ki, bu da trombojenezisin sabahları daha sık olmasına yol açar. Ek olarak, sabahları artan fiziksel efor ve mental stres kişi fizyolojisinin uyarılmaya en yatkın olduğu periyotta çevresel tetikleyici rolü üstlenir.

Bu potansiyel faktörler arasında KB'ında sabahın erken vakitlerinde meydana gelen artış özel bir önem taşımaktadır. Çünkü ani kan basıncı değişimlerinin MI epizodlarıyla bağlantılı olduğuna dair çok çeşitli klinik kanıtlar bulunmaktadır.

Eş zamanlı AKBM ve Holter moniterizasyonu yapılan kronik stabil anjinalı hastalarda gün içi herhangi bir saatte KB artışıyla sessiz iske mi epizodları arasında nedensel bir ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır. AKBM'de KB'ı yükselen hastaların birkaç dakika sonra klinik olarak önemli derecede ST segment depresyonu ile karakterize bir epizod geçirdikleri kaydedilmiştir.

Aterosklerotik plak parçalanması ya da fissür oluşması, koroner trombozis, MI ve ani ölüme yatkınlığı artırır. Bu olay da, kan basıncındaki sabah erken saatlerde görülen artışla ilgil olabilir. Hipertansiyonun damar duvarında oluşturduğu kronik mekanik stres hasarı ile aterosklerotik plakların patojenezine katkıda bulunduğu görüşü kabul edilmiştir. Koroner arterdeki düz fibröz plaklar genellikle asemptomatiktir, iyi tolere edilir. Fakat KB'ındaki ani artışlar onların yırtılmasına, damar oklüzyon ve stenozunu hızlandıran kompleks olaylar serisine katkıda bulunur.

Koroner Kalp Hastalıkları ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

Kardiak aritmiler, anjina, MI, felç ve diğer kardiyovasküler olaylardaki gündüz-gece kalıbı iyi bilinmektedir. Aktivite ile indüklenen iske mi riski, diurnal aktivitenin başlangıç saatlerinde en yüksekken, gece uyku vaktinde en düşüktür. Bu patern, spesifik sirkadiyan ritimler ve siklik dış çevre tetiklemelerine bağlıdır. İlki sempatik akım, kan koagülasyonu, kan basıncı sabah yükselmeleri, koroner kan akımı ve miyokardial oksijen rezerv-ihtiyacına bağımlıdır. İkincisi ise yatar ve kalkış pozisyonları arasında sabah farklılıkları, sabah fiziksel eforu ve diurnal aktivitenin başlamasıyla da mental ve emosyonel yükteki artmaya bağlıdır.

Başlangıçta, sabah erken oluşan iske mi riskini kontrol altına almak için, konvansiyonel ve devamlı salıveren kardiyoprotektif ajanlar kullanıldı. Bugün klinisyenler çoğunlukla günde bir kez uygulanan, neredeyse sabit etkili ilaç düzeyleri sağlayan, ultra yavaş salıveren ilaç sistemleri üzerinde durmaktalar. Çoğu, sabah uygulamasının endike olduğunu belirtse de, bu ilaçları akşamları uygulayanlar da vardır. Ama bir çok çalışma, ilaç uygulama zamanının, kardiyoprotektif etkinin farmakokinetiğinde anlamlı farklar oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca b bloker ve kalsiyum antagonistleri gibi kan basıncını ve kalp hızını; sempatik etkinin hakim olduğu gündüz zamanında, kolinerjik etkinin hakim olduğu gece zamanına göre daha güçlü etkiler.

İlaç uygulama teknolojilerindeki son gelişmeler, ilaç kan düzeylerini, sirkadiyan ritim ve/veya kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında; zaman bağımlı-

lı tetik mekanizmalara göre 24 saatten daha uzun süre etkin konsantrasyonda tutacak hale getirmiştir. İlk kronoterapötik esansiyel HT ve aktiviteye bağlı olarak gelişen anjina, başlangıç kontrollü, hızlı salıveren verapamil HCl preparatı olarak ABD’de hazırlanmıştır. Özellikle , uyku zamanında uygulanacak şekilde tasarlanmış sistemler sirkandiyen ritim özelliklerine göre uygun ilaç konsantrasyonunu sağlamaktadır.

Verapamil HCl preparatı içindeki, ilaç etken maddesini içeren çekirdek etrafındaki özel bir kılıf bulunmaktadır. Bu kılıf, ilacın uygulanmasından sonraki 4-5 saat içerisinde etken maddenin salıverilmesini geciktirir. Bu geciktirici kılıfın erimesiyle , salınan ilaç ile tam sabahın erken saatlerinde artan kan basıncı ve artan aktiviteye bağlı oluşan anjina riski kontrol altına alınabilmiştir. Uygulanan ilacın kan düzeyi gün boyunca takip edildiğinde, en düşük gece bulunmuş. Ancak bu düzeyler ilişkin sınırlar bile terapötik düzeyler içindedir ve ilaç bağımlı yan etkilerin riski de azalmaktadır.

Esansiyel HT tedavilerinde verapamil kronoterapisini uygulayan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda sabah erken saatlerdeki kan basıncı yükselmesi kontrol altına alınırken gece boyunca bradikardi, hipotansiyon ve kalp bloğunun engellendiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda verapamilin, egzersiz anjinasında da oldukça etkil olduğu gösterilmiştir. Eforlu EKG testlerinin kullanıldığı çalışmalarda hastaların anjina bulguları 180 ve 360 mg’lık dozlarda doz bağımlı olarak değişmektedir.

Kardiyovasküler Hastalıklarda Kronoterapatik Değişiklikler

HT ve iskemik kalp hastalığının tedavisinde kronoterapatik yaklaşımlar, kardiyovasküler klinik uygulamalar göz önüne alındığında iç açıcı değildir. Fakat KV sistemi kronobiyojisi ve bunun hastalıklarla ilişkili rolleri daha iyi anlaşıldıkça potansiyel kullanımları artacaktır.

Epidemiyolojik veriler HT, anjina, MI ve felci içeren birçok KV hastalığın pik insidansa sahip olduğunu gösterir. Veriler sirkandiyen varyasyonu doğrular yöndedir. Esansiyel HT’lu hastaların çoğunda, KB belirli ve tekrar edilebilir sirkandiyen kalıp gösterir. Şöyle ki; gün içinde en yüksek, geceleri en düşük, sabah 04.00’ dan akşama doğru hızlı bir şekilde artan bir paterni vardır. Bu ritimin, anjinanın erken sabah epizodlarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. MI ve felç riski de sabahları artar ki, bu KB’ındaki sabah yükselmeleri ile çakışır. Günümüzde antihipertansif stratejiler KB’nın sirkandiyen ritimiyle ilaç düzeylerini senkronize olacak şekilde tasarlamaya yönelmiştir. Burada amaç sabahın erken vakitlerinde meydana gelen istenmeyen KV olayları önlemektir. Geniş

ölçekte yapılan çalışmaların verileriyle ilişkili olarak, bu yaklaşım potansiyel olarak faydalı bir alternatif olabilir.

Kardiyovasküler İlaçlar Bakımından Kronoterapötik Yaklaşım ve Örnekler

İlaç taşıyıcısı sistemlerdeki son gelişmeler KB sirkadiyan ritimiyle uyum içinde ilerleyen medikasyonların geliştirilebilmesini sağlamıştır. Antihipertansif tedavide yeni yaklaşım günde bir defa kullanılan sürekli salım preparatları ile sağlanmaya çalışılan ilaç düzeyinin 24 saat süresince sabit tutulmaya çalışılması amacından uzaktır. KB, dozlam aralıklarının büyük kısmında etkin şekilde kontrol edilirken, ertesi sabah diğer medikasyon dozundan hemen önce çukur değerlere ulaşmaktadır.

Günde bir kez alınan ajanların 24 saatlik doz aralığının son 4-6 saatinde etkisizliklerinin bir kısmının kaybolduğu bildirilmiştir. Bu saatlerde KB hızlı yükselme eğiliminde olduğu için yeterli kontrol önem taşır. Bir anti-HT ajanın gerçek 24 saatlik efikasitesi klinik olarak hastaların sabah dozunu vizit sonuna kadar ertelemeleri sonucu anlaşılabilir. Bu şekilde KB piki medikasyon düzeyinden çok, çukur düzeyini belirlemiş olur.

Sabah alınması için dizayn edilmiş, günde bir kez alınan sürekli salınım preparatlarının gece dozlanmaması problem yaratabilir. Geceleyin absorpsiyon gün içine göre daha az olabilir. Bu da ilaç bakımından, aynı etkiye ulaşabilmek için daha yüksek doz gerektirir.

Günümüzde piyasada kontrollü başlangıç, uzatılmış salım yapan tek formülasyon verapamil HCl (COVERA) dir. HT ve anjina için kullanılmaktadır. Gece alındığında pik plazma düzeyine sabah 4 ile öğlen arasında ulaşılır. Sabahları gözlenen KB dalgalanması kontrol ederek aktivite sonucu oluşan anjina riski azaltılır.

Aşağıdaki bölümde KV sistemin hastalıklarının tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlara ilişkin sonuçları bildirmektedir. Yapılan çalışmalar çok sayıda farklı kardiyovasküler tedavinin sirkadiyan ritim gösterdiğini ortaya koymuştur. Tablo çeşitli antihipertansif ve antiaritmik ilaçların farmakokinetik özelliklerindeki uygulama zamanına bağlı değişiklikleri göstermektedir. Gerek akut gerekse kronik tedavi protokollerinde ilaç biyoyararlanımı, C_{maks} ve/veya $t_{1/2}$ gibi farmakokinetik parametrelerde zaman bağımlı değişiklikler gözlenmiştir.

Tablo 2. Kardiyovasküler İlaçların Sirkadiyan Kronokinetiği

İlaç, Doz, Uygulama Şekli, Deneklerin Tipi	İlaç Verme Zamanı	Başlıca Bulgular
SR-Propranolol, 80mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	02.00, 08.00 14.00, 20.00	08.00 uygulamasında C_{maks} en yüksek ve $t_{1/2}$ en kısa.
SR-Propranolol, 80 mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	02.00, 08.00 14.00, 20.00	14.00 uygulamasında C_{maks} ve AUC en düşük
Dipiridamol, 75 mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	06.00, 14.00 22.00	06.00 uygulamasında AUC değeri 22.00 uygulamasına göre %25 daha fazla.
IR-Nifedipin, 10 mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	08.00, 19.00	08.00 uygulamasında AUC ve C_{maks} en yüksek, $t_{1/2}$ en kısa.
SR-Verapamil, 360 mg/gün PO Kronik tedavi, günde iki kez (Anjina hastaları)	08.00, 22.00	22.00 uygulamasında AUC en yüksek ve $t_{1/2}$ en uzun.
SR-Enalapril, 10 mg PO 3-hafta tedavi, günde iki kez (Esansiyel hipertansif hastalar)	08.00, 20.00	20.00 uygulamasında T_{maks} 2.1 saat daha uzun
Digoksin, 0.5 mg PO Akut tez doz (Sağlıklı kişiler)	08.00, 20.00	Ortalama ilaç konsantrasyonu, $t_{1/2}$ ve V_d 08.00 uygulamasında en yüksek, AUC değeri 20.00 uygulamasında en yüksek.
Digoksin, 0.5 mg PO Akut tez doz (Yaşlı kişiler)	07.00, 19.00	07.00 uygulamasında C_{maks} değeri 19.00'ın iki katı
İzosorbid dinitrat, 20 mg PO Akut tez doz (Sağlıklı kişiler)	02.00, 08.00 14.00, 20.00	02.00 ve 20.00 uygulamalarında AUC en yüksek, 20.00 ve 02.00 uygulamalarında $t_{1/2}$ en yüksek.

Farmakokinetik parametreler: AUC= serum ilaç konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, C_{maks} =serum ilaç konsantrasyon-zaman eğrisinin tepe noktası, PO=peroral, SR=yavaş salıverilme, $t_{1/2}$ = ilaç yarı ömrü, t_{maks} =maksimum konsantrasyon zamanı, V_d = dağılım hacmi.

* Farmakokinetik parametrelerde uygulama zamanına bağlı olarak gözlenen tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Beta reseptör antagonistlerinin uygulama zamanına bağlı etkilerindeki değişimler bir grup antagonist bakımından incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre genel olarak, beta blokerler -propranolol, oksprenolol, atenolol, pindolol - kalp hızı ve kan basıncı üzerinde gündüz saatlerinde daha etkilidir. Bu sonuçlar tabloda verilmektedir.

Tablo 3: Beta reseptör antagonistlerinin uygulama zamanına bağlı farmakolojik etkileri

<i>β-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri</i>		
İlaç, Doz, Uygulama Şekli, Deneklerin Tipi	İlaç Verme Zamanı	Başlıca Bulgular
Propranolol, 40 mg PO 4 haftalık tedavi, QID Anjina hastaları	Belirtilmemiş	Propranolol treadmill testine hasta toleransını 08.00 ve 12.00 uygulamasında, 06.00 uygulamasına göre daha fazla artırıyor.
Propranolol, 80 mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	02.00, 08.00 14.00, 20.00	02.00 ve 08.00 uygulamalarında kalp hızında en belirgin düşüş, tmax ve maksimum yanıtın büyüklüğü 20.00 ve 02.00 uygulamalarında en yüksekti.
Oksprenolol, 344 mg PO 6-haftalık tedavi, T1D Hipertansif hastalar	Belirtilmemiş	Gündüz saatlerinde kan basıncını düşürmede oldukça etkin, kan basıncında sabah pikinin kontrolünde minimum etki.
Atenolol, 100 mg PO 4-haftalık tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz, sabah veya akşam uygulaması	Kan basıncı üzerindeki etki uygulama zamanına bağlı değil.
Pindolol, PO Kronik tedavi, Hipertansif hastalar	Belirtilmemiş	Özellikle gündüz saatlerinde kan basıncı ve kalp hızı üzerine iyi etki.

PO= oral uygulama; IV= intravenöz infüzyon; SC= subkutan; SL= sublingual; AMI= akut miyokard infarktüsü; APTT= aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, TT= tromboplastin zamanı.

Genel olarak, kalsiyum kanal blokerleri - nifedipin ve verapamil - kalp hızı ve kan basıncı üzerinde gündüz saatlerinde daha etkilidir.

Tablo 4: Kalsiyum kanal blokerlerinin uygulama zamanına bağlı farmakolojik etkileri

<i>Kalsiyum Kanal Blokerleri</i>		
İlaç, Doz, Uygulama Şekli, Deneklerin Tipi	İlaç Verme Zamanı	Başlıca Bulgular
Nifedipin, 20-60 mg PO 6-haftalık tedavi, BID Hipertansif hastalar	Belirtilmemiş	Kan basıncı üzerinde maksimum ilaç etkisi gündüz saatlerinde.
Diltiazem-retard 4 haftalık tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz 08.00 veya 19.00 uygulaması	Dipper hipertansif hastalarda 08.00 uygulaması kan basıncı üzerine maksimum etkisini uyku sırasında, 19.00 uygulaması ise kan basıncı üzerine maksimum etkisini gündüz saatlerinde göstermiştir.
İsradipin, 5 mg PO 4 haftalık tedavi Nocturnal hipertansif hastalar	Günde tek doz 08.00 veya 20.00 uygulaması	20.00 uygulaması böbrek yetmezlikli hastalarda gece düşüşünü önlemede daha başarılı.

PO= oral uygulama; IV= intravenöz infüzyon; SC= subkutan; SL= sublingual; AMI= akut miyokard infarktüsü; APTT= aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, TT= tromboplastin zamanı.

Enalapril, ramipril, kinapril, perindopril ve benazepril gibi ACE inhibitörlerinin gündüz ve gece kan basıncı değerleri üzerine etkileri uygulama zamanına göre değişmektedir. Örneğin, tek doz kinapril sabah saatlerinde uygulandığında kan basıncını orta derecede düşürürken, akşam uygulamasında çok belirgin bir düşüş meydana gelir. Diltiazem-retard'ın kan basıncı üzerindeki zaman bağımlı etkisi daha farklıdır. İlacın sabah tek doz uygulaması en güçlü etkisini gece gösterirken, akşam uygulaması en güçlü etkisini sabah ve öğleden sonra değerlerinde göstermektedir. Ayrıca, dialize girmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda isradipinin akşam saatlerinde tek doz uygulanması kan basıncının bozulmuş olan sirkadiyan ritmini normale döndürdüğü bildirilmiştir.

Tablo 5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin uygulama zamanına bağlı farmakolojik etkileri

ADE Inhibitörleri		
İlaç, Doz, Uygulama Şekli, Deneklerin Tipi	İlaç Verme Zamanı	Başlıca Bulgular
Enalapril, 10 mg PO 3 hafta tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz 0700 veya 1900 uygulaması	07.00 uygulaması gündüzleyin kan basıncını düşürürken, geceleyin etkisiz. 19.00 uygulaması ise geceleyin kan basıncını düşürürken, gündüz etkisiz. Kan basıncının düşmeye başlama süresi sabah uygulamasında daha kısa.
Ramipril, 2.5 mg PO 4 hafta tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz 08.00 veya 20.00 uygulaması	Gündüzleyin kan basıncının kontrolü sabah uygulamasında biraz daha iyi; akşam uygulaması geceleyin kan basıncını daha iyi düşürüyor. Etkinin devam etme süresi sabah uygulamasında daha uzun.
Kinapril, 20 mg 4 hafta tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz 08.00 veya 20.00 uygulaması	Akşam uygulaması uyku saatlerindeki kan basıncı değerlerini sabah uygulamasına göre 2-3 kat daha güçlü bir şekilde düşürürken, sabah pikini daha belirgin olarak artırıyor.
Perindopril, 4 mg 4 hafta tedavi Hipertansif hastalar	Günde tek doz 0900 veya 2100 uygulaması	Sabah verilen doz 24 saat boyunca kan basıncını kontrol altında tutuyor; akşam uygulaması sabah pikini kontrol altına alıyor ancak etki yaklaşık 14 saat devam ediyor.
Benazepril, 10 mg Tek günlük deneme Hospitalize edilmiş hipertansif hastalar	Günde tek doz 0700 ile 1900 uygulaması	Sabah uygulamanın kan basıncını düşürücü etkisi 24 saat, akşam uygulamasının ise 19 saat sürüyor.

PO= oral uygulama; IV= intravenöz infüzyon; SC= subkutan; SL= sublingual; AMI= akut miyokard infarktusu; APTT= aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, TT= tromboplastin zamanı.

Oral nitratlar gece ve sabah uygulandıklarında, öğleden sonra ve akşam uygulamasına göre daha güçlü bir vazodilatör etki göstermektedir. Yasue ve arkadaşları sabah saatlerinde sublingual nitrogliserin uygulamasının Prinzmetal variant anjinalı hastalarda koroner tonusu azaltmak açısından öğleden sonra uygulamasına göre birkaç kat daha etkin olduğunu göstermişlerdir.

Tablo 6: Nitratların uygulama zamanına bağlı farmakolojik etkileri

Nitratlar		
İlaç, Doz, Uygulama Şekli, Deneklerin Tipi	İlaç Verme Zamanı	Başlıca Bulgular
İzosorbid dinitrat, 20 mg PO Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	02.00, 08.00 14.00, 20.00	2000 uygulaması dışındaki saatlerde ortostatik taşikardi gözlenmiş, bu etki 0200 uygulamasında en fazla .
İzosorbid-5-mononitrat Akut tek doz (Sağlıklı kişiler)	08.00 ve 20.00	Kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki maksimum etkinin görülmesi için geçen süre sabah uygulamasında %50 daha uzun.
Nitrogliserin, 0.6 mg SL Akut tek doz Prinzmetal anjinalı hastalar	05.00 13.00-16.00	Sabah uygulaması sonrası koroner arter dilatasyonunda ortalama artış %74±40 iken öğleden sonra uygulamasında %12±12'dir.

PO= oral uygulama; IV= intravenöz infüzyon; SC= subkutan ; SL= sublingual; AMI= akut miyokard infarktusu; APIT= aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, TT= tromboplastin zamanı.

Sonuç

Yapılan kronobiyojik çalışmalar, bütün canlılarda organizasyon düzeyine bakılmaksızın bir biyolojik saatin bulunduğunu ve çevresel uyum ile endojen uyumun bu internal saat aracılığı ile senkronize edildiğini göstermektedir.

Kan basıncı sirkadiyan ritmi (gün boyu aktif bireylerde diurnal aktivite sırasında pik ve uyku sırasında çukur bir kalıp gösterir) diürez, kalsitonin-gen ilişkili ve atrial natriüretik peptidlerin sirkadiyan ritminden etkilenen ve nokturnal olarak kan basıncındaki düşme ile karakterize bir örneği oluşturmaktadır. Kortizol, plazma renin aktivitesi, anjiyotensin ve aldosteron düzeylerindeki artış ile katekolamin salgılanmasındaki kabarma-dalga (kolinerjik ve adrenerjik gerim ritmi, postur değişikliğine bağlı etki ve sabah stresine bağlı olarak) sabah uykudan uyanış sırasındaki kan basıncı artışına ve bunun gün boyu sürmesine neden olur.

Kardiyovasküler sistemin fizyolojik ve fizyopatolojik ritimlerinin bilinmesi kronoterdaviye yönelme açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu N. **A general approach to chronobiology and cardiovascular system rhythms.** In *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy* (Ed. Abacıoğlu N and Zengil H) pp. 1-14, Palme Yayıncılık, Ankara, 1999
2. Lemmer B. **Concepts and principles in chronopharmacology and chronotherapeutics.** In *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy* (Ed. Abacıoğlu N and Zengil H) pp. 51-68, Palme Yayıncılık, Ankara, 1999
3. Smolensky MH, Yetman R, Portman R. **Influence of circadian pressure and medication used to treat hypertension and ischemic heart disease.** In *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy* (Ed. Abacıoğlu N and Zengil H) pp. 71-87, Palme Yayıncılık, Ankara, 1999
4. Atkins G, Witte K, Nold G, Sasse U, Lemmer B. **Effects of age on circadian blood pressure in patients with primary hypertension.** *Chronobiol Int* 11: 35-42, 1994
5. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. **Diurnal variation of the QT interval influence of the autonomic nervous system.** *Br Heart J* 55: 253-259, 1986
6. Christ JE, Hoff HE. **An analysis of the circadian rhythmicity of atrial and ventricular rates in complete heart block.** *J. Electrocardiol* 8: 69-72, 1975
7. Cinca J, Moya A, Bardaji A, Rius J, Soler-Soler J. **Circadian variations of electrical properties of the heart.** *Ann N.Y. Acad Sci* 601: 222-228, 1990
8. Cornélissen G, Haus E, Halberg F. **Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb.** In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2nd Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 428-452, Springer-Verlag, 1994
9. de Leonardis V, de Scalzi M, Fabiano FS, Cinelli PA. **A chronobiological study on some cardiovascular parameters.** *J Electrocardiol* 18: 385-388, 1985
10. Degautte JP, van de Borne P, Linkowski P, Van Cauter E. **Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men.** *Hypertension* 18: 199-205, 1991
11. Haus E, Touito Y. **Principles of clinical chronobiology.** In, *Bi-*

- ological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2nd Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 6-34, Springer-Verlag, 1994
12. Lemmer B, Portaluppi F. **Chronopharmacology of cardiovascular diseases.** In, *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*, (Ed.: Redfern, P.H., Lemmer, B.) *Handbook of Exp. Pharm.* Vol.125: 251-297, Springer Verlag, Berlin, 1997
 13. Lemmer B. **Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology.** In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2nd Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 418-427, Springer-Verlag, 1994
 14. Lemmer B. **Circadian rhythm in blood pressure: Signal transduction, regulatory mechanisms and cardiovascular medication.** In, *From the Biological Clock to Chronopharmacology*, (Ed.: Lemmer, B.) 91-118, Medpharm, Stuttgart, 1996
 15. Middeke M, Schrader J. **Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary and secondary hypertension.** *Br Med J* 308: 630-637, 1994
 16. Middeke M. **Chronopathology of blood pressure in the early stage of hypertension.** In, *From the Biological Clock to Chronopharmacology*, (Ed.: Lemmer, B.) 119-128, Medpharm, Stuttgart, 1996
 17. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. **Circadian variation of blood pressure.** *Lancet* 1: 795-797, 1975
 18. Portaluppi F, Montanari L, Bagni B, degli Uberti E, Trasforini G, Margutti A. **Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects.** *Cardiology* 76: 428-433, 1989
 19. Redon P, Laval M, Cambar J. **Chronobiological aspects of the renin-angiotensin system: physiology and physiopathology.** *Ann Rev Chronopharmacol.* 6: 183-237, 1990
 20. Zengil H. **Kronobiyoloji ve kardiyovasküler ritimler.** *Cronometre* 1:2, 40-51, 1997
 21. Smolensky MH, Bing ML. **Chronobiology and chronotherapeutics in primary care.** *Clinical Focus* June 15, 1-15, 1997
 22. Neutel JM. **Chronotherapeutic considerations in cardiovascular disease.** *Clinical Focus* June 15, 16-21, 1997

Ankara Eczacı Odası
Meslek İçi Eğitim Programı
2001 yılı II. Toplantısı

MOLEKÜLER BİYOLOJİ: GENLER VE GENOM PROJESİNDEN İLAÇ SANAYİNE YANSIMALAR

24 Mart 2001
Ankara Dedeman Oteli

Oturum Başkanı
Ecz. Mustafa DEMİR

Konuşmacı
Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK

Ecz. Mustafa DEMİR

Ankara Eczacı Odası Başkanı ve Oturum Başkanı

Değerli konuklar, sevgili meslektaşlarım,

Ankara Eczacı Odası adına hepinize “hoş geldiniz” diyorum.

2001 yılı içerisinde düzenlediğimiz mesleki eğitim programlarının ikincisini bugün birlikte gerçekleştireceğiz. Mesleki eğitim programlarıyla amacımız, hepinizin bildiği gibi, bilimsel gelişmeleri izleyerek, bilgilerimizi tazelemek, güncelleştirmek ve eczanelerde sürdürdüğümüz hizmetin kalitesini artırmaktır. Günümüzde, bilimsel gelişmelerin hızına erişebilmek olanaksız. Biyoteknoloji ve gen teknolojisi alanındaki gelişmeler bizleri şaşırtacak ölçüde. Birçoğumuzun yabancı olduğu bu alanda, bugün, bizleri bilgilendirmek üzere aramızda olan meslektaşımız, Prof. Dr. Sayın Mehmet Öztürk, bilimsel alanda yürüttüğü çalışmalarıyla, uluslararası alanda, son derece önemli başarılarla imza atmış bir meslektaşımız. Kısaca size özgeçmişini okumak istiyorum.

Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK

Özgeçmiş

1952 Bolu-Mudurnu doğumlu. 1974'te, Anadolu Eczacılık Yüksek Okulunu, şimdiki Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesini bitirdi. 1977-1985 yılları arasında, Paris Üniversitesinde, Biyokimya ve İmmünoloji uzmanlık eğitimi ve Biyokimya Devlet Doktorası çalışmalarını tamamladı. 1985-1992 yılları arasında Harvard Üniversitesi, Massachusetts General Hospital'da Araştırmacı ve Yardımcı Doçent olarak; daha sonra, 1992-1995 arası, Paris Üniversitesinde, Davetli Profesör ve de Fransa Ulusal Araştırma Enstitüsü (INSERM)'de Araştırma Direktörü olarak çalıştı. 1995 yılında Türkiye'ye dönerek, Bilkent Üniversitesinde, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünü ve Bilgen Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi'ni kurdu. Halen aynı üniversitede eğitim ve araştırma etkinliklerini sürdürüyor. Evli ve iki kızı var.

Bilimsel çalışmaları, kanser genetiği ve moleküler biyolojisi üzerinedir. Çalışmaları ise kanserli hücrelerde moleküler ve genetik olarak ortaya çıkan değişimlerin incelenmesi yoluyla, kanserlerin nedenlerinin, gelişim temellerinin

aydınlatılması ve bu yolla kanserin tanısı ve tedavisi ve yeni yöntemlerin bulunmasına katkı yapmaktır. Araştırmaları, uluslararası saygınlığı olan bilim dergilerinde, 68 makale ve birçok kitapta -9 kitap bölümü- yayımlanmıştır. Yayımladığı bilimsel araştırmalarına yapılan atıf sayısı, 2 bin 500'ün üzerindedir. Kimyasal bir kanserojen maddenin, (aflatoksin), insanlarda, tümör baskılayıcı bir gen olan p53 geni üzerinde özgün bir mutasyon yaratarak, karaciğer kanserine yol açtığını gösteren bilimsel çalışmaları ile kanserin en önemli oluş mekanizmalarından birini aydınlatmıştır. Kanserle ilgili birçok klasik kitaba geçmiş olan bilimsel çalışmaları, 1992'de Fransa'da, Kanser Araştırmalar Ödülü, 1996'da, ülkemizde de TÜBİTAK Bilim Ödülü ile ödüllendirilmiştir. Türkiye Bilimler Akademisi, Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu, Üçüncü Dünya Bilimler Akademisi üyeliklerine seçilmiştir. Ayrıca, insan genomu ve insan hakları konusunda çalışan UNESCO Uluslararası Biyoetik Komitesi Üyesidir.

Evet, meslekiçi eğitim programına geçmeden önce, kısaca bazı noktalara değinmek istiyorum. Değerli meslektaşlarım, ülkemizin içine itildiği ekonomik kriz, bu krizin sorumlusu olmayan milyonlarca yurttaşımız gibi, bizleri de ciddi boyutlarda etkilemiştir. Meslektaşlarımızın içine düştüğü ekonomik sıkıntı, kurum ödemelerinin gecikmesiyle daha da büyük hale gelmiştir. Türk Eczacılar Birliği tarafından hazırlanan, "Eczane İşletmeciliği Eğitim Programı" ile meslektaşlarımıza, bu kriz ortamında eczane ekonomilerinin yönlendirilmesi konusunda bilgi verilmesi amaçlanıyor. Ankara Eczacı Odası Yönetim Kurulu olarak, bizler de bu programı, üyelerimize aktarmaya karar verdik. En kısa sürede organize etmeye çalıştığımız bu programa, tüm meslektaşlarımızın katılabilmesi yararlı olacaktır diye düşünüyoruz.

Değerli meslektaşlarım,

Biliyorsunuz, 2001 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı, Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Bazı meslektaşlarımız, katılım payının kaynağından kesilmesi maddesinin, bütçe uygulama talimatında yer almaması nedeniyle bu yıl içerisinde geçerli olmayacağı, uygulamaya konulmayarak erteleceği şeklinde yorumlar yaparak, bunu oldukça geniş bir meslektaş grubuna iletiler. İşin garip yanı, yıllardır bu konuyu, hemen her platformda dillendiren bu sorunu çözmediği için oda yönetimlerini suçlayan meslektaşlarımızın, bu yorum karşısında, memnuniyet duyduklarını ifade etmeleridir. Bu gerçek-

ten sağlıklı düşünebilen beyinler için anlaşılır bir durum değildir. Sadece günlük çıkar hesaplarını düşünen bir grubun başlattığı ve neredeyse Türkiye'deki tüm eczacıların korkulu rüyası haline gelen böylesine önemli bir sorunun çözümü, şüphesiz yine aynı çıkarıcı grubu rahatsız etmiş görünüyor. Ancak, bu meslektaşlarımızın bilmesi gereken bir gerçek var; o da, bundan sonra ortaya çıkaracağımız bu yöndeki haksız uygulamaların karşısındaki tavrımız gerçekten acımasız olacaktır. Üstelik bu, sadece biz oda yöneticilerini değil, bu sorunun çözümünü yürekten isteyen tüm eczacıların tavrı olacaktır. Şu gerçeği unutmamak gerekir: Katılım payının maaştan kesilmesi uygulaması, yalnızca bizlerin etik olmayan deontolojiye aykırı bir meslek sorununu çözümlemek amacıyla kabul edilmedi. Bu sorun, asıl olarak, sosyal güvenlik kurumlarını çökartecek hale getirdiği için, özellikle kamu kurumlarının da bu yönde önlem almak istemesi nedeniyle ve aynı zamanda ilaç savurganlığını da önlemek amacıyla çözümlendi.

Bugün gelinen noktada yaşadığımız ekonomik kriz karşısında sanayii kendi önlemlerini alıyor. Bakıyorsunuz vadelerini kısıyor, dağıtım kanalları kendi önlemlerini alıyor. Öncelikle de kooperatiflerin içinde bulunduğu zorluktan da yararlanarak, işkontoları kısıyor. Bizler ne yapıyoruz? Biz eczacılar da, yıllarca uğraşarak, didinerek edindiğimiz kazanımları elden çıkarmamak adına meslek örgütlerince sürdürülen çalışmaları baltalıyoruz. Önümüzdeki ağaçla uğraşmaktan ormanı göremiyoruz.

Değerli meslektaşlarım,

Sizlere daha önce de duyurmuştuk. Bildiğiniz gibi, 2001 yılı Bütçe Kanununda katılım payının kaynağından kesilmesi konusundaki usul ve esasların saptanması için Maliye Bakanlığı'na yetki verilmiştir. Bu husus, Resmi Gazetede de yayımlandıktan sonra, Maliye Bakanlığınca oluşturulan, Türk Eczacılar Birliğinin de içerisinde yer aldığı bir komisyon, iki kez toplanarak çalışmaları başlatmıştır. Teknik ayrıntıların çokluğu ve özellikle geniş dağılım gösteren kurumlarda uygulamaların aksamadan sürdürülebilmesinin zorluğu nedeniyle, uygulamanın, 2001 Yılı Bütçe Uygulama Talimatında yer almamasına, daha sonra yayımlanacak bir tebliğ ile duyurulmasına karar verilmiştir. Katılım payının kaynağından kesilmesi hususunun, bütçe uygulama talimatında yer almayacağı Maliye Bakanlığınca yayımlanacak bir tebliğ ile uygulamaya konacağı hususu, Türk Eczacılar Birliği, gerekse eczacı odaları tarafından meslektaşlarımıza daha önce duyurulmasına rağmen, bazı art niyetli meslektaşlarımızın da çabalarıyla bir yanlış anlamaya neden olmuştur. Bunu, bu şekilde düzeltmek istiyorum.

Şimdi, mesleki sorunları bir yana bırakarak, bilimsel gelişmeler ışığında dağarcığımızı aydınlatmak amacıyla sözü, meslektaşımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Öztürk'e bırakıyorum.

Buyurun.

Prof. Dr. MEHMET ÖZTÜRK- Merhabalar. Öncelikle, bu güzel, güneşli ilkbahar gününde, böyle kapalı bir odaya gelip, beni dinlemeyi tercih ettiğiniz için teşekkür ederim. Bana bu konuşma fırsatını sağlayan, Ankara Eczacı Odası Başkanı ve diğer yöneticilerime teşekkür ediyorum.

Bugünkü konuşmada, üç konuyu sizlerin dikkatine sunmayı istiyorum. Birincisi, artık çok sık bahsedilen bu genler ve genomlar konusu nedir ve neden bahsediyoruz? İkincisi, bu genetik biliminde gerçekten ortaya çıkan önemli gelişmelerin altında yatan bilim dalı, yani moleküler biyoloji alanı nedir ve üçüncü olarak özellikle moleküler biyoloji biliminin son yıllardaki gelişmesi sonucunda, özellikle yeni ilaç geliştirme konusunda ortaya çıkan gelişmeler nedir ve bu eczacılığı nasıl etkiliyor? Bu üç konuyu sizinle tartışmaya çalışacağım.