

Türkiye’de Klinik Farmakolojinin Gelişmesi: Olaylar, Görüşler ve Tavsiyeler

Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp

Klinik farmakolojinin Türkiye’deki gelişimine başlamadan önce, genellikle iki farklı bağlam ve anlamda kullanılan bu adlandırmanın nasıl algılanması gerektiğini açıklamak gerekir. Bu terim bazılarınca bilinen ve onaylanmış ilaçların klinikte tedavi, profilaksi, tanı ve diğer tıbbi amaçlar için en iyi ve akılcı bir şekilde kullanılması ile uğraşan disiplin olarak algılanır. Bu bağlamda uygulamalı farmakoloji (“applied pharmacology”) veya farmakoterapi deyimlerini kullanmak daha uygundur.

Klinik farmakolojinin asıl anlamı, ilaçların, özellikle yeni geliştirilenlerin, gönüllü hasta veya duruma göre sağlam kişiler üzerinde (özel bir deyişle bu kişileri tek bir sözcük halinde dillendiren bir deyimle özneler /“subjects”) üzerinde, onların özgül iradelerine ve haklarına azami saygı göstererek, her türlü yanlılıktan arınmış bir biçimde, objektif ölçüm yöntemleri ve inandırıcı istatistiksel analiz yöntemleri kullanarak araştırma, deneme ve değerlendirme ile uğraşan tıbbi farmakoloji temelli multidisipliner bir bilim dalıdır.

Klinik farmakolojinin konusunu oluşturan klinik ilaç araştırmaları, araştırmanın amacına, aşamasına, eldeki araştırma olanaklarına ve mali desteğin büyüklüğüne göre farklı boyutlarda olur. Çalışmanın boyutu, küçük çaplı pilot veya arayıcı (“exploratory”) çalışmalardan ve klinik araştırmacının çalıştığı kurumdan aldığı mütevazı ödenekle desteklediği küçük çaplı çalışmalardan yeni bir ilaç geliştiren uluslararası ticari firmaların desteklediği binlerce özne üzerinde çoğu zaman birden fazla merkezde ve farklı ülkelerde aynı protokole göre yapılan büyük klinik denemelere (örneğin faz 3 denemeleri gibi) değişir.

Klinik denemelerin önemli bir bölümünü rastgellenmiş (randomize) kontrollü denemeler (RCT’ler, randomised controlled trials) oluşturmaktadır. Çoğunlukla da geliştirilen yeni bir ilacı veya tedaviyi önceden var olanlarla karşılaştıran karşılaştırmalı klinik denemelerdir.

İnsanlar üzerindeki klinik denemelerin olmazsa olmaz bir koşulu, onların uluslararası ve içinde yapıldığı ülkenin ulusal etik ilke ve kurallarına ve o ülkenin sağlık otoritesinin uygulamaya koyduğu yasal düzenlemelere (“mevzuata”) harfiyen uyularak yapılmasıdır.

Türkiye’de klinik farmakolojinin ve insanlarda klinik araştırma düzeninin gelişimi: İnsanlar üzerindeki klinik araştırmaların tabi olduğu yukarıda belirtilen kritik etik kuralların ve yasal düzenlemelerin yürürlüğe girmesiyle bu dalın Türkiye’deki gelişimi 1990’ların başından itibaren ivme kazanmıştır. Klinik eğitim ve araştırma merkezlerimiz, uluslararası çok-merkezli büyük klinik araştırmaların aranan bir partneri olmaya başlamıştır.

O zamana kadar olan dönemde henüz klinik farmakoloji adının olmadığı bir devirde, 1933’te ülkenin tek üniversitesi olan İstanbul Üniversitesi Atatürk’ün direktifi ile yeniden yapılandırılıp modernize edilirken İstanbul Tıp Fakültesi’nde insanlar üzerindeki ilaç araştırmaları ile de uğraşması öngörülen tıbbi farmakoloji bölümüne “Tedavi Kliniği” adı verilmesi ve bu kuruluşta deneysel ve temel farmakoloji araştırmalarının insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerle birlikte eğitim ve araştırma odağı yapılması, zamanın ve ülkenin gerçeklerine uyan akılcı ve ilerici bir yaklaşım olmuştur. Ancak bu öncü kuruluşun, olasılıkla kıta Avrupa’sının etkisi altında gelişim göstermesi ve Avrupa’yı yıkan İkinci Dünya Savaşı’ndan sonra ABD ve İngiltere’de ortaya çıkan ilaç devrimi diye nitelendirilen büyük bilimsel atılımların uzağında kalması klinik farmakoloji alanındaki gelişmelere uyumunu geciktirmiştir.

Türkiye’de 1993’ten beri yapılan, klinik ilaç araştırmalarının ve dolayısıyla klinik farmakolojinin etik, kavramsal ve teknolojik altyapısının uygulamaya konulması ve örgütlenmesi çabaları, tıp fakültelerinin ve üniversite- üstü eşgüdüm kuruluşlarının veya ülke çapında araştırma alt yapısını geliştirmekle görevli TÜBİTAK gibi kurumların inisiyatifi ile değil, az sayıda üniversite öğretim üyesinin kişisel desteğini alan Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün inisiyatifi ile olmuştur. Bu durum, ilaç endüstrimizin ve Sağlık Bakanlığı’nın yürüttüğü ilaç düzenlemelerinin ABD ve AB standartlarının, özel bir deyimle Uluslararası Uyumlandırma (Harmonizasyon) sisteminin gerisinde kalmamasını hedefleyen uluslararası ilaç endüstrisi kuruluşları tarafından desteklenmiştir. Hükümet’in AB üyeliğine hazırlık çalışmaları da buna hız vermiştir.

Türkiye’de 1982 Anayasası’nın kabulüne kadar insanlar üzerinde bilimsel ve tıbbi araştırma yapılmasına yeşil ışık yakan bir yasal zemin, dar kapsamlı ve çelişkili bir tüzük dışında (Kayaalp, 2007) mevcut değildi. Anayasa’nın 17. Maddesi’ne koşullu olarak insanlar üzerinde araştırma yapılmasına izin veren “Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz, rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz“

hükmü konuldu. Bu hükmü yasa düzeyinde uygulamaya yansıtan, “ruhsat ve izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insanlar üzerinde kullanımı yasaklanmıştır“ hükmünü taşıyan 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Yasası (madde 3k) 1987’de yürürlüğe konuldu.

Sağlık Bakanlığı insanlar üzerindeki ilaç araştırmalarının başlatılması ve yürütülüşü konusunda yasanın kendisine verdiği yetkiyi, 1993’ten itibaren birbiri ardına aşağıdaki Yönetmelik ve Kılavuzları yayımlamak suretiyle kullanmaya başlamıştır: (i) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (güncelleştirilerek 2008 yılı sonunda Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik adıyla tekrar yayımlanmıştır*), (ii) Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (1994) (iii) İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu (1995, 2008 yılı sonunda Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik yayımlandıktan sonra, Ocak 2009’da yeni İKU Kılavuzu yürürlüğe girmiştir), (iv) Eskiden beri kullanılan ve yeni çıkan ilaç ürünlerinin güvenliğinin izlenmesi, kayıt altına alınması ve değerlendirilmesi ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi’nin kurulması ile ilgili Farmakovijilans Yönetmeliği ve Kılavuzu (2005). Birinci düzenleme ile Türkiye’de klinik ilaç araştırmaları yapılan üniversite hastaneleri ile üniversite-dışı eğitim ve araştırma merkezlerinde yerel veya bölgesel klinik ilaç araştırması Etik Kurulları ve Sağlık Bakanlığı’nda bir Merkezi Etik Kurul kurulmuş ve sonra bunun yerini Bakanlığın Klinik İlaç Araştırmalar Danışma Kurulu almıştır. Son düzenleme* ile de Yüksek Sağlık Şûrası bünyesinde, Bakan onayı ile İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu oluşturulmuştur. Böylece Türkiye’de insanlar üzerindeki ilaç araştırmalarını düzenleyen (“regüle eden”) ve uluslararası normlarla birçok yönden uyumlu bir etik ve yasal altyapı Bakanlıkça kurulmuştur.

* 23 Aralık 2008 tarihinde 27089 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan ve 1.1.2009 tarihinde yürürlüğe giren Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’in bazı maddeleri Danıştay 10. dairesinin 13.11.2009 gün ve E:2009/3991 sayılı kararı gereğince iptal edildi. Bu iptal edilen maddelere yönelik olarak Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’te Değişiklikler Yapılmasına dair Yönetmelik, 11 Mart 2010 tarihli ve 27518 sayılı Resmi gazetede yayımlandı.

Ulusal düzenlemelerin üstünde yer alan, klinik araştırma etiği ile ilgili global kapsamlı bir uluslar arası etik düzenleme Dünya Tıp Birliği tarafından hazırlanmış olan Helsinki Bildirgesi (orijinal metin 1964, en güncel sürüm 2008) İnsan Öznelerde Yapılan Tıbbi Araştırma için Etik Kurallar)'dır (Bildirgenin güncel metni için bkz. Türk Farmakoloji Derneği *web* sayfası veya Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü *web* sayfası).

Yukarıda belirtilen açıklamalara göre, Türkiye'de insanlar üzerindeki ilaç ve benzeri diğer nesnelere ilgili klinik araştırmaların yapılabilmesi için yasalar, araştırmaya katılan gönüllü kişilerin rızasını (olurunu) ve Sağlık Bakanlığı'nın iznini şart koşar. Bu durum Batı demokrasilerindeki uygulamadan kısmen ayrılır. ABD ve AB ülkelerindeki uygulamalara ve onun evrensel etik temelini oluşturan Helsinki Bildirgesi'ne göre kişinin klinik araştırmalara kendi rızası ile hiçbir zorlama olmaksızın gönüllülük esasına göre katılması ve bunu kanıtlayan "bilgilendirilmiş olur" belgesini imzalaması esastır. Bu temel koşul yerine getirilmeden hiçbir klinik araştırmaya gönüllü kaydedilemez ve başlanılamaz. Ama Sağlık Bakanlığı'ndan araştırma protokolü onaylatılarak izin alınması, sözü edilen ülkelerde, özel durumlar hariç, gereksizdir. Ancak ülkenin sağlık veya ilaç düzenleme otoritesi klinik ilaç araştırmalarının yapılacağı klinik ve laboratuvarların standartlarını belirleyebilir, kurulmasını izne bağlayabilir (akreditasyon) ve denetleyebilir. ABD ve AB ülkelerinde uygun yerlerde araştırmacıların insanlar üzerinde klinik araştırma yapabilmesi için çalışma protokolü ve eklerinin yerel etik kurulca onayı ve araştırmanın yerel düzenlemelere ve Helsinki Bildirgesi hükümlerine göre yapılması yeterlidir. ABD'nin resmi ilaç düzenleme otoritesi olan FDA ve AB'nin merkezi ilaç düzenleme otoritesi olan Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve projenin durumuna göre üye ülkelerin ilaç düzenleme otoriteleri, eğer bir ilaç ile yapılması planlanan klinik araştırmanın sonuçlarının (verilerinin) sonunda ruhsat başvurusunu desteklemek üzere kendilerine sunulması öngörülüyorsa araştırma protokolünün yerel etik kurulun onayından sonra kendilerince onaylanmasını şart koşabilir. Bu tür araştırmaların tipik bir örneği biyoyaralanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarıdır.

Yoksa bizde olduğu gibi, araştırma yapması doğal görev ve yükümlülüğü olan yetkili üniversite kliniklerinde veya üniversite dışındaki eğitim ve araştırma merkezlerinde çalışan araştırmacıların yerel etik kurulundan onay aldıktan sonra bir ilaçla ilgili klinik

araştırma protokolunu Sağlık Bakanlığı veya benzeri bir düzenleme otoritesinin onayına sunması Batı demokrasilerinde olağan bir durum değildir.

Türkiye’de klinik farmakojinin geliştirilmesi ile ilgili olarak meslek kuruluşlarınca da çaba gösterilmektedir. Bunlardan biri 1972’de kurulan ve 1980 yılında bütün derneklerin kapatılmasından sonra 1992’de yeniden kurulan Klinik Farmakoloji Derneği ve Türkiye’nin 1966 yılında kurulmuş, en büyük farmakoloji meslek örgütü olan Türk Farmakoloji Derneği’nin 22.9.1999 tarihli Yönetim Kurulu kararı ile kurulan Klinik Çalışma Grubu’dur. İlk dernek çalışma konusu ile ilgili görüşlerini www.kfd.org.tr adlı web sitesinde düzenli olarak yayımlamakta, uluslararası katılımlı ulusal klinik farmakoloji kongresi ve ayrıca, özellikle farmakoekonomi alanında, konferanslar ve periyodik eğitim seminerleri düzenlemektedir. TFD’nin Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu arada sırada ve iki yılda bir düzenlenen ulusal farmakoloji kongresi çerçevesinde eğitim toplantıları ve konferanslar düzenlemektedir. Etkinliklerine <http://www.tfd.org.tr/kfcg/> adresinden ulaşılabilir.

Türkiye’de klinik farmakolojinin gelişmesine veya kapsadığı konuların işlenmesine katkıda bulunmak ve ilgilenen sağlık mesleği mensuplarını temel kavram, araştırma yaklaşımları ve güncel gelişmeler konusunda aydınlatmak üzere biri kitap diğeri derleme dergisi şeklinde iki yayın da bulunmaktadır. Kitap, bu satırların yazarı tarafından 1996’dan beri yayımlanan ve 2007’de 4. baskısını yapmış olan “Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler“ kitabıdır (960 sayfa). Dergi, Omega Firması tarafından çıkarılan, Sanofi-Aventis Firması’nın destekleyicisi olduğu İyi Klinik Uygulamalar (İKU) dergisidir.

Türkiye’de klinik farmakolojinin akademik bir disiplin ve uzmanlık dalı olarak gelişmesi için neler yapılmalıdır?: Bu dalda belirli tıp fakültelerinde lisans ve özellikle lisans- üstü düzeyde kuramsal ve uygulamalı eğitim verecek programlar açılmasına ihtiyaç vardır. Kavramsal yönden ve araştırma yaklaşım ve yöntemleri bakımından klinik farmakoloji, ana dal olan tıbbi farmakolojiye benzediği ve multidisipliner nitelikte bir dal olduğu için bu programlar tıp fakültelerinde tıbbi farmakoloji ana bilim dalının öncülüğünde, klinik ilaç araştırmaları konusunda deneyimli öğretim üyeleri bulunan klinik tıp dalları, biyoistatistik ve epidemiyoloji ile ilgilenen dallar ve eczacılık fakültelerinin farmakoloji, farmakokinetik ve biyofarmasötik dalları ile işbirliği halinde örgütlenmelidir. İlaç

ekonomisi ile uğraşan bilim dallarından da destek alınmalıdır. Bu konuda yurt dışındaki üniversitelerle işbirliği yapma olanakları da aranmalıdır. Bu etkinliklerin yürütülmesi için, Türkiye’de son yıllarda klinik araştırmacı eğitimine sistemli katkıda bulunan büyük ilaç endüstrisi kuruluşları ile işbirliği yapmak, ortak proje geliştirmek ve mali destek sağlamak da düşünülebilir.

Son yirmi yılda Türkiye’de klinik ilaç araştırmaları ve klinik farmakoloji uygulamaları ile ilgili olarak etik ve yasal düzenlemeler açısından yukarıda açıklanan yoğun altyapı çalışmaları ve düzenlemeleri yapılırken klinik farmakolojinin akademik altyapısının da kurulması bakımından, bir fakültemizin Viyana’daki bir eğitim kuruluşuyla işbirliği sağlaması dışında, üniversite çevrelerinde henüz fazla bir şey yapıldığı söylenemez. Bunun için taşın altına elini en fazla sokması gereken tıp fakültelerinin gelişmiş tıbbi farmakoloji anabilim dallarında lisans-üstü düzeyde uzmanlık ve araştırmacı formasyonu verecek örgün eğitim programları henüz yaşama geçirilmemiştir. Klinik farmakolojinin yerleşmiş bir dal olması ve resmi ve özel çevrelere kendini kabul ettirmiş bir hüviyete kavuşması için klinik farmakoloji eğitimi alanındaki mevcut boşluğun akılcı bir şekilde doldurulması gerekir.

Bu konuda bazı meslektaşlarımızın duyarsızlığının somut bir göstergesi, Sağlık Bakanlığı ruhsatlandırılacak ilaç ürünleri için biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının yaptırılmasını ilaç üreticileri için 1990’ların sonuna doğru şart koştuğu zaman, Bakanlığa başvurup başvurusu engelleme ile karşılaşan İstanbul Ü. İstanbul Tıp Fakültesi ve Marmara Ü. Tıp Fakültesinin Farmakoloji Anabilim Dalları ile akademik iş gücü rutin eğitim etkinliklerine ancak yeten aşağıda değineceğim bir tıp fakültesi farmakoloji anabilim dalı dışında ilk aşamada konuya sahip çıkan olmamıştır. İronik olarak aynı yıllarda, bazı tıp fakültelerimizin anabilim dalları adlarını, “me-too” (benim de olsun) dürtüsü dışında somut bir neden olmadan Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı olarak değiştirmiştir

Bir ikilemin tartışılması: Türkiye’de, bilimsel alandaki ve sağlık hizmetlerindeki gelişmelerin doğurduğu ihtiyaçlara yanıt vermek üzere yeni bir bilim dalının veya uzmanlık alanının yaşama geçirilmesi ihtiyaç haline geldiğinde karşımıza çıkan önemli bir ikilem, anabilim dallarımızda bu konuda eleman yetiştirmek üzere eğitim verecek yetişmiş kalifiye personelin hiç olmaması veya yetersiz nitelik ve nicelikte olmasıdır.

Bu durumun 1950’li yıllarda anesteziyoloji ve reanimasyon bilim dalının kurulması sırasında ortaya çıktığını hatırlıyorum. İstanbul Üniversitesi’nin o zaman tek olan Tıp Fakültesi’nde kıdemli bir genel cerrahi öğretim üyesi olan ve daha sonra bu yeni dala ilgili doçentlik jürilerinde tanışmakla onur duyduğum Prof. Dr. Sadi Sun, konuya en yakın pozisyonda bulunması ve yılların cerrahı olarak anesteziyoloji uygulamalarının içinde olması nedeniyle anesteziyoloji eğitim programının kurulmasında öncülüğü üstlenmiş ve bu yeni görevini başarmıştır. Daha sonra ABD ve Almanya’da anesteziyolojide formel uzmanlık eğitim almış anesteziyologlar bu girişimi pekiştirmişlerdir.

Ayrıca belirli bir daldaki bir öğretim üyesinin, kendi alanının yakınındaki bir dalda yeterli entelektüel çabayı göstermek ve gelişmeleri konu ile ilgili bilimsel toplantılara katılarak ve literatürü yakından inceleyerek izlemek suretiyle kendini yetiştirmesi ve yokluk ortamında o dalın geliştirilmesine katkıda bulunabilmesi mümkündür. Bu türlü olaylarda başlangıçta mükemmellik ilerisi için amaç olarak hatırdan tutulur, fakat aranmaz ve mükemmelliğin bir süre için iyinin düşmanı olduğu bile kabul edilebilir. Bu kısıtlı süre içinde doğal olarak pragmatizmin öne geçmesi kaçınılmaz olur.

Burada bu konuyla ilgili kişisel iki deneyimimden söz etmeyi zorunlu görüyorum. 1960’ların sonunda ABD’de “assistant research professor” olarak Buffalo’daki State University of New York’ta çalışırken, aynı çatı altındaki Eczacılık Fakültesi’nde verilen farmakokinetik ve biyofarmasötik derslerine ilgi duydum ve bu konuda kendimi eğitmeye başladım. Hacettepe’ye dönünce Eczacılık Fakültesi’nde 1971-72 ders yılından başlayarak son sınıf öğrencilerine seçmeli ders olarak “Farmakokinetik” dersini vermeye başladım. Bir yandan da bu girişimin ileride sürdürülebilmesi için eczacılık kökenli bir farmakoloji uzmanı asistanımı lisans-üstü eğitim görmek üzere 2 yıllığına oraya gönderdim.

1990’ların ortasında Türkiye’de klinik ilaç araştırmaları ivme kazanmaya başlayınca klinik farmakoloji dalında acil bir ihtiyaç olarak ortaya çıkan ders kitabı niteliğindeki kaynak boşluğunu doldurmak üzere, “Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler“ kitabını yayımlamaya başladım, içeriğini giderek genişlettim (kitabın 2007’de 4. baskısı yapılmıştır). Bu kitabı yayımlamaya karar verdiğim zaman en önemli

eksikliğimin biyoistatistik bilgi dağarcığımda olduğunu gördüm ve 1960'larda Michigan niversitesi'nde MSc eğitimi görürken aldığım biyoistatistik dersinden kalan küllenmiş bilgilerimi canlandırmak için birkaç yıl istatistik kitapları ile haşır neşir oldum ve bu daldaki ğretim üyelerine danıştım. Dahası, ekzersiz yapmak ve bilgimi pekiştirmek için için DSÖ'nün "Sağlık Araştırmalarında rneklem Büyüklüğü" adlı İngilizce kitabını çevirip yayımladım.

Klinik farmakoloji alanında, biyoyararlanım ve biyeşdeğerlik uygulama birimi kurmak isteyip de ilk olarak başarıya ulaşan, Erciyes . Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan, değerli meslektaşım Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu olmuştur. Halen yurt içinden başka Batı ülkelerinden de bu konuyla ilgili olarak aldığı projeleri çalışma ekibi ile başarılı bir şekilde yürütmektedir. Bu tür çalışma yerlerinin sayısı, son olarak Gaziantep Tıp Fakültesi'ndeki farmakolog meslektaşlarımın da katılmasıyla halen dörde çıkmıştır.

Kendimden söz etmekten hoşlanmadığım halde yukarıdaki etkinliklerimi burada dile getirmemin nedeni, kendi kuruluşlarında klinik farmakoloji dalında eğitim programı geliştirmek ve araştırma yolunu açmak isteyen meslektaşlarımı teşvik etmek içindir.

Ayrıca günümüz Türkiye'sinde az da olsa artık yurtdışında formel klinik farmakoloji veya ona yakın dal (farmakoekonomi gibi) eğitimi görüp dönmüş doktoralı ya da kapsamı daha kısıtlı eğitim görmüş ğretim üyelerimiz ve uzman elemanlarımız bulunmaktadır. Bunlar sayesinde benim yukarıda betimlediğim sıkıntılı yollara girmeden de eğitim programı geliştirmek mümkün olacaktır.

Sonuç: Yazımı bağlarken, yeterli bilgi ve deneyim kazanmış meslektaşlarımın, gerekirse kendilerini daha da geliştirerek ağdaş bir klinik farmakoloji eğitiminin bayrağını işbirliği ve dayanışma içinde daha da yükseklere taşımalarını diliyor ve bekliyorum.

Kaynak:

Kayaalp, S.O. : *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*, 4. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara; 2007 (D. Aydıncarahaliloğlu, İ. Kancık, M. Melli ve ř. Oktay'ın katkılarıyla).