

Klinik farmakoloji nedir veya ne değildir? Klinik farmakoloji eğitimi nasıl olmalıdır?

Prof. Dr. Hakan Ergün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Ab.D. (eski adı ile Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab.D.)

Bu yazı içeriğinde başlıktan da anlaşılacağı üzere klinik farmakolojinin ne olduğu veya olmadığı ve eğitiminin nasıl olabileceği ile ilgili tartışmalar bulunacaktır. Mümkün olduğunca yazarın tarafsız kalma çabasına karşın taraf olunan bölümlerin de var olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

“Klinik farmakoloji nedir?” sorusuna ilk yanıt olarak çalıştığım kurumun ismiyle başlamakta yarar var. Bilindiği üzere 18 Temmuz 2009 tarih ve 27292 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan “Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği” ile Tıp Fakültelerinin bir bölümünde “Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji” olarak kullanılan Anabilim Dalı isimleri artık kullanılmıyor. Yeni isim; aslında eskiden kullanılan ismiyle “Tıbbi Farmakoloji” olarak değiştirildi ve bilim dünyamıza yeni ufukların açılması sağlandı. Diğer bir ifadeyle temel farmakoloji ile klinik farmakolojiyi topladığımızda “tıbbi farmakoloji” olduğu tespit edildi.

Sadece klinik farmakoloji özelinde değil, “isimlendirme” üzerine olan tüm tartışmalar ilginçlikler taşımaktadır. Bu tür tartışmalarda taraflar argümanları ile şaşırtırken, haklılıkları yönündeki özgüvenleri ile de renkli diyaloglara neden olabilmektedirler. Tarafların gerekçeleri incelendiğinde bazen çok önemli ayrıntıların olabildiği görülebilmektedir. Ancak isim tartışması dışında bu isme atfedilen özellikler ve bu özellikleri dolayısıyla eğitim, araştırma veya hizmetten kaynaklanan ürün-bilgi gibi alt başlıklar değerlendirildiğinde aslında tartışmanın hiç anlamı olmadığı da görülebilir. Bu durum “Klinik Farmakoloji” ve “Tıbbi Farmakoloji” bağlamında da söylenebilir mi? Evet ve hayır yanıtların her ikisi de yanlış değildir. Hangisinin daha doğru olduğunu bulmak içinse kişilere göre değişkenlik gösterebilen indikatöre gereksinim duyulmaktadır. Tartışmanın temel noktası da bu indikatörün ne olması gerektiğinde yatmaktadır.

Temel veya Klinik farmakoloji birbirlerinden bağımsız alanlar mıdır?

Öncelikle, kimi konularda temel veya klinik farmakolojinin birbirinin tamamen içinde ve kimi zaman da birbirlerinde çok uzak görülen alanlar olduğunu vurgulamakta yarar var. Konuyu daha anlaşılabilir kılmak için bu alanları; eğitim, hizmet ve araştırma fonksiyonları alt başlıklarında karşılaştırmak en uygun yöntem gibi gözükmektedir. Ancak eğitim fonksiyonu ifade edilirken lisans ve yüksek lisans düzeyi dışında mezuniyet sonrası meslek içi eğitim gibi alt başlıkların da bulunması ve bunların her birinin tek başına önemli tartışma konusu olmaları dolayısıyla bu alt başlıklar yazımızın kapsamının dışında tutulmuştur. Aynı özellikler hizmet/servis fonksiyonlarının kendi alt

başlıkları ve geniş kapsamları nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Bu konuların alt başlıkları ile beraber geniş bir zaman aralığında ve ileriye dönük yapıcı bir şekilde ele alınması daha uygun olacaktır. Araştırma alanları ile ilgili karşılaştırmaya gelindiğinde ise yukarıda bahsi geçen sorun bulunmakla beraber üzerinde en sık durulan konu olması nedeniyle kısaca değinilecektir. Farmakoloji alanı temel olarak ilaç araştırmaları ile ilgilenen ancak “klinik” etki aldığı araştırma yönteminde “insan” öznesini konu edinirken; “klinik” etki almayan temel farmakoloji ise insan öznesini içine almaz olarak kabul edilebiliyor. Bu önerme, araştırma metodolojisi ve kullanılan özne bağlamında yapılan bir sınıflandırmadır. Oysa günlük hayatta kendini temel farmakolog olarak adlandıran birçok araştırmacı, insan üzerinde çalışmak zorunda kalabildiği durumlar yaşayabildiği gibi tam tersi klinik farmakologlar da insan üzerinde çalışmadıkları sorulara yanıt bulma peşinde olabilmektedir. Burada araştırmacıları kullandıkları metodolojileri ile değerlendirmek ve kimi zaman küçümsemek ve hatta kınamak adil olmayan durumlar gibi görünmektedir. Bu tür metodolojik sınıflandırmalar bilimsel aktiviteler içerisinde kullanılabilir en prototip ayrıştırma yöntemi olarak kabul edilmelidir. İki alanı birbirinden ayrıştırmakta ısrar edilecek olursa kullanılacak daha uygun bir indikatör bulunmalıdır. Örneğin bu alanların eğitim müfredatının incelenmesi ve hangi konularda ayrıştıklarının belirlenmesi iyi bir yol göstericidir. Aynı zamanda eğer klinik farmakolojiyi temel farmakolojiden ayrıştırabilirsek eğitimin nasıl olması gerektiği sorusunun yanıtını da gösterecektir.

Türkiye’de Tıbbi Farmakoloji müfredatı ile ilgili konu Türk Farmakoloji Derneği tarafından yapılan çalışmalarla detaylı olarak ortaya konmuştur (Prof. Dr. Emine Demirel-Yılmaz. 2004. “Mezuniyet Sonrası Farmakoloji Eğitiminde Çekirdek Eğitim Programı”).

Bu çalışmaya göre tıbbi farmakoloji uzmanlık eğitim sürecinin en az gereksinimleri şunlardır:

1. Eğitime hekimler kabul edilmelidir.
2. Adayların seçiminde mevcut merkezi bir sınav yapılmalıdır.
3. Eğitimin süresi 4 yıl olmalıdır.
4. Eğitim sırasında, farmakoloji araştırma yöntemlerinden en az iki (2) tanesi mutlaka (olmazsa-olmaz) öğrenilmelidir (*in vitro* izole doku inceleme yöntemleri, *in vitro* izole perfüze organ inceleme yöntemleri, *in vitro* biyoassay, *in situ* hayvan inceleme yöntemleri, *in vivo* hayvan inceleme yöntemleri, radyoimmünassay yöntemi, enzim immünassay yöntemi, kromatografik yöntemler, elektroforetik yöntemler, optik ölçme yöntemleri, elektrofizyolojik yöntemler, moleküler farmakolojik yöntemler,...).
5. Eğitim sırasında yılda en az bir (1) kez seminer sunulmalıdır.
6. Eğitim sırasında yılda en az dört (4) kez makale sunulmalıdır.
7. Eğitim boyunca ulusal veya uluslararası bir toplantıda en az iki (2) bildiri sunulmalıdır.

8. Eğitimin bitiminde, adayın uluslararası sitasyon indeksleri kapsamındaki dergilerde en az bir (1) tane yayını olmalıdır.
9. Eğitimin bitiminde, adayın uluslararası sitasyon indeksleri kapsamında olmayan dergilerde (yurt içi ve yurt dışı) en az bir (1) tane yayını olmalıdır. (Uluslararası sitasyon indeksleri kapsamında olmayan dergilerde ve kitaplarda yeterli sayıda yayını olmayanlar, eksiklerini aynı sayıda uluslararası sitasyon indeksleri kapsamındaki dergilerde yapılmış yayınlarla tamamlayabilirler. Ancak tersi uygulanamaz.)
10. Eğitimi bitirme sınavı yerel olmalıdır.
11. Eğitim boyunca en az bir (1) projede çalışılmalıdır.

Bu genel özellikleri kazanırken olmazsa olmaz dersler ise şu şekilde sıralanmıştır:

- İlaç etki mekanizmaları
- Farmakokinetik
- Hücrenin işlevsel anatomisi, farmakolojisi ve uyarı ileti mekanizmaları
- Nörotransmitterler ile hücreler arası iletişimin ileri farmakolojisi
- Otakoidler ile hücreler arası iletişimin ileri farmakolojisi
- Hormonlar ile hücreler arası iletişimin ileri farmakolojisi
- İleri deneysel farmakoloji-1,2,3,4
- Literatür araştırma ve değerlendirmede ileri teknikler-1,2,3,4
- Bilimsel sunu ve yazımda (proje, makale, tez) ileri teknikler
- Farmakolojide ölçme-değerlendirme yöntemleri ve bilgisayar uygulamaları
- İleri biyoistatistik
- Bilim etiği
- Klinik farmakoloji
- Klinik toksikoloji
- Adli farmakoloji
- Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

Bunlardan son üç ders konusu sonradan eklenmiş ve sadece web sayfasında öneri olarak bulunmaktadır. Programın içinde en dikkat çekici konu klinik farmakoloji dersinin ayrı bir ders başlığı altında verilmesi ve tamamen ayrı bir kapsamda değerlendirmesidir.

Türkiye’de klinik farmakoloji uzmanlığı ne bağımsız ne de üst ihtisas, yan dal olarak kabul edilmemektedir. Ancak gelişmiş olan ülkelerde farklı yapılanmalar ve özellikleri ile bağımsız uzmanlık alanı olarak tanımlandığını görmekteyiz.

Avrupa kıtasında klinik farmakoloji eğitiminde Prof. Kim Brose’nin Avrupa Klinik Farmakoloji Birliği için yaptığı “A Guide to Training in Clinical Pharmacology in Europe” isimli çalışması ile 1999 yılındaki mevcut durum tespit edilmiştir. Her ne kadar bu çalışma eski gibi gözükse de genel bir

değerlendirme bağlamında iyi bir kaynaktır. Kitap incelendiğinde ülke bazında belirgin farkların olduğu görülmektedir. Bunların içinde en uç ve çarpıcı olanı “klinik farmakolog” dendiğinde Belçika’da ilaç sanayisinde çalışan doktorların anlaşılmasıdır. Finlandiya’da ise klinik farmakoloji 1966 yılından bu yana uzmanlık alanı olarak tanınmakta ve eğitim müfredatı ayrıntıları ile tanımlanmaktadır. Bunların içerisinde uzmanlık sınavında yararlanılacak kaynakların dahi verildiği görülmektedir. Ülkelerin çoğunda (Almanya, Fransa, Danimarka, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti, Macaristan, İsrail, Norveç, İsveç, Portekiz, Rusya, Slovakya, İspanya, Birleşik Krallık) klinik farmakolojinin uzmanlık alanı olarak tanınması ile beraber üst ihtisas (Avusturya, İsviçre, İtalya, Polonya) olarak tanındığı ve dahiliye altında olduğu ülkeler (Çek Cumhuriyeti) bulunduğu da görülmektedir. Buna karşın klinik farmakolojinin uzmanlık alanı olarak tanımlanmadığı ülkeler (Hollanda, Romanya, Estonya, Belçika, Bulgaristan, Yunanistan) de bulunmaktadır. Hemen tümünde klinik farmakoloji, tıp doktoru kökenli olmakla beraber, bunun dışında eczacıların da klinik farmakolog olarak tanındığı ülkeler (Hollanda, İsviçre) bulunmaktadır.

Avusturya, klinik farmakoloji üst ihtisas eğitimini en iyi tanımlanmış ülkelerden birisidir. Üst ihtisas olarak Dahiliye, Nöroloji ve Psikiyatri uzmanları klinik farmakoloji üst ihtisası için 18 ay Klinik Farmakoloji ve 18 ay Temel Farmakoloji rotasyonu yaparken Farmakolog kökenli olanların 18 ay Klinik Farmakoloji ve 18 ay Dahiliye rotasyonu yapmaları istenmektedir. İyi eğitim programı tanımlayan ülkeler arasındaki Hırvatistan ise ihtisas süresi içerisinde yapılması zorunlu rotasyonları ayrıntıları ile vermektedir. Hırvatistan’da toplam 4 yıllık ihtisas süresi 6 ay temel farmakoloji laboratuvarı ya da ilaç sanayisinde farmakoloji laboratuvarı rotasyonu, Zagreb ya da Split’te 12 aylık Klinik Farmakoloji bölümünde geçirilecek rotasyon, 12 ay ilaç kontrol merkezi veya diğer klinik enstitülerde yapılan rotasyon ve en son 18 ay klinik alanlarda yapılacak rotasyon ile tamamlanmaktadır. Danimarka’da ihtisas süresi daha uzun olup 6 yılı bulmaktadır. Bunun içinde 36 ay klinik içinde olup (12 ay zorunlu dahiliye, 24 ay seçmeli), 36 ay klinik farmakoloji içinde geçirilmektedir. Bu klinik farmakoloji eğitimi süresi içerisinde 12 ay farmakoloji ya da klinik kimya (terapötik ilaç izlemi olan) bölümünde geçirilmektedir. Bu arada en çok 6 aylık bir süre ulusal ilaç kurumunda veya sanayide geçirilebiliyor. Almanya’da 1 yılı klinik alanlarda diğer 1 yılı ise temel farmakoloji rotasyonu olmak üzere 5 yıllık ihtisas süresinin tamamlanması istenmektedir.

Görüldüğü gibi ülkeler arasında farklılıklar olmakla birlikte genel olarak bakıldığında disiplinler arasında köprü fonksiyonu görmek üzere rotasyonlardan oluşan programlar düzenlenmiştir. Türkiye’de Tıbbi farmakoloji eğitimi içerisinde sadece Nükleer Tıp rotasyonu yapılmakta olup başka bir rotasyon ön görülmemektedir.

Yukarıda sıralanan ve ülkelere göre değişen eğitim süreleri ve içerikleri 1999 yılı itibari ile toplanan verilerden oluşmaktadır. Bunlar klinik farmakoloji eğitimi konusunda genel bir fikir vermesine karşın bu eğitimi alan klinik farmakologların donanımı konusunda ayrıntılı bilgi

vermemektedir. Bu bağlamda eğitim sonrası klinik farmakolog olarak isimlendirilen kişinin ne tür özelliklere sahip olması gerektiğini en iyi gösteren kaynaklardan olan ve “British Journal Clinical Pharmacology” dergisinde yayınlanan [2002, 53(4):341-6] çalışmaya bakmakta yarar bulunmaktadır. Her ne kadar bu çalışma Birleşik Krallık sınırları içinde çalışan klinik farmakologların fikirleri ile sınırlı olsa da sonuçları itibarıyla diğer ülkelerin özellikleri ile karşılaştırıldığında genellenebilir olduğu görülmektedir. “Delphi” metodolojisi kullanılarak İngiltere’de klinik farmakoloji alanında çalışan kişilerin klinik farmakoloji eğitiminin zorunlu ve seçmeli bölümleri konusundaki ortak fikirleri çalışılmıştır. Bölümler başlangıçta 67 alt başlıktan oluşmaktayken, ilave ve red edilenlerden sonra toplam 58 alt başlığın eğitimde bulunması sonucu çıkmıştır.

Bu alt başlıklar aşağıdaki şekildedir:

Bilgi bölümünde olanlar:

- “Explain receptor agonism, enzyme inhibition and activation”
- “Distinguish between competitive and noncompetitive effects”
- “Explain the implication of competitive and noncompetitive effects for drug action”
- “Explain the meaning of common terms used to describe dose-response relationship, such as efficacy and potency”
- “Explain the concept of a minimum effective and maximum tolerated dose”
- “Explain the meaning of common pharmacokinetic terms”
- “Explain the role of plasma drug concentration measurements as a guide to dose adjustment and the diagnosis of toxicity”
- “Explain the optimal use of plasma drug concentration measurement as a guide to a dose adjustment and the diagnosis of toxicity (e.g. sample timing, interpretation of result)”
- “Explain the principles involved in the ethical review of clinical research”
- “Explain the role and responsibilities of Research Ethics Committees”
- “Explain the selection and use of appropriate statistical analyses”
- “Explain the principles of clinical drug trial design and analysis”
- “Explain the principles of Good Clinical Practice”
- “Explain the strengths and weaknesses of observational data”
- “Explain the principles of pharmacovigilance”
- “Define pharmaco-epidemiological concepts”
- “Define pharmaco-economic concepts”
- “Explain the basis for rational drug selection and use”
- “List the most reliable sources of information available to guide rational drug use”
- “Explain the principles of “evidence-based medicine”

- “Explain the application of “evidence-based medicine”
- “Explain the appropriate constitution, role and context of Drug and Therapeutics Committees”
- “Explain the role of Area Prescribing Committees”
- “Explain the role of National Institute for Clinical Excellence”
- “Explain the criteria used in establishing the diagnosis of an adverse drug reaction”
- “Explain the mechanism of action of common and important poisons”
- “Explain how to investigate suspected cases of poisoning”
- “Explain how to manage common forms of drug poisoning”
- “Explain the factors that cause medication errors”
- “Explain the mechanism underlying drug interaction”
- “Explain the place of placebos in clinical research”
- “Explain the factors underlying concordance with drug therapy”
- “Explain the principles embodied by the declaration of Helsinki”
- “Explain the importance of pharmacogenetics in determining drug response”
- “Display specialist knowledge of (at least) one area of Therapeutics

Terapötik beceri kapsamında:

- “Use pharmacokinetic principles to optimize drug administration in man”
- “Use pharmacokinetic principles to optimize the effectiveness and safety of drug treatment”
- “Assess the therapeutic effects of drugs”
- “Assess the adverse effects of drug”
- “Select drugs rationally when planning medical treatment”
- “Take cost-effectiveness into account when selecting drugs for use in medical treatment”
- “Adjust therapeutic regimens appropriately to maximize benefit and minimize risk”
- “Investigate and manage suspected adverse drug reactions”
- “Report suspected adverse drug reactions appropriately to the CSM using a Yellow Card”
- “Advise on the management of poisoned patients”
- “Write a prescription competently”

Eğitici becerisi kapsamında:

- “Evaluate scientific papers”
- “Devise prescribing policies to govern the choice of medicines by those engaged in patient care”
- “Develop formularies to guide drug selection”
- “Develop guidelines to facilitate the optimal use of medicines”

Araştırma becerisi kapsamında:

- “Interpret dose-response curves from *in vitro* and *in vivo* studies”
- “Interpret early phase studies of drug action in humans”
- “Write a subject information sheet and a consent form in appropriate lay language”
- “Choose the most appropriate statistical tests in the analysis of experimental data”
- “Perform simple statistical analyses”
- “Design a case control study”
- “Investigate a suspected medication error”
- “Write a medico-legal report on a medication error”

Anlamlarında sapma oluşturmamak için çevirisi yapılmayan bu özellikler takdir edilmeli ki Türkiye’deki temel farmakoloji alanı ile bire bir örtüşmemektedir. O nedenle temel nokta, yukarıda Birleşik Krallık içinde klinik farmakolog için aranan özelliklerin Türkiye’de Tıbbi Farmakoloji eğitimi süresince verilebilip verilemediğinin tartışmasında yatmaktadır. Tabii ki yukarıda sıralanan özellikler için gereksinimimizin olup olmadığı da sorgulanabilir. Ya da bu tür konulardan Tıbbi Farmakoloji değil klinik alanların sorumlu olduğu gibi açıklamalar da getirilebilir. Tüm bu farklı değerlendirmelerin bir araya getirilmesi, tartışılması ve ulusal düzeyde gereksinimlerimizi gözden geçirerek ortak kararın oluşturulması kaçınılmaz bir ihtiyaçtır.

Aslında uzmanlık alanını tanımlarken ve özelliklerini vurgularken bir gerçek daha çok açık biçimde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek “ilaç politikası” oluşturmak ve geliştirmek için gerekli enstrümanları ve bunları uygulayabilme becerisinin kazanılmasıdır. Burada iddia edilen ilaç politikasına yön veren uzmanlık alanı sadece klinik farmakoloji demek değildir. İlaç politikası adı üstünde bir politika olması dolayısıyla tıp dışı da dahil birçok uzmanlık alanının katkısına muhtaçtır. Fakat sağlıklı bir ilaç politikası için gerçek ve güvenilir bilgi vazgeçilmez ön şarttır. Bu verilerin oluşturulması için gerekli metodolojilerden bir kısmı da klinik farmakolojinin eğitim müfredatında zorunlu görülen konulardır. Oysa Türkiye’de geliştirilen mevzuata bakıldığında bazen Türkiye’de uzmanlık alanı olarak kabul edilmeyen klinik farmakoloji alanının dünyadaki gerçekliğine karşın tamamen reddedilmesi gibi sonuçlarla karşılaşmaktadır. Buna en somut örnek, gözlemsel araştırma kılavuzunda sorumlu araştırmacının konu olan ilacın endikasyon alanında uzmanlığının aranması gibi ayrıntı ama çok düşündürücü saptama olabilir.

Sonuç olarak, isim üzerinde yapılacak tartışmalar anlamlı sonuçlar doğurmayacaktır. Türkiye özelinde var olan eğitim müfredatı uluslararası alanda klinik farmakolojiye atfedilen eğitim, araştırma ve hizmet bağlamında olan ihtiyacı karşılamakta mıdır? Karşılıyor ise tanımlanacak herhangi bir uzmanlık alanına ihtiyacımız bulunmamaktadır. Karşılmıyor ise tıbbi farmakoloji müfredatı mı

geliştirilmelidir? Yoksa, bağımsız veya yan dal, üst ihtisas alanı tanımlanarak bu ihtiyaç giderilebilir mi? Bu konular üzerinde çalışılmalıdır.

Son söz olarak Türkiye’de “klinik ilaç araştırması” kavramından sadece ilaç geliştirilme faz çalışmaları anlaşılmaktadır. Oysa geliştirme dışında birçok ilaç araştırması türünün var olduğunu sadece klinik farmakoloji müfredatına bakarak söylemek mümkündür. Bu bağlamda Türkiye’ye özgü ilaç geliştirilmesinin yanında ilaç politikasına yön verecek ulusal ve özgün çalışmaları planlayan ve uygulayan araştırmacılara ihtiyaç bulunduğu da aşikardır. Bu açığı kimin veya hangi uzmanlık alanın çözeceği ise teferruattır.