

# “Farmakovijilansın Ekonomi-Politiği”

Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu'nun yazısından alıntılar

Uzm. Dr. Ayşe Ayaz

İKU İdari Editörü - Omega CRO

**F**armakovijilans ve ekonomi-politik! Her iki kavram nedir, nerede ve nasıl buluşmaktadır ve sosyal pratik içerisinde nereye oturur? Bu makalenin genel teması, bu soruları irdelemektir. Bu makalenin yazarı, sağlığın ve ilacın ekonomi politiği konusunda pek çok makale yazmış, sunuşlarda bulunmuştur. Üzerinde çalıştığı, düşündüğü bir alan olarak, ilaç ve sosyal farmakolojinin bütünlüğü içinde de, konu ve sorunları, ekonomi-politik penceresinden mercek altına almaya çaba göstermiş ve göstermektedir. Öyleyse, bu makalenin de yol haritasını, öncelikle ekonomi-politik ve bunun ilaçla olan ilişkisini gözden geçirme oluşturacaktır. İkinci basamak olarak, gerek farmakoloji ve gerekse farmakoekonomi açısından [farmakovijilansa](#), geniş açılı bir özetlemeyle yaklaşım sağlamak ve son kertede de her ikisinin, sosyal pratikte ortaklaşa varoluşlarını, hemhal oluşlarını yorumlamak gerekmektedir.

**F**armakovijilans konulu İKU sayısını çıkarma işini üstlendiğimde, teknik bilginin farklı perspektiflerden yaşamı nasıl etkilediğini de vurgulamanın fonksiyonel olacağını düşünmüştüm. Sayı Editörlüğünü üstlenen Seyfullah Bey'le konuşmalarımızda, bu konuda onunla aynı kaygıyı/tutkuyu paylaştığımızı gördük. Seyfullah Bey, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD'dan Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu Hocamızdan alternatif bir bakış açısını içeren yazı isteme fikrini uzun süredir düşündüğünü söyleyince, telefona sarıldık ve kendisini aradık. Ortaya “Farmakovijilansın Ekonomi-Politiği” başlıklı geniş kapsamlı bir yazı çıktı.

Gelgelelim, 18 sayfa tutan bu yazı dergi formatı açısından çok uzun, ancak içerik açısından kısaltılması halinde lezzetinden okuyucuyu mahrum bırakacağımız kadar enfesti.

Sonuçta Farmakovijilans Derneğinin web sayfasına yazının tamamını koyarak aşağıdaki link ile yazıyı okuyucu ile buluşturmayı seçtik. ([www.farmakovijilansderneği.org](http://www.farmakovijilansderneği.org))

Bundan sonraki bölümde farmakovijilansın ekonomi politiği ile ilgili bölüm ile, SOB ile ilaç teknolojisi ve Ar-Ge'si, akılcı ilaç kullanımı, farmakoekonomisi ve farmakovijilansı bakımından intrinsik etkileşimler ve sonuç bölümlerini okuyabilirsiniz. Ama biz hararetle web sitesinden metnin bütününe ulaşmanızı ve tadını çıkarmanızı öneriyoruz.

**Farmakovijilans, ekonomi-politik içerisinde nereye düşer?****Nasıl bir ortak alan: farmakovijilansın ekonomi-politik bağlamını çözümlenmeye sıra gelmiştir.**

- 1 İlacın, ruhsatlı bir ürün olarak var edilmesi (üretim), klinik kullanıma çıkması (dağıtım) ve kullanılması (tüketim) yani beşeri kullanım için var edilme ve sunulma süreçleri, endüstriyel, organize bir bütünlük gösterir.
- 2 Bu sürecin üretim basamağında, ilaç üreticisi mal üretir, satar ve kar amaçlar; kar eder.
- 3 İlacı, hastalığın tanısına göre ve hastası için seçen hekim, tedavi uygulamasını başlatır ve hastasına ilk elden bilgi verir. Bunları, tüm hizmetlerinin karşılığı ve günlük bireysel yaşamının devamlılığını sağlayan bir ücret karşılığında yapar.
- 4 İlacın dağıtım basamaklarında yer alan depo ve eczane, ürünün yaygın bulunurluğunu sağlar; kar eder ve eczacı aynı zamanda, hekim gibi hasta bilgilendirmesi basamağında da etkinlik gösterir.
- 5 İlacı tüketen hasta birey ise, beşeri ürün olan ilacın, endikasyonuna bağlı olarak, hastalığına, derdine deva bulur. Bunun karşılığını öder, ya da başka bir kamusal kaynaktan bunun karşılanması ile ürüne ulaşabilir ve kendisini, ekonomiye beşeri üretici faktör olma bağlamında yeniden kazanır.
- 6 Sistemin örgütlü yapısı olan devlet ise, sistemik hukuki ve mali düzenlemelerle birlikte, sürece dahil olan tarafların etkinliklerini ve çıkarlarını dengeleme ve optimize etme işlevini yerine getirirken, bir yanda da sistemin yeniden var edilmesi koşullarının garantisi olarak fonksiyon görür.
- 7 Farmakovijilans, bu sürecin bütün basamaklarında, ilacın terapötik dozlarındaki beklenmeyen ve istenmeyen bir ters etkiye ilişkin tüm etkinlikler olarak var olur ve bu özelliğiyle, üretimden tüketime bütün basamaklarda, ayrı bir maliyetin ortaya çıkmasına da neden olur.
- 8 İlaç üreticisi açısından, kendi adına ruhsatlı ve mülkiyet rejimi olarak çeşitli düzenlemeler içerisinde olan (patent, veri koruma, lisans, know-how, royalty, jenerik ilaç vb.) ürününün, advers bir reaksiyon oluşturduğu riskinin ya da somut verisinin bulunması, yeni maliyet, karlılıktan kayıp ve ilacın piyasa kaybı demektir.
- 9 Hekim açısından, hastasını tedavi edememe veya tedavide gecikme olgusuyla karşılaşmasının yanısıra, tedavide yeni sorunlarla başa çıkma çabasına girer ve bu yeni uygulama sürecinin içerisinde, direkt maddi değer olarak farkında olamadığı, ek maliyetlerin ortaya çıkmasına neden olur.
- 10 Depo ve eczane açısından, kurumsal karlılıklar bağlamında maliyet ve karlılık kayıpları göreceli bir görünüm arz eder. Somutlanmış ilaç advers reaksiyonu gösteren ilaçların toplatılma kararına dayanan iade süreçlerinin, sırasıyla depo ve ilaç üreticisine yapılması ve bunlara ilişkin geri ödemeler, maliyet kayıplarını asgariye indiren ögeler olarak şekillenir.
- 11 Hasta ise, tedavisinin olamaması, gecikmesi gibi yeni beşeri sorunlarla karşılaşırken, bir yandan bunların bir kısmı için yeni harcama yapma sorumluluğu da yüklenebilir. Bu basamağın, hasta moral faktörü açısından, en fazla kayba uğranılan basamak olduğu söylenebilir.
- 12 Devlet, uygulama ve önlemleri alma ve bunların maliyetlerini karşılama fonksiyonunu taşır.
- 13 Yukarıdaki basamaklarda yer alan beşeri üretici ve tüketici faktörler, intrinsik düzenlemelere dayalı olarak sistemin sürekliliğinin sağlanmasını tercih eder.
- 14 Sistemik süreklilik de, kapitalist ekonomik düzenlemeler içinde ancak, sermayenin organik bileşimi bakımından mümkündür.

### **SOB ile ilaç teknolojisi ve Ar-Ge'si, akılcı ilaç kullanımı, farmakoekonomisi ve farmakovijilansı bakımından intrinsik etkileşimler:**

- 1 İlaçta Ar-Ge faaliyetlerinin, temelde iki özelliği bulunmaktadır. Birincisi, doğrudan maliyet sınırlayıcı etkinliklerdir. İkincisi ise, bu türden etkinlikleri yatırım olarak yapabilme sermayesine (sabit sermaye) sahip olanlar için piyasada mutlak üstünlük sağlayıcı olan girişimlerdir.
- 2 Sermaye açısından her iki özellik de birbiriyle örtüşmüş bir görüntü sergiler. Ar-Ge faaliyeti gerçekleştirebilmek ve sürdürebilmek, başlangıçta büyük bir sermaye birikimi ve yatırımı gerektirir. Bu da, yatırım alanı olarak yüksek maliyetleri içerisinde barındırır.
- 3 Diğer yandan, Ar-Ge faaliyetlerinin devamı sırasında ortaya çıkarılacak ürünün (ilaç), yüksek karlılık içeren bir pazar değeri yaratabilme şansı, benzeri mallarla rekabet edebilirlik, zorunluluk ve riskini de taşımaktadır. Bu husus da maliyet artırıcı bir faktör gibi görünebilir.
- 4 Bunlara karşın, Ar-GE girişimi doğrudan maliyetleri sınırlar. Çünkü Ar-GE'ye dayalı gerçekleştirilen teknoloji ve bilgisi ile, bunlara ilişkin uluslararası hukuki koruma şemsiyesi (patent, veri koruma vb.), aynı mal ya da ürünün taklidini büyük ölçüde olanaksızlaştırdığından, pazarda yoğunlaşmaya neden olacak ve bu da, maliyetleri gerçekte kısa sürede amorti edip, düşürecektir. Sermaye, bu bakımdan bu güce ulaşmak ve başkalarıyla paylaşmaksızın sahip olmak için çaba içerisinde olur. Bu düzenlemelerin temel yönelimi de, maliyetlerin sosyalleştirilmesi ve kamusal finansmanla karşılanmasıdır. Bu bağlamda da, proje temelli faaliyetlerin yürütülmesi ve bu faaliyetlerde başta üniversiteler olmak üzere, kamu kurumlarında çalışan araştırmacıların ya özgül laboratuvarlarında, ya da teknokent biçimli kamusal kaynaklarla kurulup, özel sermaye etkinliklerine açılan merkezlerdeki çalışmalarında taşeronlaştırılarak kullanılması, araştırmaları denetlemek, sonucuna egemen olmak ve hatta yönlendirmek, bütünlük çabalarının tek tek parçalarıdır. Üniversiteler içinde, ya da benzeri çevresindeki kurumlarda, bu türden proje bazlı çalışmaların yürütüldüğüne ilişkin sayısız örnek de bulunmaktadır.
- 5 İlaç sanayii etkinliği olarak Ar-Ge ve teknoloji üretiminin yanısıra, bitmiş (mamül) ürün olarak ilacın hizmet içi kullanımında (klinik kullanım), öngörülü temel hedefler, ilacın etkililiğini içinde barındıran akılcı ilaç kullanımını gerektirir ve sürecin parçası olarak ilaç harcama maliyetlerinin minimize edildiği farmakoekonomik ilaç yönetimi de, ilaç farmakovijilansından önemle etkilenir.
- 6 İlacın tedavideki etkinliğinin optimizasyon koşullarının başında gelen husus, ilaca ilişkin tedavi maliyetini arttırmayacak, istenmeyen etkilerin ortadan kaldırılması veya minimize edilmesidir. İlacın “pazar sonrası takibi” sırasında ilaç istenmeyen etkilerine ilişkin bildirim ve bulgular, inovatör veya jenerikçi firma bakımından yeniden araştırma düzenlemek bağlamında, ek maliyet unsuru olup, ilaçtan toplamda sağlyabileceği kar maksimizasyonundan kısmi feragatle, ek harcama ve yatırım yapmak anlamına gelir. Böylesi bir durumla karşılaşılması, yeni sabit sermaye yatırımı ya da var olanların lojistik olarak yeniden geliştirilmesini gerekli kılacak yeni harcama kalemlerinin ve kaynaklarının yaratılmasını zorunlu hale getirir. Bu da sermayenin organik bileşiminin, sermaye adına yeniden düzenlenmesini zorunlu kılacak bir etmendir.

### **Sonuç: Sağlık ve ilaç tedavi hizmeti etkinliklerinin sermaye tarafından denetlenme nedenleri:**

Yukarıdan beri yapılan çözümler ışığında sermayenin sağlık hizmetleriyle ilgili tüm etkinlikleri denetlemesinin çok önemli ve kaçınılmaz olduğunu belirtmek gerekir. Bunlar da şu nedenlere dayanmaktadır:

- İlaçla tedavi dahil, tüm sağlık hizmeti süreçleri ve bunlara ilişkin tüm araçlar, kurgusal ve kurumsal olarak, kolektif beşeri sermaye (emek - işgücü) üretimi sağlayabilme özelliğindedir.
- Sağlık kurumları, araştırma kurumları ve benzeri bütün girişimlerde yürütülen etkinlikler, gerçekte sermayeye üzerinden artık değer üretileceği insan işgücünün yeniden var edilmesi veya kazandırılmasını olanaklı kılan bir süreç olma özelliğindedir diğer yandan da işgücünün olanaklı kıldığı tüm üretim süreçlerinde üretilen teknoloji ve sermaye birikimi de, sermaye bakımından önemli maliyet tasarrufları oluşturan ve kendisini yeniden üreten bir süreçtir.
- İlaçla tedavi hizmetlerinin özelinde, ilacın etkililiğinin maksimize edilebilmesi, doğru endikasyon, dozlam ve zamanda kullanılmak koşuluyla, yan etki ve istenmeyen etkiler gibi ilaca özgü diğer etkilerin minimize edilmesine büyük ölçüde bağlıdır. Bu optimizasyon, tedavi maliyetlerini büyük ölçüde düşürdüğü gibi, hastalığın, sağlıkla ikamesini ve işgücünün üretim süreçlerine yeniden kazanılmasını da olanaklı kılar. Bunu sağlayacak her tür yöntemli girişim (akılcı ilaç kullanımı, farmakovijilans etkinlikleri vb.), ek maliyet unsuru olmanın dışında gerçekte yeniden bir sermaye birikimi olarak değerlendirilir.
- Sağlık ve ilaç hizmeti, bütünlüklü olarak tüm taraf ve kurumları bakımından, ekonomik sistemin bir meşruiyet aracı ve onu yeniden üreten, yaygınlaştıran ve koruyan araçlar olarak biçimlenmektedir.

Bu nedenlerle de, sermaye, sağlığı ve ilaç hizmetlerini her boyutu ile denetlemek için sonuçta onu pazarda metalaştırma zorunluluğunu, mülkiyet rejiminin bir özelliği olarak taşımaktadır.



# ADVERS İLAÇ

## Reaksiyonlarında Farmakogenomiğin Kliniğe Yansımaları

**Prof. Dr. Semra Şardaş**

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Ahmet Akıcı**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

### Giriş:

İlaç ile ilgili uygulamalarda ortaya çıkan ve önemli halk sağlığı sorunu olan advers ilaç reaksiyonları (ADR) hemen her ülkenin uğraştığı sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Örneğin 1998 yılında yayımlanmış, 1966-1996 yıllarını kapsayan bir meta analiz çalışmasına göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1,5-2 milyon kişinin advers etki nedeniyle hastanelere başvurduğu ve ADR nedeniyle ölümlerin mortalite nedenleri arasında 4. ve 6. sıralarda yer aldığı bildirilmiştir. Eylül 2007'de yayımlanmış çok yeni bir diğer çalışmada ise, ABD Gıda ve İlaç Otoritesi- FDA'ya 1998-2005 yılları arası rapor edilen ADR vakaları değerlendirilmiştir. 1998 yılında 34.966 olan ADR sayısının, 2005 yılında 89.842'ye ulaştığı, ciddi ADR vaka rapor sayılarında ise 2.6 kat artış gözlemlendiği ve ölümcül ADR vakalarının 5.519'den 15.107'ye ulaşarak 2.7 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Advers etkileri aynı zamanda ürün bazında da değerlendiren bu çalışmada, özellikle yeni biyoteknoloji ürünlerinin advers etki sayısındaki artışa da dikkat çekilmiştir. Öte yandan, güvenilirlik nedeniyle 1997-2007 yılları arası piyasadan çekilen ilaç sayısı 20'nin üzerindedir ve uzun yıllar piyasada "iyi ilaç" olarak yer alan ürünlerin önemli riskleri nedeniyle geri çekilişi, hastaların ilaçlara olan güvenini de azaltmaktadır. Oysa ADR'lerin yaklaşık %20-70'i önlenebilir kabul edilmektedir.

ADR'lerle ilgili yapılan pek çok araştırmanın sonucunda, istenmeyen bu durumun engellenmesi ve/veya azaltılması için otoriteler, aşağıdaki farklı hususlara dikkati çekmektedirler;

### **i) Faz III klinik çalışmalarda yeniden yapılanma ve bu çalışmalara daha fazla kaynak aktarılması:**

Halen bu dönemde ilacın terapötik etkililiği ve ADR gibi güvenlilik parametreleri yaklaşık 500-3.000 gönüllü/hastaya ulaşılarak değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Yeni modelde bu dönemi takiben, zorunlu bir ara dönem (30.000-300.000 bireyi içeren) olarak tasarlanan, “koşullu ruhsatlandırma” (*conditional approval*) dönemi önerilmektedir. Bu dönemi takiben ilaç adayının tam ruhsat onayı (*full approval*) alabilmesi görüşü savunulmaktadır.

### **ii) İlaçlarla ilgili olay ve gelişmelerin toplum düzeyinde incelenmesinin (farmakoepidemiolojik araştırmaların) zorunlu hale getirilmesi:**

Ruhsat alma prosedürlerinde; ilacın tıbbi, toplumsal ve ekonomik sonuçlarını ortaya çıkarabilecek, kapsamlı araştırmaların zorunlu tutulması öngörülmektedir.

### **iii) Farmakogenomiğin kliniğe yansması:**

İlaç tedavisinde istenen etkililiğe ulaşmada, veya istenmeyen yanıt/ADR'yi engellemede enzim polimorfizmlerinin önemi bilindiği halde, bunun kliniğe yeterince yansıtılamamasının ADR artışlarında rolü büyüktür. Artık genotipe göre ilaç/doz seçiminin önemi daha fazla vurgulanmaktadır. (*Farmakogenetik bilginin ilaç güvenliliğine katkısı; klinikte farmakogenomik ve Türkiye'de uygulanışına dair bilgiye aşağıda ayrıca yer verilmiştir*).

### **iv) Mevcut farmakovijilans etkinliklerinin geliştirilmesi:**

İlaçların risklerini / risk faktörlerini tanımlamak suretiyle halk sağlığını koruyan farmakovijilans sistemlerinde kapsamlı yapılanmalar önerilmektedir. Örneğin; farmakovijilans bilgisinin erken evrede sağlanmasına katkı sunabilecek elektronik uyarıya sahip sağlık senaryosu sistemi, kapsamlı farmakovijilans sistemine sahip, gelişmiş ülkelerin bile yeni idealleri arasındadır. İlaç güvenliliğinin izlenmesinde örnek bir kuruluş olarak gösterilen Hollanda Farmakovijilans Merkezi (LAREB) bu

konuda yeni sistemlerin geliştirilmesine öncülük etmektedir.

Sıralanan öneriler topluca değerlendirildiğinde, ilaç kullanımı ile ilgili makro düzeydeki ve mikro düzeydeki farklılıkların birlikte ele alınması, gelecekte etkililiği yüksek, daha güvenli ilaç üretme ve kullanmaya imkan sunacaktır. Dikkat edilirse, farmakogenetik her iki düzeydeki gelişmelerde de kilit rol oynayacaktır. İlaç kullanımında farklı popülasyonlarda farklı yanıtın alınmasının veya farklı ADR'lerin gözlenmesinin altında farmakogenetik çeşitliliğin rolü ve sorunların giderilmesine katkısı makro düzeyde daha fazla tartışılacaktır. Diğer taraftan metabolik enzim polimorfizmi gibi konularda bugün bildiklerimizden daha fazlasının ortaya koyulması sayesinde kişiye, hatta dokuya özgü ilaç alt grupları, farmasötik form çeşitliliği ve dozun bireyselleştirilmesi gibi laboratuvarın kliniğe yansıyan mikro düzeyde çok sayıda gelişme, farmakogenetiğin önemini daha da artıracaktır.

Bu derleme yazıda farmakogenetiğin önemi ve kliniğe yansma düzeyi farklı açılardan ele alınmaya çalışılmıştır. Ayrıca Türkiye'de hekimlerin bu konuya yaklaşımları tartışılmaya çalışılmıştır.

### **Farmakogenetik bilgilerin önemi**

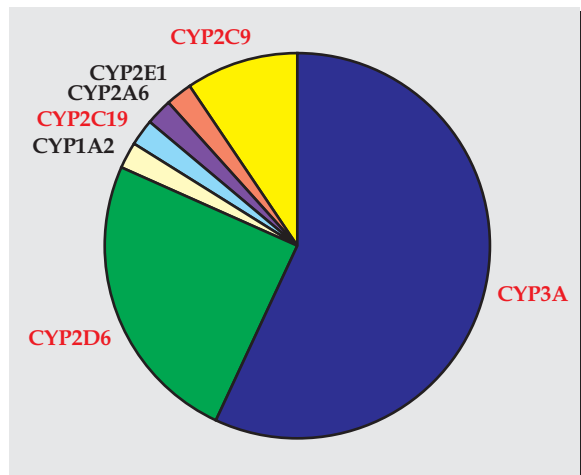
İlaca karşı verilen cevabın bireyler arasında farklılık göstermesi, ilaç tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardan birisidir. Bu durum, ilacın terapötik etkisinde azalmaya veya ADR artışına neden olabilmektedir. Hastane başvurularında ciddi ADR/fatal vaka nedenlerinin incelendiği bir araştırmaya göre; hastane başvurularının % 6.7'sini ciddi ADR vakalarının oluşturduğu ve ilaçların farmakokinetiğini etkileyen enzimlerin bireyler veya topluluklar arasında büyük çapta değişkenlik göstermesi ile polimorfizm vakalarının bu orana anlamlı katkısının olduğu bildirilmektedir. Polimorfizm, sadece ciddi ADR oranını artırmakla

kalmayıp, aynı zamanda hastanın mevcut tedavisini de güçleştirmektedir. ADR tedavi masraflarının sağlık ekonomisine büyük çaplı yük getirdiği bilinmektedir. ABD'de ADR'lerin tedavisi için yapılan harcamaların yılda 30-130 milyar dolara ulaştığı ve bugün için yaygın olan hastalıklara yapılan harcamaları (diyabet 45 milyar dolar, obezite 70 milyar dolar kardiyovasküler hastalıklar 99 milyar dolar) dahi aştığı bildirilmektedir.

Günümüzde artık genetik alanındaki birçok bilginin, kişi ve toplum sağlığı yararına kullanılabilir noktaya geldiği bilinmektedir. Farmakogenetik bilgi sayesinde ortaya konan bireye ait genetik yapı teşhis ve tedavide kullanılacak ilaç /doz seçimi için yarar sağlamaktadır. Mutant veya değişken genlerin popülasyonda %1'den fazla sıklıkla görülmesi halinde genetik polimorfizm olarak tanımlanan reaksiyonlara bağlı ilk ADR 1950 yılında farmakogenetiğin temelini atmasına rağmen, farmakogenetik biliminin henüz daha hak ettiği noktaya ulaşabildiği tam olarak söylenemez. Faz I / Faz II enzim polimorfizmi nedeniyle klinik cevabı değişen, ADR artışına neden olan ilaçlara günden güne yenileri eklenmektedir. Polimorfik CYP450 enzimlerinin farklı alellerinin bugün %50 oranında ilacın farmakokinetiğini etkilediği belirlenmiştir.

Alellerin normalden sapması; bir veya daha fazla nokta mutasyonu, gen delesyonu, gen duplikasyonu gibi mutasyonlar popülasyonlarda bireyleri ilaç metabolizması bakımından farklı kılmaktadır. Normal enzim aktiviteli yaygın homozigot/ heterozigot bireyler (*extensive metabolisers*, %75-85)

CYP 450, klinikte kullanılan ilaçların %50'sinin farmakokinetiği etkiliyor.



veya normalden biraz daha düşük enzim aktivitesine sahip (*intermediate metabolisers*, %10-15), iki alelde aktivitenin son derece düşük veya yok olan yavaş metabolizörler (*poor metabolisers*, %5-10) veya ultrametabolizör olarak tanımlanan hızlı (duplike, multiduplike gene sahip *ultra metabolisers*, %1-10) genotipe sahip farklı bireyler mevcuttur. Bugün için tedavi dozunda hastaların karşılaştığı ADR'lerde genetik polimorfizmin klinik önemi daha da netleşmiştir. Dolayısı ile birçok durumda ilacın dozunun, bireyin genotipine göre ayarlanması kaçınılmaz hale gelmiştir. Günümüzde özellikle psikiyatri, onkoloji, gastroenteroloji ve kardiyolojide kullanılan çeşitli ilaçlara yönelik farmakogenetik testlerden sıkça yararlanılmaya başlanmıştır. Aşağıda konu ile ilgili bazı ilaç örnekleri ve genotiplenmesi önerilen Faz I/Faz II enzim örnekleri gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Günümüzde farmakogenetik testlerin sıkça kullanılmaya başlandığı onkoloji ilaçlarına örnekler (TPMT: Tiopurin metiltransferaz, UGT1A: UDP-Glucuronil transferaz, SULT: Sulfotransferaz).

İlaçlar	Enzimler	
Irinotecan		UGT1A1
6-Merkaptopurin		TPMT
6-Thioguanin		TPMT
Azotiopirin		TPMT
Tamoxifen	CYP2D6	SULT1A1
Ondansetron	CYP2D6	

**Tablo 2:** Günümüzde farmakogenetik testlerin sıkça kullanılmaya başlandığı kardiyovasküler sistem ilaçlarına örnekler.

İlaçlar	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Flecainide			X
Fluvastatin		X	
Irbesartan		X	
Losartan		X	

**Tablo 3:** Günümüzde farmakogenetik testlerin sıkça kullanılmaya başlandığı anti-diyabetik ilaçlara örnekler.

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Glimepirid		X	
Glipizid		X	
Gliburid		X	
Tolbutamid		X	

**Tablo 4:** Günümüzde farmakogenetik testlerin sıkça kullanılmaya başlandığı analjezik / anti-enflamatuvar ilaçlara örnekler.

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Celokoksib		X	
Kodein			X
Tramadol			X

**Tablo 5:** Günümüzde farmakogenetik testlerin sıkça kullanılmaya başlandığı gastroenterolojiyi ilgilendiren ilaçlara örnekler.

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Omeprazol	X		
Lansoprazol	X		
Pantoprazol	X		
Rabeprazol	X		

Özellikle psikiyatride kullanılan ilaçların büyük bir bölümü CYP450 alelleri ile metabolize olmaktadır. Yavaş metabolize eden bireylerde standart doza rağmen, ilacın plazmadaki konsantrasyonu artmakta, aşırı metabolize eden bireylerde ise önerilen standart doz yetersiz kalmakta ve terapötik etkide düşüşe neden olmaktadır.

**Tablo 6:** Antidepresan ilaçların metabolizmasında rol alan CYP enzimleri

İlaç	CYP enzimi
Amitriptilin	2D6, 3A4, 1A2, 2C9
Bupropion	2B6, 2E1, 3A4, 2D6
Citalopram	2C19, 3A4, 2D6
S-citalopram	2C29, 3A4, 2D6
Desipramin	2D6
Doksepin	2D6
Duloksetin	2D6, 1A2
Fluoksetin	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Fluvoksamin	1A2, 2D6
Imipramin	2C19, 2D6, 3A4, 1A2
Mirtazapin	3A4, 2D6
Nortriptilin	2D6, 3A4
Nefazodon	3A4
Paroksetin	2D6
Reboksetin	3A4
Sertalin	2B6, 2C19, 2C9, 3A4, 2D6
Trazodon	3A4, 2D6, 2C19, 1A2
Trimipramin	2D6, 2C19
Venlafaksin	2D6, 2C19, 2C9, 3A4

Advers etkiler yavaş metabolize eden bireylerde daha sık görülmekte, ancak depresyon belirtileri ile karıştığı için hekimi de yanıltabilmektedir.

İlaç tedavisinde; ilaç/ilâç etkileşmeleri, hastanın yaşı, böbrek/karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik, eşlik eden hastalık durumları, yaşam biçimi (sigara/alkol/maruziyet) gibi önemli risk faktörleri değerlendirilmekte, ancak pek çok ilacın farmakokinetiğini/farmakodinamiğini etkileyen genetik bilginin kliniğe yansıtılması (*farmakogenomik*) ve etnik farklılıklar ihmal edilmektedir.

Örneğin, CYP2C19 alelinin beyaz ırkta %3-6 oranında, Asya ırkında ise %8-23 oranında polimorfizm gösterdiği bilinmektedir. Beyaz ırkta %40-70, Asya ırkında %10-20 oranında gözlenen Faz II enzimi N-asetiltransferaz polimorfizminin yavaş asetilatörlerde sulfonamidlere bağlı hipersensitivite reaksiyonu, prokainamid, hidralazin, izoniazid gibi ilaçların indüklediği lupus eritematozus ve hızlı asetilatörlerde topoizomeraz II inhibitörü kullanımına bağlı miyelotoksisite, farmakogenetik nedenlere bağlı gelişen advers ilaç reaksiyonları olarak gösterilmiştir.

## Kanser kemoterapisinde farmakogenetik nedenlere bağlı ADR örnekleri;

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde merkaptopürin, tioguanin, azotiopürin metabolizmasından sorumlu olan TPMT (*Tiopurin metiltransferaz*) enzim polimorfizminin adı geçen ilaçların standart dozda kullanılması ile fatal kemik iliği toksisitesine neden olduğu ve TPMT genetik predispozisyon oranının %0-3 olduğu saptanmıştır. DPD (*Dihidropirimidin dehidrogenaz*) enzim polimorfizmi ise %0-1 oranında görülme sıklığı ile fluorourasil tedavisinde nörotoksisite ve miyelotoksisiteye neden olmaktadır. UDP-GT (*UDP-glukuronil transferaz*) enzim polimorfizmi görülme sıklığının daha yaygın olduğu (%10-15) ve irinotecan tedavisinde UGT1A1 diyare, kemik iliği supresyonuna yol açması, kanser kemoterapisinde karşılaşılan farmakogenetik nedenlere bağlı advers ilaç reaksiyonlarının tipik örnekleri arasında sayılabilir.



## Hedef ve taşıyıcı gen polimorfizmine bağlı ADR örnekleri;

İlaç taşıyıcı genlerden MDR1 (*multi-drug resistance gene*) polimorfizmi, ilaca karşı verilen klinik cevabı büyük ölçüde değiştirmektedir. Örneğin digoksin metabolizmasında önemli rolü olan MDR1 polimorfizmi ilacın plazma konsantrasyonunu artırmakta ve bu genetik polimorfizmin görülme sıklığının %24 olduğu bilinmektedir.  $\beta_2$ AR ( $\beta_2$  adrenerjik reseptör) geni polimorfizmi %37 sıklıkla  $\beta_2$  adrenerjik agonistlere (albuterol gibi) verilen cevapta düşüşe neden olmaktadır. SUR1 (sülfanilüre reseptör-1) geni polimorfizmi (%2-3) örneğin tolbutamid metabolizmasında düşük insülin cevabı oluşturmaktadır. Antiaritmik, terfenadin ve çok sayıda ilacı ilgilendiren kardiyak iyon kanallarını kodlayan 5 genin mutasyonunun (LQT 1-5 mutasyonları) uzun QT sendromu nedeni ile daha önceden tespit edilmiş herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan genç bireylerde ani kardiyak ölüme neden olduğu ve görülme sıklığının %1-2 olduğu rapor edilmiştir. Benzeri mutasyon ile ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) geni polimorfizminin ACE inhibitörlerine karşı oluşan farklı cevaba neden olduğu ve 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptörü HTR2A genetik polimorfizmi ile şizofreni hastalarının klozapin gibi antipsikotik ilaç cevabını değiştirdiği, Dopamin D3 Ser 9 Gly polimorfizmi ile tardif diskinezi arasındaki ilişki de son yılların önemli tartışma konuları arasındadır.

## Türkiye'de farmakogenetik kliniğe ne ölçüde yansıyor?

Bu yıl yapılmış olan ve hekimlerin, “tedavi başarısı ve toksisite” yönünden farmakogenetiğe bakış açılarının ve uygulamada genomik bilgiyi ne ölçüde kullandıklarının araştırıldığı bir anket çalışmasının sonuçları, alt başlıkta sorulan sorunun yanıtını doğrudan vermesi nedeniyle burada kısaca tartışılmıştır. Bu çalışmada ülkemizdeki çeşitli üniversite ve devlet hastanelerinde gastroenteroloji psikiyatri, üroloji, pediatri, kardiyoloji ve nöroloji kliniklerinde (yukarıda farmakogenetik bakımından önemli ilaçların sıklıkla kullanıldığı klinikler) çalışan toplam 64 uzman hekimle görüşülerek yapılan anketin sonuçlarına göre; hekimlerin “farmakogenetik testlerin gerekliliği”ne inandıkları,

ancak bunu günlük pratiklerine yeterince yansıtamadıkları ve bu konuda “hastayı nasıl yönlendirmeleri gerektiği”ne ilişkin yeterli bilgiye sahip olmadıkları bildirilmiştir.

Sonuç olarak ilaç ve toksik maddelere karşı oluşan yanıtlar arasındaki bireysel farklılığın önceden değerlendirilebilmesi için, öncelikle toplumların sosyal ve genetik özelliklerinin iyi bilinmesi, ikincil olarak da farmakolojik ve toksikolojik analizler için uygun yöntemlerin araştırılıp geliştirilmesi gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerin düzenleyici otoriteleri ilaç tedavilerinin sonuçlarındaki belirsizlikleri azaltmak ve ilaç toksisitesi riskini önlemek amacıyla genotipleme gerektiren ilaçları belirlemişlerdir. Yakın gelecekte bu uygulama mevcut pek çok ilaca yansıtacağı gibi, yeni geliştirilecek ilaçlarda çok daha sık kullanılacaktır. Dolayısıyla hekimler başta olmak üzere, ilgili sağlık çalışanlarının konunun güncelliği hakkında her fırsatta, yeterince bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

### Konu ile ilgili yararlanılan ve önerilen bazı önemli kaynaklar aşağıda sunulmuştur.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients; a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005 *Arch Intern Med.* 2007;167,1752-1759

Strom BL. How the US Drug Safety System Should Be Changed. *JAMA*, 2006;295,2072-2075.

Spear BB, Heath -Chiozzi MH, Huff J. Clinical application of Pharmacogenetics, *Trends in Molecular Medicine* 2001;7,201-204

Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions, *Lancet* 2000;356,1667-1671.

Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine, *Nature* 2000;405,857-865.

Philips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions, *JAMA*, 2001;14,2270-2279

Black JL 3rd, O’Kane, DJ, Mrazek, DA. The impact of CYP allelic variation on antidepressant metabolism: a review, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2007; 3, 21-31.

Psaty BM, Burke SP. Protecting the Health of the Public - Institute of Medicine Recommendations on Drug Safety, *New Engl J Med* 2006; 17,1753 -1755