

# İstenmeyen Ciddi İlaç Etkilerine Farmakogenetik Yaklaşım: Öngörülemeyen Etkiler ve Aşırı Duyarlılık Yanıtları

Prof. Dr. Şule Gök

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa



İstenmeyen ciddi ilaç etkileri (*Serious Adverse Drug Reactions*) Tip A ve Tip B olmak üzere iki sınıfta incelenir. A tipi etkiler ilacın terapötik etkisinin bir uzantısı olup, genellikle doz-yanıt ilişkisi gösteren ve sık görülen etkilerdir. B tipi etkiler ise duyarlı kişilerde ortaya çıkan; basit doz-yanıt ilişkisi göstermeyen ve öngörülemez etkilerdir. Bunlar nadir görülürler ve ortaya çıkış nedenleri bilinmediğinden sıklıkla “idiyosenkratik” tepkiler olarak tanımlanırlar (Tablo1). Tip A reaksiyonlar Tip B reaksiyonlara göre genellikle daha hafif olmakla birlikte, bunların da ölüme neden olabilecek kadar ağır olabileceği ve genetik yatkınlık gösterebileceği bilinmelidir. Bunun en iyi örneklerinden biri varfarin dozuyla ilişkili kanama riskidir.

İlaça karşı aşırı duyarlılık tepkileri de Tip B sınıfında incelenir. Kullanımda olan pek çok ilaç aşırı duyarlılık tepkilerine neden olabilmekle beraber,

bunların çoğu orta şiddette ve sık görülen tepkilerdir. Oysa ağır aşırı duyarlılık tepkileri oldukça seyrek görülürler ve altta yatan faktörler çoğunlukla bilinmez. Örneğin, bazı hastaların ilaca karşı neden karaciğer ve kemik iliği bozukluğu gibi deri dışı aşırı duyarlılık tepkileri verdiği bilinmemektedir. Bu konuda genetik faktörlerin rol oynadığı uzun zamandır ileri sürülmekle beraber, özellikle insan genom ve HapMap projelerinin tamamlanmasından sonra, bu seyrek ama ciddi tepkilere eğilim yaratan genetik faktörler tanımlanmaya başlanmıştır. Bu konudaki ilerlemelerin önündeki en büyük engel ise, ilaca karşı aynı tip tepkiyi vermiş ve fenotipi iyi tanımlanmış, yeterli sayıda hastaya ulaşamamaktır. Bu engeli aşmada hem ulusal hem de uluslararası düzeyde birliklere gereksinim olduğu kuşkusuzdur. Bu amaçla dünyanın çeşitli ülkelerinde sayıca gittikçe artan veritabanı ağları ve biyobankalar kurulmaktadır.

**Tablo 1.** Tip A ve Tip B istenmeyen ilaç reaksiyonlarının başlıca özellikleri\*

Özellik	Tip A	Tip B
Doza bağımlılık	Genellikle iyi ilişki	Basit bir ilişki göstermez
Farmakolojik özelliklerinden öngörü	Evet	Bazen
Hasta ile ilişkili faktörler	Genetik faktörler önemli olabilir	Hasta ile ilgili ve genellikle tanımlanmamış faktörler
Görülme sıklığı	Yaygın	Yaygın değil
Ağırlığı	Değişken, genellikle ılımlı	Değişken, daha ağır
Klinik ağırlığı	Yüksek morbidite ve düşük mortalite	Yüksek morbidite ve mortalite
Hayvan modelleri	Hayvanlarda genellikle tekrarlanabilir	Hayvan modelleri bilinmiyor

\* Rawlins ve Thompson (1991)'den alınmıştır.

Pirmohamed ve ark. (2004) tarafından yürütülen geniş çaplı epidemiyolojik bir çalışmada, tüm hastaneye yatışlar içinde istenmeyen ilaç etkilerine bağlı olanların oranı %6,5 olarak bulunmuştur. Bunların %95'i Tip A reaksiyon iken, Tip B reaksiyonlar 3.000 hastaneye yatış olgusundan 1'inde görülmüştür. Diğer yandan, birçok ilaç reaksiyonu hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır olmasa da, hastanın yaşam kalitesini düşürebilir ve tıbbi yardım gerektirebilir. Örneğin, fenitoine bağlı deri döküntüleri tedavinin başlangıcında hastaların %16'sında görülürken, aşırı duyarlılık tepkisinin görülme oranı 1/5.000-10.000'dir. Benzer şekilde, ilaçlarla tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma yaygın görülen bir durum olmasına rağmen, ağır hepatit gelişme riski düşüktür. Örneğin, izoniazid alan hastaların %10'unda karaciğer fonksiyon testleri bozulur, oysa hepatit görülme oranı %1'den düşüktür.

Farmakogenetik analiz için ilaç reaksiyon fenotipinin tanımlanması ve karşılaştırma yapmaya uygun kontrolün olması temel unsurlardır. Bu faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## İlaça Karşı Aşırı Duyarlılık Yanıtında Genetik Çalışmalar

Pek çok hastalığın ailesel kökenini tahmin etmede monozygotik ve dizigotik ikizler arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan yararlanılmaktadır. Ancak bu yöntemin, aynı ilacı aynı hastalık için kullanan yeterli sayıda ikiz bulunması neredeyse imkansız olduğundan, ilaç aşırı duyarlılığını saptamada kullanılması oldukça güçtür. Bu tarz çalışmaların eksikliği nedeniyle, ilaç aşırı duyarlılığı hakkındaki bilgilerimiz genellikle aynı ilaçla tedavi edilen ve

**Tablo 2.** İstenmeyen ciddi ilaç etkilerinin fenotipinin tanımlanması

<b>Genetik/genomik yaklaşım için bilgi verici öğeler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ailesel veya genetik ögenin varlığı</li> <li>• Kesin tanı için kabul edilmiş kriterler</li> <li>• Objektif tanısal veri (Örnek: laboratuvar bulguları)</li> <li>• Düşük insidans</li> <li>• Yeterli sayıda olgu</li> <li>• Eşleştirme yapmaya uygun kontrolün bulunması</li> </ul>
<b>Diğer öğeler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetik polimorfizm testi için aday genlerin ve yolların seçiminde ilacın moleküler etki mekanizmasına ilişkin bilgi</li> <li>• Aday genotiplerin işlevsel etkilerini test etmeye uygun hücrel modeller ve hayvan modelleri veya in-silico benzeşim modelleri</li> </ul>
<b>Kontrol olgularda aranan özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İlaça maruziyet dozu, kullanım süresi</li> <li>• Farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim mekanizmaları açısından birlikte kullanılan diğer ilaçlar ve besinler</li> <li>• Yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken</li> </ul>

benzer tepkiler gösteren aile bireylerine ait raporlara dayanmaktadır.

İlaç aşırı duyarlılığının genetik temelini araştıran çalışmalar başlangıçta daha çok ilaç metabolizmasında yer alan enzimlerin polimorfizmi üzerine odaklanmıştı. Son zamanlarda ise ilaç aşırı duyarlılığında farmakodinamik genlerin daha önemli olduğu ortaya çıkmıştır.

İnsan genom projesinin tamamlanması ve *major histocompatibility complex* (MHC) sekansının yapılmasıyla yakın zamandaki çalışmalar 6. kromozom üzerinde bulunan ve immün yanıtın başrol oyuncusu olan MHC genleri üzerine odaklanmıştır. Ancak örnek sayısı ve olgu tanımlanmasındaki yetersizlikler nedeniyle, bu çalışmaların bir kısmı pozitif ilişki gösterirken bir kısmında da tersi bulgular elde edilmiştir.

Başlangıçtaki farmakogenetik çalışmalar daha çok tek gen üzerinde iken, bugün gelinen nokta, ilaca karşı yanıtın birden çok genin çevre ile etkileşmesiyle ortaya çıkan, çok faktörlü bir yanıt olduğu şeklindedir. Bu durum aşırı duyarlılık tepkilerinin

genetik temelini ortaya koymada işi zorlaştıran önemli faktörlerden biridir. Örneğin, hidralazine bağlı sistemik lupus eritematozus (SLE) gelişmiş hastalarda yapılan ilk çalışmalarda, böyle hastaların N-asetil transferaz Tip II (NAT2) enziminden yoksun olduğu gösterilmiş ve hastalık gelişiminden bu durum sorumlu tutulmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalar, SLE gelişiminde HLA-DR4 geninin de önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Sülfometaksazol ve trimetoprim (SMX-TMP) ile tedavi edilen HIV hastalarında aşırı duyarlılık yanıtının görülme olasılığı yüksektir. HIV negatif hastalarda bu risk < % 3 iken, HIV pozitif hastalarda bu oran %30'a varmaktadır. Bu risk artışının, yavaş asetilleyici kişilerle ilgili olmadığı veya ilacın toksik metabolitlerine (hidroksilamin ve nitrozo) dönüşümünden ve bunların detoksifikasyonundan sorumlu enzimlerdeki polimorfizme bağlı olmadığı gösterilmiştir. HIV pozitif hastalarda SMX duyarlılığı ile MHC genleri arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum bize, HIV pozitif hastalarda 10 kat artmış olan SMX duyarlılığının, konvansiyonel genetik faktörlerle açıklanamayacağını ve etkileşime girebilecek yeni genetik faktörlerin araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Bu derlemede ilaca bağlı, istenmeyen ciddi etkilere ve özellikle B tipi olanlara yatkınlık yaratan ve görece öngörülmesi yüksek olan genetik risk faktörlerinin tanımlanması üzerine odaklanılacaktır.

## Antiretroviral İlaçlara Bağlı Aşırı Duyarlılık

HIV-1 ters transkriptaz inhibitörü bir ilaç olan abakavir'e karşı hastaların yaklaşık %5'inde aşırı duyarlılık tepkileri gelişir. Bunlar başlıca deri döküntüleri ile gastrointestinal ve solunum sistemi rahatsızlıkları şeklindedir. Bu reaksiyonlar özellikle ilaç ile tekrar karşılaşıldığında ölümlü sonuçlanabilmektedir. Abakavir aşırı duyarlılığının genetik yatkınlığı üzerine yapılan çalışmalar MHC üzerine odaklanmıştır. Mallal ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, abakavir aşırı duyarlılığı ile HLA-B\*5701, HLA-DR7, HLA-DQ3 içeren haplotip arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, HLA B\*5701 ile birlikte ısı şok proteini-Hom (HSP1AL) polimorfizminin varlığının, öngörülmesi değer açısından tek başına



HLA-B\*5701'e göre daha güçlü olduğu ileri sürülmüştür. Öte yandan, olasılıkla MHC dizisindeki etnik farklılıklardan dolayı bu iki gen arasındaki ilişki siyah ırkta gösterilememiştir. Son zamanlarda gerçekleştirilen geniş çaplı randomize kontrollü bir çalışmada (PREDICT-1), HLA-B\*5701 testinin Avustralya, İngiltere ve Fransa'da abakavir aşırı duyarlılığı görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Abakavir'in reçetelenmesinden önce HLA-B\*5701 testinin uygulanması, maliyet açısından da etkin bulunmuştur. Bu bulguları dikkate alan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*The Food and Drug Administration-FDA*) ve Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency-EMA*), 2008 yılında abakavir'in kısa ürün bilgisini değiştirmiştir. Şu anda Avrupa'da abakavir reçetelenmeden önce HLA-B\*5701 testi zorunlu tutulmaktadır.

## Antiepileptik İlaçlara Karşı Aşırı Duyarlılık

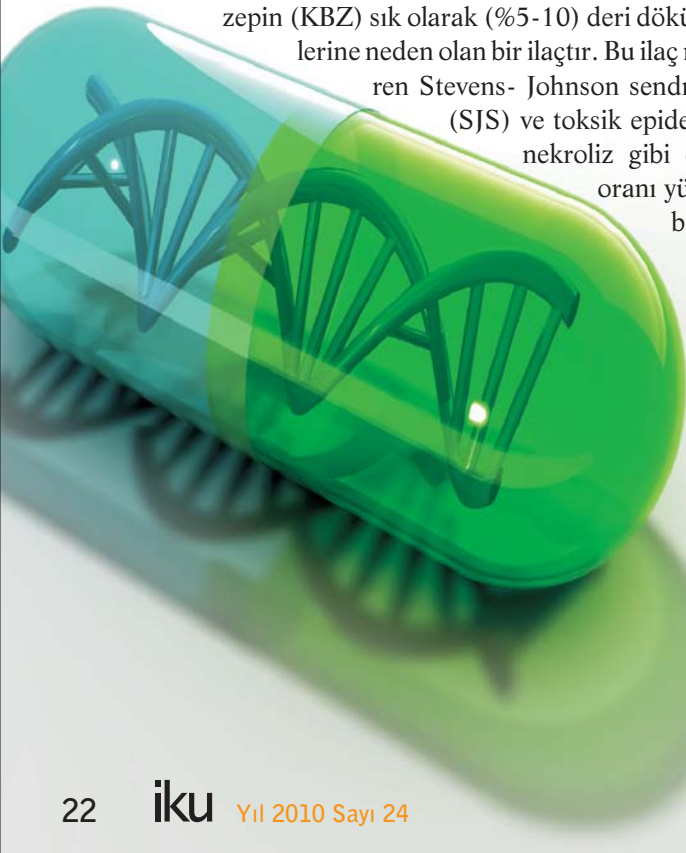
Son yıllarda antiepileptik ilaçlara karşı gelişen deri reaksiyonları, karbamazepin ve valproik asit ile ilişkili karaciğer hasarı, vigabatrin'e bağlı görme alanı kusurları ve antiepileptiklerin teratojenik etkilerine yönelik genetik faktörlerin rolü üzerindeki çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalardan en çok yol alınması, ciddi deri reaksiyonları ile ilgili olanlardır. Yaygın kullanılan bir antiepileptik olan karbamazepin (KBZ) sık olarak (%5-10) deri döküntülerine neden olan bir ilaçtır. Bu ilaç nadiren Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz gibi ölüm oranı yüksek büllöz

deri reaksiyonlarına da yol açmaktadır. KBZ'e karşı aşırı duyarlılık riskini artıran faktörlerin araştırıldığı ilk çalışmalarda, daha çok ilacın metabolizmasında görevli enzimlerle (ör. mikrozomal epoksid hidrok-silaz) ilişkili genler incelenmiştir. Ancak bu genlere yönelik bir ilişki gösterilemeyince, HLA genleri üzerine odaklanılmıştır. Bu çalışmaların sonucu, TNF2-DR3-DQ2 haplotipinin KBZ'e bağlı aşırı duyarlılık yanıtında rol oynadığını göstermiştir. Aynı haplotipin orta şiddetteki makülopapüler döküntüler ile ilişkili olmaması, her iki tür reaksiyona yatkınlık yaratan faktörlerin farklı olabileceğini veya bu haplotipin reaksiyonun şiddetinin göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Taiwan'da Han Chinese popülasyonunda yapılan bir çalışmada HLA-B\*1502 aleli ile KBZ'ye bağlı SJS arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki beyaz ırkta gösterilememiştir. Bu bulgular üzerine FDA, KBZ kullanacak Asya kökenli hastaların çoğu için HLA-B\* 1502 testini zorunlu tutmuştur. Ancak Asyalıların büyük genetik farklılıklar göstermesi nedeniyle epileptojenistler bu koşulun yeterli olmayacağını belirtmişlerdir. Son zamanlarda Japonlarda ve Taylandlılarda yapılan iki çalışma ile bu konuya biraz daha aydınlık getirilmiştir. Yapılan çalışmalarda; HLA-B\*1502 alel görülme sıklığı zaten düşük olan Japonlarda bu gen ile KBZ'ye bağlı SJS arasında bir ilişki bulunamazken, Taylandlılarda güçlü bir ilişki saptanmıştır. Benzer ilişki fenitoin ile indüklenen SJS için de bulunmuştur. Ancak KBZ'e bağlı SJS olan bazı hastaların fenitoin toleranslı olması veya tersinin de geçerli olması nedeniyle, HLA-B\*1502 alelinin tek başına nedensel bir faktör olamayacağı, buna ek olarak diğer faktörlerin de gerekli olabileceği ileri sürülmüştür. Son verilere göre, KBZ'e bağlı idiyosenkratik reaksiyonlara genetik yatkınlığın karmaşık olduğu ve genetik faktörlerin klinik fenotip ve etnik kökene göre değişiklik gösterdiği söylenebilir.

## İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı (İBKH)

İlaçların hepatotoksik etkisi, onaylanmaları, satıştan çekilmeleri veya endikasyonlarının kısıtlanması konusunda en önemli nedendir. Akut karaciğer (KC) yetmezliği olan hastaların %11' inden İBKH sorumlu bulunmuştur. İlaça bağlı karaciğer hasarı tanısı koymak oldukça güçtür. Birçok ilaç KC enzimlerinde ve bunlardan özellikle serum alanin



aminotransferaz (ALT) enziminde semptomatik olmayan yükselmeye neden olabilir. Ancak ALT'de ciddi derecedeki yükselmeler bile, klinik açıdan önemli karaciğer hasarına neden olmayabilir. Çoğu durumda kişiyi karaciğer toksisitesine duyarlı kılan faktörler bilinmez. Doğru tanı koymada en önemli nokta, karaciğer hasarına neden olabilecek diğer olası nedenleri dışlayabilmektir. Bunun için olgunun tüm laboratuvar ve radyolojik bulguları ile tam bir tıbbi öyküsü gerekir. Bu bilgiler sağlansa bile, tanının %100 doğru olma şansı düşüktür, çünkü akut karaciğer yetmezliklerinin %15'i idiyopatik kategori- dedir.

Son zamanlarda ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabilecek birçok gen polimorfizmi ile ilgili bir veri tabanı oluşturulmuştur. Bu polimorfizmler iki ana grupta incelenmektedir: 6. kromozom üzerinde bulunan MHC lokusundaki polimorfik genler ile ilaç metabolizmasında yer alan enzimler ve ilaç taşıyıcı sistemleri kodlayan genlerdeki polimorfizm. Benzer şekilde kişiyi İBKH'na duyarlı kılan faktörler de iki grupta incelenir. Birinci grupta ilacı metabolize eden ve karaciğerde toksik metabolitlerin uzaklaştırılmasında rol oynayan enzimler ve ilaç taşıyıcı sistemler gibi ilaca özgül faktörler yer alır. İkinci grupta yer alan faktörler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır; immün sistem ve bazı koruyucu mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. İkincil faktörlerin ilaca özgülüğü daha azdır, örneğin glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliği olanlarda pek çok ilaç hemolize neden olabilir. Hafif ve orta şiddetteki İBKH vakalarına ilişkin az sayıda da olsa genomik DNA elde edilebilirken, ağır İBKH olan hastalara ait yeterli örnek olmadığından ikincil faktörleri test etmek pek olası değildir. Bunun en önemli nedeni ise, hastanın ALT düzeyi yükseldiğinde ilacın genellikle kesilmesidir. Bu sorunu çözmeye yönelik olarak dünyada İBKH ağları kurulmaktadır. Bunlardan biri Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) bünyesinde yer alan Ulusal Diyabet, Sindirim ve

Böbrek Hastalıkları Enstitüsü tarafından kurulan İlaç-indüklü Karaciğer Hasarı Ağı (*Drug-Induced Liver Injury Network*)'dır. Bir başka ağ olan DILIGEN (*Drug-Induced Liver Injury Genetics; DILIGEN Study*) ağı ile İngiltere'de Daly ve ark. (2009) tarafından yürütülen geniş çaplı bir çalışmada, bir antistafilokokal antibiyotik olan flukloksasiline bağlı kolestatik hepatitin HLAB\* 5701 geni ile ilgili olduğu saptanmıştır. Ancak abakavirden farklı olarak flukloksasiline bağlı kolestatik sarılık görülme sıklığının düşük olması (100.000'de 8,5) ve testin pozitif öngörülse değerinin zayıf olması maliyet açısından etkin olmayacağı düşünülmektedir. Öte yandan, testin negatif öngörülse değerinin %100'e yakın olması, kolestatin ilaca mı yoksa ilaç dışı bir etkene mi bağlı olup olmadığını ayırt etmede değerli olabilir.

## Statin ile İlişkili Kas Toksisitesi

Statinler [3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri] dünyada en çok kullanılan kolesterol düşürücü ilaçlardır. Ancak bu ilaçların kas üzerine toksik etkileri kullanımlarında çekince yaratan en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu etkinin altta yatan nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber, farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenomik faktörler üzerinde önemle durulmaktadır. Bundan baş-  
ka,kolesterol/  
fosfolipid

oranındaki farklılıklar, izoprenoid düzeyleri, küçük GTP bağlayan proteinler ve apoptozis üzerinde de çalışılmaktadır. Statinlere bağı myotoksisite doz-bağımlı görünmektedir ve klinik olarak 4 farklı türde ortaya çıkabilir: Miyalji (fokal veya diffüz kas ağrısı), miyopati (inflamasyon olmaksızın ağrı), myozit (sistemik inflamasyona eşlik eden ağrı) ve rabdomiyoliz (başta böbrekler olmak üzere, diğer organlardaki hasarın eşlik ettiği ağır kas hasarı). Statin kullanan hastalarda miyopati gelişme riskinin %0,1 oranında olduğu öngörülmektedir. Grup üyelerinden serivastatin ile ilişkili yaklaşık 100 ölüm ve 1.600 hasar bildirilmiştir. Serivastatin bu nedenle 2001 yılında piyasadan çekilmiştir.

Statin ile ilişkili kas hasarının en önemli göstergesi kreatin kinaz (CPK) düzeyindeki artıştır. CPK düzeyi yüksek olguların çoğu asemptomatiktir. CPK düzeyinde 10 kat artış rabdomiyolizin, 50 kat artış (10.000 IU/L) ise ağır rabdomiyolizin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Statine bağı myotoksisitenin genetik risk faktörlerini tanımlamak, yeterli sayıda rabdomiyoliz olgusuna ulaşmak mümkün olmadığından güçtür. Bu nedenle CPK düzeyi hafif ve orta derecede yükselmiş (3-10 kat) veya miyopati gelişmiş (CPK > 10 kat) hastaların esas alınacağı çok merkezli çalışmalar ile soruna yaklaşılması önerilmektedir.

Statinlerin metabolizması açısından grubun üyeleri arasında farklılıklar vardır. Üyelerin bir kısmı faz I metabolizma olaylarına uğrarken, bir kısmı uğramaz veya çok az uğrar. Faz I oksidasyona uğrayanlar arasında da, primer enzim açısından ilaçtan ilaca farklılıklar vardır: Atorvastatin ve simvastatinin oksidasyonunda başlıca CYP3A ailesinin üyeleri rol oynar. Simvastatinin metabolitleri CYP2D6 ile fluvastatin ise başlıca CYP2C9 ile oksidasyona uğrar. Bu enzimlerin her biri genetik polimorfizm gösterir. Faz I metabolizması sonucu, çoğu statin hidroksi (-OH) türevlerine dönüşür ve bu türevler UDP-glukuronosiltransferaz-1 (UGT1) ile faz II metabolizmasına uğrar. Diğer bir lipid düşürücü ilaç olan gemfibrozil, statinlerin (örneğin; simvastatin hidroksi asidin) glukuronidasyonunu inhibe ederek onun safrayla atılımını azaltır, böylece statine bağı myotoksisite riskini artırır.

Son zamanlarda membrandaki taşıyıcı proteinler (örneğin; organik anyon taşıyıcı protein, OATP)

ile ilgili gen polimorfizminin de, statinlerin miyotoksik etkisinde rol oynayacağına dair kanıtlar elde edilmiştir. Örneğin, simvastatin ile ilişkili miyopati ile OATP taşıyıcı gen olan *SLCO1B1* ve özellikle de kodlanmayan SNP rs4363657 arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bugüne kadar statine bağı kas hasarı ile ilişkisi gösterilen genler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Statin ile ilişkili kas toksisitesine eğilim yaratan genetik faktörler\*

İlaç	Gen	Myotoksisite Tipi
Cerivastatin	CYP2C8, OATP2, OATP1B1 (SLCO1B1)	Rabdomiyoliz
Pravastatin	OATPC, OATP1B3 (SLCO1B3)	Miyopati
Simvastatin	ABCB1 (MDR1) OATP1B1 (SLCO1B1)	Miyalji Miyopati
Atorvastatin	CYP3A5	Miyalji
Çeşitli statinler (Cerivastatin dahil)	CPT 2, PYGM	Miyopati
Çeşitli statinler (Rosuvastatin ve Atorvastatin dahil)	COQ2	Miyopati

\* Wilke ve ark. (2007)'dan alınmıştır.

CYP; Sitokrom P450  
OATP; Organik anyon taşıyıcı protein  
ABCB1; ABC taşıyıcı protein  
CPT2; Karnitin palmitoilttransferaz II  
PYGM; Glikojen fosforilaz, kas  
COQ2; Koenzim Q2

## İlaçla ilişkili QT Uzaması

Multifokal ventrikül taşikardisini tanımlamak için kullanılan bir terim olan '*torsades de pointes*' (TdP), QT aralığını uzatma potansiyeline sahip antiaritmik ilaçlarla tedavi sırasında hastaların %1-5'inde görülen ve ölümcül olabilen bir aritmi türüdür. Antiaritmik ilaçlardan başka antihistaminikler, antibiyotikler ve antipsikotikler gibi ilaçlarla da gelişebilen bu durum, ilaçların piyasadan çekilmelerinin en yaygın nedenlerinden birisidir. Bu nedenle, yeni ilaç adaylarının klinik öncesinde ve pazara çıkmadan önce QT uzatıcı etki açısından değerlendirilmesi ilaç endüstrisinin ciddi uğraşlarından biri haline gelmiştir. İlaçların QT intervalini



uzatıcı etkisi, ilaç etkileşimleri açısından da önemlidir. Örneğin, antihistaminik ilaçlar olan terfenadin ve astemizol CYP3A4 enzimi tarafından aktif ve inaktif metabolitlerine dönüştürülürler. Metabolize olmamış formları kinidin benzeri etkiyle kardiyotoksositeye neden olur. Bu nedenle CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlar (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, nefazodon, fluvoksamin, fluoksetin, omeprazol) ve yüksek doz kinin (>430 mg/gün) ile birlikte kullanıldıklarında TdP türü aritmilere neden olabilirler. QT uzamasının mekanizması hakkında son yıllardaki çalışmalar, ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerden CYP2D6 ile sodyum ve potasyum kanalları ile ilgili gen adayları üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar, ilaca bağlı QT uzaması ile konjenital uzun QT sendromu arasında bir bağlantı olduğunu da göstermiştir. Bugüne kadar konjenital uzun QT sendromundan sorumlu tutulan 10 adet gen tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın etkilenen ikisi, voltaj kapılı potasyum kanallarını kodlayan *KCNQ1* (*KvLQT1* olarak bilinir) ve *KCNH2* (*HERG*) genleri olup, sırasıyla IKs ve IKr akımlarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, kardiyak repolarizasyon sırasında içe doğru depolarizan ve dışa doğru repolarizan akımlar arasındaki dengeyi bozarak, içe doğru net akımda artışa ve dolayısıyla QT aralığının uzamasına neden olurlar. Benzer şekilde, TdP türü aritmilere neden olan bütün ilaçlar da IKr/*human ether-a-gogo-related* (*HERG*) kanallarını bloke ederler. Ancak, QT intervalinin uzaması ve TdP oluşumundan sorumlu genlerin aynı olup olmadığı bilinmemektedir.

### Klinik Uygulanabilirlik

Farmakogenetik testlerin amacı, hastaya ilacı reçetelemeden önce yanıtı öngörebilmektir. Bu testlerin klinik pratiğe uyarlanabilmesinin en önemli koşulu ise testin öngörülme değerinin yüksek olmasıdır. Ancak herhangi bir genetik test için bile %100 öngörülme değerinin başarılması pek olası görünmezken, gerekli hasta sayısına (1.000 hasta) ulaşmanın çok daha güç olduğu aşırı duyarlılık tepkileri için, hangi düzeyde öngörülme değerinin kabul edilebilir olduğu sorusuna yanıt bulmak zordur. Bu sorun çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarla ve DNA bankalarının yaygınlaşmasıyla



aşılabilir. Klinik uygulamada göz önünde tutulması gereken diğer bir konu ise maliyettir. Genetik yatkınlığın birden çok gen ile ilişkili olabilmesi, özellikle aşırı duyarlılık insidansının düşük olduğu ilaçlar için, iyi bir maliyet-etkinlik analizini de gerektirmektedir.

## Sonuç

Öngörülemeyen ve kişiye özgü ciddi ilaç yan etkileri hakkındaki genetik kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu faktörlerin tanımlanması sadece ilaçların daha güvenli kullanımı için değil, aynı zamanda daha iyi ilaç tasarımları yapmak ve daha iyi tedavi stratejileri belirlemek açısından da önemlidir. Ancak çok sayıda olgu birikimini gerektiren bu tip istenmeyen etkiler hakkında verimli bilgiye ulaşmak zordur. Bu nedenle, resmi otoriteyi, akademik merkezleri, özel sağlık kuruluşlarını ve ilaç endüstrisini kapsayan ulusal ve uluslararası birlik sayısının artmasına gerek vardır. Ülkemizin de bu birlikler içerisinde yerini alması ve ulusal biyobankaların kurulması için gerekli özel yasalar ve kuralların belirlenmesi öncelikle ve zaman kaybetmeden çözülmesi gereken bir konudur.

## Kaynaklar:

1. Pirmohamed M. Pharmacogenetics of Idiosyncratic Adverse Drug Reactions J. Uetrecht (ed.), Adverse Drug Reactions, Handbook of Experimental Pharmacology 196, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
2. Pirmohamed M. Genetic Factors in the Predisposition to Drug-induced Hypersensitivity Reactions. The AAPS Journal. 2006 Feb 5; 8(1): E20-6.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004; 329:15-19.
4. Wilke RA, Lin DW, Roden DM et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:904-916.
5. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM (ed). Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, Oxford, 1991, pp 18-45.
6. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP et al. The cost-effectiveness of HLA-B\*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. AIDS. 2008; 22:2025-33.
7. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101:4180-4185.
8. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004; 5:203-211.
9. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature. 2004; 428:486.
10. Krivoy N, Taer M, Neuman MG. Antiepileptic drug-induced hypersensitivity syndrome reactions. Curr Drug Saf. 2006; 1:289-99.
11. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in CBZ-hypersensitive patients. Neurology. 2001; 56:890-896.
12. Alfirevic A, Stalford AC, Vilar FJ et al. Slow acetylator phenotype and genotype in HIV-positive patients with sulphamethoxazole hypersensitivity. Br J Clin Pharmacol. 2003; 55:158-165.
13. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. 2008; 9:1617-1622.
14. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. Epilepsia. 2008; 49:2087-2091.
15. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet. 2009; 41:816-819.
16. Marwick C. Bayer is forced to release documents over withdrawal of cerivastatin. BMJ 2003; 326:518.
17. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. Expert Opin Drug Saf. 2006; 5:651-66.
18. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. N Engl J Med. 2008; 359:789-799.
19. Wilke RA, Lin DW, Roden DM et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:904-916.
20. Roden DM. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. Br J Pharmacol. 2008; 154:1502-1507.
21. Gök Ş. Sık rastlanılan ciddi ilaç etkileşimleri. 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi Özet Kitabı. 2005, 23-25.
22. Cupp MJ, Tracy TS. Role of the cytochrome P4503A subfamily in drug interactions. US Pharmacist. 1997; HS9-21.
23. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008 Feb 7; 358(6):568-79.