

Kanıtla Dayalı, Öngörüsöl ve Bireye Özgü Tıp Yeni Genetik ve Uygulamaları

Dr. Candan Hızel, PhD, HDR

Moleküler Biyoloji ve Genetik Uzmanı

C2H-Vichy Genomics, Fransa, Kanada

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakogenetik İlaç Güvenliđi Birimi Sorumlu Danışmanı



Genlerimiz, Biz ve Çevremiz Tıp Bilimi İçin Yeni Bir Şans; Öngörüsül ve Bireye Özgü Tıp

“Bizler eskiden kaderimizin yıldızlarda yazılı olduğuna inanıyorduk, fakat artık biliyoruz ki kaderimiz genlerimizde yazılıdır”

J.D. Watson, *Times Dergisi*, 20 Mart 1989



Doğumumuzdan itibaren yaşamımızın orkestrasını yöneten şeflere sahip olduğumuz için çok şanslı sayılırız: genlerimiz. Bizi yaşamımız süresince etkileyen ve karakterize eden en önemli olgu genlerimizdir. Genetik yapının işleyişini bir senfoniye benzetirsek genlerimizi orkestra içinde bir enstrüman olarak düşünebiliriz. İyi bir müzik için bir enstrümanın diğer enstrümanlarla uyum içinde olması gerektiği gibi, bu enstrüman, partisyona, kompozitöre ve orkestra şefine göre müzikteki yerini bulur. Aynı bu örnekte olduğu gibi genler kendi içlerinde ve çevre ile devamlı ilişki içindedirler. Dolayısıyla genleri bir çeşit “iletişim birimleri” olarak düşünürsek, yaşamımızın her anında ne yaparsak yapalım genlerimiz bizim davranışlarımız, çevremiz ve kendimize özgü gen yapımızın bütünü arasında devamlı ve zor bir dengenin oluşmasını sağlar. Genlerimiz bizim en zayıf ve en güçlü yanlarımız olup, genlerimizin çalışmasına bağlı olarak hastalıklara karşı olan direncimiz veya ilaçlara karşı olan yanıtımız değişim gösterir. Aynı zamanda genlerimizin çalışması, hastalıkların gelişmesi ve ilaç metabolizmasındaki etkiler genlerimizin polimorfik özelliklerine bağlı olarak farklılıklar gösterdiğinden, metabolik kapasitemizin çevreye olan adaptasyonu da farklı farklıdır. Sonuç olarak biz; sadece atalarımızdan bize aktarılan genetik yapımız veya genotipimiz tarafından bize sağlanan “sahip olduğumuz yapı” ile beslenme, stres, aşk, hastalık gibi biyolojik ve psikolojik çevresel etmenleri oluşturan “nasıl davranıyoruz” şeklinde tanımlanan yaşam tarzımız arasında oluşan etkileşimlerin sonucuyuz. Genlerimizin durumunu tespit edebilmek, bizim çevreyle olan ilişkilerimizi kolaylaştırır.

Bireyi, genleri vasıtasıyla çevresiyle sürekli bir şekilde etkileşim içinde olan bir “açık sistem” gibi

düşünebiliriz (Prigogine, 1977 Kimya Nobel Ödülü). Şekil 1’de görüldüğü gibi öngörüsül ve bireye özgü tıp kavramı, genler ile biyolojik ve psikolojik çevre şartlarının etkileşimlerine dayanır (gen-çevre etkileşimi) ve bu etkileşmelerin sonucunda ortaya çıkabilecek hastalıklar ile advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) belirlenmesinde yardımcı olur. Buna ek olarak, bu etkileşimlere bağlı ortaya çıkabilecek göreceli risklerin tespitinde biyoistatistik (göreceli olasılıklar oranı gibi) ve informatik yaklaşım çok önemli rol oynar. Bu yaklaşımlar sonucunda hastanın yaşadığı farklı çevre şartlarında, hem beslenme alışkanlıkları açısından hem de farmakolojik ve ekolojik etkiler açısından kendi biyolojik yapılarını daha iyi tanıyarak bilinçli bir şekilde bu çevre içinde uyum bulmalarını sağlar.



Göreceli Riskler (RR)

Biyoinformatik

Şekil 1. Öngörüsül ve bireye özgü tıbbın temel ilişkisi

Gen-çevre etkileşimi yeni bir kavram olmayıp ilk olarak 1965 Nobel Fizyoloji veya Tıp ödüllü Fransız bilim adamı Jacques Monod, “*Le Hasard et la nécessité*” (1970; Raslantı ve Zorunluluk) adlı derlemesinde gen-çevre ilişkisini irdelemiştir. Daha sonra, 1980 Nobel Fizyoloji veya Tıp ödüllü Fransız bilim adamı Jean Dausset “önceden tespit etmek, tedavi etmekten daha iyidir” meşhur sözü ile ilk defa “Öngörüsül Tıp” terimini kullanmıştır. Profesör Jacques Ruffié 1993 yılında “*Naissance de la Médecine Prédictive*” (Öngörüsül Tıbbın Doğuşu) adlı kitabında felsefi bir yaklaşımla bu terimi daha kapsamlı bir şekilde açıklamıştır. Günümüzde, gelişen yüksek dereceli gen teknolojileri ile birlikte “Öngörüsül Tıp” bu terimi tamamlayan “Bireye Özgü Tıp” terimi ile birlikte kullanılarak açıklık ve kesinlik kazanmıştır.

Tüm insanlar "*Homo sapiens*" olarak adlandırılan aynı türden gelmelerine rağmen, genleri ve proteinleri arasında farklılıklar bulunur. Sonuç olarak hücrelerin ve dokuların çalışmaları, hastalıkların gelişimi veya ilaçlara verilen yanıtlar açısından her birey birbirinden farklıdır. İşte bu farklılıklar bulunduğumuz çevre şartlarında her bireyin farklı farklı tepkiler vermesine sebep olur. Sokrates'in "*kendini tanı*" ifadesindeki gibi bir bireyin kendi genetik yapısını tanıması, bu genetik yapıdaki güçlü ve zayıf noktaları bilmesi, farmakolojik, ekolojik veya nütrisyonel açılardan içinde bulunduğu bu çok biçimli (*polymorphe*) çevreye sağlıklı bir biçimde uyum sağlayabilmesini kolaylaştırır. Birçok kişinin "neden öleceğimi bilmek istemiyorum.... beklemeyi ve sonuçları görmeyi tercih ederim!" dediğini birçok kereler duymuşuzdur. Niçin böyle bir davranış? Genetik, tarot falının bir çeşit farklı bir uyarlaması olarak düşünülmemelidir. Buna karşılık genetik, öngörüşel ve bireysel bir yaklaşım ile bireyin daha sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yaşamasına olanak sağlar. Güçlü ve zayıf taraflarımızı bilmek, özgürlüğümüzü sınırlandırmayacağı gibi tersine daha çok oluşabilecek risklere karşı bizim temkinli olmamızı sağlar. Unutmayalım ki özgürlüğün tanımlarından biri de "zayıflıklarımızı ve engelleri bilip seçebilmektir". Yolda arabayla giderken, korunmasız, tehlikeli bir yolu seçebiliriz ve bu bizim seçimimizdir. Fakat bu yolu seçmeden bu yoldaki olası riskleri önceden bilmemiz daha iyi olur. Aynı şekilde, eğer kan grubumuz A ise, kan grubu B olan birisinden kan naklini kabul etmenin riskli olduğunu biliriz ve bunu bilmek bizim özgürlüğümüzü sınırlamaz, tersine artırır. Basit bir genetik test ile hekim hastasının herhangi bir ilaç için yavaş veya hızlı metabolizör olduğunu öğrenebilir ve test sonuçlarının anlamlı bir şekilde yorumlanmasıyla doğru bir doz ayarlamasında bulunarak optimum terapötik yanıtı yaklaşılabılır. Aynı şekilde, yine basit bir genetik test ile hangi besinlerin ilaçlarla etkileştikleri öğrenilebilir. Tedavide doz azaltılarak veya yükseltilerek (denemeyanılma yolu) veya beslenme şeklinin değiştirilmesi ile "genetik testi yapmadan da aynı iyi sonuçlara ulaşılır" diye düşünülebilir. Doğru... Fakat bu tip bir düşünce ile hastanın ateşini termometre kullanmadan yalnız alına dokunarak veya bir diyabet hastası için glisemi analizi yerine sadece idrarını tadarak yetinilebilir! Dolayısıyla, gerek toplumsal, gerek ailesel, gerek yaşam tarzı faktörleri, gerekse beslenme alışkanlıkları olsun, tıpta her birey, kişisel

bağlamda incelenmelidir. Bütün bu kişiye özel bilgiler rutin tıp pratiğinde bireye özgü tedaviye katkıda bulunur. Öngörüşel ve bireye özgü tıp yaklaşımı, tıp kavramına ters düşmediği gibi rutin tıp pratiği zincirinde önemli bir halkayı oluşturan mantıksal gelişimin sonucudur.

Post-Genomik Çağ ve "Yeni Genetik"

"*Böylece sihirli ve harika hikaye yavaş yavaş oluşmaya başladı...*"

Bütün bu garip olaylar bir şekil aldı ve iyi bir şekilde tamamlandı."

Lewis Carroll, Alice Harikalar Ülkesinde

DNA'nın Dr. Watson ve Dr. Crick tarafından keşfinden tam 50 yıl sonra uluslararası İnsan Genom Projesi (İGP) 2003 yılında tamamlandı. İnsan Genom Projesinin 1990 yılında başlayıp, projenin ilk versiyonunun 2000 yılında Kanada HUGO Genom toplantısında bu projenin direktörü Francis Collins tarafından sunulmasıyla, genetik bilgilerin günlük yaşamda ve tıp biliminde rutin olarak uygulanabileceği "post-genomik" çağa sembolik olarak girmiş bulunuyoruz (*International HUGO Genome Meeting; Nisan 2000, Kanada*). Bundan böyle genlerimizin sayısı (yaklaşık olarak 30.000), yapısı ve yaklaşık %50'den fazlasının işlevliği hakkında bilgimiz var. Her sesin her bir harfe karşılığı olan yeni bir alfabe keşfetmiş gibiyiz... Geriye kalan bu alfabe okumayı bilip kullanılabilir hale getirebilmek. Bu arada şu ilginç noktanın da belirtilmesi gerekir; Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İngiltere, Almanya, Danimarka, Japonya ve Çin gibi farklı ülkelerden pek çok sayıda bilim adamının 13 yıl boyunca harcadıkları olağanüstü emekler ile ortaya çıkan, 20. ve 21. yüzyılımızın üstün başarısı olan İGP için harcanan para (yaklaşık 3 milyar dolar), Irak savaşının ilk 6 ayında harcanan paradan on kez daha azdır! İnsan Genom Projesinin tamamlanması ve bu sayede gelişen genetik bilgiler ile buna bağlı olarak özellikle moleküler tıbbın hızlı bir şekilde gelişmesi, bireylerin daha sağlıklı ve daha emin tedavisi için öngörüşel ve bireye özgü tıbbın günümüz modern tıp pratiğinde uygulanmasını hızlandırmıştır. İnsan Genom Projesinin ilk şeklinin sunulmasıyla 3 önemli strateji belirlenmiştir (F. Collins, "*The Genome Project. Changing the paradigm of research in the life sciences*" IOM Annual Meeting, 14 Ekim 2002).

1. *Tıp için genetik*: Tek gen hastalıklarının belirlenmesi amacıyla veya prenatal-diagnostik amacıyla kullanılan genetik; klasik veya “eski genetik”.
2. *Sağlık için genetik*: Bu yazının esas konusu olan önleyici, öngörülse, bireye özgü tıp esasına dayanan “yeni genetik” (farmakogenetik, ekogenetik, immünogenetik, nutrigenetik, psikogenetik v.b. gibi)
3. *Toplum için genetik*: Bu strateji genetiğin zararsız ve en faydalı bir şekilde kullanımı için çok önemli ve gerekli olup hekimlerin, eczacıların, hemşirelerin ve toplumun genetik konusunda bilgilendirilmesi amacını taşır.

Bugünün genetiği açık bir şekilde iki farklı alanda ifade edilebilir:

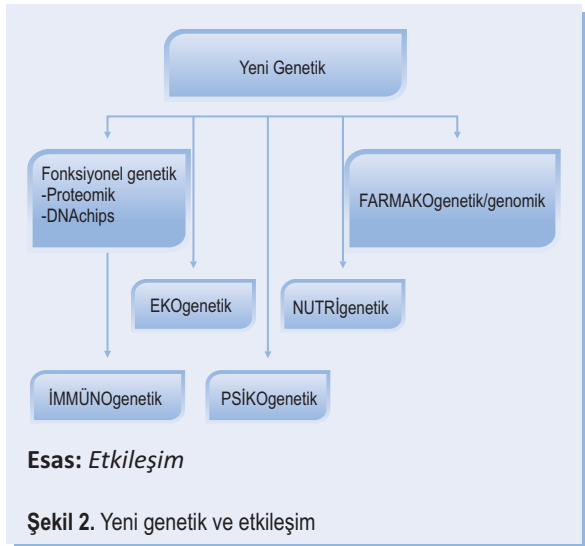
a) Kistik fibrozis, Duchenne kas distrofisi vb. gibi monogenik hastalıkları inceleyen klasik veya “eski genetik”.

b) Kalp hastalıkları, diyabet, kolon, mesane, meme, prostat kanseri gibi poligenik ve çok faktörlü patolojileri ve ilaç reaksiyonları gibi problemleri inceleyen “yeni genetik”.

Tıpta “Yeni Genetik” Ne Demektir?

Günümüzde bu alan aşağıdaki birimleri kapsamaktadır (Şekil 2)

- Farmakogenetik/genomik: farmakoloji bağlamı genetik
- Ekogenetik: ekoloji bağlamı genetik
- Nutrigenetik: beslenme bağlamı genetik



- İmmünogenetik: immünoloji bağlamı genetik
- Psikogenetik: psikiyatri bağlamı genetik

Dolayısıyla “yeni genetik” halihazırda bilinen bilim dallarıyla genetik arasında bir köprü oluşturur. Yeni genetiğin, gündelik yaşamımızda öngörülse ve bireye özgü tıpta kullanılması ve sağlığımızı daha güvenilir bir biçimde kontrol edebilmesi için presemptomatik dönemden itibaren uygulanması gerekir. Genlerimizin yapısını ve kapasitesini ne kadar iyi tanırsak, çevresel etmenlerin etkisiyle ortaya çıkabilecek birçok kanser tipi, astım, kalp hastalıkları gibi çok faktörlü patolojilerin gelişmesini ve advers ilaç reaksiyonlarının (*adverse drug reactions-ADR*) meydana gelmesini o derecede başarıyla engelleyebiliriz.

Genlerimizden Hastalıklara

İnsan Genom Projesinin tamamlanması ve genetik bilimindeki son zamanlardaki hızlı gelişmeler, toplumda dikkat çekilmesi ve anlaşılması gereken önemli değişikliklere sebep olmuştur. Bu ana kadar halk esas olarak kistik fibrozis, Duchenne kas distrofisi gibi tek gen hastalıkları konusunda bilgilendirilmiştir. Oysa günümüzde bilinen yaklaşık 3.500 patoloji monogenik tiptedir. Dolayısıyla bir gen = bir hastalık kuralına göre yaklaşık 3.500 tane gen monogenik patolojilerden sorumludur ve bu da yaklaşık olarak genomun yalnız %11'ini temsil eder. Yaklaşık 30.000 gene sahip olduğumuz düşünürse, geri kalan 26.000 gen poligenik ve çok faktörlü biçimde rol oynar. Bu genler kalp hastalıkları, tip 1 diyabet, kolon kanseri, mesane kanseri, göğüs kanseri, prostat kanseri gibi farklı tipte kanserler ve ilaç reaksiyonları problemlerinden sorumludurlar, üstelik çevre şartlarının etkisi bu tip patolojilerde çok önemlidir.

Farklı genlerin farklı hastalıkların gelişmesindeki etkilerine bir göz atarsak Şekil 3'te gösterildiği gibi birinci grupta kistik fibrozis, Duchenne kas distrofisi gibi tek gen patolojilerine sebep olan genler durumunda, bu hastalıklara sebep olan gen mutasyonu için homozigot olan kişiler hastalığı %100 geliştirirler ve bu tip monogenik hastalıklarda çevre faktörlerinin etkileri yok denecek kadar azdır. Bu gibi hastalıklarda, risk kesin olup en önemli terapötik strateji, pre-natal diagnostiktir. Pre-natal diagnostığın dışında bu tip monogenetik hastalıkların tedavisinde gen terapisi diğer umut verici bir tedavi

yaklaşımı olabilir, özellikle Duchenne kas distrofisi için gen terapisi konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır. İkinci grupta yer alan "risk genleri" olarak da bilinen genler genellikle BRCA-gen mutasyonuna bağlı oluşan kalıtsal meme kanseri veya Alzheimer gibi geç yaşlarda ortaya çıkabilecek hastalıklardan sorumludur. Örneğin BRCA- bağımlı meme kanseri durumunda, bu mutasyon için homozigot olan kadınların %90-95'i 45 ila 50 yaşından önce meme kanserini geliştirirler. BRCA gen mutasyonuna bağlı meme kanseri, bilinen meme kanseri patolojisinin %5 ile 10'unu oluşturur, diğer meme kanseri tipleri sporadik olup genellikle çevre şartlarından etkilenirler. Örneğin teyzesi 65 yaşında meme kanseri olmuş 60 yaşındaki bir kadın "kalıtsal!" diyerek kendisi için de potansiyel bir meme kanseri olabileme durumundan endişelenebilir. Yanlış anlaşılmalardan doğabilecek psikolojik sonuçlar önemli olabileceğinden, gereksiz panik yaratmaktansa konuyu açıklığa kavuşturmakta fayda vardır. Yukarıda açıklanan bu durum üçüncü gruba denk gelir. Bu üçüncü grup önleyici öngörülse bireye özgü yaklaşım açısından çok daha fazla umut vericidir. Çevresel faktörlerle etkilenen kalp hastalıkları, osteoporoz, sporadik prostat, meme, kolon, akciğer kanseri gibi poligenik çok faktörlü patolojiler bu grupta toplanır. Poligenik ve çok faktörlü patolojilerin gelişiminde rol oynayan, metabolik genler olarak da bilinen bu genler (*modifier risk genes*) yüksek derecede polimorfik olup, bunların aktiviteleri çevre şartlarının etkisiyle, çevre-gen, ilaç-gen etkileşimleriyle değişebilir. İşte bu üçüncü grup durumlarda yeni genetik esasına göre metabolik genlerimizin kapasitesini tespit edebilirsek, daha sağlıklı bir yaşam için, yaşam tarzı alışkanlıklarımızı daha doğru ve uygun biçimde kullanabiliriz.

Bir bireyin genotipini değiştiremeyiz, fakat çevre şartlarını, beslenme şeklini ve yaşam tarzını değiştirebiliriz... Başka bir deyişle, genetik yapımızdan dolayı meydana gelebilecek hoş olmayan sonuçlara katlanmak yerine bu çevre şartlarını ve yaşam tarzını değiştirerek daha etkin bir hale geçebiliriz. Unutmamalıdır ki yukarıda bahsettiğimiz gibi eğer genlerimizi orkestra içinde bir enstrüman olarak düşünürsek, işte bu enstrüman, partiyona göre, kompozitöre göre ve orkestra şefine göre farklı müzikler oluşturur. Eğer genlerimizin metabolik özelliklerini tespit edebilirsek, geliştirmeye yatkın olduğumuz hastalıklar için zayıf ve güçlü noktalarımızı bilebilir ve bu sayede ilaç

tedavisinin daha doğru ve yararlı bir biçimde kullanılmasını sağlayabiliriz. Böylece DOĞRU KİŞİ İÇİN DOĞRU DOZDA İLAÇ SEÇİMİNİ DAHA SAĞLIKLI BİR ŞEKİLDE YAPABİLİRİZ.

"Hepimiz Birbirimizden Farklıyız" Niçin?

"Bukalemun aynaya baktığı zaman hangi renktir?"

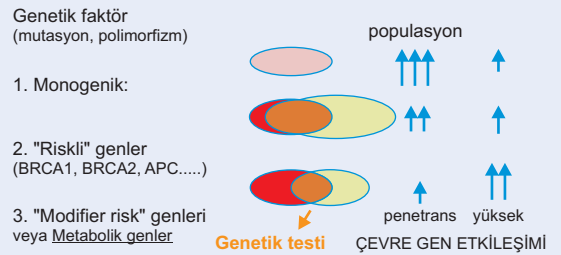
Gérard Salem, Psikoloji Konferansı

Genetiğe bağımlı bireye özgün yaklaşımı şu şekilde özetleyebiliriz: "HEPİMİZ BİRBİRİMİZDEN FARKLIYIZ." Bu "hepimiz birbirimizden farklıyız" kavramı genetik farklılığı yansıtır. Genetik farklılık ne demektir? Bu cümlenin arkasında polimorfizm dediğimiz bilimsel bir olgu yer alır. Genlerimiz farklı biçimlerde bulunur ve bu çeşitlilik gen aktivitesini tespit eder. Bu farklılıkta genlerin %93'ten fazlası tek nükleotid polimorfizmlerinden (TNP) oluşur ve bu tek nükleotid polimorfizmlerinin her 2.000-2.500 nükleotidde bulunduğu öngörülmektedir. Bu polimorfizmler, DNA üzerinde değişmeyen, sürekli kalımlı olup günümüzde çok gelişmiş moleküler tekniklerle tespit edilebilmektedir.

Basit bir şekilde polimorfizm, kalitatif yani niteliksel açıdan DNA molekülünün yapısındaki herhangi bir değişiklik olarak düşünülebilir. DNA'nın primer yapısı kişiden kişiye farklılıklar gösterir ve monozygot ikizler haricinde kimse aynı DNA yapısına sahip değildir.

Kantitatif açıdan ise polimorfizm bir popülasyonda bir karakter için genetik varyasyonlara bağlı iki veya daha fazla alelden en az birinin %1'den fazla bir sıklıkta bulunmasıdır ve bu durumda genetik polimorfizmden bahsedilebilir. Bir genin fonksiyonel

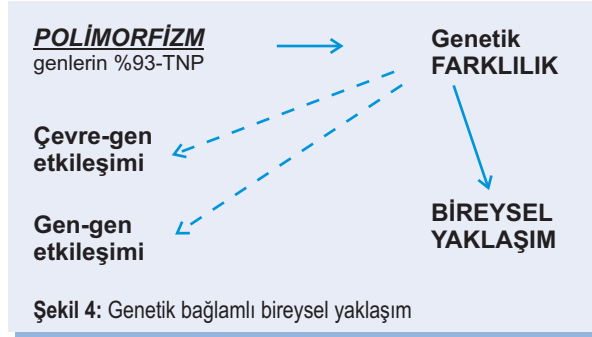
Hastalığı geliştirme riski



Şekil 3. Genlerin durumuna göre hastalıkların gelişimi (Baranova. H)

anlamda polimorfik olabilmesi için alelik varyasyonlarının bir popülasyonda sabit olarak bulunması ve polimorfik alellerden en az birinin yabancıl (wild-type - dominant) gene göre polimorfik etkide bulunduğu genin kodladığı proteinin aktivitesini değiştirmesi gerekir.

Bu tek nükleotid polimorfizmlerinin tespit edilmesi farklı kişilerin farklı metabolik özelliklerini anlamamızı sağlaması yanı sıra, klinik epidemiyoloji alanındaki genetik çalışmalar için çok gerekli bir araçtır. Yeni genetik, polimorfizm olgusu esasına dayanır ve günümüzde bu olgu artık rutin tıpta kullanılmaktadır. (Şekil 4)



Öngörüsül ve Bireye Özgü Tıp, Önleyici ve Uyarıcı Tıpta Farmakogenetik ile Bireysel Yaklaşımın Önemi Nedir?

İnsan Genom Projesinin tamamlanması ve moleküler tıbbın, özellikle genetiğin ve bilgisayar teknolojisinin hızlı bir şekilde gelişmesi sayesinde modern tıpta ve eczacılık bilminde çok önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen günümüzde doktorlar ilaç dozajını hala “deneme-yanılma” metoduyla tespit etmekte ve bu metot birçok hastada önemli ilaç reaksiyonlarına yol açmaktadır. Türkiye ve diğer ülkelerde ilaç kullanımı çeşitli sorunları birlikte taşıdığından ilaçların yan etkileri temel bir halk sağlığı problemidir. Yetersiz ve yanlış ilaç tedavisinin ülke ekonomisi bakımından önemli masraflara yol açmasının yanı sıra milyonlarca kişi bu yetersiz ve yanlış ilaç tedavisi ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek önemli advers ilaç reaksiyonları (ADR) yüzünden hastaneye yatmakta ve hatta yaşamlarını kaybetmektedir. Örneğin, 1966 ile 1996 yılları arasında yayınlanan ve 39 araştırmanın raporlarını kapsayan bir meta-analiz çalışmasına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da, yanlış ve yetersiz ilaç tedavisi ülke ekonomisine senede yaklaşık 1

milyar dolara mal olmakta, 2 milyonun üstünde kişi yanlış ilaç tedavisi yüzünden hastaneye yatmakta ve 100 binin üstünde kişi ADR gibi önlenilecek sebeplerden dolayı hayatını kaybetmektedir. Yapılan başka bir araştırmaya göre yavaş metabolizör olan psikiyatrik hastalarda antipsikotik tedavi veya depresyon tedavisi hızlı metabolizör olan hastalara göre sağlık sistemine 4.000 ile 6.000 dolar arasında daha fazlaya mal olmaktadır.

İlaç tedavisinin istenen etkinliğe ulaşmasında veya istenmeyen yanıtın engellenmesinde enzim polimorfizmlerinin önemi bilindiği halde, bunun kliniğe yeterince yansıtılmamasının ilaç reaksiyonlarının artışında rolü büyüktür. Günümüzde ilaç reaksiyonlarına bağlı ölümler 4. sırada yer almaktadır.

Kişilere ait kalıtsal genetik farklılıklardan dolayı alınan ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişmekte, bu farklılıklar kişilerin ilaca verecekleri yanıtı belirlemektedir. Genetik faktörler, ilaç yanıtında bireyler arasındaki genetik farklılıkların en az % 20-40'ından ve advers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Farmakogenetik kişilere ait kalıtsal genetik farklılıklardan dolayı, bir ilaca doğru cevap verenler ile vermeyenlerin tespitinde günümüzde doktorlar, eczacılar ve hastalar için sağlıklı ve emin bir tedavi amacıyla zorunlu hale gelmiştir. Dolayısıyla artık genotipe göre ilaç/doz seçiminin önemi daha fazla vurgulanmalıdır.

Farmakogenetik/Genomik

Farmakogenetik temel olarak eski bir bilim dalı olup bu konuda ilk gözlemler 1950'lerde kas gevşetici suxamethonium klorid ve N-asetiltransferaz aracılığı ile metabolize olan ilaçlar üzerine yapılan çalışmalara dayanır. Kalow tarafından yapılan farmakogenetiğin ilk tanımlarından birine göre, bu disiplin dışarıdan alınan ksenobiyotiklere karşı doğuştan oluşabilecek farklı cevapları inceler. Günümüzde **farmakogenetik** ve **farmakogenomik** terimlerinin pratikte eş anlamlı kullanılmalarına rağmen **farmakogenetik**, kişilerdeki genetik farklılığın ilaçlara karşı farklı yanıtları üzerinde çalışır, yani bir ilaca doğru yanıt veren ile vermeyen kişilerin belirlenmesinde yardımcı olur; **farmakogenomiğin** ise daha global bir amacı olup, terapötik amaçlar için kullanılacak yeni molekül hedeflerin bulunmasında yardımcı olur. Başka bir şekilde düşünersek, farmakogenetik farmakogenomiğin içinde çalışan bir birimdir, sentetik kimyanın kimya bilimi içinde bir disiplin olması gibi

düşünülebilir. Kısacası, **farmakogenetik**, olumsuz ilaç yanıtlarının sonucundan yola çıkarak, bu olumsuz cevapların genetik sebeplerini araştırır. Bunun yanında **farmakogenomik**, ilk önce bir toplumdaki genetik farklılıkları araştırmaktan başlar ve bu genetik farklılıkların, ilaçlara karşı verilen farklı yanıtlar ile ilişkilerini açıklamaya çalışır.

Çoğu ilaçların etkinlik ve yan etkileri bakımından kişiden kişiye genetik farklılıklar gösterdikleri bilinmektedir. İlaç metabolizmasındaki değişik fenotiplere (ilaçları farklı biçimlerde metabolizma edebilme yetisine) yol açarak birçok ilaç için kişiden kişiye değişen farklı metabolik özellikler kısmen karaciğerde gerçekleşen ilaçların işlenmesini sağlayan ilaç biyotransformasyonunun I. evresindeki metabolik enzimler [sitokrom P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1,

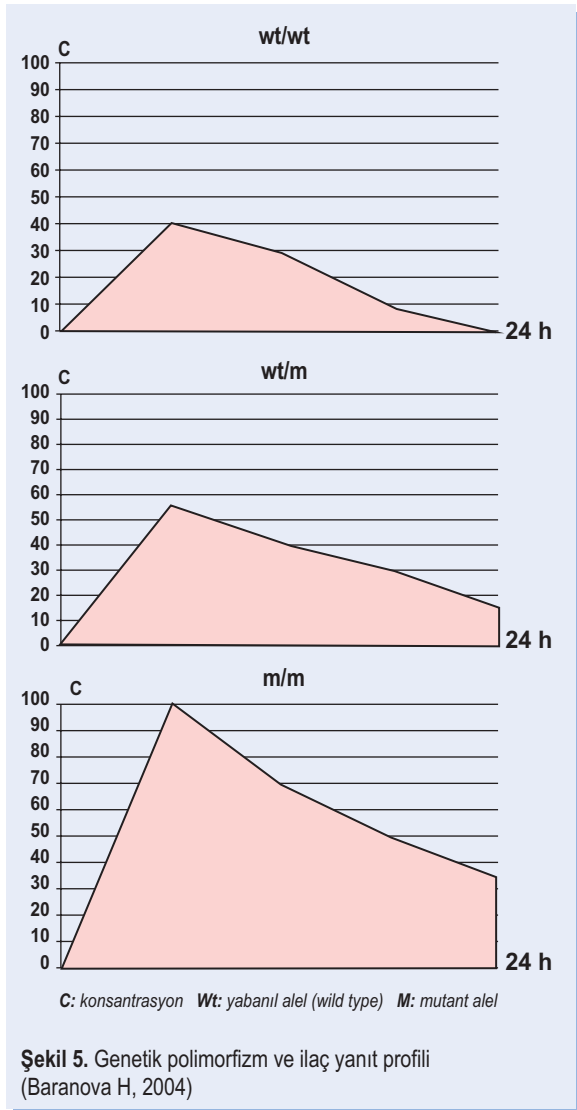
CYP3A4/5, CYP4F2), dihidroprimidin dehidrojenaz (DPD)] ile ilaç biotransformasyonunun II. evresindeki [UDP-glukuronosiltransferaz (UGT1A1), Tiopurin S-Metiltransferaz (TMPT), Sulfotranferaz (SULT1A1), Glutathion Tranferaz (GSTM), N-Asetiltransferaz-2 (NAT2)] metabolik enzimleri şifreleyen genlerdeki polimorfizmlere bağlıdır. Aynı zamanda ilaç transportörleri, ilaç hedef molekülleri (reseptörler) ve iyon kanallarını şifreleyen genlerdeki polimorfizmler ilaç yanıtında bireyler arasındaki farklılıkta önemli rol oynar. Biyotransformasyonun I. ve II. evresindeki metabolik enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler bu iki evre arasındaki dengeyi etkileyip, yüksek dereceli toksik maddelerin oluşmasına ve böylece hastalıkların veya ilaç reaksiyonlarının meydana gelmesine neden olur.

Kişilerin ilaçları metabolize edebilme yetenekleri (fenotipleri) enzimlerin aktivitesiyle belirlenir. Belli bir enzim için belli bir gen kodu vardır. Biri anadan ve biri babadan gelmek üzere bir gen üzerinde en az iki alel bulunur (alelleri bir madeni paranın yazı ve tura yüzleri olarak düşünebiliriz). Konvansiyonel olarak bu aleller harflerle veya sayılarla gösterilir (*1, *2, *3 gibi). Herhangi iki alelden birinde bir mutasyon veya polimorfizm olması durumunda enzimlerin aktiviteleri azalabilir veya artabilir ve kişiler bu azalma ve artmaya göre ilaçları yavaş, hızlı, orta hızlı ve çok (ultra) hızlı metabolize ederler. (Şekil 5) (Tablo 1)

Hızlı metabolizörler (HM) (wt/wt): Yaygın gen tipi olup, enzim seviyesi normaldir ve bu kişiler standart ilaç dozuna iyi cevap verdiklerinden bu kişilerde ilaçlar etkili bir şekilde işlenebilir. Bu kişilerin genotipleri HM'in göstergesi olan iki tane fonksiyonel yabanıl (*wildtype*-wt) alelden oluşur.

Orta Hızlı Metabolizörler (OM) (wt/mt): Bu kişilerde enzimlerin aktiviteleri hızlı metabolizörlere göre daha azdır ve genellikle standart ilaç dozuna iyi cevap vermelerine rağmen "kumadin" gibi terapötik penceresi dar ilaçlar veya tamoksifen, kodein gibi ön-ilaçlarda optimum terapötik yanıtı ulaşabilmek için doz ayarlamasının yapılması önemlidir. Bu kişilerin genotipleri OM'in göstergesi olan bir tane fonksiyonel yabanıl alel ile (wt) ile bir tanesi fonksiyonel olmayan mutant (mt) veya fonksiyonu azalmış olan alellerin kombinasyonundan oluşur.

Yavaş Metabolizörler (YM) (mt/mt): Bu tip metabolizörlerde enzim seviyesi düşük veya hiç olmayabilir, dolayısıyla bu kişiler ilacı yavaş metabo-



Tablo 1. Sitokrom P450 metabolik enzimleri için genotip-fenotip ilişkisi ve klinik sonuçlar

Genotipe göre sınıflandırma (Fenotip)	Genotip	Enzim aktivitesi/seviyesi	Standart dozlarda meydana gelebilecek klinik sonuçlar	Farklı fenotiplere neden olan alel örnekleri ve meydana gelebilecek klinik sonuçlar
Çok-ultra hızlı metabolizatörler (OM veya UM)	Aynı alel için iki veya daha fazla sayıda fonksiyonel gen kopyası veya tek bir gen için gen ekspresyonunun artışı	Enzim aktivitesi çok yüksek	Standart ilaç dozunda cevapsız kalma fakat ön-ilaçlarda: çok yüksek miktardaki aktif metabolitlerin oluşumu ve ADR riski Doz ayarlaması gerektirir	<u>CYP2C19*17</u> <ul style="list-style-type: none"> Klopidogrel kullanımında kanama riski Antidepresörlere, proton pompası inhibitörlerine cevapsızlık Tamoxifen kullanımında meme kanseri nüksetmesi riskinin azalması <u>CYP2D6*1/*2XN (gen dublikasyonu)</u> <ul style="list-style-type: none"> Antiemetiklere, anidepresörlere cevapsızlık ve yüksek intihar riskleri Kodeine, tramadol, tamoxifen gibi ön-ilaçlarda ADR riskleri
Hızlı metabolizatörler (HM)	İki tane fonksiyonel gen	Normal enzim aktivitesi	Standart ilaç dozuna iyi cevap	<u>CYP2C9*1, CYP2C19*1, CYP2D6*1</u> <ul style="list-style-type: none"> Normal metabolizma
Orta hızlı metabolizatörler (OM)	Bir tane fonksiyonel bir tane fonksiyonel olmayan alel veya iki tane kısmen fonksiyonel olmayan alel	Enzim aktivitesi HM'lere göre daha azalmış	Kanda ana ilaç konsantrasyonunun artması ve metabolit konsantrasyonunun azalması Doz ayarlaması gerektirir	<u>CYP2C9*2, CYP2C9*3</u> <ul style="list-style-type: none"> Varfarin kullanımında kanama riski, Celecoxib, ibuprofen gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların kullanımında gastrointestinal kanama riski (özellikle CYP2C8*3 ile birlikte) <u>CYP2D6*10, CYP2D6*41</u> <ul style="list-style-type: none"> Analjeziklere ve tamoxifen karşı yanıtta yetersizlik, azalma
Yavaş metabolizatörler (YM)	İki tane fonksiyonel olmayan alel	Enzim aktivitesi çok düşük veya yok	Kanda çok yüksek ana ilaç konsantrasyonu ve yüksek ADR riskleri Doz ayarlaması gerektirir	<u>CYP2C9*3</u> <ul style="list-style-type: none"> Varfarin kullanımında kanama riski Celecoxib, ibuprofen gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların kullanımında gastrointestinal kanama riski (özellikle CYP2C8*3 ile birlikte) <u>CYP2C19*2, *3</u> <ul style="list-style-type: none"> Klopidogrel'e karşı yansızlık Proton pompası inhibitörlerine HM (CYP2C19*1/*1) göre iyi yanıt. <u>CYP2D6*4, CYP2D6*5</u> <ul style="list-style-type: none"> Analjeziklere ve tamoxifen karşı yansızlık, ADR riski Antidepresörlere, antipsikotiklere karşı yansızlık, ADR riski
Hiperindükenebilir fenotip (CYP1A2 için)	Bir veya iki tane indükenebilir alel (*1F)	Sigara dumanı gibi polisiklik aromatik hidrokarbon indükleyicilerin varlığında normal indükenebilir *1'a alele göre normalden çok daha fazla (%40) enzim induksiyonu	CYP1A2 substratın klirensi artar, ilaca karşı yansızlık Doz ayarlaması gerektirir	<u>CYP1A2*1F</u> <ul style="list-style-type: none"> Özellikle sigara kullananlarda klozapine olanzapine gibi antipsikotiklere karşı yansızlık

lize ederler veya hiç metabolize etmezler. İlaç dozları genellikle hızlı metabolizörlere göre ayarlandığından, bu kişilerde standart dozda ilaç kullanıldığında ilaçlar daha yavaş metabolize edildiklerinden ilaçların etkinlik süreleri uzamakta, kanlarında normalin üst düzeyinde ilaç konsantrasyonu oluşup önemli istenmeyen toksisite problemleri ortaya çıkabilmektedir. Bu kişilerin genotipleri YM'in göstergesi olan fonksiyonel olmayan mutant alellerden oluşur.

Çok (Ultra) Hızlı Metabolizörler (CM) (wtXN): Bu kişiler ilaçları normalden çok daha hızlı bir şekilde metabolize ettiklerinden ilacın optimum etkisi hızlı metabolizörlere göre çok daha azdır ve dolayısıyla ultra hızlı bireylerde ilaçlar terapötik dozlarda uygulandığında etkisiz kalabilmektedir. İşte bu yüzden bu kişiler hızlı metabolizörlere göre daha yüksek dozda ilaç alımını gerektirmekle birlikte tamoksifen veya kodein gibi ön-ilaçlarda doz azaltılmasına gidilmesi gerekmektedir. Bu kişilerin genotipleri genelde ikiden fazla fonksiyonel yabancı alelden oluşur.

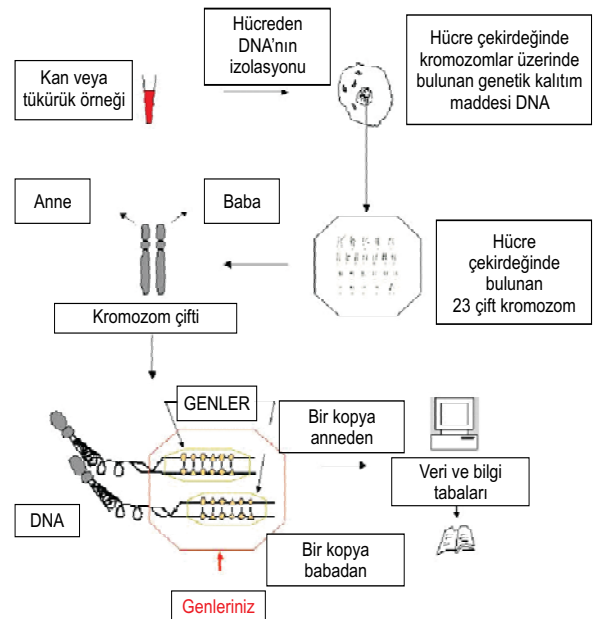
Bu farklı enzim aktivitelerine sebep olan polimorfizmlerin ve mutasyonların alel frekansları her ırk için farklılıklar gösterebilir. Farmakogenetik ile terapötik yaklaşımda bu dağılım farklılıklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Örneğin, CYP2D6 için YM Kafkas ırkında %5-10 sıklıkla görülürken, siyah-Amerikan ırkında %2-3, Asya ırkında %1'in altındadır.

Farmakogenetik testler, “**genotipleme**” yani ilaç metabolizmasında değişik fenotiplere (ilaçları metabolize etme yetisi) yol açan metabolik enzimleri şifreleyen genlerdeki veya ilaç hedef moleküllerini (reseptörler), iyon kanallarını şifreleyen genlerdeki mutasyonların ve polimorfizmlerin belirlenmesi esasına dayanır ve “**Herkeseye uyan tek beden yaklaşımı**” ile “**deneme-yanılma**” metoduna alternatif güvenilir bir servistir. Bu testler çok az miktardaki kan veya tükürük örnekleri ile çalışılıp yaşam süreci içinde bir defaya mahsus olmak üzere yapılır. Güvenlik nedeniyle hastaların tedaviye başlamadan önce özellikle varfarin, klopidogrel, irinotekan, tamoksifen, 5-FU, tiopurinler, antipsikotikler gibi bazı ilaçlar için test yaptırılmaları durumunda, yanlış ilaç kullanımı nedeni ile meydana gelebilecek tüm komplikasyonlar en az **yüzde 80** oranında azaltılabilir. (Şekil 6)

Enzimlerin aktiviteleri sadece genetik faktörlerin kontrolü altında olmadığı gibi beslenme ve sigara içmek gibi yaşam biçimi ve ilaç etkileşimleri gibi diğer çevresel faktörler de enzimlerin

aktivitesinin belirlenmesinde çok önemli rol oynayabilirler. Fenotipleme, bu diğer dış faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilecek bireyler üzerinde gözlemlenen farklı enzim aktivitesinin (fenotiplerin) belirlenmesi esasına dayanır. Bir bireyin genotipi değişmediğinden, fakat yukarıda bahsedilen dış faktörlere bağlı olarak genlerin aktivitesi-ekspresyonları (fenotip) değişebildiğinden iyi ve anlamlı bir farmakogenetik hizmeti için genotipleme ve fenotipleme (fenotip-genotip korelasyonunu) kavramlarının birlikte kullanıldığı durumlarda çok daha güvenilir ve doğru sonuçlar alınabilir.

Klinik tedavi, tanı veya araştırma amaçlı durumlarda, rutin olarak kullanıma hazır olan testlerin seçimi çok önemli olduğundan iyi bir seçim yapılip verilerin anlamlı bir şekilde değerlendirilmesi durumunda, farmakogenetik testlerin kullanımı daha yaygın ve daha güvenilir bir şekilde çalışmaya hazır olur. Örneğin, önerilen dozun üst sınırına ulaşılmasına rağmen, ilaca yanıt vermeme veya çok düşük dozlarda yan etkilerin görüldüğü veya ilaç-ilaç etkileşimleri gibi klinikte özellikle psikiyatride sık karşılaşılan toplum dağılımının kenar noktalarında bulunan bu gibi durumlarda, farmakogenetik testler çok önemlidir. Bunun yanında Tedavisel İlaç Kan Düzeyi Monitörizasyonu (TİM) gibi iyi bir “farmakovijilans” sistemi farmakogenetik testler ile birlikte çalıştığı zaman ilaç yanıtları açısından çok daha faydalı sonuçlar alınabilir (fenotip-genotip korelasyonu).



Şekil 6. Farmakogenetik test protokolü (C. HIZEL-C2H-Vichy Genomics)

Farmakogenetik test sonucunda bilgi sahibi olunabilecek ilaçları aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (Tablo 2):

- Psikiyatri ilaçları (depresyon ilaçları, sakinleştiriciler)
- Bazı kanser (kemoterapi) ilaçları (tamoksifen, irinotekan, 5-FU, tiopürinler)
- Kalp ve tansiyon ilaçları
- Ağrı kesiciler ve antienflamatuvarlar
- Pıhtılaşmayı önleyen ilaçlar (varfarin, klopidogrel)
- Mide ilaçları (proton pompa inhibitörleri)
- Alerji ilaçları
- Antiemetikler
- Antidiyabetikler
- Bazı antiviral ilaçlar

Sonuç olarak, farmakogenetik testler belirli ilaçların terapötik etkisini ve toksisitesini belirleyen metabolik enzimleri kodlayan gen ağrını aydınlatmayı ve bu bilgiler ışığında yeni tedaviler geliştirmeyi ve ilaçla tedaviden en iyi sonuçları almayı hedefler. Bu gibi bilgiler her bir hastanın kalıtsal olarak belirli ilaçları metabolize edebilme, atabilme ve cevap verebilme yeteneğine dayanarak **doğru dozda doğru ilaç seçimine** olanak vererek hekimlerin, eczacıların ve hastaların en uygun sağlık rejimini uygulayabilmelerine olanak sağlar.

Genetik Testlerin Değerlendirilmesi

Farmakogenetik testler ile ilgili çok önemli bir konu ise, bu testler yapıldıktan ve sonucu alındıktan sonra hastaya ve hekime ne şekilde sunulduğudur. **İyi ve güvenli bir farmakogenetik servisi sadece test sonuçları ile verilemez. Farmakogenetik test sonuçları tek başına bir anlam taşımaz ve yorumlanmamış test sonuçları ne hekimler ne de hastalar tarafından kullanılabilir nitelikte olamaz.** Dolayısıyla test kapasitesine ek olarak testlerin sonuçları genetik alanındaki en son bilimsel gelişmelere bağlı olarak değerlendirilmeli ve bu değerlendirmelerin sonucunda beslenme, sigara, çay, kahve veya greyfurt suyu içmek gibi ilaç metabolizmasını etkileyebilecek bilgilerin ışığı altında hastanın halen kullanmakta olduğu veya gelecekte kullanabileceği ilaçlara ait tam kapsamlı bireysel ilaç profilinin genetik yapısını yansıtacak nitelikte **“Bireye Özgü Raporlar”** hazırlanmalıdır.

Aynı şekilde **hastalığa yatkınlık testlerinin** sonuçlarının da çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi, yorumlanması, hekime ve özellikle hastaya sunulmuş şekli çok önemlidir. Poligenik ve çok faktörlü hastalıklara dair yatkınlık testlerindeki temel, esas risklerin **mutlak olmadığıdır**. Bu durumlarda sadece **göreceli risklerden** bahsedilebilir. Buna ek olarak poligenik ve çok faktörlü patolojilerde bakılan biyolojik belirteçlere (*marker*) dair varyant genotipin bulunmasına göre bu hastalığın geliştirileceği kesin olarak söylenemez. Burada esas olan, çevresel faktörlerin etkisiyle ve dolaşısıyla çevre-gen etkileşimlerinin sonucu ile tetiklenebilecek olası zayıf bir noktanın belirlenmesi ve pre-emptomatik durumlarda ne gibi önlemlerin alınması gerektiğidir. Poligenik ve çok faktörlü patolojiler için yapılacak yatkınlık testlerinde tek bir biyolojik belirtece ait genetik teste bakılarak kesin bir sonuca varılamaz.

Bunların yanı sıra genetik testler hiç bir zaman için klasik biyokimya testlerinin yerini tutmaz, fakat bu testlerin bir tamamlayıcısı olarak yapılabilecek bir farmakoterapi için yardımcı olur. Örneğin, biyokimya testiyle kolesterol düzeyinin yüksek olduğu bulunan bir kişide APOE, APOCII gibi lipid belirteçleri için yapılan bir genetik testinde genotipe ait varyansların bulunması hekime hastası için önleyici bir farmakoterapi gerçekleştirme olanağı sağlar.

Günümüzde Öngörülse ve Bireye Özgü Tıbbın Uygulanabilirliği: Genetik, Toplum, Eğitim

Öngörülse ve bireye özgü tıbbın gelişmesi “olgusal” veya “kanıt dayalı tıp” ile sıkı bir şekilde

Analjezik	Codeine (metil morfin)	CYP2D6
	Tramadol (metil morfin)	CYP2D6
KVS	Varfarin	CYP2C9, VKORC1, CYP4F2
	Klopidogrel	CYP2C19
GIS	Omeprazole	CYP2C19
Astm	Lökotrien inhibitörleri	ALOX
	B2 adrenerjik reseptör agonistleri	Gly16b2rec
Kanser	Merkaptopürinler	TPMT
	Irinotekan	UGT1A1
	Tamoksifen	CYP2D6
Psikiyatri	Depresyon ilaçları	CYP2D6, 5HT-tr
	Antipsikotikler	CYP2D6, CYP1A2
	Anksiyolitikler	CYP2D6, CYP3A4
Diyabet	Gliburid	CYP2C9

Tablo 2. Günümüzde genotiplemenin ilaç tedavisinde yardımcı olabileceği bazı ilaç örnekleri

ilişkilidir. 1992 yılında Kanadalı bir bilim adamı olan Gordon Guyatt (*Mc Master University, Canada*) tarafından tanımlanan “Kanıtı Dayalı Tıp” olarak adlandırdığımız bu alan klinik tecrübe ve sistematik araştırma ile elde edilen mevcut en iyi kanıtların, hekimin deneyimi ve hasta beklentilerinin entegrasyonudur.

Öngörülse ve bireye özgü tıbbın iyi bir şekilde yerleşmesi ve gerek genetik testler olsun gerek bu testlerin yorumları için olsun farklı düzeyde ve farklı kalitede kanıtları bilmek ve kullanmak önemlidir. Öngörülse ve bireye özgü tıbbın inandırıcılığı ve güvenilirliği bilimsel verilerin, hastanın özelliklerinin, klinik bilgilerin tam ve eksiz bir uygulamasıyla olabilir. Bu alanda devamlı ve üslub bir biçimde artan yayınlardan dolayı bilimsel veriler önemli bir dikkat gerektirir. Burada önemli olan hangi düzeyde bilimsel verilerin kullanılabilirliği. İngiliz matematikçi ve istatistikçi Karl Pearson'un (1857-1936) ortaya koyduğu farklı çalışmaların birleştirilmiş çözümlemesi olan “*meta-analyse*” ler inandırıcılığı ve nesnelligi açısından bilimsel çalışmalar bakımından en çok güvenilir olanlardır. Bunun yanında, çalışma büyüklüğüne göre çok-merkezli klinik çalışmalar öznel bir yaklaşım getirirler de sistematik gözden geçirme çalışmaları da önerilir (bu bağlamda bizi düşündürdüğü ve bizim dünyaya bakış açımızı geliştirdiği sürece yapılan bütün bilimsel çalışmalar nesnedir). (Şekil 7)

Yukarıda da bahsedildiği gibi farmakogenomik 2 milyonun üstünde kişiyi yanlış ilaç tedavisi sonucunda oluşan advers ilaç reaksiyonlarından koruyabilir (Raport IOM 199). Buradaki en önemli nokta: Kaç hasta, kaç hekim yaklaşık 10 yıldan beri Norveç, İsveç, Fransa, Finlandiya gibi ülkelerde, günümüzdeki kadar çok olmasa bile, varfarin, azothiopurin v.b. gibi bazı ilaçlar için bu farmakogenetik testlerinin rutin olarak kullanıldığının bilincindedir ve kullanıyordur, sorusudur?!!!

Farmakogenomik/genetik alanındaki çalışmaların ve testlerin uygulanmasındaki en önemli bariyer teknik değil, bu konudaki kanıtlara ait bilinçsizlik, ilgisizlik ve bu konudaki eğitim eksikliğidir.

Kenneth W. Goodman (2003) bilinçsizliğin veya ilgisizliğin, ya yanlış inançlara sahip olmamızdan ya da etrafımızda oluşan gelişmeleri bir şekilde kaçırmamızdan dolayı oluştuğunu söyler ve bunları iki grupta toplar:

- Bireysel bilinçsizlik veya ilgisizlik
- Toplumsal bilinçsizlik ve ilgisizlik

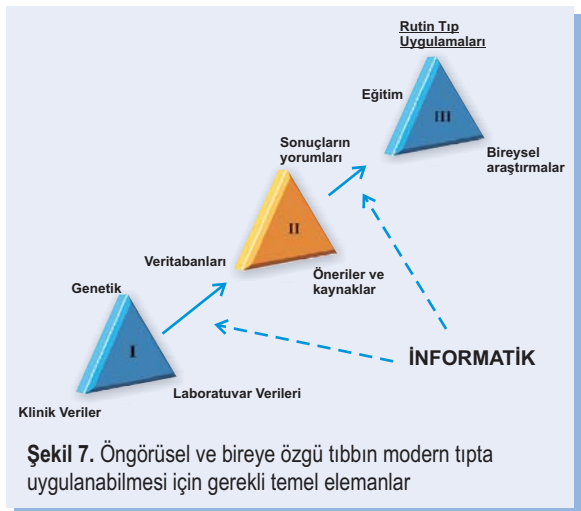
Günümüzde eğer bir kimse risksiz kan transfüzyonu için kan grubunu tanımanın önemli olduğunun bilincinde değilse bu bir bireysel bilinçsizlik veya ilgisizliktir. Bununla birlikte yıllar önce kan gruplarının varlığı bilinmediği dönemlerde ise toplumsal bilinçsizlik ve ilgisizlikten söz edilebilir.

Archie Cochrane ve Kenneth Goodman'ın çalışmalarına göre, bilimsel kanıt bir yerde bir kimse tarafından bulunmuş ve gösterilmişse ve bu kanıt saklı olmamasına rağmen hekim bu kanıtı karşı ilgisizse ve bu kanıtın varlığının bilincinde değilse, bu hekim bireysel bilinçsizlik içindedir. Fakat bir bilimsel kanıt daha ortaya çıkarılmadı ise o zaman hekim bu kanıt için toplumsal bilinçsizlik içindedir.

Yetersiz ve yanlış ilaç tedavisi ve bunun sonucunda meydana gelebilen advers ilaç reaksiyonları gibi tıp biliminde yapılan hatalar bireysel bilinçsizlikle yakın bir şekilde bağlantılıdır.

Son zamanlarda genetik alanındaki gelişmeleri tıp bilimi nasıl ve ne şekilde günlük yaşamın içine sokabilir? Bu bilgileri ve gelişmeleri kullanabilmek için sınırlar var mıdır? Varsa bunlar nelerdir? İşte, bütün bu sorular uygulamada, tıp biliminde, toplumda veya etik konusunda bir takım tahminlerin ve fikirlerin oluşmasına sebep olur.

Günümüzde gelişen ve ilerleyen bilgilerle neler yapılabileceği sorusuna tıp biliminde ve kamuda iki farklı uç ve karşıt tavır alma eğilimi vardır; “her şeyi yapmak” veya “hiç bir şey yapmamak”.



“Hiçbir şey yapmamak” ve “Yeterince bilimsel kanıt olmadığım”! Buradaki kanıtların neler olduğu ve son bilimsel gelişmelere ait kanıtların ve biyoinformatiğin tıp biliminde ne derecede uygulandığı düşündürücüdür. Unutmamalıdır ki, bir taraftan klinik araştırmaları diğer taraftan hastanın özgünlüğünü göz önüne alarak bilimsel verileri ortaya koyan “Kanıtı Dayalı Tıp” kavramı 1992 yılında oluşmuştur.

Bunun tersi olarak, Amerikalıların “DNA-business” olarak isimlendirdiği internet üzerinden bireysel genetik kodların yazıldığı T-shirtler ile birlikte genetik testi sonuçlarının satışını yapan şirketler gibi “her şeyi yapmak” biçimindeki bir tutum hem zararlı hem de çok tehlikeli olabilir. Hiç kuşkusuz “her şeyi yapmak” veya “hiçbir şeyi yapmamak” gibi uç tavırlar yerine, sağduyulu, mantıklı ve ölçülü bir davranış biçimiyle günümüzde her gün gelişen genomik, proteomik gibi teknolojileri bireyin tedavisi için uygulayabilmek öngörülse ve bireye özgü tıbbın rutin tıp biliminde güvenli bir şekilde kullanılabilirliği için esastır. Unutmamalıdır ki, **hekim hastalığı değil hastasını, bireyin kendine özgü genetik yapısı ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi çerçevesinde tedavi eder.**

Sonuç olarak, öngörülse ve bireye özgü tıbbın iyi bir şekilde rutin modern tıp pratiğinde ve eczacılıkta kullanılabilmesi için, uzmanlık alanı gözetmeksizin doktorların, eczacıların, diğ hekimlerinin ve hatta hemşirelerin bu gelişen genetik ve farmakogenomik konusundaki bilgilerden faydalanabilmeleri, test sonuçlarını sağlıklı bir biçimde yorumlayabilmeleri ve bu sonuçları anlamlı bir şekilde uygulayabilmeleri için bu değerli sağlık uzmanlarının devamlı ve kısa süreli eğitim programları çerçevesinde bilgilendirilip bu konuda bilinçlendirilmeleri ve eğitilmeleri çok ama çok önemlidir.

J. Dausset'in 1980 yılı Nobel Ödülü verilisindeki dikkate değer ileri görüşlü konuşmasında vurguladığı gibi “... *Önleyici tedbirler alabilmek için bireylerin önemli ve sık görülen patolojileri geliştirme yatkınlığını etkileyen genler tanımlanacaktır. Dolayısıyla gelecekte hepimiz kendi sağlığımızı güvenli bir şekilde kontrol edebileceğiz ve XXI. yüzyılın tıbbı bu gelişmelere bağlı olarak sağlıklı kalmanın yolları için “hastalarına yardımcı olacaktır...”*

Şimdi, 30 yıl sonra XXI. yüzyılın içindeyiz; İnsan Genom Projesinin tamamlanmasıyla birlikte sembolik olarak "post-genomik" çağa girmiş bulunuyoruz. Bu fırsatı iyi bir şekilde değerlendirip genlerimizi kendi sağlığımız için çalıştırarak sağlıklı kalmanın zamanıdır!

Kaynaklar:

1. Prigogine I, Nicolis G, Babloyantz A. Nonequilibrium problems in biological phenomena. *Ann N Y Acad Sci*. 1974; 231(1):99-105.
2. Prigogine I, Nicolis G. Biological order, structure and instabilities. *Rev Biophys*. 1971 Aug; 4(2):107-148.
3. Barnova H. Nos genes, notre santé et nous (Our genes, our health and us). Armand Colin, Book, French, 2004.
4. Jacques Monod, Le Hasard et la Nécessité: Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Paris, Le Seuil, 1970.
5. Dausset J. The cultural impact of scientific innovations. *Predictive medicine and its sociological impact*. <http://unesdoc.unesco.org/images/0006/000678/067814eb.pdf> (Son erişim tarihi: 30.05.2010).
6. Ruffié J. Naissance de la Médecine Prédictive. Paris: Odile Jacob, 1993.
7. Human Project Information. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/about.shtml (Son erişim tarihi: 30.05.2010).
8. Cassiman JJ. The New Genetics-facts and fiction. Plenary lecture. International Congress in Predictive Medicine. 2001.
9. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001 May; 7(5):201-4.
10. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*. 2001 Sep; 250(3):186-200.
11. Ingelman SM, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy: emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May 21;396(1):90-4.
12. Ingelman SM, Gomez A. Pharmacogenetics. The past, present and future of pharmacogenomics. 2010 May;11(5):625-7.
13. Scordo MG, Akhili E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Oct;52(4):447-50.
14. Yasar U, Akhili E, Canaparo R, Sandberg M, Sayi J, Roh HK, Wennerholm A. Analysis of CYP2C9*5 in Caucasian, Oriental and black-African populations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;58(8):555-8. Epub 2002 Nov 1.
15. Momary KM, Dorsch MP, Bates ER. Genetic causes of clopidogrel nonresponsiveness: which ones really count? *Pharmacotherapy*. 2010 Mar;30(3):265-74.
16. Momary KM, Dorsch MP. Factors associated with clopidogrel nonresponsiveness. *Future Cardiol*. 2010 Mar;6(2):195-210.
17. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry--a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des*. 2010;16(2):156-44.
18. Kirchheiner J, Nickchen K, Wong ML, Licinio J, Routs I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004 May;9(5):442-73.
19. Faber MS, Fehr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Aug;76(2):178-84.
20. Frueh FW, Amur S, Mummamneni P, Epstein RS, DeLuca TM, Verbrugge RR, Burckart GJ, Lesko LJ. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 2008 Aug;28(8):992-8.
21. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High Frequency of Occurrence of CYP2D6 Gene Duplication/Multiduplication Indicating Ultrarapid Metabolism Among Suicide Cases. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Nov 11. [Epub ahead of print]
22. Zackrisson AL, Holmgren P, Gladh AB, Ahlner J, Lindblom B. National Board of Forensic Medicine, Department of Forensic Genetics, University Hospital, 581 85 Linköping, Sweden. *annza@inv.liu.se* Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Oct;60(8):547-52. Epub 2004 Sep 2.
23. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;65(4):365-75. Epub 2008 Nov 25.
24. Michaud V, Vanier MC, Brouillette D, Roy D, Verret L, Noel N, Taillon I, O'Hara G, Gossard D, Champagne M, Goodman K, Renaud Y, Brown A, Phillips M, Ajami AM, Turgeon J. Combination of phenotype assessments and CYP2C9*VKORC1 polymorphisms in the determination of warfarin dose requirements in heavily medicated patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 85(5):740-8.
25. Wang B, Wang J, Huang SQ, Su HH, Zhou SF. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab*. 2009 Sep;10(7):781-854.
26. Agüñdez JA, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Jun;5(6):607-20.
27. Blanco G, Martínéz C, Ladero JM, García-Martín E, Taxonera C, Gamiño FG, Díaz-Rubio M, Agüñdez JA. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenomics*. 2008 Jan;18(1):37-43.
28. Piletto A, Scrip D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):465-71. Epub 2007 May 21.
29. Özdi B, Akkiz H, Bayram S, Bekar A, Akgözü E, Sandıkçı M. Influence of CYP2C19 functional polymorphism on *Helicobacter pylori* eradication. *Türk J Gastroenterol*. 2010 Mar;21(1):23-8.
30. Özdemir V, Huserau D, Hyland S, Samper S, Salleh MZ. Personalized Medicine Beyond Genomics: New Technologies, Global Health Diplomacy and Anticipatory Governance. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009 Dec;7(4):225-250.
31. Ambrose HJ. SNPs and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2002 Sep; 3(5):583-6.
32. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet*. 2000 Oct; 9(16):2403-8.
33. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279:1200-1205.
34. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Apr; 20(2):246-51.
35. Sardaş S, Akıcı A. Advers ilaç reaksiyonlarında farmakogenetik Kliniğe Yansması. *İKU*. 2007; 18: 54-58.
36. Haga SB & Burke W. Using pharmacogenetics to improve drug safety and efficacy. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 291:2869-2871.
37. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*. 2000; 356:1667-1671.
38. Gardiner SJ, Begg EJ. "Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice". *Pharmacol. Rev*. 2006 Sept; 58(3): 521-90.
39. Kalow W. Pharmacogenetics: Hereditary and Response to drugs, Philadelphia: W.B. Saunders and Co.
40. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4; 268(17):2420-5.
41. William E. Evans, Mary V. Relling. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics Science. 15 October 1999; 286(5459):487-491.
42. Özdemir V, Huserau D, Hyland S, Samper S, Salleh MZ. Personalized Medicine Beyond Genomics: New Technologies, Global Health Diplomacy and Anticipatory Governance. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009 Dec;7(4):225-250.
43. Kenneth W. Goodman Ethics and Evidence-Based Medicine. Cambridge University Press. 2005. <https://docs.google.com/viewer> (Son erişim tarihi: 30.05.2010).
44. Cochrane AL. 1951-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. 1979. In *Medicine for the year 2000*. London: Office of Health Economics, 1979, p.1-11. www.cochrane.org/cochrane/cc-broch.htm#R2 (Son erişim tarihi: 30.05.2010).
45. Kohane IS. The twin questions of personalized medicine: who are you and whom do you most resemble? *Genome Med*. 2009 Jan 20;1(1):4.
46. Knight JC. Genetics and the general physician: insights, applications and future challenges. *QJM*. 2009 Nov;102(11):757-72. Epub 2009 Sep 7.
47. Guttmacher AE, Porteous ME, McInerney JD. Educating health-care professionals about genetics and genomics. *Nat Rev Genet*. 2007 Feb;8(2):151-7.
48. Harris R, Challen K, Benjamin C, Harris H. Genetic education for non-geneticist health professionals. *Community Genet*. 2006;9(4):224-6.
49. Hizel C, Gök S, Sardaş S, Bernard-Gallon D, Maudard C and Genç E, on behalf of the Istanbul Working Group on Personalized Medicine. Personalized and Predictive Medicine in Turkey: A Symposium Report of the Istanbul Working Group on Personalized Medicine, Istanbul, Turkey, September 10-12, 2009. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009 Dec;7(4):297-301.
50. Dausset J. 1980 Nobel Lecture, "What we do not know?"