

Farmakogenetik Yönden Bireyler Arası Farmakokinetik Varyasyonlar

Pharmacogenetic Dependent Interindividual Pharmacokinetic Variations

¹Mevra AI, ²Mehmet Kılıç, ²Ayşe Saide Şahin, ²Burak Cem Soner

¹KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya
²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

Farmakogenetik (PGx), genetik varyasyonlar ve bunların bireyler arasında oluşturduğu ilaç yanıtı farklılıkları ile ilgilidir. İlaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin keşfi ve bu enzimleri kodlayan DNA dizilimlerinin araştırılması bireysel tedavi stratejilerinin oluşturulmasını sağlar. İlaç metabolizmasından sorumlu sitokrom 2B6, sitokrom 2C9, sitokrom 2C19, sitokrom 2D6, sitokrom 3A4, N-asetil transferaz, dihidropirimidin dehidrogenaz, tiopurin metiltransferaz, 5'-difosfat (UDP)-glukuronoziltransferaz ve katekol-O-metil transferaz enzim polimorfizleri ilacın farmokokinetik özelliğini etkileyerek bireyler arası ilaç yanıtı farklılıklarına neden olabilirler. PGx çalışmalarını temeli oluşturan ilk örnekler N-asetil transferaz ve sitokrom 2D6 polimorfizmleridir. İlaç seçiminde ciddi farmakokinetik farklılıklara neden olan enzim polimorfizmlerinin göz önünde bulundurulması tedavi başarısını artırmak ve advers/toksik reaksiyon riskini önlemek açısından önemlidir. Yaklaşık 50 yıl önce temelleri atılan farmakogenetik ile ilgili çalışmalar gen teknolojisinin gelişmesi ile günümüzde daha önemli bir hale gelmiştir. Teknolojik gelişmeler sayesinde hızlanan farmakogenetik çalışmalar ile bireye özgü ilaç seçimi farmakogenetiğin ikinci 50 yılı içerisinde daha fazla gelişme kaydederek önemli bir parametre olacaktır.

Anahtar kelimeler: Farmakogenetik, polimorfizm, sitokrom, faz enzimleri, bireysel ilaç yanıtı

Abstract

Pharmacogenetics deals with genetic variations and individual response differences of drugs. The discovery of enzymes responsible for drug metabolism and the research to DNA sequences encoding these enzymes enable the creation of individual treatment strategies. Cytochrome 2B6, cytochrome 2C9, cytochrome C19, cytochrome 2D6, cytochrome 3A4, N-acetyltransferase, dihydropyrimidine dehydrogenase, thiopurine methyltransferase, UDP-glucuronyl transferase and catechol-O-methyltransferase enzymes are mainly responsible from drug metabolism and polymorphisms in enzyme activities affect the pharmacokinetic properties of the drug which leads to differences in drug response between individuals. First examples that form of the basis of pharmacogenetic studies are N-acetyltransferase and cytochrome 2D6 polymorphisms. Consideration of enzyme polymorphisms that may result with pharmacokinetic differences during drug choice is important to increase the success of treatment and to prevent adverse/toxic reaction risk. The studies about pharmacogenetics, which was studied about 50 years ago, has become more important nowadays with the development of gene technology. Individual drug choice will be an important parameter by further development of pharmacogenetics in the second 50 years through pharmacogenetic studies that is accelerated due to technological developments.

Key words: Pharmacogenetic, polymorphism, cytochrome, phase enzymes, individual drug response

GİRİŞ

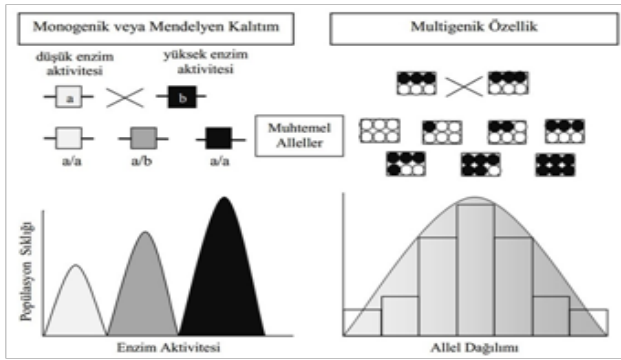
Farmakogenetik (PGx) genetik farklılıktan kaynaklı bireyler arası ilaç yanıtı değişikliklerini inceleyen araştırma alanıdır. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim bireyin ilaç yanıtını etkiler. İlaç yanıtı farklılıklarının cinsiyet, vücut yağ kütlesi, yaş gibi bireysel; hava kirliliği, sigara dumanı ve alkol gibi çevresel; karaciğer, böbrek, akciğer ve kardiyovasküler sistem fonksiyonu gibi fizyolojik; eş zamanlı ilaç kullanımı, aynı anda birden fazla hastalığa sahip olma ve genetik faktörler gibi birçok nedeni olabilir. İlaç yanıtı farklılıklarına neden olan genetik faktörler metabolizma enzimlerinin, ilaç taşıyıcılarının, iyon kanallarının ve sinyal transdüksiyon yolağının polimorfizmlerinden kaynaklanır (1). Genetik faktörlerin ilaç yanıtı üzerindeki sonuçlarının tanımlanması PGx'in asıl amacıdır.

PGx'in gelişmesi ciddi advers etkilerin önlenmesi, tedavi başarısının

artırılması, gereksiz ilaç kullanımının önlenerek tedavi maliyetinin azaltılması açısından oldukça önemlidir. Temel olarak PGx, hastalardaki ilaç taşıyıcı moleküllerin, ilacı metabolize eden enzimlerin ve ilacın etkili olduğu reseptörlerin genetik bilgisini göz önüne alarak doğru ve uygun dozda ilaç seçimi yapılmasına imkan sunar (2). Bu, tedavinin bireyselleştirilmesini amaçlayan modern ilaç tedavisinin de ana hedeflerinden birisidir (3). Günümüzde 'İnsan Genom Projesi' çerçevesinde yapılan çalışmalar sonucu PGx'in kapsamı daha da genişlemiş ve yeni bir dal olan farmakogenomik ortaya çıkmıştır. Farmakogenomik tüm insan genleri, onların ürünleri, işlevleri ve ekspresyonlarındaki bireyler arası ve birey içi farklılığın sistematik olarak belirlenmesini inceleyen bilim dalıdır (4).

PGx araştırmalarda ilaç metabolizmasına ilişkin yoğun olarak çalışılan konu genetik polimorfizmdir. Polimorfizm, DNA dizilimindeki

Şekil 1. Monogenik özellikte bir kromozomun tek bir lokusuna yerleşmiş allel genler etkindir ve genlerin popülasyon içindeki dağılımlarını incelemek daha kolaydır. Soldaki grafikte 1a düşük, 1b yüksek enzim aktivitesinden sorumludur. Monogenik kontrol altında olan 1a homozigot bireylerde enzim aktivitesi düşük, 1a/1b heterozigot bireylerde enzim aktivitesi orta, 1b homozigot bireylerde enzim aktivitesi yüksek olarak değerlendirilmiş ve 3 farklı genotip 3 farklı fenotipe neden olduğu için popülasyon düzeyinde trimodal dağılım elde edilmiştir. Sağdaki grafikte bir özelliğin ortaya çıkmasında 2, 3 veya 4 allele sahip 4 farklı genin etkisi gösterilmiştir. Fenotip özellikleri arasında belirgin farklar bulunmamasına rağmen genotipi oluşturan allel kombinasyonları farklıdır. Multigenik kontrolde popülasyon dağılımı unimodal'dir

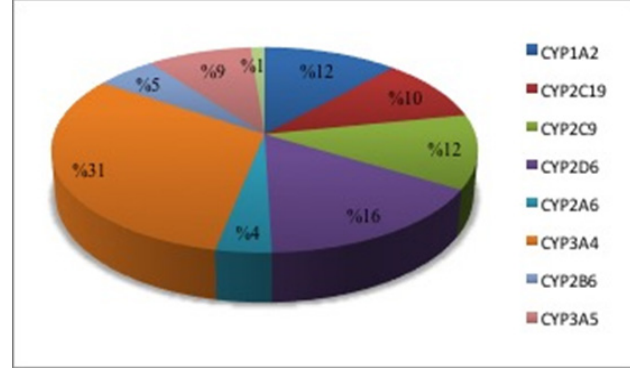


varyasyonlardan kaynaklanır. İnsan fenotipindeki varyasyonlarla ilişkilendirilmiş dizilim varyasyonlarının iki majör tipi vardır: tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve indel (5). Bireyler tahmini 10 milyon SNP ve binlerce kopya sayısı varyasyonu ile birlikte yaklaşık olarak her 300-1000 nükleotidde bir birbirlerinden farklılık gösterirler (6). SNP'ler popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkta bulunurlar. Fonksiyonel polimorfizmler gen ifadesi ve mRNA işlenmesini değiştirerek insanlarda fenotip çeşitliliğinin şekillenmesinde kritik bir rol oynar (4).

İkiz bireyler ile yürütülen çalışmalardan elde edilen net bulgular ilaç kullanımının kalıtımla %80-90 farmakokinetik ve %4-62 farmakodinamik farklılık oluşturabileceğini göstermektedir (7,8). Genel olarak, genetik farklılıkların bir ilacın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisini belirlemek farmakodinamik özellikleri üzerindeki etkisini belirlemekten daha kolaydır. Bu etkiler ilacın farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak kolaylıkla hesaplanabilir (9). Ancak biyotransformasyonda rol oynayan enzimlerin sentezi veya ilaçlarla ilgili diğer hücresel yapı ve olayların genetik kontrolü monogenik özellikten çok multigenik özellik gösterdiği için farmakokinetik farklılıkların genetik nedeninin belirlemek kompleks bir hal alır (Şekil 1; 5,10). Ancak yine de yaygın tedavi alanları içerisinde genetik farmakokinetik farklılık örnekleri oldukça fazladır (9).

İlaçların metabolizma yolağının bilinmesi PGx çalışmaları için büyük bir avantaj sağlar. Böylece aday genler belirlenerek gen polimorfizmi ve terapötik/advers yanıt arasındaki ilişki öngörülebilir. Bu çalışmalarda kullanılabilecek insan genlerindeki mutasyon ve polimorfizmlerle ilgili bilgi içeren birkaç veri tabanı oluşturulmuştur. Özellikle "*Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Knowledge Base (PharmGBK)*" genotip verilerinin yanı sıra fenotipik veri ve ilaçların metabolizma yolları ile ilgili de veri içerir (5).

Şekil 2. CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların oranı



Tarihçe

PGx'in temelini oluşturan bireyler arası yanıt farklılıklarıyla ilgili ilk gözlem Pisagor tarafından kaydedilmiştir. M.Ö. 510'da Pisagor soya fasulyesi tüketen bazı bireylerde ölüme sonuçlanan reaksiyonlar gözlemlemiştir (11). Mendel'in 19. yy'da "*Kalıtım Yasaları*"nı ortaya koymasıyla bireyler arasında görülen farklılıklarla genetik yapı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar başlamıştır (12).

Genom araştırmaları dönemi öncesi kalıtsal yapı ile ilgili hipotezler aileler veya akrabalar üzerinde yürütülen çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmıştır (8). Bunun ilk örneği Sir Archibald Garrod'un alkaptonüri hastalığının doğuştan metabolizma bozukluğu olduğunu fark ederek kuzenler üzerinde yaptığı incelemelerle kalıtsal bir hastalık olduğunu ortaya koymasındadır. Böylece Garrod 1908 yılında kalıtsal metabolik bozukluğu keşfetmiştir (13). Garrod aynı zamanda kimyasal bireysellik kavramını kullanarak kişilerin kimyasal yapılarının farklılığına vurgu yapmıştır (14). Garrod'a göre insanların kimyasal benzerlikleri yapısal benzerliklerinden daha fazla değildir (15). Mendel ve Garrod'dan sonra kalıtımla ilgili diğer çalışma Snyder'in feniltiyoüre tadını alamama (tat körlüğü) çalışmasıdır. Snyder 800 aile üzerinde yaptığı geniş bir çalışma ile feniltiyoüre tadını alamamanın otozomal resesif kalıtım gösterdiğini ortaya koymuş ve tat körlüğü insidansındaki etnik farklılığı belgelemiştir (16). 1956 yılında Carson ve ark.'ları primakin kullanan hastalarda hemolitik anemi gelişmesinin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinden kaynaklandığını bulmuşlardır. G6PD eksikliği eritrosit metabolizmasını değiştirerek taze soya fasulyesi tüketenlerde veya primakin, aspirin, fenasetin gibi ilaçları kullananlarda hemolitik anemiye neden olmaktadır (17). Anormal ilaç yanıtına neden olan genetik varyasyonun diğer bir örneği normal doz süksinilkoline karşı uzamış nöromusküler blokajdır. Süksinilkolin'in metabolizmasından sorumlu psödokolineraz kinetiğinin değişmesi, etkinin uzamasına neden olur. Kalow ve Genest tarafından psödokolineraz enzim eksikliğinin otozomal resesif özellik gösterdiği tanımlanmıştır (18). Bireysel farklılıkların metabolizmanın genetik kusurlarıyla açıklanabileceği görüşü Motulsky tarafından geliştirilmiş (19) ve ilk kez 1959 yılında Friedrich Vogel tarafından "Farmakogenetik" terimi kullanılmıştır (20). Motulsky 50'li yıllarda yapılan keşiflerin kilit önemini fark eden ilk kişi olması açısından önemlidir. "İlaç Reaksiyonları Enzimler ve Biyokimyasal Genetik" isimli yayını Amerikan Tıp Birliğinin daveti üzerine yazılmış özgün bir makale özelliği taşır (19). Kalow'un "*Farmakogenetik Kalıtım ve İlaçlara Yanıt*" isimli yayını ile de yeni bir disiplinin temelleri atılmıştır (21,22).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında yapılan çalışmalar bireyler arası kalıtsal

farklılıklara ışık tutması açısından önemlidir ancak ilaç metabolizması ve enzim eksikliği ile ilgili ilk örneklerden olan N-asetiltransferaz-2 (NAT2) (23) ve psödokolineraz polimorfizmi PGx araştırmalarının dönüm noktasını oluşturur. Daha sonra keşfedilen debrizokin hidroksilaz (24), spartein oksijenaz (25) polimorfizmi araştırma alanının canlanmasını sağlamıştır (3). Yirmibirinci yüzyılın ilk yıllarında ilerleyen gen teknolojisi ile insan genomunun ilk taslağı tamamlanmış (26,27) ve sonrasında 1,42 milyon SNP'yi kapsayan insan genom diziliminin varyasyonları haritalanmıştır (28).

Farmakogenetik yönden önemli faz I ve faz II enzimleri

Farmakokinetik parametrelerden biri olan ilaç metabolizması hidrofobik özellikteki ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin eliminasyonu için oldukça önemlidir. Genellikle biyotransformasyon reaksiyonları sonucu vücuttan atılmaya hazır daha polar ve inaktif metabolitler meydana gelir. Böylece biyolojik ve farmakolojik etkinlik sonlanmış olur. Ancak bazı ilaçların metabolitleri etkin biyolojik aktiviteye sahip olabilir ya da toksik özellik gösterebilir. İlaç metabolizma veya biyotransformasyon reaksiyonları Faz-I (oksidasyon, redüksiyon) ve Faz-II (konjugasyon) reaksiyonları olmak üzere ikiye ayrılır. Faz-I enzimleri ilacın suda çözünürlüğünü çok az etkilerken biyolojik özelliklerini ciddi oranda değiştirerek inaktif hale getirir. Aynı zamanda ön ilaçları da metabolize ederek aktif hale dönüştürür. Faz-I enzimlerinin çoğu ilacın biyoinaktivasyonundan sorumluyken, Faz-II enzimleri suda çözünürlüğü yüksek bileşikler meydana getirerek eliminasyonu hızlandırır. Faz-I enzimleri ve Faz-II enzimi 5'-difosfat (UDP)-glukuronoziltransferaz (UGT) hücrede endoplazmik retikuluma yerleşmiştir. UGT hariç diğer Faz-II enzimleri sitozolde bulunur (29,30).

Faz-I oksidasyon reaksiyonları başlıca sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından yürütülür. Flavinmonooksijenaz ve epoksidhidrolaz da diğer Faz-I enzimlerindedir (29). CYP bir enzim süperfamilyasıdır ve bu süperfamilya birçok gen içerir. İnsan genomu en az 57 CYP450 ve 58 CYP450 psödogeni kodlar (31). CYP enzimlerini kodlayan genlerin allel varyasyonlarını kategorize etmek amacıyla *CYP Adlandırma Komitesi* tarafından numaralandırma sistemi belirlenmiştir "*The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database*" (32,33). İlaç metabolizmasındaki en önemli CYP450 üyeleri CYP1, CYP2 ve CYP3 aileleridir (34). CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP3A5 gen ürünleri klinik açıdan önemli birçok ilacın metabolizmasından sorumludur (Şekil 2; 35).

Faz-II konjugasyon reaksiyonları genellikle Faz-I reaksiyon sonucu molekülün değişen kısmı üzerinde sekonder bir reaksiyon şeklinde ya da doğrudan gelişir. Başlıca Faz II reaksiyon enzimleri glutatyon-S-

transferaz (GST), NAT, sülfotransferaz (SULT), tiopurinmetiltransferaz (TPMT) ve UGT'dir.

İlaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin polimorfizmleri bireyler arası metabolizma farklılıklarına neden olur. Sonuç olarak terapötik aralığın elde edilememesi ya da toksik düzeye ulaşması gibi istenmeyen durumlar gözlenebilir. Bazı Faz-I ve Faz-II enzim polimorfizmlerinin PGx önemi ve neden oldukları farmakokinetik değişiklikler aşağıda belirtilmiştir.

CYP2D6 polimorfizmi

CYP2D6, antipsikotikler, antidepresanlar, analjezikler, β-blokörler ve antiaritmikler dahil yaygın olarak kullanılan birçok ilacın metabolizmasında rol oynar (36). CYP2D6 geni CYP izoformları arasındaki en polimorfik CYP olarak değerlendirilmektedir. CYP2D6 geni ile ilişkili şimdiki kadar yaklaşık 159 farklı allel tanımlanmıştır (37). İlaç metabolizasyon fenotipi CYP2D6 allellerinin kombinasyonuna bağlıdır. CYP2D6 alleleri fonksiyon özelliklerine göre sayısal "*aktivite skoru*" ile ayrılır böylece genotip temelli fenotip tayini yapılmış olur (38). CYP2D6 alleleri üç kategoriye ayrılmıştır: normal fonksiyon gösteren alleller (CYP2D6*1, *2, *27, *33, *34, *35, *39, *45, *46, *48, *53), azalmış fonksiyon gösteren alleller (CYP2D6*9, *10, *14B, *17, *29, *41) ve fonksiyon göstermeyen alleller (CYP2D6*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14A, *15, *18, *19, *20, *21, *31, *36, *38, *40, *42, *44, *47, *51, *56, *57, *62, *68, *69, *92, *100, *101) ve diğer allellerdir (diğer allellerin fonksiyonları henüz bilinmemektedir) (39). Sayısal 'aktivite skoru' normal fonksiyon gösteren alleller için 1, azalmış fonksiyon gösteren alleller için 0.5, fonksiyon göstermeyen alleller için 0 ve normal fonksiyonlu allelin duplikasyonunu için 2 olarak belirlenmiştir. Aktivite skoru belirlenerek yapılan genotip temelli fenotip tayini örneği CYP2D6 diplotiplerine dayanılarak kodein metabolizmasında gösterilmiştir (Tablo 1; 40).

Dünyada en çok reçete edilen analjeziklerden birisi olan kodein'in μ-opioid reseptörlerine afinitesi morfin'den yaklaşık olarak 200 kez daha zayıftır. Ön ilaç olduğu için önce CYP2D6 tarafından morfine dönüştürülmesi gerekir (41,42). CYP2D6 ultra-hızlı metabolizörlerde kodeinin morfine hızlı metabolizasyonu morfin intoksikasyonuna neden olabilmektedir. Bir olgu sunumunda, 29 aylık sağlıklı bir erkek çocuğa tonsillektomi sonrasında terapötik dozda 2 gün boyunca kodein ve parasetamol uygulandığı ve hastada ilaç başlandıktan sonraki 2. günde solunum durması sonucu beyin hasarı meydana geldiği bildirilmiştir. Hastanın kliniği CYP2D6 ultra-hızlı fenotip'e sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. Kodeinin morfine ultra hızlı metabolize olmasının aşırı narkotik etkinliğe ve solunum durmasına neden olduğu kaydedilmiştir (43). Bu ve benzer vakalardan dolayı kodein'in zayıf analjezik etkisi ve opioid toksisitesi riski nedeniyle çocuklarda uzun süreli kullanıma

Tablo 1. CYP2D6 diplotipleri temel alınarak kodein metabolizmasında etkili fenotiplerin tayini

CYP2D6 diplotipleri temel alınarak kodein metabolizmasında etkili fenotiplerin tayin edilmesi.			
Uygun fenotip	Aktivite skoru	Genotip	Örnek diplotip
Ultra-hızlı metabolizör	>2.0	Fonksiyonel allelin ikiden fazla kopyasını taşıyan bireyler	*1/*1xN, *1/*2xN
Hızlı metabolizör	1.0-2.0	Normal veya azalmış fonksiyon gösteren iki allel veya normal fonksiyon gösteren allelle birlikte azalmış ya da fonksiyonsuz allel taşıyan bireyler	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *1/*10
Normal metabolizör	0.5	Azalmış fonksiyon gösteren bir allel ile fonksiyonsuz bir allel taşıyan bireyler	*4/*10, *5/*41
Zayıf metabolizör	0	Fonksiyonsuz allel taşıyan bireyler	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

uygun olmadığı rapor edilmiştir (44). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kodein içeren tüm preparatların kısa ürün bilgilerine çocuklarda tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrası postoperatif ağrı nedeniyle kullanımının kontraindike olduğu bilgisini eklemiştir (45).

Kodein kombinasyonlu ilaçlar sezaryen ve epizyotomi nedeniyle oluşan ağrının tedavisi için de yaygın olarak kullanılırlar. Doğum sonrası kodein kullanan annelerin emzirdiği bebeklerde morfin toksik konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. 2006 yılında yayınlanan bir olgu raporunda epizyotomi sonrası terapötik dozda kodein ve parasetamol reçete edilen annenin emzirdiği 13 günlük bebeğin opioidin toksikasyonuna bağlı ölümü bildirilmiştir. Yapılan inceleme ile annenin CYP2D6 ultra hızlı metabolizör fenotiple ilişkili CYP2D6*2x2 gen duplikasyonu ile birlikte CYP2D6*2A allele sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmacıların yorumlarına göre, annenin CYP2D6 genotipi süte geçen morfin miktarında artışa neden olarak çocuğun ölümüne sebebiyet vermiştir (46). Yeni doğanlar morfinin solunum depresyonu yapıcı etkisine yetişkinlerden daha duyarlıdır (47). Bu nedenle FDA ve Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı (EMA) kodein müstahzarlarının kısa ürün bilgilerine, kodein kullanan ve CYP2D6 ultra-hızlı metabolizör olan annelerin emzirdiği bebeklerde morfin zehirlenme riskinin arttığı bilgisini eklemiştir (42).

Tramadol de CYP2D6 metabolizmasından etkilene ilaçlardan birisidir. Tramadol bir ön ilaçtır ve CYP2D6 tarafından aktif formu O-desmetiltramadol'e metabolize edilir (41). CYP2D6 ultra-hızlı ve hızlı metabolizör özelliğinin kıyaslandığı bir farmakokinetik çalışmada tek doz tramadol sonrası aktif metabolitin plazma konsantrasyonunun artışına bağlı analjezi, miyozis ve bulantı da artış gözlenmiştir (48).

Venlafaksin (V), CYP2D6 polimorfizmi ile ilgili olarak en fazla çalışılan antidepresanlardan birisidir (42). CYP2D6 ve CYP2C19 tarafından V'e eşdeğer farmakolojik etkiye sahip O-desmetilvenlafaksin (ODV)'ye metabolize edilir (49). ODV de CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından N,O-desmetilvenlafaksin'e metabolize olur. Venlafaksin'in doz değişimlerini PGx açından izlemek için CYP2D6 ile birlikte metabolizmasında etkili bir diğer enzim olan CYP2C19 da değerlendirilmelidir. CYP2C19 hem V hem de ODV metabolizmasından sorumludur. McAlpine ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CYP2D6 veya CYP2C19 aktivite skoru düşük olan bireylerde V ve ODV total konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. V ve ODV total konsantrasyonu tedavi yanıtı ve advers etki riski bakımından önemlidir. CYP2C19 yavaş metabolizör fenotip CYP2D6 zayıf metabolizör fenotipe göre V+ODV konsantrasyonunda daha önemli bir etki oluşturmaktadır. Klinik PGx değerlendirmede iki enzimde göz önünde bulundurulmalıdır (50).

Amitriptilin, CYP2C19 tarafından N-demetilasyon ile metabolize edilerek aktif formu olan nortriptilin'e dönüştürülür. Amitriptilin ve nortriptilin ise CYP2D6 tarafından hidrosillenerek daha az aktif olan metabolit formlarına dönüştürülür (42). Yapılan bir çalışmada CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 hızlı ve zayıf metabolizör özellik gösteren farklı kombinasyonlar incelenmiş ve nortriptilinin toksik ve letal dozlara ulaşmasına neden olan majör faktörün CYP2D6 zayıf metabolizör özellikten kaynaklandığı gösterilmiştir. Araştırmacıların tahminleri doğrultusunda, CYP2D6 zayıf metabolizör bireylerin %16'sı toksik limiti aşan plazma konsantrasyonuna ulaşabilir. Ancak, CYP2D6 zayıf metabolizör durumuyla birlikte karaciğer CYP3A4 ekspresyonu ortalamasının %10'u olan bireylerde zehirlenme riski artarak %90'a kadar ulaşabilir. Bu nedenle, muhtemel toksik nortriptilin konsantrasyonuna ulaşmak için düşük CYP3A4 aktivitesi ve CYP2D6 zayıf metabolizör özelliğinin birlikte bulunması daha büyük etkindir (51).

Fluoksetin yaygın olarak reçete edilen selektif serotonin gerilim

inhibitörü antidepresanlardandır. R-fluoksetin ve S-fluoksetin enantiomerlerinden oluşur ve aktif metabolitleri S-norfluoksetin ve R-norfluoksetindir. Dört enantiomerin farmakokinetik özellikleri de birbirlerinden farklılık gösterir. İki haftalık tedavi sonrası S-enantiomerlerin plazma konsantrasyonu R-enantiomerlerin plazma konsantrasyonunun yaklaşık iki katına ulaşır. Fluoksetin, aktif metaboliti olan norfluoksetine başlıca CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4/5 enzimleri tarafından metabolize edilir. S-norfluoksetin R-norfluoksetin'den 20 kat daha potenttir ve sentezi yüksek oranda CYP2D6 tarafından katalizlenir. Aynı zamanda hem fluoksetin hem de norfluoksetin enantiomerleri CYP2D6 inhibitörüdürler. Bu nedenle kronik kullanımda CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5'in fluoksetin metabolizması için daha önemli olduğu belirtilmiştir (52). Ancak Sallee ve ark., bildirdiği olgu raporunda dikkat bozukluğu ve hiperaktivite (DBHA), obsesif-kompulsif bozukluk ve Tourette Sendromu şikayetleri nedeniyle fluoksetin, metilfenidat ve klonidin kombine tedavisi alan 9 yaşındaki erkek çocuğun ölümle sonuçlanan zehirlenmesi tamamen CYP2D6 zayıf metabolizörü olması ile ilişkilendirilmiştir. Postmortem kan, beyin ve diğer dokulardaki fluoksetin ve norfluoksetin konsantrasyonu yetişkinler için ölümcül olduğu belirlenen konsantrasyonun birkaç kat üstünde bulunmuş ve ölüm nedeni fluoksetin zehirlenmesi olarak bildirilmiştir. Sonrasında yapılan genetik değerlendirme zayıf metabolizör fenotipe neden olan iki mutant CYP2D6 allel varlığını ortaya çıkarmıştır. Ölümle sonuçlanan bu olgu, fluoksetine bağlı CYP2D6 genetik polimorfizminin bozulmuş ilaç metabolizmasına neden olduğunu doğrulayan ilk rapordur (53).

Sonuç olarak; opioid analjezikleri için CYP2D6 ultra-hızlı metabolizör özellik gösteren kişilerin kodein ve tramadol'un advers etkilerine daha fazla maruz kaldıkları şüphesizdir. Antidepresanlar için, tam tersi, CYP2D6 zayıf metabolizörler advers etkilere daha fazla yatkındırlar. Bunlar arasında kanıt düzeyi fazla olan dört ilaç amitriptilin, nortriptilin, fluoksetin ve venlafaksin'dir. Yapılan çalışmalar sitalopram'ın advers etkilerinin CYP2D6 polimorfizminden daha az etkilendiğini gösterir (42).

CYP2C19 polimorfizmi

CYP2C19, proton pompa inhibitörü (PPI) olan omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve rabeprazol'un majör metabolik biyotransformasyonuna aracılık eder. CYP2C19'un genetik polimorfizmi PPI'lerin metabolizmasında önemli fenotipik değişikliğe neden olabilir (54). Pantoprazol, CYP enzimlerine diğer PPI'lere göre daha düşük afinite gösterir ve CYP dışı bir enzim olan sülfotransferazlar tarafından metabolize edilir (55). Pantoprazol bu özelliğinden dolayı çoklu ilaç kullanımında ilaç etkileşimlerini önleme bakımından alternatif oluşturabilir.

CYP2C19'un metabolizmasından sorumlu olduğu önemli bir diğer ilaç da klopidogrel'dir. Ön ilaç olan klopidogrel'in %85'i esterazlar tarafından inaktif karboksilik asit türevlerine dönüştürülerek elimine edilirken %15'i aktif metabolitine dönüştürülür (56). Klopidogrel ilk olarak CYP2C19, CYP1A2 ve CYP2B6 enzimleri tarafından 2-oksoklopidogrel'e dönüştürülür. Enzim etkinlikleri sırasıyla %45, %36 ve %19'dur. İkinci basamakta 2-okso-klopidogrel CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C19 ve CYP2C9 tarafından aktif tiyol metabolitine dönüştürülür. Bu enzimlerin etkinlikleri de sırasıyla %40, %33, %21 ve %7'dir (57). Klopidogrel'in aktif hale gelmesinde temel olarak CYP2C19 enzimi sorumludur (58). CYP2C19 zayıf metabolizörlerde yeterli aktif metabolit oluşmadığı için ilaç etkinliği azalır. Klopidogrel'in önerilen dozu ile tedavi alan akut koroner sendromlu veya perkütan koroner girişim altındaki hastalardan zayıf metabolizör özelliğe sahip olanlarda normal metabolizörlere göre daha yüksek oranda kardiyovasküler komplikasyon gözlenmiştir (57).

CYP2C19 zayıf metabolizör özelliğine sahip hastalarda alternatif tedavi uygulanmalı ya da tedavi stratejileri değerlendirilmelidir (58,59).

CYP2C9 polimorfizmi

CYP2C9 kodlama geni oldukça fazla polimorfizm gösterir. Bu genle ilgili 60'dan fazla varyasyon tanımlanmıştır (60). Sık rastlanan iki allel varyasyonu CYP2C9*2, CYP2C9*3'tür. Her iki allelde CYP2C9 enzim aktivitesini azaltır (61). *In vivo* ve *ex vivo* çalışmalarda CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 genotipi ile ilişkili olarak CYP2C9 substratı olan ilaçların metabolizmasında ve doz gereksinimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu varyant genotipe sahip bireyler terapötik indeksi dar olan varfarin ve fenitoin gibi CYP2C9 substratı ilaçların advers etkilerine de karşı daha duyarlıdır (62). Varfarin iki enantiyomerin eşit miktarlarından oluşan rasemik bir karışımdır. S-varfarin, R-varfarin'den daha potenttir. S-varfarin metabolizmasından sorumlu majör enzim CYP2C9'dur (63). CYP2C9*2 veya *3'ün bir veya iki kalıtsal kopyasına sahip bireyler homozigot CYP2C9*1 (normal metabolizör fenotip) bireylere göre varfarin tedavisi sırasında daha yüksek kanama riskine sahiptir. Bu bireylerde antikoagülan etkiyi sağlamak için daha düşük dozlar uygulanır ve istenilen INR değerini sağlamak için de daha uzun süre gerekir (63).

CYP2C9 polimorfizminden etkilenen bir diğer ilaç grubu da yaygın olarak kullanılan non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir (61,64). Çalışmalar, NSAİİ tedavisi sırasında sıklıkla görülen gastrointestinal kanama riskinin CYP2C9*2 veya CYP2C9*3 allellerini taşıyan bireylerde daha yüksek olduğunu göstermiştir (65,66).

CYP2C9 polimorfizmi tolbutamid ve losartan'ın da önemli klinik farmakokinetik değişiklik göstermesine neden olabilir(62).

CYP2B6 polimorfizmi

Diğer CYP enzimleri ile kıyaslandığında CYP2B6 tarafından metabolize edilen ilaçların oranı daha düşüktür (35). CYP2B6 polimorfizmi antiretroviral ajan efavirenz'in metabolizmasından sorumlu majör enzim olması ve tedavi başarısını etkilemesi açısından oldukça önemlidir (67). CYP2B6'nın c.516G>T polimorfizmi enzim aktivitesinin azalmasından sorumludur. Enzim aktivitesinde azalma efavirenz'in plazma konsantrasyonunu yükselterek merkezi sinir sistemi toksisite bulgularının artmasına neden olur (68). Birçok çalışma HIV-1 hastalarında efavirenz plazma seviyelerinde görülen bireyler arası farklılığının uzun vadede tedavi başarısını etkilediğini göstermiştir (69). Plazma efavirenz konsantrasyonu 1000 µg/L'nin altında olan HIV-1 enfekte hastalarda virolojik başarısızlık ve ilaç direnç gelişimi sıklıkla görülürken, plazma konsantrasyonu 4000 µg/L'nin üzerine çıkan hastalarda nörolojik advers etki sayısında ve şiddetinde artış görülmüştür. 1000-4000 µg/L arası konsantrasyon bireysel doz uygulaması için uygun hedef olarak görülmektedir (70). CYP2B6 polimorfizminin efavirenz etkinliğinde ve toksisitesinde majör etkiye sahip olduğu düşünülebilir (69). Efavirenz konsantrasyonunun hem tedavi başarısı hem de advers reaksiyon riski açısından belirleyici olması farmakokinetiği üzerinde etkili olabilecek genetik polimorfizmlere dikkat edilmesini gerektirmektedir (68,70,71).

CYP3A4 polimorfizmi

İlaçların büyük bir kısmının metabolizmasında sorumlu olan CYP3A4 enzim ailesinin substratları arasında steroidler, benzodiazepinler, antidepressanlar, immünoşüpresif ajanlar, kalsiyum kanal blokörleri, makrolid grubu antibiyotikler, β-hidroksi-β-metilglutarilkoenzim A redüktaz inhibitörleri ve bazı kemoterapötik ilaçlar bulunmaktadır (72). Apellaniz-Ruiz ve ark., paklitaksel'e bağlı ciddi nöropati oluşan 8 hastadan kan örneği alarak tüm ekzom dizi analizi çalışması

yapmışlardır. Çalışmalarında 2 hastanın düşük CYP3A4 enzim aktivitesinden sorumlu olan ve nadir görülen CYP3A4*20 ve CYP3A4*25 alleline sahip olduklarını göstermişlerdir. Sonrasında 228 hastanın dahil olduğu geniş bir çalışma ile düşük CYP3A4 aktivitesinin paklitaksel tarafından indüklenen nöropati riskini artırdığını ortaya koymuşlardır. (73). CYP3A4 geni ile ilişkili birçok polimorfizm tanımlanmış olmasına rağmen düşük allel sıklığı ve enzim ekspresyonunda veya katalitik fonksiyonunda sınırlı değişiklikler nedeniyle CYP3A4 substratlarının klerensinde bireyler arası büyük farklılıklar gözlenmemektedir. Geçerli uzlaşma bu gen üzerindeki polimorfizm etkilerinin klinik öneminin minimal düzeyde olduğu yönündedir. Örneğin CYP3A4*1B allelinin, çoğu etnik grupta düşük hepatik CYP3A4 aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen CYP3A4 substratlarının eliminasyonu üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (74).

Asetilasyon polimorfizmi

Asetilasyon polimorfizmi bireyler arası farmakokinetik farklılıkların genetik polimorfizmle bağlantısını gösteren ilk örneklerdir (23). İnsanlarda iki adet fonksiyonel NAT geni tanımlanmıştır; NAT1 ve NAT2. Bu genlerle ilişkili 25'in üzerinde varyant tespit edilmiştir ve NAT2*5 ile NAT2*6 yavaş asetilatör polimorfizminden sorumlu allellerdir (75). NAT2 genindeki polimorfizm ve izoniazid'in yavaş asetilasyonu ile ilişkisi ilaç metabolizması üzerine etki gösteren bütünüyle karakterize edilmiş ilk genotiplerden birisidir. İzoniazid ilk kez 1912 yılında sentezlenmiş ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı bakteriyostatik etkinlik gösterdiği 40 yıl sonra anlaşılmıştır (76). Hughes izoniazid metabolizması ile ilgili yürüttüğü çalışmalar esnasında idrarla değişmeden atılan izoniazid konsantrasyonunun bireyler arasında farklılık gösterdiğini gözlemlemiştir (77). Hughes bu farklılığın izoniazid'in asetilizoniazide dönüşümündeki bireyler arası varyasyondan kaynaklandığını ve yavaş asetilleyicilerin izoniazide bağlı gelişen periferik nöropati'ye daha duyarlı olduklarını tespit etmiştir (78). Evans ve ark., tek doz izoniazid uygulandıktan 6 saat sonra plazma izoniazid konsantrasyonunu ölçerek yavaş ve hızlı asetilleyici polimorfizmini tanımlamışlardır (76).

Günümüzde yavaş asetilleyici polimorfizminin otozomal resesif kalıtım gösterdiği bilinmektedir. Yavaş asetilleyici fenotipte karaciğerde oluşan NAT-2 enzim miktarı daha azdır (79). Yavaş asetilatör bireyler izoniazide bağlı polinöropati ve hepatotoksisite riskine daha yatkındır (80). Hızlı asetilatör bireylerde ise ilacın hızlı bir şekilde metabolize edilmesi kan konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanır. Bu fenotipe sahip bireylerde tedavinin sürdürülmesi amacıyla standart doz rejiminin değiştirilmesi gerekebilir (79).

Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) polimorfizmi

DPD, 5-fluorourasil (5-FU)'nın %80'ini inaktif dihidrourasil'e dönüştürdüğü için PGx açıdan önem taşır. DPYD geni 5-FU metabolizmasında hız sınırlayıcı aşamayı katalize eden DPD enzimini kodlar (81). 5-FU metabolizmasındaki yavaşlama nörotoksisite (82), miyelosupresyon, diyare, mukozit ve el-ayak sendromu gibi ciddi advers etkilere neden olabilir (83). DPYD*2A gibi fonksiyonel olmayan DPYD varyantlarının en az bir kopyasını taşıyan bireyler, 5-FU'yu beklenen oranlarda metabolize edemeyebilirler bu nedenle kemik iliği baskılanması, nörotoksisite gibi potansiyel olarak hayatı tehdit eden 5-FU toksisitesi riski altındadırlar (81).

DPYD*9A polimorfizmi görülen bireylerde normal enzim aktivitesi gözlenirken, DPYD*13 ve DPYD*2A allellerini heterozigot olarak taşıyan iki farklı bireyde azalmış enzim aktivitesi gözlenmiştir (84).

Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT) polimorfizmi

TPMT, merkaptopurin, azatioprin, tioguanin gibi ilaçlar için önemli bir metabolik yolak olan S-metilasyonu katalizleyerek inaktivasyonlarını sağlar (85,86). Hem sitotoksik hem de immünoşüpresan özellik gösteren merkaptopurin lösemi tedavisi için kullanılan pürin analogu bir ilaçtır. İmmünoşüpresan etkisinden dolayı ülseratif kolit ve Crohn hastalığında da kullanılır (87,88).

Yetersiz TPMT aktivitesi otozomal resesif kalıtım gösterir. Üç yüz kişiden birinde enzim eksikliği bulunmaktadır. Bir çok klinik çalışma standart doz merkaptopurin tedavisi alan düşük TPMT aktivitesine sahip bireylerde ciddi hematopoetik toksite riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Düşük TPMT aktivitesine sahip kişilere standart doz merkaptopurin veya azatioprin tedavisi eritrositlerde aşırı miktarda tioguanin nükleotidinin birikmesine neden olur. Ciddi hematopoetik toksite ve ölüm riski bu birikmeden kaynaklanır (86). TPMT aktivitesi ile eritrositlerde tioguanin nükleotidlerinin birikimi arasında ters korelasyon vardır (89). Bu nedenle düşük TPMT aktivitesine sahip hastalar bu ilaçların 10-15 kat düşük dozlarıyla başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler (90).

Glukuronozil transferaz polimorfizmi

UGT, Faz-II biyotransformasyon enzimlerinin önemli bir grubunu oluşturur (91). Küçük lipofilik ajanların glukuronidasyonu endoplazmik retikulumda bulunan UGT tarafından katalizlenir (92). UGT gen ailesi dört gruba ayrılır; UGT1, UGT2, UGT3 ve UGT8. UGT1 grubunda yer alan aktif UGT1A1 geni tarafından üretilen protein bilirubin üridin difosfat dehidrogenaz (bilirubin-UGT) enzimi olarak adlandırılır ve bilirubin glukuronidasyonunu sağlayan tek enzimdir. Bilirubin-UGT unkonjuge bilirubin'i konjuge bilirubin'e dönüştürür (93). UGT1A1 genindeki mutasyonların konjuge hiperbilirubinemiye neden olabilir. UGT1A1 geninin promotor bölgesindeki TATA kutusunda bulunan 6 timin-adenin (TA) tekrar dizisinin 7 veya 8 kez tekrarlanmasından kaynaklanan Gilbert Sendromu'nda hepatik glukuronidasyon aktivitesi %70 azalmaktadır (4). Gilbert sendromunda UGT1A1 aktivitesinin azalması ölümcül olabilir (94). Daha nadir görülen Grigler-Najjar sendromu da UGT1A1 geni mutasyonlarına bağlı olarak gelişir (4). Bu sendromların geliştiği kişilerde çeşitli ilaçların etkinlik ve toksisitesi artabilir. Örneğin irinotekan karboksilesteraz ile aktif metaboliti SN38'e dönüşür. UGT-1A1 enzimi ise SN38'i inaktif formuna konjuge eder. Hastaların %12-16'sı TA7/TA7 (UGT-1A1*28) genotipi için homozigottur ve bu bireylerde irinotekan uygulamasından sonra lökopeni ve diyare olasılığı artar(4).

Katekol-O-metil transferaz (KOMT) polimorfizmi

KOMT, efektör hücrelerdeki ve ekstrasellüler katekolaminlerin yıkılmasından sorumludur. Dopamin (DA) ve noradrenalin'in (NA) monaminoksidaz aracılı metabolizması sonucu oluşan metabolitler KOMT tarafından metillenerek metabolize edilirler (95). KOMT geni missense mutasyon içerir ve bunun sonucunda 108/158 kodonunda valin (Val) yerine metionin (Met) kodlanır (Val108/158Met). Met içeren enzim aktivitesi Val içeren enzim aktivitesinin ¼'ü kadardır (96). KOMT, prefrontal DA ve NA nörotransmisyonundaki önemli rolü nedeniyle DBHA etiyolojisi için temel aday gen olarak değerlendirilir. Park ve ark., Kore popülasyonunda DBHA tedavisi alan 181 çocuğun ailelerini de değerlendirdikleri çalışmada Val158Met polimorfizmi ile DBHA'nin ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır fakat bu ilişki araştırma havuzunda bulunan diğer çalışmalar ile desteklenmemiştir (97).

Eritrosit, akciğerler ve böbreklerdeki KOMT etkinliğinin monogenik kontrol altında olduğu saptanmıştır. İncelenen popülasyonlarda bireylerin

%50'si düşük etkinlik ile ilgili allel bakımından homozigot bulunmuştur. Bu durum levodopa, izoproterenol, metildopa ve diğer katekolamin türevi ilaçların metabolizmasının bireyler arasında değişiklik göstermesinin nedeni olabilir (4).

Sonuç olarak; PGx çalışmalarda kaydedilen ilerlemeler bireysel ilaç yanıtının genetik temelini atılmasını sağlamıştır. İlerleyen çalışmalarla birlikte bireye özgü ilaç ve doz seçimi ile tedavi başarısını artırmak, advers ilaç reaksiyonları ve toksik etkileri önlemek hedeflenmektedir. İlaç metabolizmasındaki enzim polimorfizmleri hasta, hekim ve ilaç maliyetleri açısından bir çok olumsuz faktörün nedeni olabilir. Yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşılamaması tedavi başarısını düşürmesinin yanı sıra hekimleri farklı ilaç gruplarını denemeye yönlendirerek tedavi maliyetinin artmasına yol açar. Bu süreç aynı zamanda progresif hastalıklarda hastalığın daha hızlı seyrine de neden olabilir. Toksik konsantrasyonlara ulaşılması ise zehirlenme ve/veya advers reaksiyon sıklığının artması açısından önemlidir.

Advers ilaç reaksiyonları (AİR) iatrojenik morbidite, mortalite ve maliyet artışının önemli nedenlerinden birisidir. Önlenemeyen bir çok AİR'ye rağmen ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi AİR'den kaçınılabileceğini desteklemektedir (98,99). AİR ile ilişkilendirilmiş 27 ilaç incelediğinde yarıdan fazlasının zayıf metabolizör özellik gösteren en az bir allele sahip olduğu bilinen enzimler tarafından metabolize edildiği görülmüştür. Bu durum AİR insidansında ilaçları metabolize eden enzimlerdeki genetik farklılıkların önemli bir etken olduğunu desteklemektedir (98).

İlaç tedavisinin bireyselleştirilmesi genetik bilgiler temelinde farmakogenomik/PGx uygulamaları gerçekleştirilebilir. Bir gen-ilaç ilişkisinin uygulanabilirliği için önemli husus, kısmen de olsa alternatif bir tedavinin varlığıdır. PGx testlerle yüksek risk taşıyan genotip ve ilgili ilaç veya ilaç dozu net bir şekilde belirlenmesine rağmen alternatif tedavi için klinik verilerin yetersiz olması farklı ilaç tavsiyesini zorlaştıran bir durumdur (100). PGx'in klinik alanlara adaptasyonu ile ilgili önemli örnekler mevcuttur. Transtuzumab tedavisi öncesi c-erbB-2 testi yapılması bunlardan biri olarak gösterilebilir (101).

Yakın gelecekte tedaviyle ilişkili genle ilgili spesifik test yapmaktan ziyade bütün bireylerin hayatlarının ilk evrelerinde genom dizilimlerine sahip olacağı ve sonuçlarının klinik kullanıma hazır olacağı öngörülerek hekimlerin reçete yazımını iyileştirmek için genetik varyantları nasıl yorumlayacakları ve uygulayacakları konusunda kılavuzlar hazırlanmaya başlanmıştır. Reçete yazmayı bildirmek için genetik verilerin nasıl kullanılacağı konusunda standartlaştırılmış kılavuzlar oluşturan "Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu" (CPIC), bu çabaların temelini oluşturmaktadır. Kılavuzlar, kanıta dayalı, hakemli ve halka açıktır (102). Ayrıca FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmış ilaçların yaklaşık %15'i ürün etiketlerinde PGx bilgi içermektedir (103,104).

Tüm dünyada birçok grup PGx testlerin klinik uygulamalarını artıracak kaynakları paylaşmaya çalışmaktadır (105). Avrupa Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu PGx bilgiyi klinik uygulamaya entegre ederek tedaviyi geliştirmeyi hedefleyen uluslararası bir kuruluştur (106). Amerika'da Ulusal Sağlık Enstitüsü Farmakogenomik Araştırma Ağı üyeleri tarafından CPIC kılavuzlarının klinik uygulamaları için en iyi uygulamaları paylaşmaya adan "Translational Pharmacogenetics Project" kurulmuştur (107). The Genomic Medicine Alliance PGx bilginin klinik kullanımını hızlandırmış ve ilaçları genlerle ilişkilendiren bir veritabanı oluşturmuştur (108).

Hekimler ilaç seçiminde yaş, karaciğer böbrek fonksiyonu, ilaç-ilaç etkileşimleri ve kişisel tercihler gibi parametreleri göz önünde bulundurmaktadırlar (100). İlaçlarla ilgili PGx verilerin artması ve klinik

testlerin yaygınlaşması ile ilaç seçiminde önemli diğer bir parametre de PGx olacaktır.

KAYNAKLAR

- Jain KK. Textbook of personalized medicine. New York: Springer, 2015: 101-2.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250(3):186–200.
- Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004;5(9):669–76.
- Kayaalp OS. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Pelikan, 2012: 123-33
- Brunton LL. Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. China: Mc Graw Hill, 2001: 145-65.
- International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449(7164):851–61.
- Wu X, Spitz MR, Amos CI, et al. Mutagen sensitivity has high heritability: evidence from a twin study. *Cancer Res* 2006;66(12):5993–6.
- Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 1989;41(3):535–52.
- [http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance compliance ceregulatory information/guidances/ucm337169.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance%20compliance%20and%20regulatory%20information/guidances/ucm337169.pdf) Date Accessed: 26.12.2016.
- Maggo SD, Savage RL, Kennedy MA. Impact of new genomic technologies on understanding adverse drug reactions. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(4):419–36
- Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999;56(4):247–58.
- Mendel G. Verusche uber pflanzen-hybride. Brunn, 1866:4.
- Knox WE. Sir Archibald Garrod's "inborn errors of metabolism" II. alkaptonuria. *Am J Hum Genet* 1958;10(2):95-124.
- Prasad C, Galbraith PA. Sir Archibald Garrod and alkaptonuria - "story of metabolic genetics." *Clin Genet* 2005;68(3):199–203.
- http://www.genomenetwork.org/resources/timeline/1908_Garrod.php Date Accessed:25.12.2016.
- Snyder L. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J Sci* 1932;32:436–68.
- Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956;124(3220):484–5.
- Kalow W, Genet K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957;35(6):339–46.
- Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165(7):835.
- Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheild* 1959;12:52–125.
- Kalow W. Pharmacogenetics: heredity and the responses to drugs. Philadelphia: W.B. Saunders, 1962.
- Gurwitz D, Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics: 50 years later. *Pharmacogenomics* 2007;8(11):1479–84.
- Brunton LL. Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. China: Mc Graw Hill, 2001:137.
- Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;310(8038):584–6.
- Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16(3):183–7.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860–921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304–51.
- The International SNP Map Working Group, Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409(6822):928-33.
- Brunton LL. Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. China: Mc Graw Hill, 2001:123-27.
- Kayaalp OS. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Pelikan, 2012:40-8.
- Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SMG, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004;14(1):1–18.
- Kalman LV, Agúndez JAG, Appell ML, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: international workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(2):172–85.
- Al-Ghoul M, Valdes R. Fundamentals of pharmacology and applications in pharmacogenetics. *Clin Lab Med* 2008;28(4):485–97.
- Johnson AD, Wang D, Sadee W. Polymorphisms affecting gene regulation and mRNA processing: broad implications for pharmacogenetics. *Pharmacol Ther* 2005;106(1):19–38.
- Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiss A. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One* 2013;8(12):1-12.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352(21):2211–21.
- <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm> Date Accessed:25.12.2016.
- Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):234–42.
- <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>. Date Accessed:25.12.2016.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(4):376–82.
- Volpe DA, McMahon Tobin GA, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59(3):385–90.
- Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol* 2015;3650:1–10.
- Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer. *Paediatr Anaesth* 2007;17(7):684–7.
- Friedrichsdorf SJ, Nugent AP, Strobl AQ. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: three case reports. *J Opioid Manag* 2013;9(2):151–5.
- <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm339112.htm> Date Accessed:29.12.2016.
- Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
- Bragg P, Zwass MS, Lau M, Fisher DM. Opioid pharmacodynamics in neonatal dogs: differences between morphine and fentanyl. *J Appl Physiol* 1995;79(5):1519–24.
- Kirchheiner J, Keulen JHA, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):78–83.
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, et al. Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59(12):883–91.
- McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit* 2011;33(1):14–20.
- Jornil J, Jensen KG, Larsen F, Linnet K. Risk assessment of accidental nortriptyline poisoning: the importance of cytochrome P450 for nortriptyline elimination investigated using a population-based pharmacokinetic simulator. *Eur J Pharm Sci* 2011;44(3):265–72.
- <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA161749012> Date Accessed:

- 28.12.2016.
53. Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(1):27-34.
 54. Chong E, Ensom MHH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003;23(4):460-71.
 55. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):21-5.
 56. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA154424674> Date Accessed: 30.12.2016.
 57. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38(1):92-9.
 58. Hulot J-S, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108(7):2244-7.
 59. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2429-36. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm> Date Accessed: 26.12.2016.
 60. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013;17(3):165-84.
 61. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12(3):251-63.
 62. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. *Nature* 2011;90(4):625-9.
 63. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(3):225-42.
 64. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007;133(2):465-71.
 65. Carbonell N, Verstuyft C, Massard J, et al. CYP2C9*3 loss-of-function allele is associated with acute upper gastrointestinal bleeding related to the use of NSAIDs other than aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(6):693-8.
 66. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, et al. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(1):287-300.
 67. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6 516G>T polymorphism, increased plasma efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther* 2010;7(32):1-9.
 68. Sukasem C, Chamnanphon M, Koomdee N, et al. High plasma efavirenz concentration and CYP2B6 polymorphisms in Thai HIV-1 infections. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(5):391-7.
 69. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15(1):71-5.
 70. Núñez M, González de Requena D, Gallego L, et al. Higher efavirenz plasma levels correlate with development of insomnia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(4):399-400.
 71. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics* 2002;12:121-32.
 72. Apellániz-Ruiz M, Lee M, Sánchez-Barroso L, et al. Whole-exome sequencing reveals defective CYP3A4 variants predictive of paclitaxel dose-limiting neuropathy. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):322-8.
 73. Zhou S, Liu J, Chowbay B, Zhou S, Liu J, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41(2):89-295.
 74. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:269-96.
 75. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960;2(5197):485-91.
 76. Hughes HB. On the metabolic fate of isoniazid. *J Pharmacol Exp Ther* 1953;109(4):444-52.
 77. Hughes H, Biehl J, Jones A, Schmidt L. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuberc* 1954;70(2):266-73.
 78. Bullock S, Elizabeth M. *Fundamentals of pharmacology*. Australia: Pearson, 2014: 182-90.
 79. Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1733-8.
 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/> Date Accessed: 10.01.2017.
 81. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988;81(1):47-51.
 82. Falvella F, Caporale M, Cheli S, et al. Undetected toxicity risk in pharmacogenetic testing for dihydropyrimidine dehydrogenase. *Int J Mol Sci* 2015;16(4):8884-95.
 83. Johnson MR, Wang K, Diasio RB. Profound dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency resulting from a novel compound heterozygote genotype. *Clin Cancer Res* 2002;8(3):768-74.
 84. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32(5):651-62.
 85. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: Genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126(8):608-14.
 86. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics. *Br J Haematol* 2014;77(4):704-14.
 87. Kayaalp OS. Akilci tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara; Pelikan, 2012: 770-1.
 88. Lennard L, Van Loon JA, Lilleyman JS, Weinshilboum RM. Thiopurine pharmacogenetics in leukemia: correlation of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(1):18-25.
 89. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV EW. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14(4):567-72.
 90. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J* 2003;3(3):136-58.
 91. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40(1):581-616.
 92. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/UGT1A1> Date Accessed: 09.01.2017.
 93. Bock KW. Functions and transcriptional regulation of adult human hepatic UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs): Mechanisms responsible for interindividual variation of UGT levels. *Biochem Pharmacol* 2010;80(6):771-7.
 94. Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002: 1063-4.
 95. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(12):6917-22.
 96. Park S, Park J, Yoo HJ, et al. Association of the catechol O-methyltransferase Val158-Met polymorphism and reduced interference control in Korean children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2015;12(4):563-5.
 97. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of

- pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270–9.
99. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. *pharmacoeconomics* 2016;34(8):771–93.
 100. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526(7573):343–50.
 101. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330(18):1260–6.
 102. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(3):464–7.
 103. Ehmann F, Caneva L, Prasad K, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J* 2015;15(3):201–10.
 104. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> Date Accessed: 15.01.2017.
 105. Manolio TA, Abramowicz M, Al-Mulla F, et al. Global implementation of genomic medicine : We are not alone. *Sci Transl Med* 2015;7(290):1–8.
 106. <http://www.eu-pic.net/index.php> Date Accessed: 15.01.2017.
 107. Shuldiner AR, Relling MV, Peterson JF, et al. The pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: overcoming challenges of real-world implementation. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(2):207–10.
 108. <http://www.genomicmedicinealliance.org> Date Accessed: 16.01.2017.