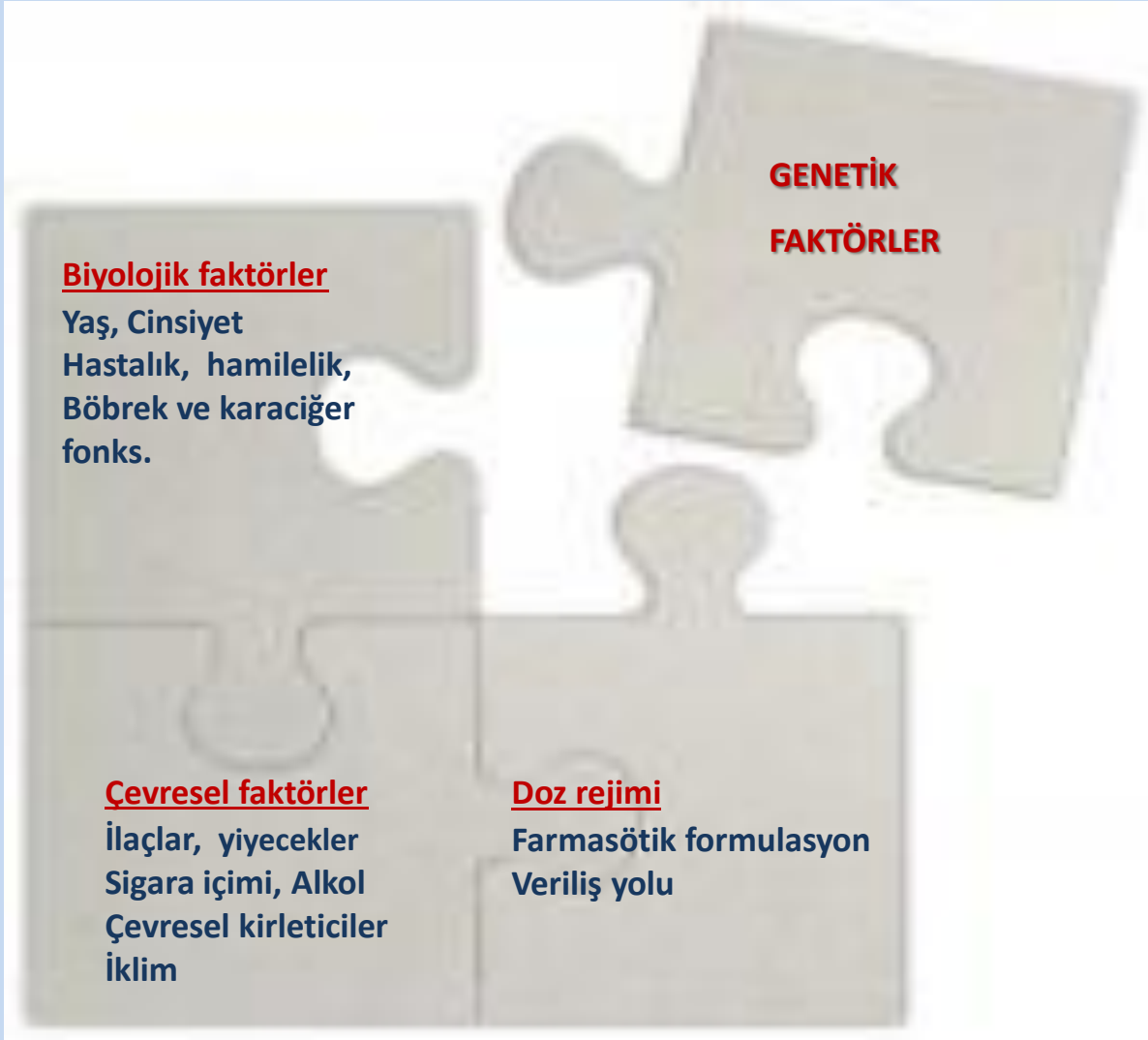
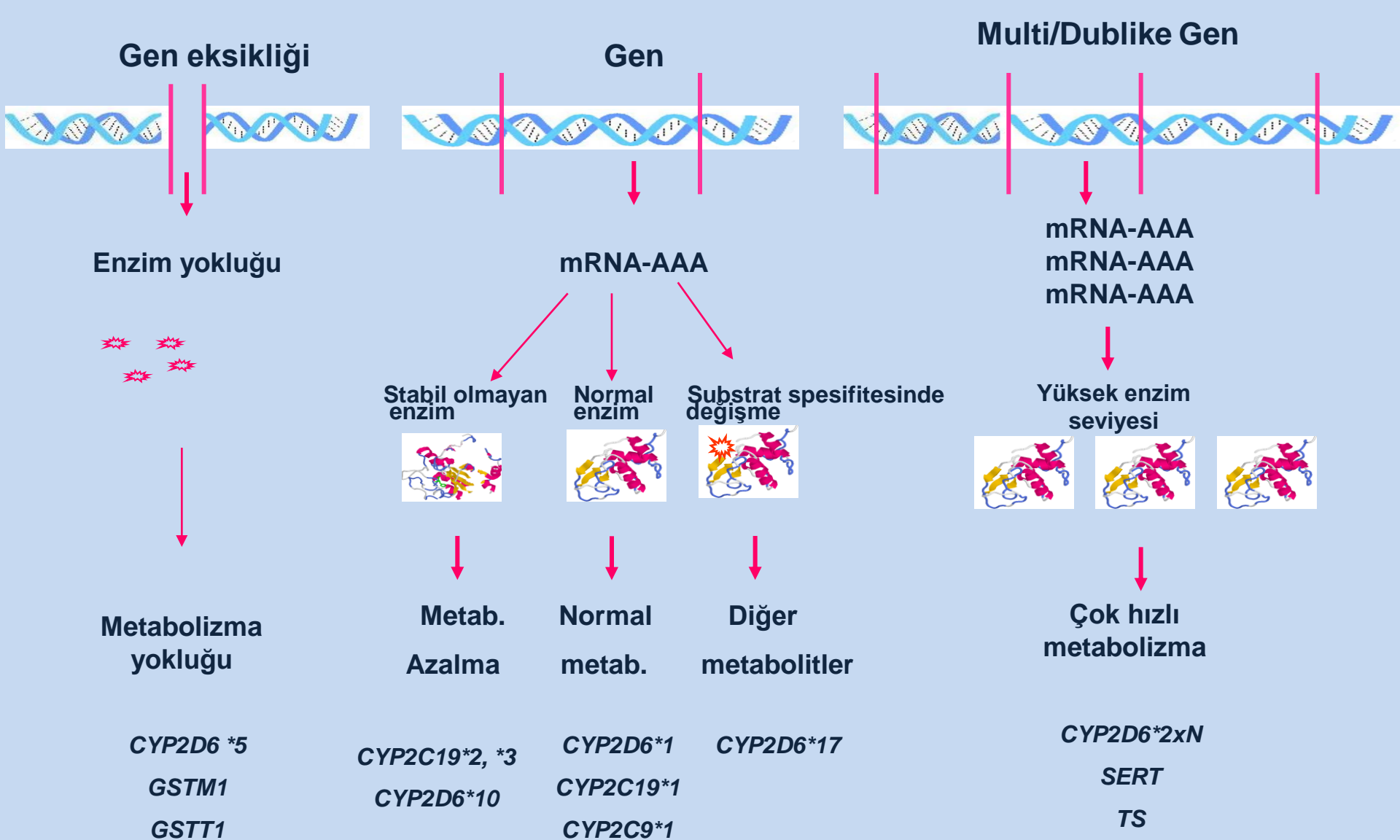


**BİREYSELLEŐTİRİLMİŐ İLAÇ**  
**TEDAVİSİ**  
**(FARMAKO- ve TOKSİKOGENETİK)**

**Advers ilaç reaksiyonları (AİR) son derece ciddi bir sağlık problemidir.**

- 1. Hastaneye yatırılma nedenleri arasında yer alıp ciddi vakalarda ölüme neden olabilmektedir (Ciddi AİR hastanede yatan hastalarda % 6.7 olup bunların % 0.32'si ölümlle sonuçlanabilmektedir).**
- 2. Hastanede kalış süresinin uzamasına;**
- 3. Sağlık harcamalarında önemli artışa neden olabilmektedir.**
- 4. İlaçların piyasadan geri çekilmesi ile sonuçlanabilmektedir (1976-2007 yılları arasında 28 ilaç).**





**İnsan ilaç metabolizmasında değişikliğe neden olan majör moleküler mekanizmalar.**

## KÜB içinde yer alan genetik biyogöstergeler

Biyogösterge	İlaç	KÜB
<b>Farmakokinetik</b>		
CYP2C19	Clopidogrel	Zayıf metabolize edicilerde azalmış etki
	Voriconazole; omeprazole; pantoprazole; esomeprazole; diazepam; nelfinavir; rabeprazole	Polimorfik bireylerde ilaç düzeyinde değişiklik
CYP2C9	Celecoxib, Warfarin	Polimorfik bireylerde ilaç düzeyinde değişiklik polimorfizm ve doz
CYP2D6	Atomoxetine; venlafaxine; risperidone; tiotropium bromide; tamoxifen; timolol maleate	Polimorfik bireylerde ilaç düzeyinde değişiklik
	Fluoxetine HCl; fluoxetine ve olanzapine; cevimeline HCl; tolterodine; terbinafine; tramadol ve acetaminophen; clozapine; aripiprazole; metoprolol; propranolol; carvedilol; propafenone; thioridazine; protrytyline HCl; Tetrabenazine	Polimorfik bireylerde ilaç düzeyinde değişiklik ve RİSK
	Codeine sulfate; butalbital,	Çok hızlı metabolize ediciler ve yüksek doz semptomlar
N-asetiltransferaz 2	Rifampin, isoniazid, pyrazinamide; isosorbide dinitrate; hydralazine HCl	Zayıf ve hızlı metabolize ediciler ve toksisite
Tiyopurin metiltransferaz	Azathioprine; thioguanine; mercaptopurine	Mutasyon ile miyelotoksiste riskinde artış
UGT1A1	Irinotecan; nilotinib	Mutasyon ile ilaç düzeyinde değişiklik ve toksisteye yatkınlık
DPD	Capecitabine, 5-FU	Sisitemik toksisite

## KÜB içinde yer alan genetik biyogöstergeler

Biyogösterge	İlaç	KÜB
<b>Farmakodinamik</b>		
Düşük dansiteli lipoprotein reseptör	Atorvastatin	Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolestromili bireylerde doz ayarı
G6PD	Rasburicasea; <i>dapsone</i>	Noksanlık ve ciddi hemoliz riski
	Primaquine; chloroquine	Noksanlık ve tolerans
İnsan lökosit antijen-B*1502	Carbamazepine	Ciddi deri reaksiyonları
İnsan lökosit antijen-B*5701	Abacavir	Aşırıduyarlılık reaksiyonları
Üre siklus hastalık noksanlığı	Valproic acid	Hiperammonemik ensefalopati gelişimi
Vitamin K epoksit redüktaz	Warfarin	polimorfizm ve doz
Chemokine (C-C motif) reseptör 5	Maraviroc	Sadece chemokine (C-C motif) reseptör 5-tropic human immunodeficiency virus-1 için

Farmako-Toksikogenetik biyogösterge	İLAÇ	Test amacı
<b>Test-GEREKLİ</b> <i>EGFR ekspres.</i> <i>HER2/NEU aşırı ekspres.</i> <i>CCR-5-tropik</i> <i>HIV-1</i> <i>Philadelphia krmz. Bulunuşu</i>	<b>Cetuximab</b> <b>Trastuzumab</b>  <b>Maraviroc</b>  <b>Dasatinib</b>	<b>Etki</b> <b>Etki</b>  <b>Etki</b>  <b>Etki</b>
<b>Test-ÖNERİLEN</b> <i>HLA-B*1502</i> <i>HLA-B*5701</i> <i>CYP2C9</i> <i>VKORC1</i> <i>Protein C noksnlığı</i> <i>TPMT polimorfz.</i>  <i>UGT1A1 polimorfz.</i> <i>G6PD noksnlığı</i> <i>Üre siklus hastalığı</i>	<b>Carbamazepine</b> <b>Abacavir</b> <b>Warfarin</b> <b>Warfarin</b> <b>Warfarin</b>  <b>Azathioprine,</b> <b>mercaptopurine,</b> <b>thioguanine</b> <b>Irinotecan</b>  <b>Rasburicase</b>  <b>Valproic asit</b>	<b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b>  <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b>  <b>Güvenl.</b>  <b>Güvenl.</b>

Farmako-Toksikogenetik biyogösterge	İLAÇ	Test amacı
<b>Sadece-BİLGİ</b> <i>c-KIT ekspresyon</i> <i>CYP2C19 polimorfz.</i> <i>CYP2C9 polimorfz.</i> <i>CYP2D6 polimorfiz.</i>  <i>DPD noksnlığı</i>  <i>EGFR ekspresyon</i> <i>G6PD noksnlığı</i>  <i>NAT polimorfzm.</i>  <i>Philadelphia kromozom noksnlığı</i> <i>PML/RAR gene ekspresyon</i>	<b>Imatinib</b> <b>Voriconazole</b> <b>Celecoxib</b> <b>Atomoxetine,</b> <b>tamoxifen,</b> <b>voriconazole</b> <b>Capecitabine,</b> <b>fluorouracil</b> <b>Erlotinib</b> <b>Rasburicase,</b> <b>primaquine</b> <b>Isoniazid,</b> <b>rifampin</b> <b>Busulfan</b>  <b>Tretinoin</b>	<b>Etki</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Etki, Güven.</b> <b>Etki, Güven.</b> <b>Etki, Güven.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Etki</b>  <b>Güvenl.</b> <b>Güvenl.</b> <b>Etki</b>  <b>Güvenl.</b>

## SONUÇLAR

- ❑ İlaç yanıtı ve AİR'da bireyler arasındaki farklılıklar ciddi sağlık problemlerinden biridir. Sorunun aşılmasında bireyler arasındaki genetik farklılıklar önemli rol oynamaktadır.
- ❑ Bu farklılıkların belirlendiği genetik testler ilaçların etkililiğinde ve güvenliliğin belirlenmesinde büyük bir potansiyele sahiptir.
- ❑ Bu testlerin klinik uygulaması multidisipliner çalışmayı gerektirmektedir.
- ❑ Eczacılara, farmakogenetik testlerin klinik uygulamasında test sonuçlarının yorumlanmasında önemli bir görev düşmektedir.