



TFD-KFÇG
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
www.tfd.org.tr/kfcg



e-Bülten
e-Bülten

TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-08 Ağustos 2008

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Prof. Dr. Öner Süzer
osuzer@istanbul.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

Editörden:

Değerli üyeler,

Ocak 2008'de yürürlüğe giren "Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu", çeşitli geribildirimler ve uygulamada karşılaşılan sorunlar doğrultusunda, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından güncellendi. Güncellenen kılavuza KFÇG web sayfasından ulaşabilirsiniz.

Konunun güncelliği nedeniyle biz de önümüzdeki sayılarda e-bültenimizde farmakoepidemioloji konulu bir seri yazı yayınlamayı planladık ve konunun uzmanlarından bize destek vermelerini rica ettik. Ayrıca, üyelerimiz arasından da bu konuda e-bültene katkıda bulunmak isteyenlerin yazılarını bekliyoruz.

Elbette e-bültenimize katkınız bu konuda yazı yazmakla sınırlı olmamalı. Klinik farmakolojiyi ilgilendiren her türlü konuda yazı, haber, yayınlanan yazılar hakkında geribildirimler, tartışma, vb ile katkılarınızı da beklediğimizi bir kez daha hatırlatmak istiyorum.

E-bültenimiz, aktif katılımınız olmadan yaşamını sürdürülemez. Lütfen umitugurlu@gmail.com adresine e-bültenle ilgili görüş ve önerilerinizi yazın.

Hepinize güzel bir yaz dilerim.

Prof. Dr. Şule Oktay

Farmakogenetik Testlerde Farmakologlar Nerede Durmalıdır?

Dr. Esra Sağlam
Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Standart ilaç tedavileri hastalara uygulandığında, hastaların ilaca cevapları arasında çeşitli farklılıklar gözlenmektedir. Bazı hastalarda tedaviye çok iyi cevap, en az düzeyde ilaç yan etkisi gözlenirken, diğer bir grup hastada ilaca cevapsızlık ya da ölüme varabilen toksik reaksiyonlar görülebilmektedir. Bireyin ilaca cevabında, hastanın genel durumu, çevresel etkenler, diyet vb pek çok faktör etkili olsa da, kişinin genetik yapısı göz önüne alınması gereken en önemli parametrelerden bir tanesidir.

İnsan genom projesindeki hızlı gelişmeler ve bu gelişmelerin teknolojiye uyarlanmış şekli olan gen cipleri, otomatize gen dizilimleri ve biyoinformatik yazılımlar genetik ve ilaç tedavisini birleştiren yeni bir bilim alanının doğmasına neden olmuştur (1). Farmakogenetik, ilaç kullanan bireyin, genetik yapısındaki farklılıklara bağlı olarak ilaca verdiği yanıtta değişimleri inceler. Hastanın genetik yapısını temel alarak en doğru ilacı, en doğru dozda en az yan etki ile kullanmasını sağlamayı amaçlar. Kişiyi özel olarak tedaviyi bireyselleştirir.

Dünyadaki gelişmiş ülkelere baktığımızda farmakogenetik testlerin hızla yaygınlaştığı ve rutin uygulamalar arasında yerini almakta olduklarını görmekteyiz. Yapılan çalışmalar farmakogenetik testler sonucunda yapılan tedavilerin çok daha etkili ve ucuz olduğunu göstermiştir(2,3). Farmakogenetik testler, hastanın ilaçla tedavisi için harcanan paranın en aza indirilmesine, kamu yararına en faydalı biçimde kullanılmasına ve tedaviden en iyi sonucun alınmasına neden olur (3). Hastanın, yaşam kalitesini artırır, hastanede yatış süresi ve mortalite oranını ise azaltır(3).

Farmakogenetik, Genetik ve Farmakoloji anabilim dallarının kesiştiği noktada durur ve adından da anlaşılacağı gibi her iki anabilim dalının görev alanları içine girmektedir. Tedavinin bireyselleştirilmesini amaçlayan farmakogenetik sürecinde, iki basamaktan bahsedebiliriz. Biricisi, tedaviye yönelik olarak, kişiye özel genetik farklılıkları ortaya koyacak olan uygun testlerin yapılması, ikincisi ise bu bireysel farklılıkların ilaç kullanımına temel oluşturacak şekilde yorumlanması ve sonuçların doktora ve hastaya önerilmesidir. İlacın farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri sürecinde rol oynayan çeşitli enzim, taşıyıcı protein, reseptör, iyon kanalı vb yapılarıdaki genetik polimorfizmlerin ortaya konması genetik anabilim dalını ilgilendirirken, hastada bulunan bu polimorfik genlerin ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini nasıl etkileyeceği ve bu bağlamda yeniden doz ayarlanması, yan etkilerin en aza indirilmesi,

başka bir ilaca geçilmesi, ilaç ilaç etkileşmeleri yada ilaç besin etkileşmeleri gibi konular ise farmakoloji anabilim dalının görev alanı içine girmektedir. Tartışılması gereken konu, rutinde kullanılan bu testlerin hangi uzmanlık alanının sorumluluğunda yapılacağı ya da rollerin nasıl paylaşılacağıdır. Hastanın genetik profili genetikçiler tarafından çıkarılacak olsa bile, hastanın kullandığı diğer ilaçlar, çeşitli alışkanlıkları (alkol, sigara vb), diğer hastalıkları, çevresel faktörler vb açısından sorgulaması ve tüm bu verilerin ve genetik testin sonucu ışığında hastanın tedavisinin yeniden düzenlenmesi ve bu konuda hastanın ve hekimin bilgilendirilmesi, ancak bu alanda deneyimli farmakologlar tarafından yapılması koşuluyla yeterince işlevsel olabilecektir.

Ülkemizde farmakogenetik çalışmalar, daha çok üniversitelerimizde araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Son yıllarda bazı Özel Genetik Tanı Merkezleri de farmakogenetik testleri rutin çalışmaları içine almışlardır. Genetik Tanı Merkezlerinin farmakogenetik testler için verdiği sonuçlara bakıldığında, "X" geni için polimorfiktir yada "X" enzimi için yavaş metabolizördür gibi sadece ilgili genin genetik yapısını belirten sonuçlar görülmektedir. Bu sonuçları alan klinisyen hekimler sonucu nasıl yorumlayacaklarına çoğu kez karar veremedikleri için yapılan testlerden yeterince faydalanamamakta, hasta için oldukça maddi külfet getiren bu testi yaptırmamayı tercih etmektedir. Ayrıca farmakogenetik analiz için test yaptırılan hasta, diğer hastalıkları, kullanmakta olduğu ilaçları, yeme alışkanlıkları ve çevresel faktörler açısından da sorgulanmamış olduğu için doğru tedaviye ulaşması, test yaptırılmış olsa bile mümkün olamamaktadır.

Farmakogenetik testlerin sonuçlarının hastaya ve hekimine beklenen ölçüde yol gösterici olabilmesinde farmakologların bu kilit rollerine karşın, rutin uygulamada farmakologların bu tür hizmetleri gereği gibi sunabilmesinin önünde bazı engeller bulunmaktadır. Eğitim eksikliğinin ve çoğu eğitim kurumunda bu konuda yeterli deneyim ve altyapı olanağının bulunmamasının bu sorunların başında geldiği düşünülebilir. Bu konuda belirli standartların oluşturulmasında ve idamesinde Türk Farmakoloji Derneği'nin önemli katkıları olabilir. Nitekim, bu güne kadar Derneğimizin düzenlediği, desteklediği "farmakogenetik" konulu bir dizi etkinliğin yapılmış olması, gelecek için bu alanda daha umutlu olmamızın nedenleri arasında sayılabilir.

Farmakologların farmakogenetik testleri bağımsız laboratuvar koşullarında yapma ve yorumlamasının önünde de değişik engeller bulunmaktadır. Bunların başında idari düzenlemelerin yorumlanmasındaki sorunlar ve yasal düzenleme eksiklikleri gelmektedir. Üstelik bu konudaki mevcut sorunlara, yapılacak yeni düzenlemelerde yenilerinin eklenme olasılığı bulunmaktadır. Örneğin, Sağlık Bakanlığının Tıbbi Farmakoloji uzmanlarına vermiş olduğu bakanlık onaylı uzmanlık belgesinde 'Dr. tababet ve şubası sanatlarının tarzı icrasına dair 1219 sayılı kanun ile ve bu kanuna bağlı tababet uzmanlık tüzüğü hükümlerine göre asistanlık süresini bitirerek yapılan sınavlarda başarı gösterdiğini ve tıbbi farmakoloji dalında bir laboratuvarı ve kliniği müstakilen idare edebilecek niteliği kazanmış olduğunu bildirir uzmanlık belgesidir.' yazmasına rağmen, Tıbbi Farmakoloji uzmanları herhangi bir kurum içinde veya bireysel olarak bir Farmakoloji Laboratuvarı açıp sevk ve idare etmeye talip olduklarında gerekli ruhsatı alamamaktadır. Çünkü Sağlık Bakanlığında Farmakoloji Laboratuvarı tanımlanmamıştır ve bu konuda herhangi bir yönetmelik mevcut değildir.

Genetik uzmanları için ise durum daha kolaydır. Çünkü resmi gazetenin 10.06.1998 tarihli 23368 sayısında "Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği" yayınlanmış ve böylece, Klinik Genetik, Tıbbi Genetik, Tıbbi Biyoloji ve Genetik dallarında uzman veya bilim doktoru ünvanı almış tabipler bir genetik hastalıklar tanı merkezini sevk ve idare etme yetkisine kavuşmuşlardır. Aynı yönetmeliğin amaç kısmına bakıldığında 'Bu Yönetmeliğin amacı; birey dünyaya gelmeden önce genetik hastalıkların tanısına ve dolayısı ile tedavisine imkan sağlamak üzere, genetik hastalıkların prenatal ve/veya postnatal tanısı için açılacak genetik tanı merkezlerinin anne ve çocuk sağlığı açısından sağlıklı bir şekilde faaliyet göstermesi, denetlenmesi ile bunları işleten kamu kurum ve kuruluşlarının, özel hukuk tüzel kişilerin ve gerçek kişilerin uymakla zorunlu olduğu usul ve esasları düzenlemektir.' denmektedir. Yine aynı yönetmeliğin 3. ekine baktığımızda Bakanlık tarafından hazırlanmış olan hasta onam formunun doğacak olan bebek ve hastanın kendisi ile ilgili olarak hazırlanmış olduğunu görürüz (4). Tüm bu bilgilerin ışığı altında yürürlükte olan genetik tanı merkezlerinin de farmakogenetik testlerin yapılması amacıyla yapılandırılmadıklarını söyleyebiliriz, fakat Bakanlıkta yeni hazırlanmakta olan ve henüz taslak halinde iken Tıbbi Genetik ve Tıbbi Biyoloji anabilim dallarından görüş istenen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği'ne göre farmakogenetik testlerin yapılması ile ilgili yetki, ilgili merkezde bir Tıbbi Farmakoloji uzmanının istihdam edilmesi şartı ile Tıbbi Genetik, Tıbbi Biyoloji ve Genetik dallarında uzman veya bilim doktoru ünvanını almış tabiplere verilmektedir. Yani bu yönetmelik yayınlandığında, Tıbbi Farmakoloji uzmanları tek başlarına bir farmakogenetik laboratuvarına sorumlu olamayacak, Tıbbi Genetik, Tıbbi Biyoloji ve Genetik dallarında uzman veya bilim doktoru ünvanını almış tabiplerin sorumlu oldukları laboratuvarlarda çalışabileceklerdir.

Bu süreçte, farmakologların sıkıntı yaşamaması için bireysel olarak ve sivil toplum örgütü bünyesinde bazı çözüm yolları üzerinde durulmalıdır. Sağlık Bakanlığına başvurarak öncelikle uzmanlık belgesinde söz edilen farmakoloji uzmanlığının görev tanımının yapılması istenmelidir. Yine bu bağlamda farmakoloji laboratuvarı ve farmakoloji kliniğinin ayrıntılarının ne olduğunun ve buralarda hangi işlemlerin yapılabileceğinin tanımının yapılması için girişimlerde bulunulması gereklidir. Bu gereklilik, son yıllarda tıpta uzmanlık mecburi hizmet yükümlülüğünü yerine getiren farmakoloji uzmanlarının yaşadıklarından öğrendiklerimiz nedeni ile de zorunluluk haline gelmiştir.

The Royal Society'nin 2005 yılında yayınladığı 'Personalised medicines: hopes and realities' adlı raporda gelecek 10 yılda farmakogenetik testlerin öneminin nasıl artacağı ayrıntıları ile anlatılmıştır(5). Patrick Vallance ve Trevor G. Smart 2006 yılında British Journal of Pharmacology'de yayınlanan 'The future of pharmacology' adlı makalelerinde farmakogenetik konusunun farmakolojinin geleceğindeki yerini vurgulamışlardır(6).

Sonuç olarak, farmakogenetiğin tıbbi tedavinin geleceğindeki önemi açıktır. Bu alanda baş döndürücü hızda ilerleyen gelişmeler, farmakogenetik analizlerin yapılması ve bilhassa yorumlanmasında farmakologlara duyulan gereksinimi daha da artırmaktadır. Dolayısıyla farmakologların da bu süreçte görevlerine sahip çıkmaları ve sorumluluklarını üstlenmeleri, hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. Friend SH. How DNA microarrays and expression profiling will affect clinical practice. BMJ. 1999;319:1306-7.
2. Costa-Scharplatz M, van Asselt, AD, Bachmann LM, Kessels AG, Severens JL. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. Pharmacogenet Genomics 2007;17(5):359-368.

3. Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği. (R.G. Tarihi:10.06.1998 R.G. Sayısı:23368)
<http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF5DC9FD9D89694F3B>
4. The Royal Society. Personalised medicines: hopes and realities. September 2005.
<http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=17570>
5. Veenstra DL, Higashi MK, Phillips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. AAPS PharmSci. 2000;2(3):E29
6. Vallance P, Smart TG. The future of pharmacology. Br J Pharmacol. 2006;147:S304-S307.

Ekler:

- Dr. Esra Sağlam - CV