Gen Düzenleme Teknolojileri ve İlaç

Gene Regulation Technologies and Medicines

Mahmut TOKAÇ[a]

[a]İstanbul Medipol Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıp Tarihi ve Etik ABD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Mahmut TOKAÇ
İstanbul Medipol Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıp Tarihi ve Etik ABD,
İstanbul, TÜRKİYE
mtokac@medipol.edu.tr

ÖZET Bir ilacın etkililiğini belirleyen ana faktör plazmada tedavi edici düzeye ulaşmasıdır. Bunu etkileyen faktörler ilaca bağlı olabildiği gibi kişiye bağlı etkenler de olabilir. İlaçların farklı etki göstermesinden veya yan etkilerinden genetik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Farmakogenetik profillerdeki genotipik varyasyonlar ilaçların etkili olup olmamasını belirleyen en önemli unsurdur. Farmakogenetik testler bize doğru ilacın ve doğru dozun seçilmesi ile hem tedavide başarıyı getirirken hem de yan etkiler dolayısıyla hastaların zarar görmesinin önüne geçmemizi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İlaç; klinik çalışma; ilaç etkileri; farmakogenetik

ABSTRACT The main factor determining the effectiveness of a drug is reaching the therapeutic level in plasma. Factors affecting this may be drug-related factors as well as personal factors. Genetic factors are thought to be responsible for the different effects or side effects of drugs. Genotypic variations in pharmacogenetic profiles are the most important factor determining whether drugs are effective or not. Pharmacogenetic tests provide us with the selection of the right drug and the correct dosage, while ensuring success in treatment and preventing patients from being harmed by side effects.

Keywords: Drug; clinical trial; drug effects; pharmacogenetics

İlaç insanoğlunun varlığından beri vazgeçemediği bir olgudur. Eskiden genellikle bitkiler ve daha az olarak hayvansal ya da madensel kaynaklardan elde edilen ve sadece "*hastalıkları tedavide kullanılan deva verici madde* (eski tabirle müfred/basit devalar) *ya da karışımları* (mürekkeb devalar)" ifade eden "***ilaç***" kavramı, önce hekimler tarafından hastaları için kendilerince hazırlanmaktayken, bundan on asır önce hekimlik ve eczacılık meslekleri birbirinden ayrılmış ve nihayet 20. yüzyıldan itibaren sentetik kaynaklı ve endüstriyel bir ürün haline gelerek "*yapanlar*", "*yazanlar*" ve "*satanlar*" şeklinde ayrılarak yüzyılın başında "***ispençiyari ve tıbbi müstahzar***" olarak adlandırılmaya başlamış, bilahare "***farmasötik müstahzar***" ve "***tıbbi farmasötik ürün***" adlarını almıştır. Günümüzde "***beşeri tıbbi ürün***"e evrilen "*ilaç*" kavramı, insanlarda sadece "*hastalığı tedavi*" etmekle kalmayıp, "*önleme, teşhis veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltme, düzenleme ya da değiştirme*" görevleri olan "*her türlü madde veya maddeler* kombinasyonunu*" ifade edecek şekilde genişletilmiştir.[1]

∗ Cumhuriyet dönemi ilaç mevzuatımızda bu değişim bariz bir şekilde görülebilmektedir. 1928 tarihli 1261 sayılı "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu"nda "tababette müstamel (kullanılan) her nevi basit ve mürekkep devai (tedavi edici) tertipler" olarak tanımlanırken, 1995 yılından itibaren AB tarafından kullanılan "Human Medicinal Product" karşılığı olarak "Tıbbi Farmasötik Ürün" adıyla "Bir hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu" ifade eder hale gelmiştir. Bir süre sonra bu tanıma önce 90'larda "biyolojik", sonra da onun yerine 2. bin yılda "biyoteknolojik" kaynaklar ilave edilmiş ancak yeni kaynaklar da ilave edilmeye başlayınca sonu gelmeyeceği anlaşıldığı için "her türlü madde veya maddeler" ya da kısaca "madde/maddeler" olarak ifade edilmeye başlanmıştır.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Tokaç M. Gen düzenleme teknolojileri ve ilaç. Topçu İ, editör. Genetik Müdahale ve Etik Tartışmalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.36-40.

MİZACA UYGUN İLAÇTAN HERKESE AYNI İLACA

İnsanoğlunun binlerce yıllık tıp geleneğinde (üstelik halen de tıp camiasında heyecanla kullanılmaya devam edilmekte olan) "***hastalık yoktur hasta vardır***" temel prensibi ile her kişinin "***mizacına uygun***" ilacın verilmesi söz konusu iken, 18. yüzyıl sonlarından itibaren Claude Bernard ile başlayan bir akımla "***deneysel tıp***" kavramı ile adeta "*hasta yoktur hastalık vardır*" anlamına gelebilecek bir yola girilmiş oldu. 20. yüzyılın son çeyreğinde "***kanıta dayalı tıp***" kavramına evrilen bu "*çağdaş*" anlayışa göre belirli sayıda "*denek*" üzerinde "*klinik araştırma*" yapılmadan hiçbir ilacın kullanılmaması yani "*herkese aynı*" ilacın kullanılması noktasına gelinmişti. Böylece binlerce yıllık "***tecrübe***" bir anda yok sayılarak yeni "***deneme***" kavramına feda edilmişti.

Deneysel tıpta kullanılan ilaç araştırmalarında, yöntem olarak ilaç adayı olacak molekül ya da moleküllerin önce insan dışı ortamda (hücre, hayvan vs.) "*preklinik*" çalışmaları yapılarak güvenilirliği ispat edildikten sonra insan üzerinde "*klinik*" araştırmalarla denenmesi benimsenmiş idi. Bu araştırmaların 1, 2 ve 3 olarak adlandırılan "***faz***"larından geçtikten sonra oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunan ilaç adayları ilaç olarak piyasaya sunulmaktaydı.[6]

Ancak bu araştırmalarda deneklerin belli bir kısmında aynı ilaç adayı etkili olurken, bir kısmında ise etkili olmamaktaydı. Çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu (örneğin %60-70 etkili olduğu) durumlarda aday molekül ilaç olmaya uygun görülürdü.

Bir de "***kontrollü çalışma***"lar ile bu bulguların desteklenmesi istenmekteydi. Yani belli bir hasta grubuna araştırılacak ilaç adayı verilirken "*kontrol grubu*" olarak adlandırılan diğer gruba ise denenen ilaçla aynı görünümde ama içinde etkin madde bulunmayan bir nesne verilmekte idi. Bu nesnelerin verildiği gruptan da bazı kimselerin (içinde etkin madde olmamasına rağmen) iyileşmesi "***plasebo***" adı verilen bir etki ile açıklanmaya çalışılmaktaydı.

Plasebo etkisini görebilmek için hastanın gerçek ilaç kullandığına inanması istendiğinden "***kör***" çalışmalar dizayn edildi. Hatta bu plasebo etkisi sadece hastada aranmakla yetinilmeyip doktorlarda da plasebo etkisini görmek üzere "***çift kör***" çalışmalara ihtiyaç duyulmaktaydı. Yani ne hastanın ne de doktorun hangi hastaya gerçek ilaç, hangisine plasebo verildiğini bilmemesi deneyin sağlığı açısından gerekli bulunuyordu. Böylece tüm "*psikolojik*" etkilerden arınmış "*pür*" bir çalışma olmalıydı ki "*güvenilir*" olsun.[7]

Yalnız bu arada "*plasebo etkisi*"ni kimse tam olarak açıklayabilmiş değil. Bu etkiyi sağlayan şeyin beynin aktivasyonu olduğu yönünde birtakım izahlar verilse de içinde etkin madde olmayan bir nesnenin beyni neden aktive ettiği ya da denenen ilacın da aslında aynı yöntemle etki edip etmediği sorularına tam cevap verilememekte.[8]

Daha doğrusu klinik çalışmalar esnasında istatistiksel olarak %70-75 etkili bulunan bir ilaç adayına karşılık plasebo kulananların %25-30'unda benzer etkinin görülmüş olması halinde aslında etkinin %40-50'lere düşmüş olduğu ve ilacın yarıdan fazla insanda gerçekten etki etmediği aşikardır.

İlaç verilen kimselerde alınan cevabın kişiden kişiye farklılık göstermesi ve önemli bir bölümünde etkisiz kalması üzerine farmakologlar, bir ilacın etkililiğini ifade etmek için "***toplumun %50'sinde etki gösterdiği doz***" kavramını kullanmaya başladılar.[9]

İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Bir ilacın etki mekanizmasında "***farmakokinetik***" ve "***farmakodinamik***" süreçler söz konusudur. Bu süreçler ilacın tedavi etmesi ya da edememesi ile yan etkileri olarak karşımıza çıkar. İlacın farmakokinetiği emilim, dağılım, metabolize olma veya atılım süreçleri ifade ederken, farmakodinamiği ise ilacın hedefe ulaşması, hedefte etki mekanizması ve ilaca verilen cevap şeklinde özetlenebilir.[9]

İlaçların olmazsa olmaz üç özelliği bulunmalıdır: Güvenlilik, etkililik ve kalite. Güvenlilik preklinik çalışmalarla, etkililik klinik çalışmalarla, kalite ise endüstriyel üretim süreçleriyle ilgili kavramlardır.

Bir ilacın etkililiğini belirleyen ana faktör plazmada tedavi edici düzeye ulaşmasıdır. Bunu etkileyen unsurlar ilaca bağlı faktörler olabildiği gibi kişiye bağlı etkenler de olabilir. İlaca bağlı faktörler ilacın dozunun eksikliği, uygun olmayan doz aralığı, düşük biyoyaralanımı, hızlı metabolize olması ya da hızlı atılması olabilmektedir ki bunlardan herhangi birinin ya da birkaçının varlığında ilaç plazmada etkili olabileceği düzeye ulaşamayacak ve istenilen etkiyi sağlayamayacaktır. Tersi de söz konusu olabilir. Bu faktörleri elimine edip etkililiği sağlamaya çalışmak amacıyla yüksek doz veya kısa doz aralığı kullanmaya kalktığımızda yan etkiler ortaya çıkacaktır. Metabolizma hızının yavaşlığı ya da atılımının gecikmesi de yan etkilerin artmasına sebep olabilecektir.

Bazı çalışmalarda tüm hastaların ortalama %30'unun ilaç tedavisinden başarılı sonuç aldığı, %30'unun etki görmediği, %10'unun advers etki gösterdiği ve %30'unun ise ilaca uyumsuz olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl, reçete edilen ilaçların neden olduğu advers etkiler yüzünden 106.000 kişinin öldüğü, 2,2 milyon kişinin ise zarar gördüğü bildirilmektedir. ABD'de hasta-

neye yatırılan hastalarda, advers ilaç etkisi (ADR) oranı % 6,7; ölümcül ADR oranı % 0,32 olarak bulunmuştur ki bu durum ilaçların advers etkilerini ABD'de ölüm nedenleri içerisinde 4. sıraya yerleştirmektedir.[10]

AYNI İLACIN BAZI İNSANLARDA ETKİ ETMEMESİNİN ALTINDA YATAN GERÇEK SEBEP NEDİR?

İlaçların ortaya çıkaracağı etkilerin kişiden kişiye farklı olmasında önemli etkenler olan "*ilaç-gıda*" ya da "*ilaç-ilaç*" etkileşimleri ile diğer "*çevresel faktörler*"in etkisinin yanında kişinin kendine has özellikleri de sayılmaktadır. Bu kişiye has etkenler mide, barsaklar, karaciğer, böbrek gibi ilacın emilimi, metabolize olması ya da atılmasını yani farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen fizyolojik farklılıklardan olabileceği gibi kişiye özgü "***farmakogenetik***" bir profilinin olmasından da kaynaklanır. Belki de farmakogenetik profillerdeki "*genotipik varyasyonlar*" olarak adlandırılan farklılıklar ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğini, dolayısıyla etkili olup olmamasını belirleyen en önemli unsurdur. İlaçların farklı etki göstermesinin %20-40 kadarından sorumlu olan genetik faktörlerin, yan etkilerin de en az yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir.[9,11]

FARMAKOGENETİK NEDİR?

Farmakogenetik, ilacın kişilerde oluşturduğu farklı etkiyi genetik temelli olarak inceleyen bilim dalıdır. "***Farmakogenetik testler***" bize doğru ilacın ve doğru dozun seçilmesi ile hem tedavide başarıyı getirirken hem de yan etkiler dolayısıyla hastaların zarar görmesinin önüne geçmemizi sağlıyor.

Deneysel veya kanıta dayalı tıbbın bize armağanı olan "***herkese aynı ilaç***" düşüncesinin deneme yanılma yoluyla doz belirleme yöntemi, bazı insanlarda düşük doz ile ilacın etkisiz kalması ve hastalığın ilerlemesi ya da en azından hastalığın uzaması dolayısıyla zarar görmesine sebep olabilirken, daha da kötüsü izafi olarak yüksek doz verilmesi sonucunda hastada ölüme varabilen ciddi yan etkiler görülmesine yol açabilmektedir. Halbuki farmakogenetik testler doğru ilacı ve doğru dozu bulmamızda bize yardımcı olabilecek ve hastalarımızın ilaca bağlı olarak zarar görmesini ya da ölmesini engelleyebilecektir.[9,12]

FARMAKOGENETİK FARKLILIKLAR VE BUNLARIN TESPİTİNİN FAYDALARI

Farmakogenomik araştırmalarının temelinde İnsan Genomu Projesine paralel olarak yürütülen "Tek Nükleotid Polimorfizmleri" (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) belirleme çalışmaları bulunmaktadır. Tüm insanlar %99,9 DNA yapısı olarak birbirinin aynısıdır. %0,1 oranındaki farklılık tüm genetik farklılıklarımızın da sebebidir. Farmakogenetik farklılıkların da tamamı poligenik ve multifaktöriyel özelliklerdir. Yani en az iki major gen, yüzlerce modifiye edici gen ve çevresel etkenler söz konusudur.[12,13]

İlacın veya onun metabolitlerinin plazma konsantrasyon seviyelerindeki farklılıklardan sorumlu tutulan genetik varyasyonlar bir veya daha fazla sayıda gen ile ilişkili olabilir. Herhangi bir enzimi kodlayan genin varyasyonları sonucunda birçok farklı formu sentezlenebilmekte ve bu formlar "***yavaş***", "***orta hızlı***", "***hızlı***" ve "***çok hızlı***" olarak 4 ayrı şekilde etki gösterebilmektedir. Özellikle hızlı ve çok hızlı formlar oluştuğunda alınan ilaçlar hızlıca metabolize olduklarından beklenen düzeyde etki gösteremektedirler. Bu hızlı türde gen varyasyonu tespit edilen hastalara normalden daha yüksek dozda ilaç verilmek suretiyle normal dozda alınabilecek etki düzeyine ancak ulaşılabilir. Yavaş formlarında ise ilaçlar vücutta birikim yaparak toksik etkilere sebep olabilmektedir ki son 20 yılda onlarca ilaç, advers reaksiyonları ve buna bağlı güvenlik kaygıları nedeniyle piyasadan çekilmek zorunda kalınmasının sebebi genellikle bu tür varyasyonlardır.[10,12]

Genetik varyasyonlara en güzel örnek olarak vücuda alınan bir maddenin biyotransformasyon sürecinde karşılaştığı enzimlerin başında gelen ***Sitokrom P450*** (CYP450) enzim ailesini verebiliriz. Bu ailenin en önemli enzimlerinden biri kardiyovasküler ve özellikle psikiyatrik birçok ilacın karaciğerde metabolize olmalarında görevli olan CYP2D6 enzimidir.

Antidepresanlar (Paroksetin, Fluoksetin, Sitalopram, Sertralin, Venlafaksin, Amitriptilin, İmipramin, Nortriptiline vb.), Antipsikotikler (Klorpromazine, Haloperidol, Thioridazine, Risperidone, Olanzapin vb.), β-Blokerler (Metoprolol, Propranolol,, Anti-aritmikler (Enkainid, Perfeksilen, Propafenon vb.) ve diğer bazı narkotikler (Codeine, Hydrocodone, Dihydrocodeine, Bupropion, Tramadol vb.) CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaç etken maddelerdir.[10]

Görüldüğü gibi pek çok ilacın metabolize edilmesinden sorumlu olan bu CYP2D6 enziminin polimorfizmleri oldukça fazla şekilde olmakta ve bu yüzden ilaçlarla ilgili çok farklı klinik etkilerle karşı karşıya kalınabilmektedir.

Yine CYP2D6 enziminin çok sayıda polimorfizmleri sonucunda farklı klinik etkiler görülebilmektedir. Örneğin *1, *2 ve*39 allelerinde normal enzim aktivitesi görülürken, *3, *15 ve *44 allerinde hiç aktivite görülmemektedir.

*9 ve *41 allelerinde emzim aktivitesinde azalma kaydedilirken, *XN dplikasyonunda ise aktivite artışı karşımıza çıkmaktadır.[11]

Bazı çalışmalarda bu varyasyonlar sebebiyle yavaş ve çok hızlı metabolize edici etki gösteren farklı hasta grupları için seçilmesi gereken dozlar arasında yaklaşık 15 kata kadar farklılık olabileceği gösterilmiştir.[10] İşin ilginç yanı ise bu polimorfizmler etnik gruplara göre de farklılık gösterebilmektedir. Doğu toplumlarında ultra hızlı formlar daha yaygın iken batı toplumlarında daha çok yavaş formlar görülmektedir.[14]

Warfarin'in plazma seviye değişikliğine sebep olan CYP2C9 genindeki varyasyonu ile Fenilefrin'in damarlarda yaptığı etkilerde oluşan farklılıkların sebebi olan NOS3 genindeki varyasyonlar da örnek olarak verilebilir.[15] Yine laktik asidoza sebep olması dolayısıyla piyasadan çekilen Fenformin etkin maddeli ilaçların toksik etki göstermesinin sebebinin CYP2C6 enziminin yavaş metabolize eden formunu oluşturan genetik varyasyon olduğu ancak anlaşılabilmiştir. Akut Lenfoblastik Lösemi-(ALL) tedavisinde kullanılan tiopürin etkin maddesini metabolize eden tiopürin metil transferaz enziminin polimorfik şeklinin çok yavaş çalışması dolayısıyla ilacın toksik dozda birikmesine ve ölümlere neden olabilmektedir.[11,13]

Farmakogenetik analizler ile polimorfizmlerin tanımlanması sayesinde yavaş metabolize olan varyasyonlar bulunduğunda normalden daha düşük dozlarda tedavi planlanmak suretiyle ilaçların toksik etkileri engellenebilmekte ve ilaçlara bağlı ölümlerin önüne geçilebilmektedir. Yine hızlı ve çok hızlı metabolize olan varyasyonlarda ise yüksek doz verilerek ilaçlarda beklenen etki sağlanabilmektedir.[10-15]

EPİGENETİK YA DA MİZACA UYGUN İLAÇTAN KİŞİYE ÖZGÜ İLACA

Henüz deneysel aşamada olan farmakogenetik testlerin yaygınlaşması sonucunda "***herkese aynı ilaç***" anlayışı yerini "***kişiye özgü ilaç***" kavramına bırakacaktır.[12]

"*Mizaca* (kişiye) *uygun*" ilaçtan "herkese aynı" ilaca ve oradan da "*kişiye özgü*" ilaca evrilen bir süreçten geçiliyor olması karikatürize edilmiş bir ilaç serüvenini hatırlatıyor:

M. Ö. 2000..... Al bu otu ye!

M. S. 1000..... Bu ot kötü, gel bu duayı oku!

M. S. 1250..... O dua batıl inanç, al bu iksiri iç!

M. S. 1700..... O iksirin ne faydası var, al bu hapı yut!

M. S. 1950..... O hap etkisiz, al bu antibiyotiği iç!

M. S. 2000..... O antibiyotik kimyasal, al bu otu ye!

Sanırım başladığımız noktaya sadece "biyoteknolojik otlara(!)" dönerek geldik. Bu terimi kullanmaktaki amacımız genetikle ilgili bir başka kavram ona "***epigenetik***" ile ilişki kurabilmek içindi.

Epigenetik; DNA'nın yapısında herhangi bir değişim olmaksızın (yani genotip değişmeden) sadece açık kapalı halleri modifiye edilerek genetik özelliklerin değişmesidir. Üstelik bu değişiklikler kalıtımsal olarak sonraki nesillere aktarılabiliyor. Özellikle kanser ile oldukça fazla ilişkisi olduğu bilinen epigenetik faktörlerin başında da yeme-içme alışkanlıklarımız gelmektedir. Yani bir anlamda yediğimiz-içtiğimiz şeyler kendi genetiğimizi değiştiriyor.[16-18]

Zaten eski hekimler "***Ne yiyorsanız 'o'sunuz***." demiyorlar mıydı? O halde eskiden "***mizaç***" denilen şey bugün "***epigenetik***" dediğimiz kavramla aynı anlama geliyor olabilir mi?

KAYNAKLAR

1. Baytop T. "Eczacılık maddesi". TDV İslam Ansiklopedisi, İSAM; 1994;10:386-8.
2. 1262 sayılı "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu", Kabul Tarihi: 14.5.1928, 26.05.1928 tarihli ve 898 sayılı Resmi Gazete, Güncel halinin linki: https://www. mevzuat. gov.tr/ mevzuat?MevzuatNo= 1262&MevzuatTur=1& MevzuatTertip=3
3. "Farmasötik Müstehzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik", 27.05.1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmi Gazete, Güncel halinin linki: https:// www.mevzuat.gov.tr/ mevzuat? MevzuatNo=4916&MevzuatTur=7&Mevzuat-Tertip=5
4. "Tıbbi Farmaköstik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği", 2.3.1995 tarihli ve 22218 sayılı Resmi Gazete (Yürürlükten kaldırılmıştır)
5. "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği", 19.01.2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmi Gazete, Güncel halinin linki: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=7281&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5
6. Sezer G. Klinik İlaç Araştırma Fazları. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics. 2016;4 (2):15-9.
7. Çaparlar CÖ, Dönmez A. Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır? Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi. 2016;44(4): 212-8.
8. Ertaş M, Tuğlular I. Plasebo-Nosebo. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 1991;1(3):11-5.
9. Perçin, EF. Farmakogenetik. MİSED Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi. 2007;16-25.
10. Mercan S. Adli Farmakogenetikte CYP2D6 Polimorfizminin Önemi. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Doktora Tezi (Danışman: M. Açıkkol). 2012. http:// nek.istanbul.edu.tr:4444/ ekos/ TEZ/49127.pdf
11. Fejzullahu A. Genetik Faktörlerin (CYP2D6) İlaç Metabolizmasi Üzerindeki Etkisi. Aydın Sağlık Dergisi. 2018;4(1):9-20.

12. Arıcıoğlu F, Çetin M. Psikiyatride Bireye Özgü Tedavi: Belki Biraz Eski Veya Biraz Yeni, Ama Geleceğin Tedavisi. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2010;20(4):269-73.
13. Çırakoğlu B. 2023'te İlaç ve Tedavi. TÜBİTAK Vizyon 2023-Sağlık ve İlaç Paneli (Ek 10). 2002. https:// www.tubitak. gov.tr/ tubitak_content_files/vizyon2023/si/EK-10.pdf
14. Aynacıoglu A, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T,i et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1999;66(2):185-92.
15. Al M, Kılıç M, Şahin AS., Soner BC. Farmakogenetik Yönden Bireyler Arası Farmakokinetik Varyasyonlar (Farmakogenetiğin farmakokinetik etkileri). Selcuk Med J. 2017;33(4):82-90.
16. Öztürk G. Hikmet ve Araştırma/Epigenetik. (Konferas) SAYADER Sağlık ve Yaşam Derneği Buluşmaları. 9 Aralık 2018. https://sayader. global/2018/12/saglik-ve-yasam-bulusmalari-2-2/
17. Yaykaşlı KO, Hatipoğlu ÖF, Kaya E, Yaykaşli E. Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser. Düzce Tıp Dergisi. 2012;14(3):58-68.
18. İzmirli M. Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. Van Tıp Dergisi. 2013;20(1):48-51.