

FARMAKOGENOMİKS

UYGULAMALARI:

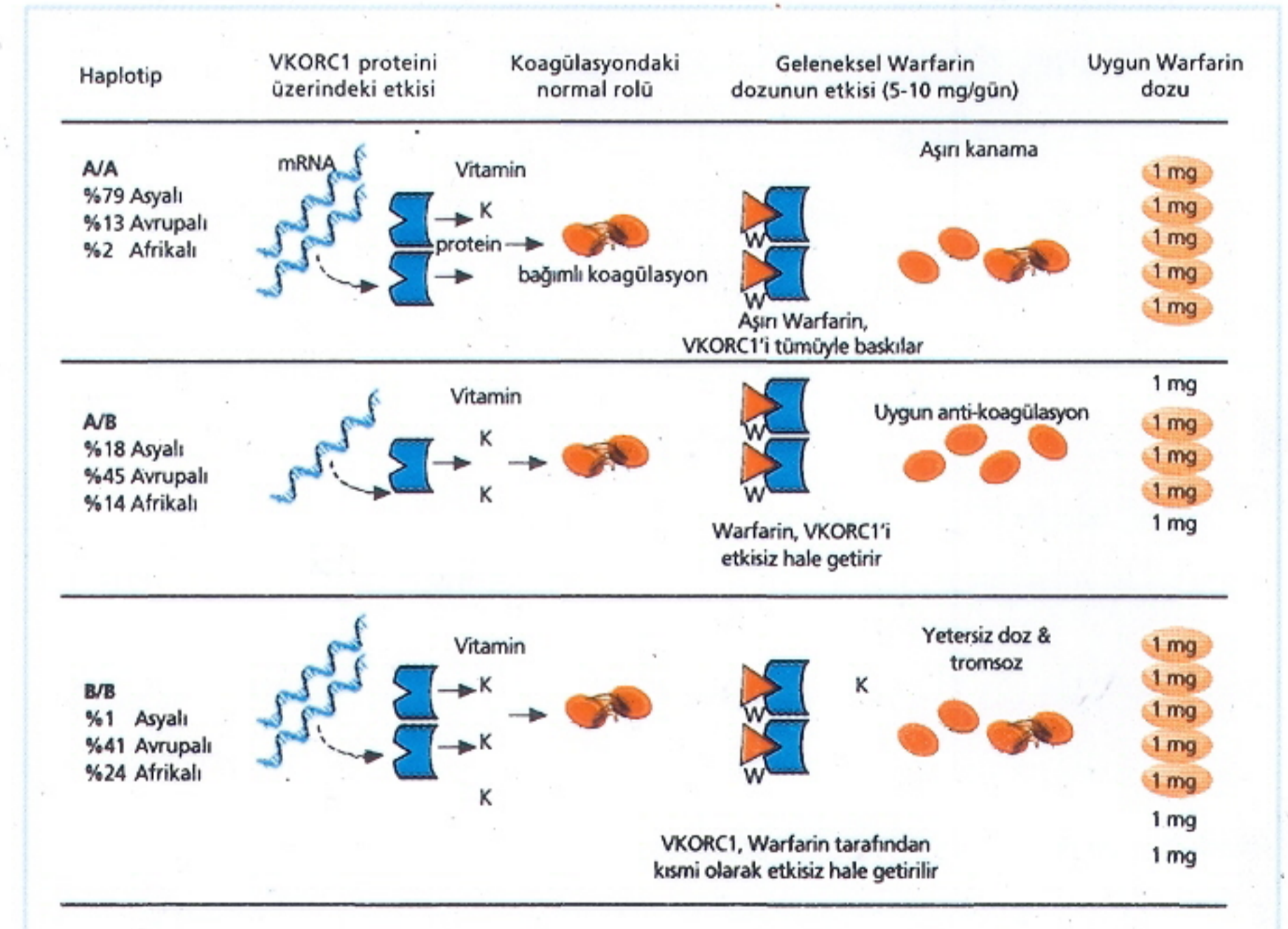
Warfarine (Kumadin) Duyarlılık

Son yıllarda hızla gelişen farmakogenomiks, genetik farklılıklar nedeni ile bireylerin ilaçlara yanıtının nasıl etkilendiğini araştıran, tıbbın yeni uygulama alanlarından birisidir. Hastaların genotipine bağlı olarak en az oranda yan etki ile etkin ilaç kullanımı sağlamak farmakogenomiksin temel amacıdır. Farmakogenomiks uygulamaları tıp pratiğini doğrudan etkileyerek kişiye özel tıp alanının gelişmesine büyük katkıda bulunacaktır. Kişiyeye özel tıbbın temel amacı; doğru ilacın, doğru hastaya, doğru zamanda ve doğru dozda verilmesidir. Laboratuvarımızın bu ilk farmakogenomiks testi; bir çok farklı alanda klinik uygulaması olan, doza bağımlı olarak farklı yanıtların elde edilebildiği, doz ve yanıt sürecinin önceden tahmin edilebilmesini sağlayıcı olan warfarin dozunun belirlenmesine yöneliktir.

Warfarin, ya da klinikte daha çok bilinen adı ile Kumadin, yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Warfarin'in primer etki mekanizması, Vitamin K dönüşümünü ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un aktivasyonunu sağlayan kompleksi baskılama ile oluşmakta, böylece antikoagülan etkisini aktive pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu azaltarak gerçekleştirmektedir. Hastaların Warfarin'e yanıtının; yaş, cinsiyet, vücut kitlesi, yeme alışkanlıkları, birlikte kullanılan diğer ilaçlar ve kalıtsal nedenlere bağlı olarak değiştiği çok uzun zamandan beri bilinmektedir.

Yurtdışında yapılan araştırmalarda elde edilen verilere göre, Warfarin ile tedavi edilen hastaların %15'i beklenen cevabın aksine kanama bulguları göstermekte, hatta Warfarin tedavisindeki hastalarda %1 oranında ilaca bağlı kanamalar nedeni ile ölüm meydana gelmektedir. Yüksek dozda kullanıldığında kanamalara, yetersiz ya da düşük dozda kullanıldığında ise tromboza neden olabildiği için Warfarin dozunun çok iyi belirlenmesi ve hasta takibinin çok iyi yapılması gerekliliği vardır.

Klinikte Warfarin dozunun ayarlanmasında genellikle Protrombin Zamanı (PT) ve bu değerden hesaplanarak elde edilen ve kısaca INR olarak adlandırılan "International Normalized Ratio" değeri kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ışığında ise, Warfarin'e verilen cevapta pek çok faktörün rol oynadığı görülmüş ve özellikle de Warfarin metabolizmasında etkisi olan kalıtsal değişiklikler ile Warfarin dozu arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya konmuştur. ABD'de ilaç kullanımı kontrollerini yapan Federal Drug Association (FDA), 2005 yılından itibaren Warfarin kullanacak hastalarda CYP2C9 (sitokrom P450 izozim 2C9) ve VKORC1 (Vitamin K epoksit redüktaz kompleksi-alt ünite 1) genetik varyasyonlarına bakılması gerekliliğine karar vermiştir.



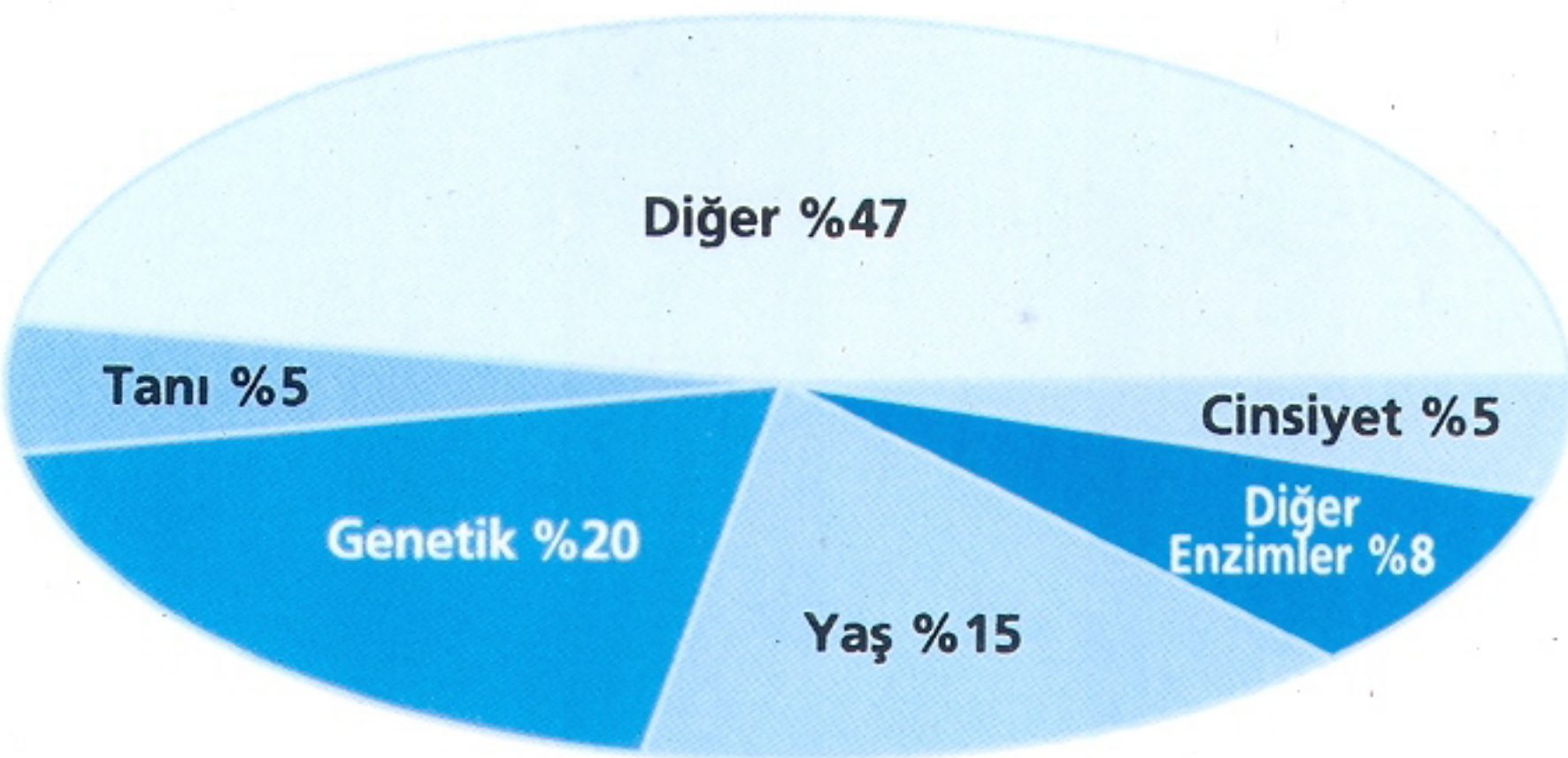
Şekil 1: "Hillman MA, 2004"ten modifiye edilerek alıntılanmıştır.

CYP2C9, Warfarin'in (S-Warfarin) metabolize edilmesinde ve takip eden inaktivasyonunda rol oynar. Bu genin sık görülen iki varyantı CYP2C9*2 ve CYP2C9*3'tür. Bu varyantlar işlevi azalmış bir protein üretimine yol açarlar. VKORC1 ise, Warfarin'in

koagülasyonu sağlamak için hedef aldığı ve baskıladığı proteindir. VKORC1'de bulunan genetik farklılıklar hem Warfarin'e duyarlılık hem de direnç ile ilgilidir. Promoter variantlarının VKORC1 geninin ekspresyonunu azaltması ya da arttırmasına bağlı olarak, protein miktarında da azalma ve artmalar meydana gelir, ve bunun sonucunda Warfarin'e duyarlılık ya da direnç gözlenebilir. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 ile VKORC1 genetik varyasyonları söz konusu olduğunda, vakaların %40-63'ünde terapötik Warfarin dozunda değişiklik yapma zorunluluğunun ortaya çıktığı bildirilmektedir.

CYP2C9 varyantları olan hastalar, Warfarin'i standart doz olan 5mg/gün olarak kullandıklarında, aşırı bir antikoagülan yanıtı oluşturarak ciddi hatta yaşamı tehdit edici kanamalarla doktora başvurabilirler. Bu tür hastalarda daha düşük dozda ilaç kullanılmalıdır. CYP2C9'un işlevini tam olarak yerine getiremediği hastalarda da ilaç yarılama ömrünün daha uzun olmasına bağlı olarak INR değerinin sabit tutulması daha uzun sürede gerçekleşir, buna bağlı olarak doz ayarlanması yine dikkatle yapılmalıdır.

VKORC1 geni ekspresyonunun ve dolayısıyla sentezlenen protein miktarının azalmasına yol açan genetik yapıya sahip hastalara, standart dozda kullanılan Warfarin çok fazla gelmekte ve beklenen etkinin tersine kanamaya yol açmaktadır. Bu tip duyarlılık gösteren hastalarda daha az miktarda ilaç kullanmak gerekirken, VKORC1 geni ekspresyonunun ve dolayısıyla sentezlenen protein miktarının artmasına yol açan genetik yapıya sahip hastalara ise, olumlu bir cevap alabilmek için normal dozun üzerinde ilaç vermek gerekmektedir; aksi halde tromboz riski bulunmaktadır.



Şekil 2: "Ross CJD, 2005"ten modifiye edilerek alıntılanmıştır.

Yöntem

Warfarin duyarlılık ve dirençle ilgili panelde aşağıdaki mutasyonlar Real Time PCR Sistemi ile çalışılmaktadır:

CYP2C9*2

CYP2C9*3

VKORC1 G1639A

VKORC1 C1173T

VKORC1 G6853C

Bu panelde sadece iki en sık görülen sitokrom p450 varyantı ile beyaz ırk ve Asyalılarda görülen üç ayrı VKORC1 varyantı çalışılacaktır. Bu kombinasyonun özellikle beyaz ırkta %90'dan daha yüksek oranda Warfarine duyarlılık ya da direnç ile ilgili bilgi sağlayıcı olduğu bildirilmektedir.

Örnek Özellikler

EDTA'lı Tam Kan (BD Vacutainer)

Mor kapaklı tüp En az 3 ml

Transport

Örnekler 2 - 8°C de taşınmalıdır.

Stabilite

Ortam ısısında 24 saat, buzdolabında 3 gün, dondurulmuş örnekler kabul edilmez.