

Farmakogenetik ve Kalsinörin İnhibitörleri

Pharmacogenetics and Calcineurine Inhibitors: Review

Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ,^a
Tülay KILIÇASLAN AYNA,^a
Dr. Yaşar ÇALIŞKAN,^b
Dr. İter GÜNEY,^c
Dr. Mehmet GÜRTEKİN^a

^aTıbbi Biyoloji AD,
^bNefroloji BD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
^cTıbbi Genetik AD,
Marmara Üniversitesi
Marmara Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 26.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/ TURKEY
hayriyesenturk@gmail.com

ÖZET Böbrek nakli yapılan hastalarda, greft reddinin engellenmesi için immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır. İmmünsüpresif tedavide kullanılan ilaçlardan kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin) temel tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri kritik doz ilaç özelliğine sahip olduğundan, kan düzeylerinin izlenmesi, bu ilaçların optimum dozunun seçiminde ve ayarlanmasında önemlidir. Düzeylerinin düşük olması yetersiz immünsüpresyona ve rejeksiyon riskinin artmasına, yüksek düzeyler ise nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilere neden olmaktadır. İlaçların etkinliğindeki artış ve yan etki sıklığında azalma, ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi ile sağlanabilmektedir. İlaç tedavisinin bireyselleştirilmesinde farmakodinamik ve farmakokinetik faktörlerin yanı sıra farmakogenetik faktörler de rol almaktadır. Genetik faktörler ilaç metabolizmasını değiştirerek ya da enzimlerin veya reseptörlerin, substrat ve ligantlarına bağlanma afinitelerini değiştirerek ilaç yanıtını etkileyebilirler. İlaç yanıtını değiştirebilen önemli polimorfik yapılar, sitokrom P450 (CYP) enzimleri, ilaç hedef molekülleri (serotoninerjik, dopaminerjik reseptörler) ve ilaç transportörleri (p-glikoprotein)'dir. Nakil sonrası kullanılan kalsinörin inhibitörleri karaciğerde P450 enzim sistemi tarafından (CYP3A4, CYP3A5) metabolize edilmektedir. Siklosporin ve takrolimusun MDR-1 geni ile kodlanan p-glikoprotein için bir substrat olduğu bilinmektedir. Bu enzimlerin çoğunluğu karaciğerde bulunmaktadır. Bireyler arasındaki genetik yapının değişikliğine bağlı olarak ilaçların eliminasyonu ve metabolizasyonu farklı olabilir. Genetik polimorfizm gösteren enzimlerin tedavi sürecinde bilinmesi tedavinin uygunluğunu sağlama açısından önemli olabilmektedir. Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinde farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörler rol oynamaktadır. Terapötik penceresi dar olan immünsüpresiflerin yan etkilerini önlemek için yavaş metabolize olan bireylerde düşük dozlarda kullanılması gerekliliği farmakogenetik çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Kalsinörin inhibitörlerinin metabolize olmasında önemli rol oynayan p 450 enzimlerini kodlayan genlerin ve MDR-1 polimorfizminin belirlenmesinin bu immünsüpresiflerin optimum kan düzeylerine ulaşmasına, rejeksiyon ve nefrotoksisite riskinin azaltılmasına yardımcı olacağı öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu; farmakogenetik; takrolimus; siklosporin; sitokrom p-450 enzim sistemi

ABSTRACT In renal transplant patients, immunosuppressive treatment was administered in order to prevent graft rejection. Calcineurin inhibitors (tacrolimus and cyclosporine), among drugs used in immunosuppressive treatment, have an important role in principal treatment. Because calcineurin inhibitors have characteristics of critical dose drug, blood monitoring is important in determining and regulating the optimum dose of these drugs. Keeping blood levels low causes inadequate immunosuppression and increased risk of rejection, however high blood levels cause side effects like nephrotoxicity and neurotoxicity. Increment of drug efficacy and decrement in side effect frequency can be achieved by individualized drug treatment. Together with pharmacodynamic and pharmacokinetic factors pharmacogenetic factors have also a role in individualizing drug treatment. Genetic factors may affect drug response by changing the metabolism of drug or conjugation affinity of enzyme or receptors to substrates and ligands. Main polymorphic structures that can change the drug response are cytochrome P450 (CYP) enzymes, drug target molecules (serotoninerjik, dopaminerjik reseptörler) and drug transporters (p-glycoprotein). Calcineurin inhibitors as a post-transplant treatment are metabolized by cytochrome P-450 enzyme system (CYP3A4, CYP3A5) in the liver. Cyclosporine and tacrolimus are known to be substrates for p-glycoprotein that is encoded by MDR-1 gene. Most of these enzymes are found in the liver. Drug elimination and metabolism can be various due to the alterations in genetic structure among individuals. Being aware of the enzymes showing genetic polymorphism during the treatment period can be important in providing the accuracy of treatment. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic factors play role in individualized drug treatment. Pharmacogenetic studies suggested that in order to prevent the side effects of immunosuppressive agents which have narrow therapeutic window, low doses have to be administered to individuals with slow metabolism. We predict that the determination of genes encoding cytochrome P-450 enzyme which plays an important role in the metabolism of calcineurin inhibitors, and MDR-1 polymorphism, will help to achieve the optimum blood levels and decrease the risk for rejection and nephrotoxicity.

Key Words: Kidney transplantation; pharmacogenetics; tacrolimus; cyclosporine; cytochrome P-450 enzyme system

ması yetersiz immünsüpresif etkiye, dolayısı ile rejeksiyon riskinin artmasına sebep olurken, yüksek düzeyler ise nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilerin artmasına neden olmaktadır. İlaç etkinliğinde artış ve yan etki sıklığında azalma ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi ile sağlanabilmektedir.^{8,9}

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ VE P450 ENZİM SİSTEMİ

İlaç tedavisinin bireyselleştirilmesinde farmakodinamik ve farmakokinetik faktörlerin yanında farmakogenetik faktörlerde rol oynamaktadır.⁸ Genetik faktörler ilaç metabolizmasını değiştirerek ya da enzimlerin veya reseptörlerin, substrat ve ligantlarına bağlanma afinitelerini değiştirerek ilaç yanıtını etkileyebilirler. İlaç yanıtını değiştirebilen önemli polimorfik yapılar: ilaç metabolize edici enzimler [sitokrom P450 (CYP) enzimleri, ADE], ilaç hedef molekülleri (serotoninerjik, dopaminerjik reseptörler) ve ilaç transportörleri (p-glikoprotein)'dir. İlaçlar memelilerde iki ardışık yolla metabolize edilir. Bu yollarda çevresel faktörlerden de etkilenebilen polimorfik yapıda birçok enzim görev alır. İlaç metabolize edici enzimler iki farklı gruba ayrılır ve katalizledikleri reaksiyona göre özellikleri değişir. İlaç metabolize edici enzimler 2 grupta toplanmaktadır.

1- Faz I enzimleri: sitokrom p450, alkol dehidrogenaz (ADH), dihidroprimidin dehidrogenaz (DPD).

2- Faz II enzimleri: N-asetiltransferaz (NAT), UDP-glukuroniziltransferaz (UGT), glutatyon-S-transferaz (GST) (Şekil 1).¹⁰

Faz I enzimler, ilacın primer yapısının direkt modifikasyonunu katalizler. Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Faz II enzimler, glukuronik asit, sülfat, glutatyon, ve amino asitler gibi polar ligandlarla kovalent bağlanmayı (konjugasyon) katalizler.¹¹ Faz I metabolizması büyük ölçüde sitokrom P450 enzimleri ile gerçekleşir. Sitokrom p450 enzimlerinin, ekzojen bileşenlerin metabolizmasındaki rollerinin önemli olduğu bilinmektedir. Kullanılan ilaçların neredeyse yarısının karaciğerde sitokrom p450 enzimleri ile metabolize edilerek

vücuttan uzaklaştırıldıkları tahmin edilmektedir. İnsanlarda sitokrom p450 enzimlerine bağlı ilaç metabolizmasının yaklaşık %40'ı polimorfik yollarla kontrol edilir (Şekil 2).^{12,13}

İlaç metabolizmasının temel basamaklarının gerçekleştiği başlıca organ karaciğerdir.¹⁴ Enzimler, karaciğer dışında: bağırsaklar, böbrekler, akciğerler ve beyinde, büyük ölçüde hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yer alırlar. Sitokrom p450 monooksijenaz enzim sistemleri, matür eritrosit ve iskelet kası hücreleri dışında tüm memeli hücre tiplerinde ve prokaryotlarda bulunan hem-protein ailesidir. Sitokrom p450 enzim sisteminin aracılığı olan biyokimyasal olaylar ile safra ve idrardan atılmalarını mümkün kılan hidrofilik yapıyı kazanırlar.¹⁴ Sitokrom p450'lerin katalizlediği genel reaksiyon bir mono-oksijenizasyon olup, $NADPH + H^+ + O_2 + SH - NADP + H_2O + S-OH$ şeklinde yazılır. Burada S substrat (steroid, yağ asidi, ilaç ve diğer kimyasallar gibi) grubunu temsil etmektedir. Oksidasyon bileşiklerin aktivasyonuna ya da inhibisyonuna yol açabilir. Enzim afiniteleri de bireyler ve dokular arası farklılıklar gösterir.¹⁵⁻¹⁷ Sitokrom p450 enzimleri, 400-530 amino asitten yapılmış proteinlerdir. 450 nm frekansındaki ışığı absorbe etme özelliklerinden dolayı sitokrom p450 olarak adlandırılmıştır. Baz dizilimi benzerliklerine göre, p450 sistemi 55 farklı aile içinde sınıflandırılır. İnsanda yaklaşık 40 çeşit p450 enzim bulunmaktadır. Enzimler amino asit sıralamasındaki benzerliklere göre gruplandırılırlar. Bu sınıflandırmada enzimler hem yapı hem de fonksiyonel olarak birbirlerine yakın enzimlerdir. CYP enzimleri ilk numaradan itibaren ailelere ayrılmıştır. Bir ailedeki bütün enzimler amino asit dizilimi yönünden en az %40 benzerlik gösterirler. Enzimler alfabe harfleri ile alt grup ailelere ayrılmaktadır. Aynı alt aile grubunda ise amino asit dizilim homolojisi en az %55 olmaktadır. En son numara ise enzimi kodlayan genin numarasıdır. Sınıflandırma;

1- p450 1 (CYP 1): (CYP1A1 ve CYP1A2)

2- p450 2 (CYP 2): (CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E1)

3- p450 3 (CYP 3): (CYP3A4, CYP3A5 ve CYP3A7) şeklinde olmaktadır.

Böbrek naklinden sonra kullanılan takrolimus ve siklosporin karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir.⁹ Takrolimus ve siklosporinin metabolizasyonunda CYP3A4, CYP3A5 enzimleri ve çoklu ilaç rezistansı geni (MDR-1) tarafından kodlanan membran transport proteini P-glikoprotein (P-gp) rol oynamaktadır. P-glikoprotein bağırsak epiteli, beyin kapilleri, safra kanalikülleri ve proksimal tübül epitel membranında bulunan bir efluks (dışarı atım) proteindir. MDR-1, p-gp'i kodlar. MDR-1 geninde fazla sayıda tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur. P-gp 170 kDa büyüklüğünde olup enerji (ATP) bağımlı ABC taşıyıcısı aile içindedir. P-gp'nin substratları arasında kalsinörin inhibitörleri de sayılmaktadır.¹⁸⁻²⁰ Yedinci kromozomda lokalize olan CYP3A geni 231 kb uzunluğundadır. Dört farklı aktif üyesi bulunmaktadır. Bunlar; CYP3A4, CYP3A5, CYP3A43 ve CYP3A7'dir. CYP3A7 predominant olarak fetal hayatta ekspres olmakta ve doğumdan kısa bir süre sonra ekspresyonu kaybolmaktadır. CYP3A iki tane psödogene sahiptir (CYP3AP1 ve CYP3AP2).²¹ Onuncu kromozomda lokalize olan CYP2C geni 27 bp uzunluğundadır. CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 formları bulunmaktadır.^{21,22} Böbrek nakilli hastalarda sıkça kullanılan lansoprazol'ün takrolimus ile etkileşimi sonucunda takrolimus düzeylerinin değişkenlik gösterebileceği ve bu durumun CYP2C19 polimorfizmi ile ilişkisi- nin olabileceği belirtilmiştir.²³

Sitokrom p450 sisteminin tıpta çok önemli etkileri vardır: Bunlar; a) terapötik maddeleri inaktive veya aktive etme, b) kimyasal maddeleri oldukça yüksek derecede reaktif moleküllere dönüştürme ve istenmeyen hücre hasarı, hücre ölü- mü veya mutasyon gibi olaylara neden olma, c) steroid hormon sentezindeki bazı adımlara katıl- ma ve d) yağ asidi ve bunların türevlerinin meta- bolizması gibi olaylardır. Her dokuda sitokrom p450 enzimlerinin dağılımını ve gen ifadelerini oluşturan düzenekler kendine özgü olup genetik olarak belirlenirler. Sitokrom p450 gen ifadeleri- ni, yağ asitleri ve steroidler gibi endojen maddeler de etkileyebilmektedir. Ayrıca açlık ve diyabet gi- bi patofizyolojik durumlar da yine gen ifadelerini

değiştirebilmektedir. Bu şekilde ilaç metaboliz- maları etkilenebilmekte ve ilaç etkileşimleri arta- bilmektedir. Genel olarak ilaç biyotransforma- yonunu etkileyen en önemli etkenler; genetik po- limorfizm, etkileşmeler, eşlik eden hastalıklar ve yaş olmaktadır. Sitokrom p450 enzimlerinin he- patik ekspresyonunda belirgin farklılıklar vardır. Genetik polimorfizm olarak adlandırılan bu olay toksisitenin neden bir hastada gözlenirken diğе- rinde gözlenmediğini kısmen açıklamaktadır. Kal- sinörin inhibitörlerin terapötik etki yaratacağı doz ile toksisite oluşturabileceği doz arasında ince bir çizgi vardır.^{17,24,25}

Kombine ilaç tedavilerinde ilaç etkileşmeleri- nin bir kısmını metabolik yolda paylaşılan sitok- rom p450 izoenzimlerinin regülasyonundaki etki- lerle açıklamak mümkündür.¹¹ Bu sistem indüksi- yon veya inhibisyon gibi sayısız mekanizmalarla değişime uğrayabilir ve bireyler arasında oldukça farklı formları ortaya çıkabilir. Burada da en önem- li fraksiyon: mikrozomal enzimlerdir.¹⁴ Mikrozom- al bir enzimin substratı olan bir madde tarafından sentezinin arttırılması (ya da yıkımının yavaşlatıl- masına) mikrozomal enzim indüksiyonu, enzimin inhibe edilmesi ise mikrozomal enzim inhibisyonu olarak adlandırılır. Enzim indüksiyonunun pratik önemi; artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu en- zimler tarafından inaktive edilen ilaçların vücutta yıkımının artması ve etkinliğinin azalmasıdır. En- zim inhibisyonunda ise, birçok ilacın inaktivasyo- nu önlenerek onların farmakolojik etkileri güçlenir ve plazmadaki ilaç düzeyleri toksik düzeye yükse- lebilir (Tablo 1).¹⁴

İndükleyen ve inhibe eden ilacın eş zamanlı kullanılması, dozu, hastanın yaşı, genetik özellikler ve karaciğer hastalığı ilaçların kan düzeylerini etki- lemektedir. Enzim indüksiyonunun pratik önemi; artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu enzimler ta- rafından inaktive edilen ilaçların vücutta yıkımı- nın artması ve etkinliğinin azalmasıdır. Enzim inhibisyonunda ise, birçok ilacın inaktivasyonu ön- lenerek onların farmakolojik etkileri güçlenir ve plazmadaki ilaç düzeyleri toksik düzeye yükse- lebilir. Bu ilaçlar intestinal emilimi kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahiptirler.

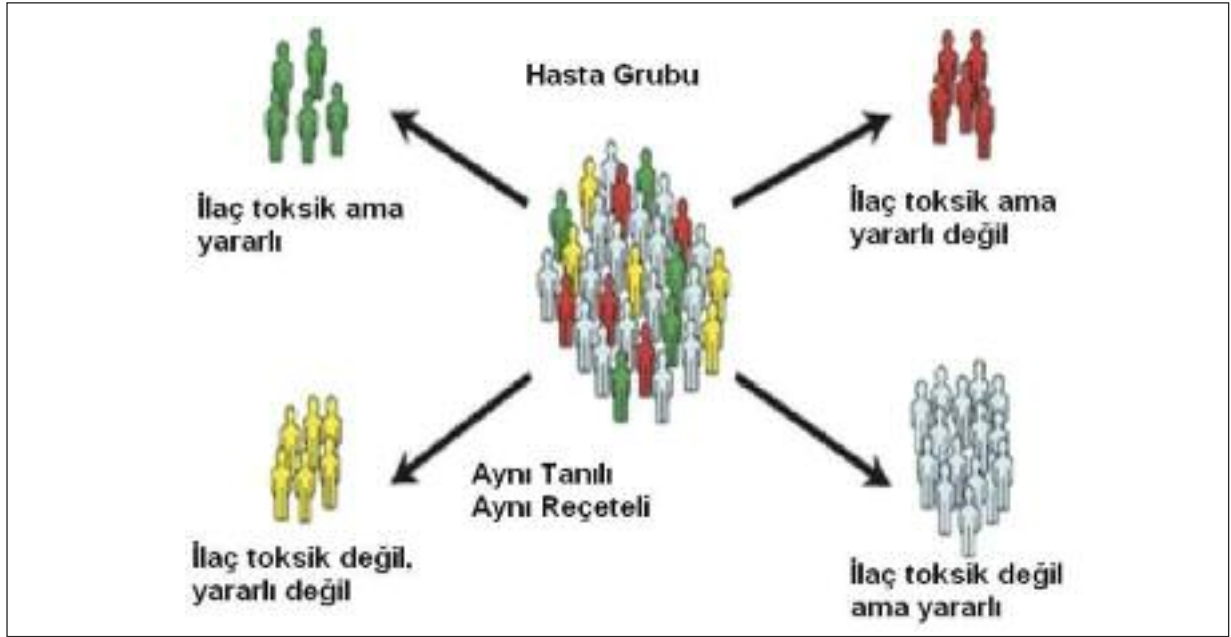
TABLO 1: Sitokrom P450 (CYP) enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlar.¹⁴

Enzim	İndükleyiciler	İnhibe Ediciler
CYP1A2	Sigara dumanı, kömürde kızarmış et, fenitoin,	Simetidin, siprofloksasin
CYP2C9	Barbitüratlar, fenitoin, Karbamazepin, rifampin	İzoniazid, ketokonazol, ko-trimoksazol, simetidin
CYP2C19	İndüklenemez	Flukonazol, omeprazol
CYP2D6	İndüklenemez	Klorfeniramin, simetidin , antidepresanlar
CYP3A4	Fenitoin, karbamazepin, rifampin, barbitüratlar	Greyfurt suyu, kırmızı şarap, kalsiyum kanal blokerleri

Bireyler arasında genetik yapının değişikliği-ne bağlı olarak ilaçların eliminasyonu farklı olabilir ve bu durum kişiler arasında ilaç etkisinin farklılığına yol açabilir. İnsanda genetik polimorfizm gösteren enzimlerin tedavi sürecinde bilinmesi, tedavinin uygunluğunu sağlama açısından önemli olabilir.²⁴ Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinin oluşturulmasında farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörler rol oynamaktadır.²⁴ İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki hastalar arası büyük varyasyonlar, uygulamada en sık olarak prospektif ilaç konsantrasyonu araştırmalarıyla irdelenmektedir.²⁵ Bu çeşitliliğin temeli diğer sistematik faktörlerle birlikte, ilaç metabolizmasında görevli olan Sitokrom P450 gibi enzimlerin, genotipik ve fenotipik farklılıklarından da köken almaktadır.²⁶ Bu örnek her türlü tıbbi uygulamalarda, hastaya özel bireyselleştirmelerin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Farklılıkların çeşitliliğinin fazlasıyla fark edilmiş olması, günümüzde her bireyin kendine özgü ilaç metabolize edici enzim ve bu enzimleri düzenleyen reseptörleri kodlayan alellerin oluşturduğu bir çeşit 'Kişisel parmak izi' olduğu düşüncesini yaygınlaştırmıştır.²⁷ İlaç metabolizması fenotipik varyasyonlarının biyokimyasal temelinde, ekspresyon düzenlenmesi, enzim inhibisyon ve indüksiyonu gibi daha kısa süreli katalitik veya genetik mutasyon ya da geniş çaplı delesyon gibi kalıcı sebepler olabilir.¹¹ İlaç metabolize edici enzimlerde genetik polimorfizm, ilaç metabolizması yönünden üç tip fenotiple ortaya çıkmaktadır. Bunlar; normal metabolizma, yavaş metabolizma ve hızlı metabolizmadır.²⁸⁻³⁰ Bu ilaçların standart dozları hastaların büyük bir kısmında iyi sonuç vermektedir. Ancak standart dozlarla tedavi edilen bazı kişiler ilaçları

daha hızlı metabolize edebilir ve kullanılan bu dozlar bu kişilerde etkisiz kalabilir. Etkin bir tedavi için dozu arttırmak gerekebilir. İlaç yavaş metabolize eden enzime sahip kişilerde daha düşük dozda ilaca gereksinimi olur çünkü standart dozlar ilacın toksik etkilere yol açmasına neden olmaktadır (Şekil 3).³¹ Metabolik enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler enzim aktivitesini değiştirebilmekte ve bireyler arasında enzimin farklı aktivitede etkinlik göstermesine neden olmaktadır. Bu nedenle bireyler standart tedavi dozlarına farklı yanıt vermektedir.³¹

Özellikle terapötik penceresi dar olarak bilinen takrolimus ve siklosporinin yaşamı tehdit eden yan etkilerini önlemek için yavaş metabolize edici bireylerde düşük dozlarda kullanılması gerektiği farmakogenetik çalışmalar sonucu ortaya konmaktadır.²⁴ Tireli ve ark. (2008) yapmış oldukları bir çalışmada, böbrek transplant alıcılarında CYP3A5 polimorfizminin FK506'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisini araştırmışlardır. CYP3A5*1/*3 heterozigot bireylerin CYP3A5*3/*3 homozigot bireylere göre düşük takrolimus düzeyine sahip olduklarını göstermişlerdir.³² Utecht ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada da, kalsinörin inhibitörlerinin farmakokinetiği üzerinde genetik polimorfizmin etkisini araştırmışlar. CYP3A5*1 allelini taşıyanların CYP3A5*3 allelini taşıyanlara göre yeterli takrolimus klirensine sahip olduğunu saptamışlardır.³⁰ Zhao ve ark.nın yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, CYP3A5*1/*3, CYP3A5*3/*3 CYP3A5*1/*1 ve CYP3A5*6 allelini taşıyan bireyler karşılaştırıldığında, CYP3A5*1 allelini taşıyan bireylerde CYP3A5*3 allelini taşıyan bireylere göre daha düşük takrolimus düzeyine sahip olduklarını göstermişlerdir.¹⁸ Böylece CYP3A5*1/*3 alle-



ŞEKİL 3: Aynı tanı ve standart tedavili hasta grubunda toksisite ve yarar.³¹

lini taşıyan bireylerin CYP3A5*3/*3 allelin taşıyan bireylere göre benzer hedef kan konsantrasyonlarına ulaşmak için daha fazla takrolimus dozuna ihtiyaç duyacaklarını belirtmişlerdir.¹⁸

Metabolik genlerdeki bu polimorfizmler organ ve doku nakli olup kalsinörin inhibitörü ilaçlar kullanılan bu hastaların tedavide vereceği cevabı etkilemektedir.³³

Bu ilaçların kullanılmasına başlamadan önce farmakogenetik test yapılması ve genetik profilinin belirlenmesi ile tedaviden yararlanabilecek ya da yan etki geliştirebilecek bireyler önceden belirlenebilir. Genetik polimorfizmlerin varlığının tedavi öncesi saptanması, immünsüpresif ilaçların tedaviye başlangıç ve idame dozunun önceden tespit edilmesine katkı sağlayabilir. CYP3A, CYP2C19 ve MDR-1 polimorfizmlerinin belirlen-

mesinin, takrolimus ve siklosporin konsantrasyon doz oranını saptamakta, hedef kan düzeylerine ulaşmakta ve rejeksiyon ve ilaçlara bağlı nefrotoksisite riskini azaltmakta yardımcı olacağı öngörü-
sünderiz. Günümüzde klinik laboratuvarın pratik uygulamalarından biri olan plazma ilaç ve metabolit konsantrasyonu belirlenmesi ile birlikte genotipleme yaklaşımının araştırma düzeyinde kombinasyonu, yavaş ve hızlı metabolize edici alt tiplerin belirlenmesi ve genotip bilgisinin ilaç dozuna cevabın öngörülmesinde kullanımını mümkün kılacaktır. Farmakogenetiğin kullanımı ile yakın bir gelecekte, bir ilaca iyi yanıt veren ve vermeyen hastalar ayırt edilebilecektir. Toksisite ve diğer yan etkilerin ortaya çıkabileceği hastalar belirlenerek yararlı olmayacak ilacın kullanımı ile zaman kaybı ve ilaç israfı önenebilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tokgöz B. [Renal replacement therapy in chronic renal failure]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;1(21):82-7.
2. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Renal transplantation: a half century of success and the long road ahead. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12):3270-1.
3. Türkmen A. [Immunosuppressive therapy approach in renal transplantation]. *Turkiye Klinikleri J Nephrol* 2003;1(1):30-4.
4. Kırkpantar A, Yılmaz Mİ, Yenicesu M. [Monitoring of immunosuppressive therapy in renal transplant patients]. *Turk Neph Dial Transpl* 2009;18(1):35-47.
5. Kılıçaslan-Ayna T, Şentürk Çiftçi H, Tozkır H, Gürtekin M, Çarın M. [The effect mechanisms of immunosuppressive drugs]. *Gaziantep Medical Journal* 2009;15(3):42-7.
6. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987;139(6):1797-803.

7. Inagaki K, Fukuda Y, Sumimoto K, Matsuno K, Ito H, Takahashi M, et al. Effects of FK506 and 15-deoxyspergualin in rat orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt 1):1069-71.
8. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56(1):23-46.
9. Ekbal NJ, Holt DW, Macphee IA. Pharmacogenetics of immunosuppressive drugs: prospect of individual therapy for transplant patients. *Pharmacogenomics* 2008;9(5):585-96.
10. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
11. Kerremans AL. Cytochrome P450 isoenzymes—importance for the internist. *Neth J Med* 1996;48(6):237-43.
12. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(1):414-23.
13. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:269-96.
14. Rosso Felipe C, de Sandes TV, Sampaio EL, Park SI, Silva HT Jr, Medina Pestana JO. Clinical impact of polymorphisms of transport proteins and enzymes involved in the metabolism of immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 2009;41(5):1441-55.
15. Ryan DE, Levin W. Purification and characterization of hepatic microsomal cytochrome P-450. *Pharmacol Ther* 1990;45(2):153-239.
16. Gokhale MS, Bunton TE, Zurlo J, Yager JD. Cytochrome P450 isoenzyme activities in cultured rat and mouse liver slices. *Xenobiotica* 1997;27(4):341-55.
17. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348(6):529-37.
18. Zhao Y, Song M, Guan D, Bi S, Meng J, Li Q, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 2005;37(1):178-81.
19. von Ahsen N, Richter M, Grupp C, Ringe B, Oellerich M, Armstrong VW. No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001;47(6):1048-52.
20. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(11):2409-14.
21. Smith G, Stubbins MJ, Harries LW, Wolf CR. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Xenobiotica* 1998;28(12):1129-65.
22. Inoue K, Yamazaki H, Shimada T. Linkage between the distribution of mutations in the CYP2C18 and CYP2C19 genes in the Japanese and Caucasian. *Xenobiotica* 1998;28(4):403-11.
23. Miura M, Inoue K, Kagaya H, Satoh S, Tada H, Sagae Y, et al. Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28(4):167-75.
24. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14(6):611-50.
25. Ikemoto S, Imaoka S, Hayahara N, Maekawa M, Funae Y. Expression of hepatic microsomal cytochrome P450s as altered by uremia. *Biochem Pharmacol* 1992;43(11):2407-12.
26. Bowers LD. Analytical goals in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44(2):375-80.
27. Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997;60(2):265-71.
28. Utecht KN, Hiles JJ, Kolesar J. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(23):2340-8.
29. Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Prospective investigations of concentration-clinical response for immunosuppressive drugs provide the scientific basis for therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44(2):381-7.
30. Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43(2):254-66.
31. Marsh S, McLeod HL. Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No1:R89-93.
32. Tirelli S, Ferrareso M, Ghio L, Meregalli E, Martina V, Belingheri M, et al. The effect of CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in adolescent kidney transplant recipients. *Med Sci Monit* 2008;14(5):CR251-254.
33. Anglicheau D, Legendre C, Thervet E. Pharmacogenetics of tacrolimus and sirolimus in renal transplant patients: from retrospective analyses to prospective studies. *Transplant Proc* 2007;39(7):2142-4.