



NP İSTANBUL
Hastanesi

Kişiy'e Özel Tedavi

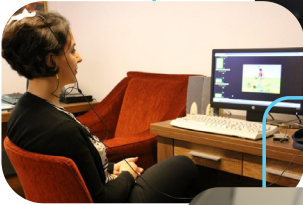
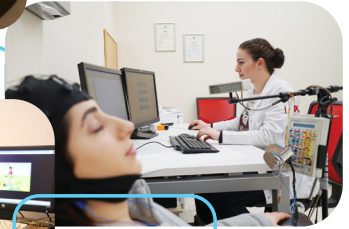
(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)



Bilim Ortağı



Organization Accredited
by Joint Commission International



*“Hastaya zarar vermenin biçimlerinden
birisi de hastayı tedavisiz bırakmaktır.”*

Prof. Dr. Nevzat Tarhan





NEDEN NPİSTANBUL HASTANESİ?

1. NPİSTANBUL Hastanesi; ruh/beyin sağlığını ilgilendiren hastalıklara, çağdaş tıbbın imkân verdiği en gelişmiş tedavi olanaklarıyla etkin tedavi hizmeti sunmak amacı ile kurulan Türkiye'nin ilk özel nöropsikiyatri hastanesidir.
2. NPİSTANBUL Hastanesi; dünyanın en büyük ve prestijli sağlık akreditörü olan JCI (Joint Commission International) akreditasyon belgesine sahiptir. Bu akreditasyon, dünya üzerinde Amerika dışında, bizim de dahil olduğumuz sadece üç hastanenin almaya hak kazandığı özel bir belgedir.
3. Beyin alanında var olan hizmetlerin yanı sıra nöroşirürji, genel cerrahi, nöroloji, kulak burun boğaz, dahiliye, çocuk sağlığı ve hastalıkları vb. branşlarda da hizmet vermektedir.
4. Özel ambulanslı, 7/24 Acil Psikiyatri hizmeti ile danışanlarının bütün ihtiyaçlarına cevap veren psikiyatri alanındaki ilk özel hastanedir.
5. A sınıfı ameliyathane ve yoğun bakım servislerine sahiptir. Bağımsız Akredite kuruluş tarafından onaylanan **Türkiye'nin ilk ve tek 1A Ultra Clean ameliyathane donanımıyla cerrahi operasyonları asiste eden üstün teknolojik alt yapıya sahiptir.**
6. "Beyin fonksiyonlarını ölçerek tedavi", "Düşünce Odaklı Tıp" gibi yeni yaklaşımların Türkiye'deki öncüsüdür.

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)



7. Tanı ve tedavi süreçlerinde **Farmakogenetik yaklaşımı (tedavisel ilaç kan düzeyi izlemi (TDM), Fenotipleme ve Genotipleme)** benimseyen ve klinikte uygulayan Türkiye'deki ilk ve tek hastanedir.
8. Üsküdar Üniversitesi'nin bilim ortağıdır. Üniversite ile teknolojik, akademik ve bilimsel alanda çeŖitli iŖ birlikleri gerekleŖtirmektedir.
9. Türkiye'deki ilk örnek olan **Nöromodülasyon tedavileri** sunmaktadır. Bu merkez beyin uyarımı ile beyin fonksiyonlarını ölçerek tedaviyi amaçlar.
10. Ŗehir dıŖındaki ve yurt dıŖındaki danışanlar için **telepsikiyatri (online terapi)** hizmeti vermektedir.
11. Bilimselliğin yanında tedavi süreçlerini pozitif yönde etkileyecek "tedavi konforunu" da göz önünde bulunduran, sağlıkta mükemmelliğe odaklanmış bir hastanedir.
12. Bağımlılık Kliniği (NPAMATEM) olarak **İleri Toksikoloji Doğrulama Laboratuvarı** hizmeti sunulmaktadır.
13. **Kanıtı Dayalı Tedavi** temel ilkelerimizdendir.
 - a. Ön ve son testlerin yapılması
 - b. Beyin haritalaması gibi biyobelirteç kullanımı
 - c. Sonucun raporlanması



KİŞİYE ÖZEL TEDAVİ (Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

GİRİŞ

Günümüzde hastalıkların tedavisinde 2 ana yöntem uygulanmaktadır.

1. Protokol yönteminde, belirli bir tanı konan her hastaya ilaçlar bir protokole uygun olarak verilir (örneğin; kanser, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü tedavisi gibi).
2. Deneme-yanılma yöntemidir. Burada, etkin olduğu bilinen bir grup ilaç etki gösterinceye dek sırayla uygulanır (örneğin; diyabet, alerji, romatizmal hastalıklar, hipertansiyon, depres-

İLAÇ TEDAVİSİNDE YÖNTEMLER

1. Deneme-yanılma yöntemi. İlaç etki gösterinceye kadar uygulanır.
2. Protokol yöntemi. Önce tanı koyulur, ilaçlar protokoldeki karar şemasına göre verilir.

Tablo 1

KiŒiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

yon). Farmakolojik laboratuvar testlerinden ilaç kan düzeyini görüntüleyen teknikler son yıllarda çok ilerlemiŒtir. Klinisyenin hastaya ilaç verirken “krleme kullanım” uygulamasını deĐiŒtirmek en önemli idealidir.

Farmakogenomik alıŒmaların klinikte 2 temel uygulaması bulunmaktadır;

- Bir ilaca iyi yanıt veren ve vermeyen hastaları ayırt edebilmek,
- Yan etkilerin ve toksisitenin ortaya çıkabileceği hastaları belirleyebilme, bir ilaca iyi yanıt vereceklerle vermeyeceklerin ayırt edilebilmesi, özellikle deneme-yanılma yöntemi ile tedavi edilen hastalıklarda, yararlı olmayacak ilacın denemesi ile zaman kaybını ve ilaç israfını önleyecektir. İlaç konsantrasyonlarının plazma veya dokularda toksik düzeye ulaŒacaĐı önceden belirlenebilen hastalarda, doz ayarlaması yapılabilmektedir.

Bu amaçla laboratuvar testi olarak;

1. Tedavisel İlaç Kan Düzeyi Monitorizasyonu, Therapeutic Drug Monitoring; (TDM)
2. Kullanılan ilaçlara yönelik olarak Genetik Profilin belirlenme testleri yapılmaktadır.

FARMAKOGENETİK PROFİL

1. DNA'dan Genotipleme Analizi yapılır.
2. İlaç kan düzeyi takibi ile genetik polimorfizm ön tanısı yapılır (TDM).
3. “Probe drug” kullanılarak fenotipleme yapılır.

Tablo 2



KİŞİYE ÖZEL TEDAVİ. FARMAKOGENETİK'İN AMACI

İyi cevap veren ve vermeyen ilaçların vücutta çalışma biçiminin (Farmakokinetik ve Farmakodinami) ayırt edilmesidir.

“İLACA YÖNELİK KİŞİSEL CEVABIN ANLAŞILMASI”¹

Tablo 3

Modern psikofarmakolojinin 50. yıl dönümü kutlanırken geriye dönüp bakıldığında, geçen yüzyılın ilk çeyreğinde ilk antipsikotik ilaç olan klorpromazin klinik kullanıma sunulmuştur⁽²⁾. Takip eden yüzyılda diğer antipsikotiklerle beraber, antidepresan, duyu durum düzenleyiciler ve minör sakinleştiriciler üretildi. Bugün, 100'den fazla psikoaktif ilaç hâlen birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde psikofarmakolojideki hızlı gelişime rağmen hastalıkların tedavi düzeyi ve remisyon oranları beklenen seviyede değildir⁽³⁾. Anlamlı sayıda hasta, kullanılan ilaçlara rağmen yeterli düzeyde tedavi olamamakta ya da tedaviye direnç göstermektedir. Bundan dolayı etki mekanizması farklı olan yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında hâlen kullanılmakta olan ilaçların etkisinin optimize edilmesine ihtiyaç vardır. Psikoaktif ilaçlar organizma üzerindeki farmakolojik etki ve yan etki yönünden farklılık göstermektedirler. Özellikle ilaçların yan etkileri, çevresel (diyet, sigara kullanımı, kişideki diğer hastalıklar, aynı anda kullanılan diğer ilaçlar) ve genetik faktörlere bağlıdır. Kişinin farmakokinetik fenotipi serumda veya kanda ölçülen ilaç kan düzeyi ile tespit edilebilir (TDM). Antidepresan ilaçların ilaç kan düzeyini tespit eden ilk metot 1960'ların başlarında geliştirilmiştir. Nortriptilin maddesinin ilaç kan düzeyi seviyesi ile klinik etkinliğinin karşılaştırıldığı rapor, psikiyatri-

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

de terapötik ilaç kan düzeyi monitorizasyonunda ilk basamak olarak kabul edilmektedir.⁽⁴⁾ Alexanderson ve arkadaşları, bu antidepresan ilacı kullanan ikizlerde ilaç kan düzeylerinin kısmen genetik özelliklere göre belirlendiğini gözlemlemiştir.⁽⁵⁾ Bertilsson ve arkadaşları, hastalara kesin sonuç verebilmek için TDM ile farmakogenetik testlerin birlikte yapılmasının teşhis ve tedavi değeri açısından doğruluğunu kanıtlamışlardır.⁽⁶⁾

1998 yılı verilerine göre ABD’de yaklaşık 100 bin kişi ilaçlardan kaynaklı zehirlenmelerden dolayı ölmüştür. Bunun başlıca nedenleri olarak da, yanlış ilaç tedavisi ve ilaçların yanlış dozajda kullanılması olduğu bilinmektedir.⁽⁷⁾

Günümüzde farmakogenetik bilimi, ilaç ve diğer dışardan alınan maddelerin çoğunun metabolizmasında ve vücuttan atılımında görev yapan “Sitokrom P450 (CYP)” enzim sistemine mensup bir grup enzimi bunları oluşturan genlerdeki yapısal farklılıklara göre sınıflandırmakta ve ortaya çıkan “genomik profil’e” göre 300’den fazla ilaca yönelik kişisel yanıt; bu ilaçların birbirleriyle etkileşimleri; besin maddeleriyle ilaçların etkileşimleri; hatta çay, kahve, sigara ve alkolün birbirleriyle ve ilaçlarla etkileşimleri hakkında kişiye yaşam boyunca rehber olabilecek genetik bilgi sağlayabilmektedir.⁽⁸⁾

Nörolojide ve psikiyatride kullanılan birçok ilaçta Sitokrom P450 enzim grubu tarafından metabolize edilmekte, yani parçalanmaktadır. Bu enzim grubunun aktivitesi insandan insana göre değiştii için, bazı insanlara normal gelen ilaç dozajı; bazılarına eksik, bazılarına da gereğinden fazla gelerek toksik etki yapabilmektedir.⁽⁹⁾

Bu duruma engel olup, ilaç dozajı hatasından dolayı meydana gelen ölümlerin önüne geçebilmek için insanların Sitokrom P450 enzim aktivitelerinin pratik bir şekilde ölçülebilmesi ve buna göre ilaç dozajına gidilmesi ya da insanların genetik yapılarını inceleyip mevcut genlerin yapılarına göre ilaç dozajlarının ayarlanması ve **“KİŞİYE ÖZEL TEDAVİ”** kavramının oturtulmasına çalışılmaktadır.^[10]

Ülkemizde hâlen ilaç kan düzeyi ölçümleri sadece belli başlı ilaçlar için yarı kantitatif immünassay yöntemi ile yapılmaktadır.

Bu yöntemle; ilaçların metabolitlerinin miktarsal ölçümlerinin yapılamaması, spesifikliğinin (özgünlüğünün) düşük olması ve diğer ilaç etkileşimlerini değerlendirmede yetersiz kalması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir.

KİŞİYE ÖZEL TEDAVİ

- Nöropsikiyatride genetik profil
- Tedavisel İlaç Kan Düzeyi (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)
- Klinik Farmakogenomik
- FarmakoEEG

Tablo 4

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)



-1-

KIŖIYE ÖZEL TEDAVİDE İLAÇ KAN DÜZEYİ (TDM)

NPİSTANBUL Hastanesi'nde tedavisel ilaç kan düzeyi monito-
rizasyonu (TDM), (Therapeutic Drug Monitoring) ve kullanılan
ilaçlara yönelik olarak ön tanı için genetik profilin belirlenme-
si amacı ile Klinik Farmakogenetik laboratuvarı kurulmuştur.
Laboratuvarda yürütölen yoğun çalışmalar sonucu, sitratlı
insan plazmasında risperidon, essitalopram, fluoksetin, pa-
roksetin, mirtazapin, ketiyapin, venlafaksin, amisulpirid, olan-
zapin, karbamazepinin ve diğer birçok ilacın miktarsal tayini
için desipramine iç standart olarak kullanılarak LC-MS/MS
cihazı ile FDA Guidance 2001'de belirtilen doğruluk ve kesinlik
sınırlarına uygun rutin olarak klinik çalışmalarda kullanılmak
üzere yöntem geliştirilerek valide edilmiştir.⁽¹¹⁾

Geliştirilen yöntem normal tedavisel dozda beklenmeyen yan
etkiyi takip için bir fenotipleme aracı olarak da işe yaramaktadı-
r. Hızlı, yavaş metabolize edilen ilacı hemen anlayıp gereksiz
ilaç kullanımını da engellemektedir. Yani farmakogenetik değer-
lendirmede gen polimorfizmi sorunu olan hastalarda ilaç

kan konsantrasyon farklılıklarını tespit ederek erken tedbir almamızı sağlamaktadır. Uzun süreli inceleme olan genotipleme yapma ihtiyacını azaltmaktadır.^[12]

Bugün terapötik indeks aralığı dar olan ilaçlar için ilaç kan düzeyi zorunlu olarak zaten kullanılmaktadır. (Lityum, Karbamazepin, Valproik asit gibi.)^[13]

İlaç kan düzeyi (TDM) ölçümü, psikofarmakolojide; sağlıklı ve “cost-effective” maliyet uygun, tedavide büyük önem taşır. Hastanın uzun hastane yatışlarını kısaltacak, deneme-yanılma yolu ile ilaç kullanımını en aza indirecek bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir.^[14]

TDM ile hasta takibinin diğer yararı maksimal doz ilaç kullandığı halde tedaviye cevabın yetersiz olduğu hastalardır (azalmış etki). İlaç kan düzeyi ile hızlı metabolize edildiği tespit edilen hastalara; “doğru ilaç, doğru doz, doğru yol, doğru süre” ilkesine bağlı kalarak ilaç kullanma şansı sağlanmaktadır.^[15] Değerlendirmede yetersiz kalması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir.

TDM'nin diğer bir faydası da ilaca uyum sağlayamayan yani minimal doz ilaç aldığı halde toksik etkiler görülen hastalarda; yavaş metabolize edilen ilaçları belirlememize yardımcı olmaktadır.^[16]

Normal tedavi dozunda beklenmeyen toksisiteyi belirlememizde yarar sağlarken, ilaçların yüksek dozda ve kötüye kullanımını da önlenmiş olur.^[17]

Tedaviye dirençli vakalarda TDM uygulamasının gelecekte rutin bir uygulama olması beklenmektedir.

KiŖiye Özel Tedavi

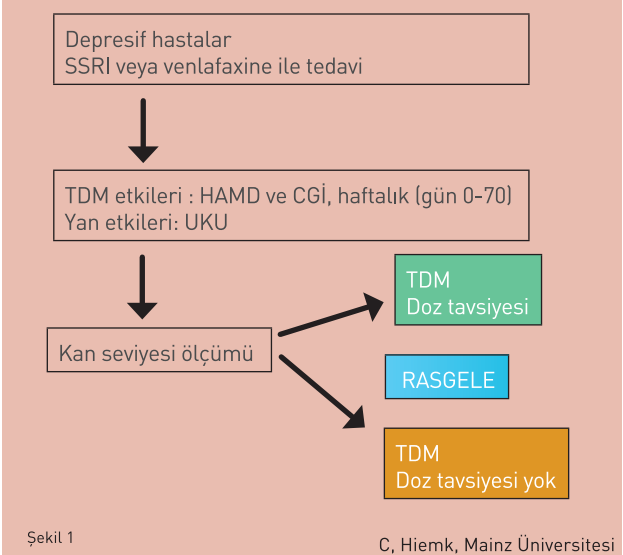
(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

EĞer açlık kan Ŗekeri bakar gibi ilaç kan düzeyi bakılabilirse her klinisyene TDM testini rutin olarak kullanacaktır.^[18]

Terapötik ilaç kan düzeyi monitorizasyonu (TDM) farmakoterapiyi optimize etmek için en geçerli yoldur. TDM, klinisyene ilaç dozunu hastanın kiŖisel özelliklerine göre ayarlayabilmesi için imkân tanımaktadır. Kanıtlanmış birçok yararına rağmen hâlen günlük klinik pratikte kullanımı ideal düzeyde değildir^[19].

Son 30 yılda, TDM psikiyatride birçok ilaç için tanımlanmıştır. TDM farmakogenetik testlerle birlikte kullanılmaktadır. TDM'in psikiyatrideki gözle görülür faydalarına rağmen, klinikte kullanımı çok az hasta ve vaka için sınırlanmıştır. Bu nedenle günümüzde, klinik ve bilimsel organizasyonlar psikiyatrik hastalıkların akut ve uzun süreli tedavilerinde psikofarmakoterapinin bir araç olarak kullanılacağı kılavuzlar yayınlamışlardır.

Bu kılavuzlar Amerikan Psikiyatri Birliği (2000), Dünya Sağlık Örgütü Biyolojik Psikiyatri Topluluğunun yayın organı 'World Journal of Biological Psychiatry' (2001-2003), Alman Psikiyatri ve Sinir Sistemi Hastalıkları Topluluğu (1998), Alman Tıp Birliği ilaç Komisyonu (1997) ve diğerleri tarafından yayınlanmıştır. Bu yayınlarda, psikofarmakoterapide kullanılan algoritmalar (tedavi yöntemleri) tanımlanırken, hastanın tedavisinde psikopatolojinin, komorbidite varlığının, cinsiyet, yaŖ ve kiŖisel biyolojik etmenlerin ele alınması amaçlanmaktadır (14,18).



İLAÇ ÖNERİSİNDE TEMEL İLKELER

DOĞRU İLAÇ,

DOĞRU DOZ,

DOĞRU YOL,

DOĞRU SÜRE,

Tarhan, UPFK 2009
Tablo 5

Psikoaktif ilaçlar için TDM endikasyonları kılavuzda Ŗu Ŗekilde belirlenmiŖtir.

1. Entoksikasyon riski olan ilaçlar için zorunlu (lithium)
2. Yetersiz klinik cevap
3. Önerilen dozlara rağmen görölen yan etki
4. Ŗüphelenilen ilaç - ilaç etkileŖimlerinde
5. Hastalığın tekrarının önlenmesi amacıyla (Relapse)
6. Çocuklarda ve ergenlerde $\leftarrow 15$
7. YaŖlılarda $\rightarrow 65$ yaŖ
8. Komorbiditesi olan hastalar (böbrek ve karaciğer)
9. Genotipik deĐiŖiklikleri olan hastalar
10. Kombinasyon tedavilerinde, inhibisyon veya hızlanmış etki
11. Yeterli ilaç dozuna ve iyi klinik cevaba rağmen hastalığın tekrarladığı vakalarda
12. Orijinal ilaçtan jenerik ilaca dönüşlerde görölen problemlerde (1,27)



TDM (Tedavide ilaç kan düzeyi) için sorgulama rehberi

- Terapodik indeks aralığı dar olan CZP, VA, Li da zorunlu olarak yapılır.
- Önerilen normal doz beklenmeyen yan etki
- Önerilen maksimal doz azalmış etki
- Önerilen minimal doz artmış yan etki
- Yetersiz klinik cevap
- Şüphelenilen ilaç-ilaç etkileşimleri
- Çocuklarda, yaşlılarda rutin olarak (15←, 65←)
- Nüksleri önlemek için
- Komorbid böbrek, KC hastalıklarında
- Yeterli ilaç dozu ve iyi klinik cevaba rağmen nüks yaşandığında
- Eşdeğer ilaç kullanımında görülen problemler
- Aşırı sigara, kafein kullanımında görülen problemler
- Genotip-Fenotip ilişkisini anlamak için özellikle bağımlılık tedavisinde
- Kronik psikiyatrik hastalıklarda, hastanın tedavi uyumu için ilaç dozunu görselleştirme amacı ile
- Kombine ilaç kullanımında metabolizma değişikliği gözlemek için

Tarhan, UPFK, 2009

Tablo 6

Şekil 2

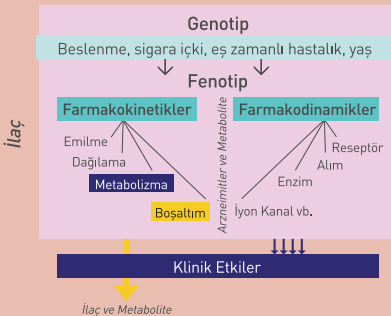
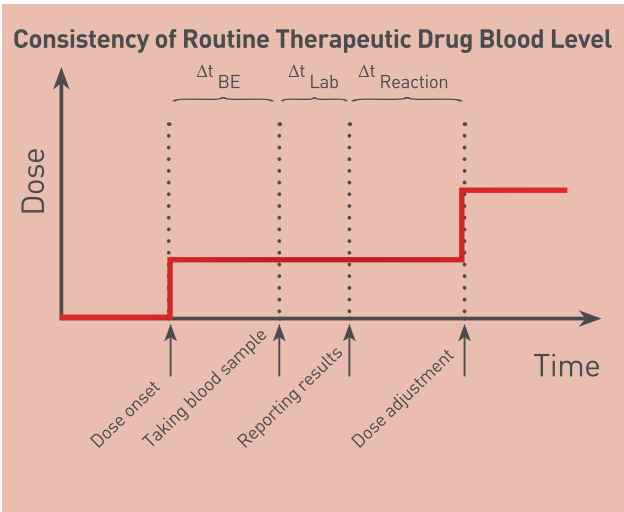
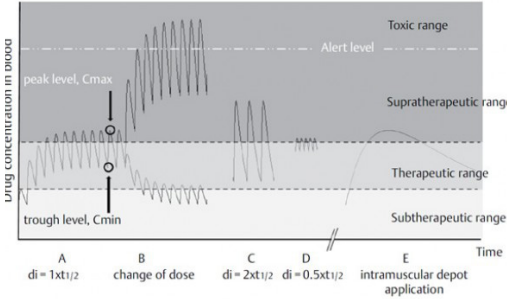


Figure 3



Mann, Hieke, Schmadt, Bates, 2006

Figure 4



Ağızdan veya kas içi depo ilaç uygulamasından sonra konsantrasyon zaman eğrisi. A: İlaç dört eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) sonrasında (%94) kararlı durum düzeyine (sabit dozlu tedavi) ulaşılır. Kararlı durumda, belirli bir zaman çerçevesinde ilacın emilimi, ilacın eliminasyonuna eşittir. Kararlı durumda vadi seviyeleri (C_{min}) genellikle ölçülür ve TDM için önerilir. Şekil, ilacın yarı ömrüne (d_i -dozlama aralığına) eşit olan bir dozlama aralığına ($d_i = t_{1/2}$) sahip varsayımsal bir ilacı gösterir; birçok ilaç için benzer bir durum bulunur (örneğin, $t_{1/2} = 12$ saat, $d_i = 12$ saat, eğri A). Vadi konsantrasyonlar terapötik aralığın tam ortasında, yani hedefte, olmasına rağmen ilacın dozlama aralığı boyunca konsantrasyonları bazen terapötik aralığı aşabilir. B: Dozu iki katına çıkarmak veya yarıya indirerek ilaç konsantrasyonlarının değiştirilmesi, dozlama aralığının değişmeden kalması. C: Doz aralığını iki katına çıkarmak ($d_i = 2 \times t_{1/2}$) ve tüm günlük dozu bir kez uygulamak, C eğrisine yol açar. Eğriler A ve C için toplam ilaç maruziyetini temsil eden kan konsantrasyonu zaman eğrisinin (AUC) aynı olduğu, ancak C eğrisindeki çukur konsantrasyonların (günlük dozdan 24 saat sonra) A eğrisine (yarı günlük dozdan 12 saat sonra) göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmektedir. Çukur ve zirve seviyeleri arasındaki yüksek farklar, yüksek ilaç konsantrasyonlarının olduğu dönemlerde tolere edilebilirlik sorunlarıyla ilişkilendirilebilir.

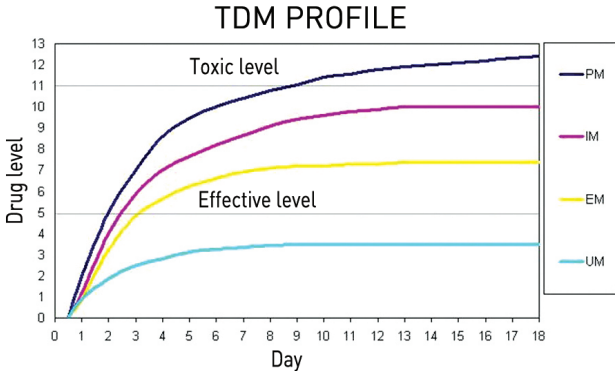
Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

D: D eğrisi, günlük doz olarak A'dan C'ye kadar olan eğrilerle aynıdır, ancak bu sefer daha yüksek çukur konsantrasyonlar gözlemlenir. Bu başvuru formu kullanılarak, yeterli ilaç konsantrasyonlarının hedef yapılarındaki etkili olabilmesi nedeniyle düşük dozlar bile etkili olabilir. E: Kas içi depo uygulama: Zirve konsantrasyonlar, formülasyona bağlı olarak 1 gün ile 4 hafta arasında elde edilebilir. Ağızdan uygulama sonrası vadi değerlerine benzer konsantrasyonlar, sadece bir sonraki uygulamadan hemen önce elde edilebilir. Lütfen E eğrisi için zaman ölçeğinin A'dan D'ye farklı olduğuna dikkat edin.

Kaynak: Schizophrenia - Recent Advances and Patient-Centered Treatment Perspectives / intechopen.com/books/11586

Figure 5



The genetic variation frequency seen in the most important CYPs in the P450 system

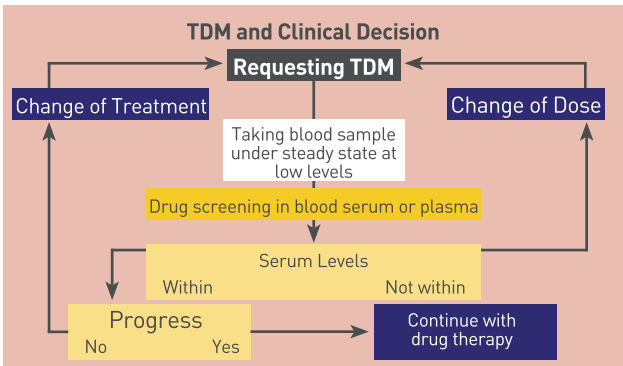
Gen	PM	iM	UM
CYP2D6	10%	35%	7%
CYP2C9	4%	38%	N/A
CYP2C19 (*)	3-30%	25-40%	N/A

1-PM (Poor Metabolizer): two inactive genes or too much gen activity

2-IM (Intermediate Metabolizer): one inactive gen

3-EM (Efficient Metabolizer): two active genes, normal activity

4-UM (Ultrarapid Metabolizer): more than two active genes, high activity



Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

LC -MS/MS CİHAZI NEDİR?

(High-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry)

- İlaçların ve metabolitlerinin iyon yüküne göre küçük konsantrasyonda bile ölçülmesini sağlayan cihazdır.
- İleri teknoloji ürünüdür.
- Miktersal tayin yapmaktadır.

Tablo 7

LC-MS/MS (high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry) tekniğinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan moleküller kütle dedektörü ile analiz edilmektedir. Birinci kuadrupol filtrede m/z (kütle/yük) oranına göre ayrılan moleküller collision gaz adı verilen yüksek saflıkta özel bir gaz ile parçalanmaya tabi tutulmaktadır. İkinci kuadrupol filtrede parçalanma sonucu oluşan iyonların (daughterveya production) üzerinden teşhis ve miktar tayini yapılmaktadır. Aynı m/z oranına sahip pek çok molekülün mevcut olmasına karşın aynı parçalanma iyonlarına sahip molekül sayısı doğada 1/10000'dir. Bu nedenle LC-MS/MS tekniği neredeyse babalık testi kadar özgün bir test olmasının yanı sıra çok düşük konsantrasyonlardaki maddenin miktar tayininin yapılabilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca sonuçların doğrulanmasına da gerek duyulmamaktadır. (11)

Standart HPLC tekniğinde madde sadece retansiyon zamanı ile teşhis edilir iken LC-MS/MS teknolojisi ile retansiyon zamanına ek olarak "precursor ve product" iyonlar ile değerlendirilmektedir.

Ülkemizde hastanelerde bu teknik ile sadece yeni doğan taraması yapılmaktadır. Yüksek teknoloji ürünü olan bu sistem klinikte rutin olarak miktersal analiz amacı ile ilk kez NİSTANBUL Hastanesi'nde kullanılmaya başlanmıştır.



TDM REFERANS ARALIĞI VE KRİTİK DEĞERLERİ FORMU

No	Etkin Madde	$\mu\text{g}/\text{mL};\text{ng}/\text{mL}$	RL	Alarm Düzeyi
1.	Alprazolam	ng/mL	2	100 ng/ml
2.	Acomprostate calcium (Acomprostate)	ng/mL	20.25	1000 ng/ml
3.	Amisulpiride	ng/mL	14.14	640 ng/ml
4.	Amitriptiline + Nortriptiline	ng/mL	7.56 + 8.10	300 ng/ml
5.	Aripiprazole	ng/mL	14.41	1000 ng/ml
6.	Asenapine	ng/mL	0.40	10 ng/ml
7.	Atomoxetine	ng/mL	17.20	2000 ng/ml
8.	Bupropion + Hydroxybupropion	ng/mL	4.94 + 42.34	2000 ng/ml
9.	Buspiron	ng/mL	0.30	30 ng/ml
10.	Carbamazepine	$\mu\text{g}/\text{mL}$	0.72	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$
11.	Carbamazepine 10-11 Epoxide	$\mu\text{g}/\text{mL}$	0.20	4 $\mu\text{g}/\text{ml}$
12.	Chlorpromazine	ng/mL	10.60	600 ng/ml
13.	Citolopram	ng/mL	4.20	220 ng/ml
14.	Clomipramine	ng/mL	12.30	450 ng/ml
15.	Clonazepam	ng/mL	2.90	100 ng/ml

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seenekleri)

16.	Clozapine	ng/mL	19.30	1000 ng/ml
17.	DDTC_ME (Disulfiram Diethylthio-methylcarbamate-methyl ester)	ng/mL	29.40	500 ng/mL
18.	Diazepam	ng/mL	28.10	3000 ng/ml
19.	Donepezil	ng/mL	2.90	75 ng/ml
20.	Duloxetine	ng/mL	5.00	240 ng/ml
21.	Escitalopram	ng/mL	4.20	160 ng/ml
22.	Fluoxetine	ng/mL	14.20	1000 ng/ml
23.	Flupentixol	ng/mL	0.53	15 ng/ml
24.	Fluphenazine	ng/mL	0.40	15 ng/ml
25.	Fluvoxamine	ng/mL	6.80	500 ng/mL
26.	Gabapentine	µg/ml	0.48	25 µg/ml
27.	Haloperidol	ng/mL	0.40	15 ng/ml
28.	İmipramin + Desimipramin	ng/mL	39.96 + 25.92	300 ng/ml
29.	Lacosamide	µg/ml	0.20	20 µg/ml
30.	Lamotrigine	µg/ml	0.24	20 µg/ml
31.	Levetiracetam	µg/mL	1.01	50 µg/ml
32.	Lorazepam	ng/mL	2.00	300 ng/ml
33.	Maprotiline	ng/mL	4.90	220 ng/ml
34.	Memantine	ng/mL	4.40	300 ng/ml
35.	Metformin	µg/ml	0.24	
36.	Methylphenidate	ng/mL	1.70	50 ng/ml
37.	Mianserine	ng/mL	2.90	140 ng/ml



38.	Milnacipran	ng/mL	9.90	300 ng/ml
39.	Mirtazapine	ng/mL	3.90	160 ng/ml
40.	Moclobemide	ng/mL	37.3	2000 ng/ml
41.	Modafinil	ng/mL	0.05	3400 ng/ml
42.	Naltrexone + 6β-naltrexol	ng/mL	2.90 + 3.00	200 ng/ml
43.	Norclozapine	ng/mL	16.15	
44.	Venlafaxine + O-desmethylen- lafaxine (ODV)	ng/mL	11.80 + 15.00	800 ng/ml
45.	Olanzapine	ng/mL	2.70	100 ng/ml
46.	Opipramol	ng/mL	14.70	1000 ng/ml
47.	Oxcarbamazepine (Oxcarbazepine 10-hydroxycarba- zepine)	µg/mL	0.12	40 µg/ml
48.	Paliperidone (9-hydroxyrisperi- done)	ng/mL	1.60	120 ng/ml
49.	Paroxetine	ng/mL	2.80	120 ng/ml
50.	Pimozide	ng/mL	3.00	20 ng/ml
51.	Piracetam	µg/ml	0.67	
52.	Pramipexole	ng/mL	0.20	15 ng/ml
53.	Pregabaline	µg/mL	0.21	10 µg/ml
54.	Quetiapine	ng/mL	24.40	1000 ng/ml
55.	Reboxetine	ng/mL	10.20	700 ng/ml

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seenekleri)

56.	Risperidone + 9-hydroxy-risper- idone	ng/mL	1.40 + 1.60	120 ng/ml
57.	Rivastigmine	ng/mL	1.00	40 ng/ml
58.	Sertindole	ng/mL	3.80	200 ng/ml
59.	Sertraline	ng/mL	4.50	300 ng/ml
60.	Sulpiride	ng/mL	29.70	1000 ng/ml
61.	Tianeptine	ng/mL	2.10	160 ng/ml
62.	Topiramate	µg/mL	0.21	16 µg/ml
63.	Trazodone	ng/mL	32.96	1200 ng/ml
64.	Trifluoperazine	ng/mL	0.30	
65.	Valproic acid	µg/mL	1.50	120 µg/ml
66.	Vortioxetine	ng/mL	1.60	80 ng/ml
67.	Ziprasidone	ng/mL	0.30	400 ng/ml
68.	Zolpidem hemi- tartrate (Zolpidem)	ng/mL	9.00	320 ng/ml
69.	Zuclopenthixol	ng/mL	1.50	100 ng/ml



KAYNAKLAR

1- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss H J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao M L, Riedrer P, Zernig G. The AGNP-TDM Expert Group Consensus

Guidelines: Therapeutic drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243-265

2- Hammer WM, brodie BB. Application of isotope derivation technique to assay of secondary amines: estimation of desipramine by acetylation with H³-Acetic anhydride. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 157:503-508

3- Kirchherr H, Kühn-Velten W N. Quantitative Determination of forty-eight antidepressant and antipsychotics in human serum by HPLC Tandem mass spectrometry: A multi-level, single sample approach. *J Chromatogr B* 2006; 843: 100-113

4- Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Truck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971,3: 331-334

5- Alexanderson BH, Evans DA, Sjöqvist S. Steady-state plasma levels of nortriptylline in twins: Influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 1969; 686: 764-768

6- Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Martensson B, Asberg M. Slow hydroxylation of nortriptylline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 1981; i: 560-561 7

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

7- Dahl ML. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? Clin Pharmacokinet 2002; 41(7): 453-470.

8- Kirchneiner J, Brosen K, Dahi ML, Gram LF, Kasper S, Rots I et al. CYP2D6 and CYP2D9 genotype-based dose recommendations for antidepressants; a first step towards subpopulation-specific dosages. Aça Psychiatr Scand 2001; 104(3): 73-192

9- Orsulak PJ. Therapeutic monitoring of antidepressant drugs - Guidelines updated. Ther Drug Monit 1989; 11: 497-507

10- Bresolle F, Bromet-Petit M, Audran M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods; Application to pharmacokinetics. J Chromatogr B 1996; 686: 3-10.

11- Donoghue J, Taylor DM. Suboptimal use of antidepressants in the treatment of depression. CNS Drugs 2000; 13: 365-383

12- FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2001.

13- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World federation of societies of biological psychiatry (WFS-BP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. World Journal of Biological Psychiatry 2002; 3: 5-43.

14- McEvoy JP, Scheifer PL, Frances A. The expert consensus guideline series - treatment of schizizophrenia 1999. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl. 11): 12-18

15- Linder MW, Keck PE, Jr. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44: 1073-1084

16- Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders - Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 442-450

17- Ensom MHH, Chang TKH, Patel p. Pharmacogenetics - The therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(11): 783-802

18- Fawcett J, Stein DJ, Jobson KO, editors. Textbook of treatment algorithms in PsBuick AR, Doig MV, Jeal SC et al. Method Validation in the Bioanalytical Laboratory. *J Pharm Biomed Anal* 1990; 8: 629-637.

19- Potash JB, Bienvenu OJ. Neuropsychiatric disorders: Shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia. *Nat Rev Neurol* 2009 Jun; 5(6):299-300

20- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009 Jan 17; 373 (9659): 234-9.

21- Perlish RH, Patrick A, Smoller JW, Wang PS. When is Pharmacogenetic Testing for Antidepressant Response Ready for the Clinic? A Cost-effectiveness Analysis Based on Data from the STAR (*) D Study. *Neuropsychopharmacology*, 2009 Jun 3.

22- Haworth CM; Wright MJ, Luciano M and collaborators. The

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry* 2009 Jun 2.

23- Hoop JG, Spellecy R. Philosophical and ethical issues at the forefront of neuroscience and genetics: an overview for psychiatrists. *Psychiatr Clin North Am.* 2009 Jun; 32(2):437-49

24- Greece Evangelou E and his collaborators, Non-replication of association for six polymorphisms from metaanalysis of genomewide association studies of Parkinson's disease: Largescale collaborative study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 May 27.

25) Tiler D.T.: Autism: The role of Genetic Testing in Early Detection Division of Genetics and Department of Laboratory Medicine Children's Hospital Boston. Massachusetts APA.2009

26) Dawson G., Schellenberg G.D., Ziegler, Aet.all., AMultigenerisk Families With an Already Affected Fish child: Clinical Assessment an Potential Applications.; American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition. Boston, MA. 2008, Abstract 578.

27) Hiemke C et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235



-2-
**GENETİK
TESTLER**



İlaç tedavisi yapılan hastalarda, hastanın ilaca verdiği cevapta kişiler arasında önemli farklılıklar olduğu yüzyıllardır bilinen bir gerçektir. Tüm dünyada tıp çevreleri tarafından kabul gören “İyi doktor hastalığı, daha iyi doktor ise hastayı tedavi eder” sözü ile, hastalık sürecinde ya da tedavisi sırasında gözlenebilen bireysel farklılıklara dikkat çekmek istenmiştir.

Kişiye Özel Tedavi

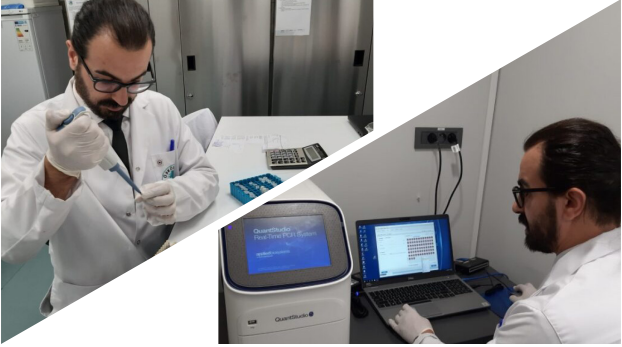
(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

İlaca verilen cevapta meydana gelen kişisel farklılıklar klinikte yaşanan en önemli problemlerden bir tanesidir. Aynı tanı ve benzer biyolojik ve çevresel faktörlere sahip hastaların, aynı ilaçları kullanmalarına rağmen tedaviye farklı cevaplar vermesi, bilim insanlarının kendilerine “Problem nedir?”, “Nerede yanlış yapıyoruz?”, “Öğrenmemiz gereken ne?” sorularını sormasına neden olmuştur. Bu sorulara cevap bulmak amacı ile yapılan çalışmalarda ilaç etkisini değiştiren pek çok faktör (yaş, seks, yeme alışkanlıkları, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, stres vb.) bulunmuş olsa da bunlar içinde en önemlisi, bireyler arasındaki genetik farklılıklardır. Örneğin depresyon tanısı almış üç ayrı hasta düşünelim. Bunlardan bir tanesi verilen ilaç ile tamamen iyileşirken, diğeri tedaviden hiç fayda görmeyebilir, hatta üçüncü hastamız şiddetli yan etkilerden şikayet edebilir.



Aynı tanı
Aynı reçete
Neden?





Farmakogenetik Nedir?

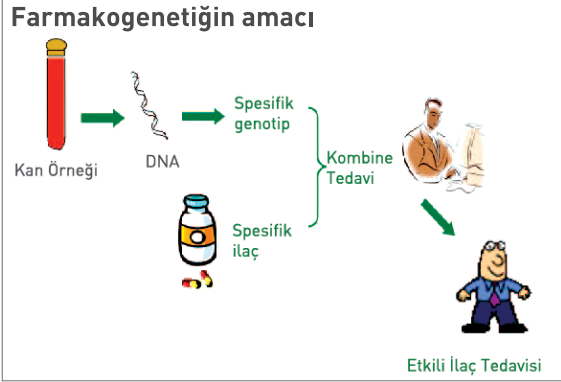
Genetik farklılıklar sonucu ilaç yanıtında gözlenen bireyler arası değişiklikleri araştıran bilim dalıdır. Farmakogenetik, genler ile ilaçların etkileşimlerini inceleyen bilim dalı olarak da tarif edilebilir.

Farmakogenetik Bilimin Amacı Nedir?

Bireyin genetik yapısı ile, taşıdığı hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçların karşılaştırılması, en etkili ve yan etkisi en az olan ilacın doğru dozda hastaya uygulanmasıdır. İlaçlar vücuda alındıktan vücuttan atılana kadar, organizmadaki bir takım proteinler ile etkileşirler. İlaç cevabında görülen bireysel farklılıklar, ilaç molekülünün etkileştiği proteinlerin yapısının bireye özgü farklar göstermesinden kaynaklanmaktadır.

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

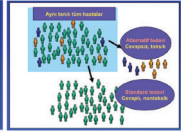


İlaçların etkileştiği proteinleri sentezleyen genlerdeki polimorfizmler ilaç yanıtında bireyler arası değişkenliğe neden olabilir.

Bunun sonucu olarak da tanısı aynı olan ve benzer özellikler gösteren hastalar, ilaçlara farklı yanıtlar verebilirler. Bu hastalardan bazıları iyileşirken, bazıları tedaviden faydalanamayabilir, bazı hastalar ise yan etkiler gösterebilirler. Farmakogenetik çalışmalar, farmakoterapinin yetersiz ve/veya pahalı olduğu durumlarda, psikiyatrik hastalıklar gibi poligenik kompleks hastalıklarda özel öneme sahiptir. Psikiyatrik hastalıklarda, şimdiye kadar uygulanan ilaç tedavileri,



Aynı tanılı tüm hastalar



genellikle yetersiz kalmıştır. Yapılan çalışmalara göre, psikiyatrik hastaların %35-45'i tedaviye yanıt verip günlük hayatına dönebilirken, %30-50'si ya tedaviye cevap vermemekte ya da günlük hayatının akışını bozacak şiddetli yan etkilere maruz kalmaktadır(1). Psikiyatrik hastalıklarda, tedaviye verilen cevapta genetik farklılıklar çok önemlidir [2-3-4].

Farmakogenetik Testlerin Faydası Nedir?

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde farmakogenetik testler gerek hastanın tedavisinin seçiminde, gerekse yan etkilerin en aza indirilmesinde çok faydalıdır. Farmakogenetik testler genetik bilginin ışığı altında, her hasta için tedaviyi optimize etmemizi yani bireyselleştirmemizi sağlar.

Hastaya tanısı konduktan sonra, yapılacak farmakogenetik testler ile, en ideal tedaviye, el yordamı ile değil, bilimsel gerçeklere dayanarak başlamak mümkündür. Kişiyözel hale getirilmiş, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ile en etkili, en uygun dozda ve yan etkisi en aza indirilmiş tedavileri hastayı uygulamak mümkündür.

Farmakogenetik Testler Pahalı mıdır?

Farmakogenetik testler sonucunda seçilmiş tedavi hastaya vakit kaybettirmeyecek, böylece hastalığın ilerleyip kronikleşmesine engel olacaktır. Yapılacak olan testlerin maliyeti ise, te-

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

davisi başarisız olmuş olan hastanın tekrar tekrar doktora başvurması, tedavisinin her seferinde değişmesinden doğan reçete masrafları, hastaneye yatışlar, yapılacak olan diğer tıbbi testler, oluşabilecek yan etkiler ve bu yan etkilerin tedavisi, iç gücü kaybı gibi faktörler göz önüne alındığında oldukça ucuzdur.

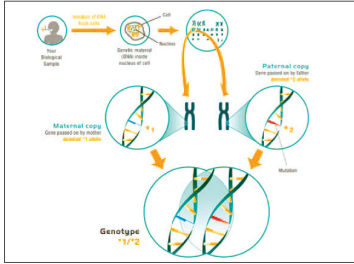
Farmakogenetik Test ile Ne llr?

Farmakogenetik test yaptırmak için 2 ml kan vermeniz ya da yanak içinden sürüntü almak yeterlidir.

1. Farmakogenetik testler ile sitokrom P450 (Faz 1, CYP) enzimlerinin genetik profili belirlenir.

İlaçlar da tıpkı besinler gibi vücuda alındıktan sonra bağırsaklardan emilir ve karaciğere giderler ve karaciğerde yıkılmaya (metabolize olmaya) başlarlar. Ancak bu yıkımdan kurtulabilen ilaçlar kan dolaşımımıza geçerek organ ve dokulara dağılarak etkilerini gösterir.

İlaç metabolizmasında, karaciğerde bulunan önemli enzim sistemi, sitokrom P450 (Faz 1, CYP) enzimlerinin rolü oldukça önemlidir ve ilaçlarla tedavi yanıtını önemli oranda etkiler. CYP enzimlerinin fonksiyonlarında oluşan bireysel genetik farklılıklar, kişilerin ilaçları farklı derecelerde metabolize etmeleri ve farklı ilaç kan düzeyleri meydana gelmesi ile sonuçlanmaktadır. İlaç kan düzeyinde meydana gelen değişiklikler, ilaçların tedavi dozuna erişememeleri ya da toksik doz seviyesine çıkmaları ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, CYP enzimlerini kodlayan genlerdeki fonksiyonel polimorfizm, ilaç cevabının yokluğuna ya da ilaç toksisitesine yol açabilir.



CYP enzimlerinin çalışma hızına göre hastalar, Poor Metabolizer (PM, (enzim çalışmaz)), Intermediate Metabolizer (İM, (enzim yavaş çalışır)), Efficient Metabolizer (EM, (enzim normal hızda çalışır)), Ultrarapid Metabolizer (UM, (enzim çok hızlı çalışır))

4 sınıf halinde gruplandırılırlar. (5,6)

Enzim aktivitesinin çok arttığı UM hastalarda, ilaç hızla yıkıldığından kan dolaşımına geçen miktarı azalır, hastada tedaviye cevapsızlık görülürken, enzim aktivitesinin olmadığı/çok az olduğu PM hastalarda ise kan dolaşımına geçen ilaç miktarı çok artar, toksik doza ulaşır ve yan etkiler meydana gelir.

Örneğin, genetik test sonucu PM olan hastanın ilaç dozu, hekim tarafından, ilaç reçete edilme aşamasında iken, yan etkiler ortaya çıkmadan, kişiye özel hale getirilir. Halbuki genetik testler yapılmamış olsa idi, önce standart dozda reçete yazılacak, sonrasında yan etkiler ortaya çıkacak, hasta tekrar doktora başvuracak, sonrasında doz ayarlamasına gidilmek zorunda kalınacaktı. Tam tersini düşünecek olursak UM olan bir hastada ise ilaçlar çok hızlı yıkılacak olduklarından ilaç hiçbir zaman

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

normal kan seviyesine ulaşmayacak ve hasta hiç tedavi almıyor gibi, hastalığı aynı şiddette devam edecek, hatta ilerleyecektir.

2. Farmakogenetik testler ile ilaçların etkileştiği reseptörlerin genetik profili belirlenir.

İlaçlar birer gen ürünü olan reseptörler ile etkileşirler. Reseptörlerin yapıları genetik farklılıklar gösterdiğinde ilaç normal kan seviyelerine ulaşmış olsa bile etkisini ya gösteremez ya da şiddetlenmiş olarak gösterir. Genetik testler yapıldığında, doktor kişinin reseptörlerinin yapısı hakkında bilgi sahibi olacağından doğru ilacı doğru dozda verme şansına sahip olur.

Farmakogenetik Testleri Sıkça Tekrarlamak Gerekli midir?

Genetik yapımız değişmeyeceği için, farmakogenetik testler ömür boyu bir kez yapılır. Yaptırdığınız bu testleri, her doktora gittiğinizde yanınızda götürürsünüz ve doktorunuzun yazacağı tüm reçetelerde bu test sonuçları kullanılabilir.

İlaça verilen cevaptaki bireysel farklılıklar probleminin anahtarı olan farmakogenetik, birçok disiplini bir araya getiren bir çalışmadır. Bu disiplinde, hastanın genetik testlerini yapacak genetikçinin, bu genetik testlerin sonuçlarını ilgili hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ile karşılaştırıp, maksimum etki, minimum yan etki ile meydana getirebilecek en uygun ilaç kombinasyonlarını oluşturacak farmakoloğun ve tedaviyi uygulayacak olan klinisyenin koordine olarak çalışması gereklidir.

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde farmakogenetik testler sonucunda bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanması ile tedavide başarı oranı artarken, yan etki şiddet ve sıklığı azaltılır.



Farmakogenetik Profil Kimlik Kartı



NP İSTANBUL
Beyin Hastanesi

Farmakogenetik Profil

Adı-Soyadı: _____ Yaş: _____
Cinsiyet: _____ Protokol No: _____
Raporlama Tarihi: _____

*Metabolizmaya daha uygun ilaç ve doz seçiminde kullanılır. Bu sonuçlar tavsiye niteliğindedir, hekim tarafından değerlendirilir.
"Genotip incelenen gen bölgesini, Fenotip ilaç metabolizma hızını ifade eder"

GENOTİPLEME SONUCU

ENZİM	Polimorfizm Sonucu	Metabolizma Hızı	Çalışılan Polimorfizmler
CYP1A2			*1C,*1D,*1E,*1F,*1J,*1K,*1L,*1V,*1W
CYP2C9			*2,*3,*4,*5,*6,*11
CYP2C19			*2,*3,*4,*4B,*5,*6,*7,*8,*9,*10,*17
CYP2D6			*2,*3,*4,*4M,*6,*7,*8,*9,*10,*12,*14A,*14B,*17,*29,*41,*5 (gene deletion), XM (gene duplication)
CYP3A4			*1B,*2,*3,*12,*17,*22
CYP3A5			*2,*3,*3B,*3C,*6,*7,*8,*9
VKORC1			-1639G-A
5-HTT			SLC6A4
COMT			Val158Met

UM: Çok hızlı metabolizör IM: Ara metabolizör RM: Hızlı metabolizör
EM: Normal metabolizör PM: Yavaş metabolizör

Saray Mah. Ahmet Tevfik İleri Cad. No:18, 34768 Ümraniye / İstanbul T: 0216 633 06 33

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

Nöroloji ve Psikiyatride bugüne kadar FDA'ın (Food and Drug Administration) kullanımından önce farmakogenetik testlerin yapılmasını önerdiği ilaçlar (7)

	Gen	İlaçlar
Nöroloji	CYP2D6	Deutetrabenazine, Dextromethorphan and Quinidine, Donepezil, Galantamine, Meclizine, Tetrabenazine, Valbenazine
	CYP2C9	Fosphenytoin (1), Phenytoin (1), Rimegepant, Siponimod
	CYP2C19	Brivaracetam, Clobazam, Diazepam, Lacosamide, Phenytoin (2)
Psikiyatri	Gen	İlaçlar
	CYP2D6	Amitriptyline, Amoxapine, Amphetamine, Aripiprazole, Aripiprazole Lauroxil, Atomoxetine, Brexpiprazole, Bupropion, Cariprazine, Citalopram (2), Clomipramine, Clozapine, Desipramine, Desvenlafaxine, Doxepin (1), Duloxetine, Escitalopram (1), Fluoxetine, Fluvoxamine, Iloperidone, Imipramine, Modafinil, Nefazodone, Nortriptyline, Paliperidone, Paroxetine, Perphenazine, Pimozide, Pitolisant, Protriptyline, Risperidone, Thioridazine, Trimipramine, Venlafaxine, Viloxazine(1), Vortioxetine
	CYP2C19	Citalopram (1), Doxepin (2), Escitalopram (2)

Kaynak: FDA (Food and Drug Administration)

REFERANSLAR:

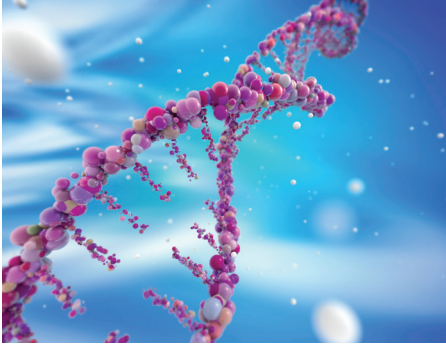
1. Kirchheiner J, Nick chen K, Bauer M, Wong ML, Licini oJ, RootsI, et al. Pharmacogenetics of antidep ressants and an tipsy chotics: the con tribution of allelic variations to the phe noty peofdrugres ponse. Mol Ps ychiatry 2004; 9(5):442-73.
2. Vojvoda D, Grim mell K, Sern yak M. Monozy - gotictwins con cor dant for respon setoclozapi ne. Lan cet 1996;347(8999):482.
3. Hora cek J, Libiger J, Hoschl C, Bor zova K, Hendrycho val. Cloza pinein duced con cor dant agranulocytosis in monozy gotic twins. Int J Psychi atry Clin Pract 2001;5:71-73.
4. Vvehmeier PM, Geb hardt S, Schmidt keJ, Remse hmidt H, Hebebrand J, The i sen FM. Clozapine: weight gain in apair of monozy gotic twins con cor dant for sehizophrenia and mild men talretardation. Psychiatry Res 2005; 133 [2-3]: 273-6.
5. Coutts RT, Urichuk U. Poly morphic eytoehromes P450 and drugs used in psychiatry. Celi Mol Neurobiol 1999;19(3):325-54.
6. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug dispo sition and response. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23(10-11): 983-5



-3-

FENOTİPLEME

İlaç cevabında gözlenen bireysel farklılıkların en önemli nedenlerinden biri polimorfizmlerdir. Polimorfizm toplumda %1'den fazla bulunan gen değişikliğidir, küçük genetik farklılığı ifade eden bir tür mutasyonlar denilebilir. Polimorfizmler, ilaçların emilim, dağılım, metabolizma, klerens, atılım ve hedef yapılarda rol oynayan proteinlerin (reseptör, taşıyıcı proteinler gibi) yapı ve sentezinde değişikliklere neden olarak ilaç cevabında farklılıklara yol açar. Farmakolojik cevapta farklılığa neden olan polimorfizmlerin ortaya konması ile etkili tedavi ve dozaj rejimi, bireylerin hastalıklara ve ilaçlara tahmini cevapları, bazı hastalıkların teşhisi, etkili ve güvenilir ilaçların geliştirilmesi ve klinik deneme ve çalışmaların uygun bireyler üzerinde yürütülmesi gibi birçok fayda sağlanabilir.



Genotipleme bireyin genetik yapısındaki değişikliklerden kaynaklanan polimorfizmleri tespit eder. Bu genotipik bilgi yaşam boyu sabit kalmasına karşın; bireyin yaşam şekli (life style) olarak da isimlendirilen beslenme, egzersiz, çay, kahve, alkol, sigara tüketimi ve tedavide kullanılan diğer ilaçların etkilerini değerlendirmez.

Fenotiplemede ise, bireyin genetik yapısına ek olarak yukarıda sözü edilen tüm faktörler değerlendirilir. Günümüzde probe ilaç uygulamaları ile yapılan indirekt analizler özellikle ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin fenotiplerinin belirlenmesinde yaygın şekilde kullanılan metottur. CYP ve diğer enzimlerin aktivitelerinin ölçümünde kullanılan probe ilaçlar, ilaç ve çevresel bileşiklerin in vivo metabolizmasında genetiğe, çevreye, ırka ve bireye bağlı farklılıkları belirlemek için yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Kişiye Özel Tedavi

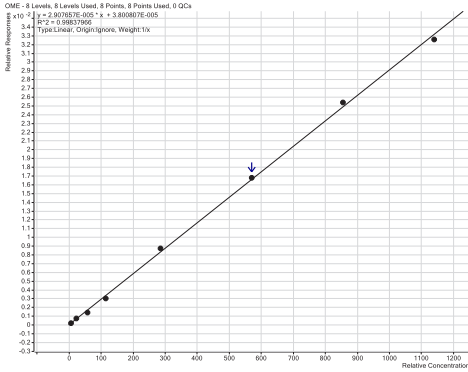
(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

Probe ilaçlarla enzim aktivitesi, ilaç uygulaması sonrasında ilaç konsantrasyonlarının ve bazı endojen maddelerin (6-hidroksikortizol gibi) düzeylerinin biyolojik sıvılarda ölçülmesi ile belirlenir. Probe ilaçlarla fenotipin belirlenmesinde, tek probe ve karma (kokteyl) uygulamalar olmak üzere iki metot vardır. Karma uygulamalar, iki veya daha fazla probe ilacın eşzamanlı uygulamasını temel alır ve son yıllarda olumlu yönleri nedeni ile yaygın şekilde kullanılmaktadır. FDA CYP2D6 fenotipleme uygulamasını rutin test kapsamına dâhil etmiştir.

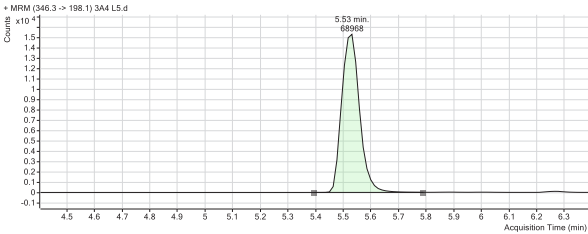
Hastanemiz Farmakogenetik Laboratuvarında, ülkemizde ilk kez klinikte rutin olarak bireylerin enzim aktiviteleri probe ilaç uygulaması ile ölçülmekte ve tedavileri optimize edilmektedir. Bireyin Kan İlaç Düzeyi Monitorizasyonu sırasında ölçülen değerlere göre gerek duyulan vakalarda fenotipleme bakılmasına karar verilmekte ve bireyin kullandığı ilaçlar göz önüne alınarak hangi enzimin aktivitesinin ölçüleceği belirlenmektedir. Bu amaçla hastaya probe drug olarak aşağıdaki ilaçlar tek tek veya bir kokteyl karışımı halinde verilmekte ve hastadan alınan biyolojik sıvılarda enzim aktivitesi ölçülerek hastanın farmakokinetik fenotipi tayin edilmekte ve hastaya doğru ilaç, doğru miktar ve sürede verilerek tedaviden maksimum fayda sağlanmaktadır.

Probe İlaç	Enzim	Ölçümü Yapılan Parent Drug	Ölçümü Yapılan Metabolit	Değerlendirme Kriteri
Kafein	CYP1A2	Kafein	Paraksantin	Cafein Klerensi
Omeprazol	CYP3A4	Omeprazol	Omeprazol Sulfon	Plazma Log Omeprazol/ Omeprazol Sulfon
	CYP2C19	Omeprazol	5-Hidroksiomeprazol	Plazma Omeprazol/ 5-Hidroksiomeprazol
Dekstrometorfan	CYP2D6	Dekstrometorfan	Dekstorfan	İdrar Dekstrometorfan/ Dekstorfan

Tekli ya da kokteyl probe uygulaması sonucu alınan biyolojik sıvılarda ölçüm LC-MS/MS cihazı ile yapılmaktadır.



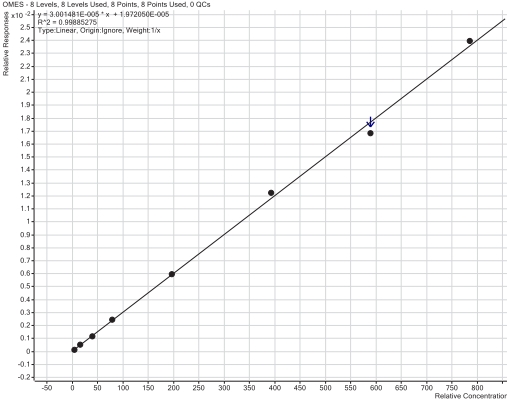
LC-MS/MS cihazı ile CYP3A4 enzim aktivite tayini OMEPRAZOL ölçümü



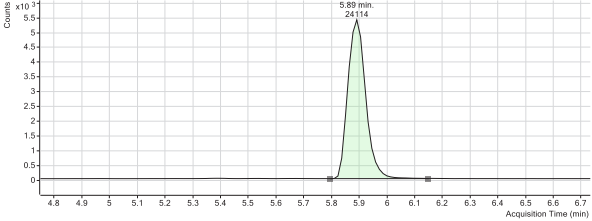
Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

LC-MS/MS cihazı ile CYP3A4 enzim aktivite tayini OMEPRAZOL SULFON ölçümü



+ MRM (362.1 -> 298.2) 3A4 L4.d



KAYNAKLAR

1. Werner S., Muller B., Leucht S, Kissling W Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy Clinica Chimica Acta 2001; 308: 33-41
2. Xiaoyan L, Xiaoyan C, Qiang L, Linling W, Dafang Z Validated method for rapid inhibition screening of six cytochrome P450 enzymes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry Journal of Chromatography B, 2007; 852: 128-137
3. Hideko K, Akiko O, Yoshikazu M, Hiromitsu Y Determination of omeprazole and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry Journal of Chromatography A 2002; 949:1-9
2. Xiaoyan L, Xiaoyan C, Qiang L, Linling W, Dafang Z Validated method for rapid inhibition screening of six cytochrome P450 enzymes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry Journal of Chromatography B, 2007; 852: 128-137
3. Hideko K, Akiko O, Yoshikazu M, Hiromitsu Y Determination of omeprazole and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry Journal of Chromatography A 2002; 949:1-9
4. Daali Y, Cherkaoui S, Doffey-Lazeyras F, Dayer P, Desmeules J.A. Development and validation of a Chemical hydrolysis method for dextrometorphan and dextrorphan in urine samples: Application to the assesment of CYP2D6 activity in fibromyalgia patients Journal of Chromatography B, 2008; 861; 56-63
5. Daly AK. Development of analytical technology in pharmacogenetic research. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol

2004;369; 133-40.

6. Campbell NRC, Dunnette JH, Mwaluko G, van Loon J, Weinshilboum RM. Platelet phenol sulfotransferase and erythrocyte catechol-O-methyltransferase activities; correlation with methyl dopa metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35: 55-63.

7. Price RA, Spielman RS, Lucena AL, van Loon JA, Maidak BL, Weinshilboum RM. Genetic polymorphism for human platelet thermostable phenol sulfotransferase (TS PST) activity. *Genetics* 1989;122:905-14.

8. Seidegard J, Pero RW. The hereditary transmission of high glutathione transferase-activity towards trans-stilbene oxide in human mononuclear leukocytes. *Hum Genet* 1985;69: 66-8.

9. Raucy JL, Schultz ED, Wester MR, Arora S, Johnston DE, Omdahl JL et al. Human lymphocyte cytochrome P450 2E1: A putative marker for alcohol-mediated changes in hepatic chlorzoxazone activity. *Drug Metab Dispos* 1985;25:1429-35.

10. Ford LT, Berg JD. Determination of thiopurine S-methyltransferase activity in erythrocytes using 6-thioguanine as substrate and a non-extraction liquid chromatographic technique. *J Chromatogr B* 2003;798:111-5.

11. Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the 'cocktail approach' for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo *J Clin Pharm Ther* 2003;28:157- 65.

12. Ophelia Q. P. Yin, Sherry S. L. Lam, Cindy M. Y. Lo and Moses S. S. Chow. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cyto-

chrome P450

phenotyping studies Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004; 18: 2921-2933

13. Sachse C, Bhambra U, Smith G, et al Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (

CYP1A2) in colorectal cancer patients and Controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism Br J Clin Pharmacol 2008; 55 , 68-76

14. Eap CB, Bender S, Sirot E V, Cucchia G Jonzier-Perey M, Baumann P, Allorge D, Broly F Nonresponse to Clozapine and Ultrarapid CYP1A2 Activity Clinical Data and Analysis of CYP1A2 Gene Journal of Clinical Psychopharmacology 2004;24: Number 2, April

15. ÖZDEMİR V, KALOW W, POSNER P, et al CYP1A2 Activity as Measured by a Caffeine Test Predicts Clozapine and Active Metabolite Norclozapine Steady-State Concentration in Patients With Schizophrenia J Clin Psychopharmacol 2001; 21/4: 398-407

KiŖiye Özel Tedavi

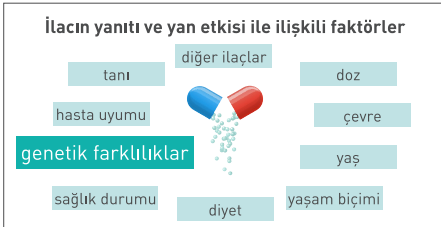
(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)



-4-

PSİKİYATRİK İLAÇ DANIŖMA POLİKLİNİĞİ (PİP)

İlaçlar ortalama standart dozlarda hazırlanır ve satıŖa sunulur. Toplumun büyük kısmı bu standart dozlara uyum sağlasa da birtakım hastalar bu standart tedavilerden yeterince fayda sağlayamadıkları gibi çoğu zaman da Ŗiddetli yan etkiler ya da toksik reaksiyonlar gösterebilirler.



Yapılan alıŖmalara göre psikiyatrik hastaların %35-45'i tedaviye yanıt verip günlük hayatına dnebilirken, %30-50'si ya tedaviye cevap vermekte ya da günlük hayatının akıŖını bozacak Ŗiddetli yan etkilere maruz kalmaktadır. ^[1,2,3]

PİP; tedaviye dirençli, tedavi sırasında çok şiddetli yan etki gösteren ya da tedaviye cevap vermeyen hasta gurubunda, ilaç tedavisi ile ilgili olan bu problemlerin nedenlerinin araştırılıp, hastaya yeni ve faydalı tedavi seçeneklerinin oluşturulduğu polikliniklerdir.

Hastasına uygulayacak olduğu tedaviyi seçerken, klinisyen, hastasını muayene ettikten sonra, onun için en uygun ilacı, tıbbi bilgilerinin ışığında tahmin eder ve deneme yanılma yolu ile doğru ilaca ulaşır. PİP'ye başvuran hastalar ise yapılan tetkikler sonucu, tedaviye, deneme yanılma yolu ile değil doğru ilaç ile başlama şansını yakalar. Ayrıca doktor, ilaçların dozları belirlenirken kullanılan standart dozlar yerine, hastanın ilacı metabolize etme hızına göre kişiye özel doz belirler.

Psikiyatrik İlaç Danışma Polikliniğine (PİP) Kimler Başvurabilir?

“Nöroloji ve Psikiyatri Uzmanı tarafından yönlendirilir”.

- Psikiyatrik tedaviye cevap vermeyen hastalar
- Psikiyatrik tedavi sırasında şiddetlenmiş yan etki gösteren hastalar
- Psikiyatrik tedavi sırasında toksik belirtiler gösteren hastalar
- Psikiyatrik ilaç tedavisi alan, 65 yaşın üzeri hastalar

Psikiyatrik İlaç Danışma Polikliniği (PİP) nasıl çalışır?

PİP'ye ilgili uzmanca yönlendirilen hastanın tıbbi hikayesi tıbbi farmakoloji uzmanı tarafından alındıktan sonra, hastanın şikayetleri ile ilgili olarak ileri tetkikler istenir.



TEMEL YAKLAŖIMIMIZ

*“Hekim sadece yapılan tedavilerden değil,
yapılmayan tedavilerden de sorumludur.”*

Prof. Dr. Nevzat Tarhan

- Önce kapsamlı inceleme ve nöropsikolojik tarama yaparak teŖhisi netleŖtirmek,
- Daha sonra ölçmeye dayanan metotlarla tedavi planı yapmak,
- Güçlü ve yeterli yöntemlerle beyin kanıtlarını izleyerek tedavi uygulamaktır.
- Doğru teŖhis, doğru tedavinin planlanması için ilk adımdır. Psikiyatri polikliniğimize ilk kez baŖvuran hasta önce psikiyatrik (ve gerekli görülürse ek olarak nörolojik) muayeneden geçer.
- Psikiyatri polikliniğimize ilk kez baŖvuran hastalar (özellikle daha önce tedavi almıŖ ancak yararlanmamıŖ, tedaviye dirençli hastalığı olanlar) tanı konma aŖamasında ayrıntılı bir değerlendirmeden geçirilir.



Nöropsikolojik İnceleme: 65 yaş üstü hastalarda ya da unutkanlık dikkat problemleri olan kişilerde son altı ay içinde yapılmamışsa; üst düzey beyin işlevlerini (planlama, dikkat, konsantrasyon, hafıza... vb) ölçmeye yarayan testler uygulanır. Bunun için SPM; COG; DAUF; NVLT gibi bilgisayarlı testler ya da karşılıklı görüşme tekniği ile uygulanan özel bir grup testten hastanın durumuna uygun olanlar kullanılır.

Kişilik Profiline Çıkarılması: Gerekli durumlarda ve uygun hastalarda; MMPI, Rorschach gibi testler yapılarak kişilik özelliklerine bakılır. Hastada yoğun bir kaygı ya da algı ve/veya düşünce bozukluğu oluşturan ve bu şekilde ikincil süreçte beyin işlevlerinde bozulmaya yol açan, zorlayıcı bir kişilik yapısının olup olmadığı anlaşılır. Bulgular tedavi sürecinde kullanılır.

Kardiyovasküler Değerlendirme: Tansiyon ve Nabız ölçümleri her hastada yapılır. 65 yaş ve üstü için, kardiyovasküler yakınlığı olanlarda, kardiyak risk taşıyan ilaçları kullananlar ve yeni başlanacaklarda mutlaka Elektrokardiyografi (EKG) çekilir.

Nörogörüntüleme: Son altı ay içinde yapılmamışsa; Kantitatif EEG [QEEG], Volumetrik Kraniyal MR tetkiklerinden en az biri çekilerek beynin yapısında ya da işleyişinde bir bozulma olup olmadığı ayrıntılı şekilde incelenir. Gerekirse daha ileri inceleme için PET, SPECT, Fonksiyonel MR yapılabilir. 65 yaş üstünde ya da zihinsel işlevlerle ilgili/nörolojik hastalık düşündürülen bir şikayeti olanlarda son altı ay içinde yapılmamışsa Kraniyal MR ya da Bilgisayarlı Tomografi çekilir. Hangi görüntüleme tekniğinin kullanılacağı nöropsikiyatrik muayeneden sonra belirlenir.

Uyku Laboratuvarı: Uyku bozukluğu ya da epilepsi şüphesi olan hastalarda, tanıya yardımcı olacağı düşünülen Polisomnografi,

KiŖiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

Tüm gece 12/24 saatlik Video Monitorizasyonlu EEG ekimi yapılabilir. Hastanın uyku profili çıkarılarak psikiyatrik/nörolojik tabloyla iliŖkisi araştırılır.

Nörobiyokimyasal Değerlendirme: 65 yaŖ üstü hastalarda son altı ayda yapılmamıŖsa ve daha genç yaŖlarda gerekli görülürse; kan ve idrar tahlili yapılarak beyin iŖlevlerini etkileyebilecek olan vitamin, mineral, kandaki demir miktarı (anemi), kan Ŗekeri düzensizlikleri; karaciğer ve böbrek fonksiyonları; yaygın ya da beyni etkileyen enfeksiyon varlığı araştırılır.

Nöroenflamatuvar Değerlendirme: 65 yaŖ üstü hastalarda son altı ayda yapılmamıŖsa ve daha genç yaŖlarda gerekli görülürse; ASO, CRP ...vb gibi vücutta romatizmal ya da baĐıŖıklık sistemini ve beraberinde beyin iŖlevlerini etkileyen bir hastalık varlığını gösteren tetkikler (kan, idrar) yapılır.

Nöroendokrin Değerlendirme: Hastanın Ŗikayetleri (ör: Kilo deĐiŖikliĐi, enerji azalması, çarpıntı, titreme, bellek-dikkat problemleri ...vb) belli bazı hastalıklar için Ŗüphe uyandırıyorrsa kilo ölçümü yapılarak, Tiroid, Kortizol, Prolaktin gibi psikiyatrik tablolara eŖlik eden ve beyin iŖlevlerini etkileyen hormonların düzeylerine mutlaka bakılır.

Toksik Tarama: Beyin iŖlevlerini etkileyen ilaç ya da bağımlılık yapan madde kullanımı olan kiŖilerde, bu maddeler kanda/ idrarda araştırılır. Tedavinin baŖlangıcında ve takiplerde düzenli olarak tekrarlanır.

Klinik Farmakogenetik Değerlendirme: ilaç kullanan hastalarda, ilaç kan düzeylerinin tedavi değerlerinin üstüne çıkması ya da ilaç etkileŖimleri beyin iŖlevlerinde bozulmaya yol açabilir. Bunu saptamak için, kullanılan ilaçların kan düzeyleri (TDM) ölçülür.



İMKÂNLARIMIZ

- 1. Son teknolojik özelliklerin** eklendiği ameliyathaneler, yoğun bakım hizmetleri sadece beyin cerrahisi değil bütün cerrahi hizmetlere uygun altyapıya sahiptir.
- 2. Görüntüleme sistemleri** MR Görüntüleme (3 TESLA), Angio BT, intraoperatif uygulamalar, mobil röntgen USG dahil geniş bir yelpazeye sahiptir.
- 3. Nöromodülasyon Merkezi**'nde beyin uyarım tedavileri en yeni yöntemlerle uygulanmaktadır.
- 4. Psikoterapiler:** Amaç, eksiklikleri ve kayıpları ortadan kaldırma, duygusal destek sağlama, yaşam olaylarına yönelik uygulanabilir bilgi ve beceri kazandırma, uyumsuz davranışların yerine uyumlu davranışların konmasıdır. Nörobiyofeedback, EMDR, psikanalitik psikoterapi, bilişsel davranışçı terapi, hipno-

Kişiyে Özel Tedavi

[Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri]



terapi, NPGRUP bünyesinde sunulan bazı terapi yöntemleridir.

5. Yataklı Tedaviler: Kişinin kendisinin ve çevresinin güvenliğini riske attığı, hayati tehlikenin olduğu, tedaviye direncin yaşadığı durumlarda yatarak tedavi etkili bir seçenektir.

6. Genel Tıbbi Süreç: Genel tıbbi hizmetlerle bağlantılı olarak altyapımızı "Beyin odaklı" bir hastane olarak sunmaktayız.

7. İmplant Uygulamaları: Hastanemizde Naltrekson İmplant ve Disulfiram İmplant uygulamaları yapılmaktadır. Kullanılan maddenin türüne göre uygulanan implantlar değişiklik göstermektedir.

8. Aile Bilgilendirme Eğitimleri: Bağımlılık ve diğer tüm kronik ruhsal hastalıklar sadece bireyi değil tüm aileyi etkilemektedir. Dolayısıyla tedavide kişi ile birlikte ailenin de değişimi

hedeflenmektedir. Bu sebeple hem ailelerin hastalık hakkında bilgilenmeleri, hem de hastalık semptomlarını yaşayan bireyi destekleyecek uygun davranış ve tutumları öğrenmeleri için eğitimler düzenlenmektedir.

9. Klinik Farmakogenetik Laboratuvarı (İlaç Kan Düzeyi ve DNA Analizi): İlaç kullanan hastalarda, ilaç kan düzeylerinin tedavi değerlerinin üstüne çıkmasına ya da ilaç etkileşimleri beyin işlevlerinde bozulmaya yol açabilir. Bunu saptamak için kullanılan ilaçların kan düzeyleri (TDM) ölçülür.

Genetik profile göre ilaç belirlenebilmesi ve kullanılan ilaçların kan düzeylerinin monitorizasyonu ile tedavinin başarı şansı artırılır. Kişiye tedavi ile gereksiz veya yan etkisi yüksek olabilecek ilaçlar önceden saptanarak tedavi akılcı biçimde şekillendirilir. Gerekirse “DNA analizi” yapılır.

10. Elektrokonvülsif Tedavi: Hastalıkların aevli dönemlerinde hastanede yatarak anestezili EKT uygulaması yapılabilir. Beyne çok düşük elektrik akımı verilerek nöbet oluşturulur ve beyin bozulmuş olan elektrokimyasal süreçleri düzenlenir.

11. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi (TMU): Psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda kullanılan yeni bir tedavi yöntemidir. Beynin hastalıklardan etkilendiği düşünülen bölgelerine kısa aralıklarla uygulanan manyetik alan aracılığıyla, beyin elektriksel aktivitesi düzenlenir. İlaçlara göre daha hızlı ve güçlü tedavi sağlar. Kliniklerimizde ilaç tedavisine dirençli depresyon vakalarında kullanılmaktadır. Elektrokonvülsif tedavinin uygulanmadığı bazı durumlarda (hasta ve ailenin tercihi, anestezi riski), manik ataklarda düşük frekanslarda

Kişiye Özel Tedavi

(Klinik Farmakogenetik-Genetiğe Uygun Tedavi Seçenekleri)

uygulanmaktadır.

12. EMDR: Son yıllarda geliştirilen özgül psikoterapi tekniklerinden biri de kısaca EMDR olarak adlandırılan ve travmatik yaşantılarla ilgili genellikle olumsuz duygu ve düşünceleri zihinde yeniden işlemekten geçirmeye dayanan bir yöntemdir.

13. Hipnoterapi: Hipnoz esnasında kişinin bilinçaltı ile etkileşim gerçekleştirilerek, tedavi amacı doğrultusunda yaşamda olumlu, önemli ve kalıcı değişiklikler elde edilebilmektedir.

14. Nörofeedback: Nörofeedback eğitiminde kişinin o andaki EEG'sinden gelen beyin dalgalarıyla ilgili bilgiler kişiye görsel ve/veya işitsel sinyallerle bildirilir ve kişiden bunun belli yönlerini kontrol altına alması istenir. Kişinin yaşadığı soruna veya ihtiyacına göre beynin hangi bölgesinde hangi frekansdaki dalgayı arttırmak/azaltmak gerekiyorsa ona göre bir tedavi protokolü düzenlenerek öğrenme ortamı yaratılır. Kişi o andaki düşüncesi ile beyin dalgaları arasındaki bağı görür ve istediği yönde kontrol edebilmeyi öğrenir.

15. Biyofeedback: Vücut ısısı, cilt direnci, solunum sayısı, kas gerginliği ve kalp atım sayısını özel elektrotlar ile ölçerek kişinin bedensel duyumları ve düşünceleri arasındaki ilişkileri görselleştiren bir sistemdir.

16. Biofeedback Destekli Sanal Gerçeklik Tedavisi: Psikoterapide biofeedback destekli sanal gerçeklik tedavisi ile dış dünyada kişiye kaygı veren uyaranlar terapi odasına taşınıyor. Kişi sanal gerçeklik gözlüğü ile kaygı veren durumu yaşantıların otonom sinir sistemindeki değişiklikler biyolojik geri-

bildirim metodu sayesinde an be an izleniyor. Böylece korku, kaygı ve takıntılılarıyla yüzleşmesi ve başa çıkması sağlanıyor. Kişiyi bir gözlük takılıyor. Kişi üç boyutlu bir şekilde ortamda gibi kendini deneyimleyebiliyor. Terapist de bilgisayar ekranından o anda kişinin ne gördüğünü iki boyutlu olarak gözlüyor. Biofeedback'ten gelen sinyalleri izleyerek danışanın anksiyetesindeki artma ve azalmaları takip edebiliyor.

17. Rehacom (Bilgisayarlı eğitim modülleri): Zihinsel becerilerin tekrar kazanılması ya da mevcut becerilerin artırılması için kişiye özel dikkat eğitim programı yapılabilir. Planlama, organizasyon, dikkat yönetimi gibi kognitif becerilerin rehabilitasyonu, bilgisayarlı eğitim modülleri kullanılarak yapılır.

18. Uyku Laboratuvarı: Uyku odası, fototerapi odası, uyku depresyasyon odası ve merkezi dijital tetkik sistemi ile uyku laboratuvarı oluşturulmuştur. Uyku laboratuvarları; nöroloji, KBB, göğüs ve psikiyatri uzmanlarının ortak disiplinler yaklaşımı gereken bir faaliyettir. Tedavide psikiyatrik yaklaşım çoğu defa gerekir. Laboratuvar sorumluluğu bu bilinçle yürütülmektedir.

19. İleri Toksikoloji Laboratuvarı ile bağımlılık hastalarının tedavisinde önemli avantajlar sağlanmaktadır.

Erişkin Psikiyatri

Kardiyoloji

Çocuk-Ergen Psikiyatrisi

Kulak Burun Boğaz

NPAMATEM
Bağımlılık Merkezi

Gastroenteroloji

Nöroloji

İç Hastalıkları (Dahiliye)

Çocuk Nörolojisi

Enfeksiyon Hastalıkları

Beyin, Sinir
ve Omurilik Cerrahisi

Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon

Bariatrik ve Genel Cerrahi

Ameliyathaneler

Ortopedi ve Travmatoloji

Genel Yoğun Bakım



**Genel Hastane İmkânları,
SSK ve Özel Sağlık Sigorta Anlaşmaları ile
Hizmetinizdeyiz!**



NP **İSTANBUL**
Hastanesi



Bilim Ortağı



Saray Mah. Ahmet Tevfik İleri Cad. No:18, 34768 Ümraniye / İstanbul
T: 0 216 633 06 33 F: 0 216 634 12 50

