

EBRU AKSAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL
2019

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KLOPİDOGREL KULLANIMI SONRASINDA GÖZLENEN
İNME OLAYLARINDA CYP2C19 GEN
POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ VE MALİYET-SONUÇ
ANALİZİ**

EBRU AKSAN

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.EREN ÖZÇAĞLI**

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü . Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, YÜKSEK LİSANS Programında Yüksek Lisans öğrencisi EBRU AKSAN tarafından Doç.Dr. EREN ÖZÇAĞLI'nın danışmanlığında hazırlanan "Klopidogrel Kullanımı Sonrasında Gözlenen İnme Olaylarında CYP2C19 Gen Polimorofizminin Etkisi ve Maliyet-Sonuç Analizi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından. 26/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof.Dr. BUKET ALPERTUNGA
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Doç.Dr. EREN ÖZÇAĞLI
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof.Dr. GÜLDEN Z. OMURTAG
Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

BEYAN

iii

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ebru Aksan

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini ve anlayışını hiç esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Eren Civelek Özçağlı'ya çok teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı İ. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Buket Alpertunga'ya, değerli hocam Dr.Mehmet Berktaş'a ve Dr.Güvenç Koçkaya'ya,

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nın diğer üyelerine,

Her zaman yanımda olarak beni destekleyen iş arkadaşlarıma,

Ve ailem oldukları için her zaman kendimi şanslı hissettiğim babam Eyyüp Aksan, annem Hanife Aksan, abim Osman Aksan ve kardeşim Ezgi Aksan'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-26970

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1 İnme.....	15
2.1.1 İnmenin Türleri.....	16
2.1.1.1 İskemik İnme	17
2.1.1.2 Hemorajik İnme	17
2.1.2 Geçici İskemik Atak (GİA)	17
2.1.3 İnme Semptomları	18
2.1.4 İnmede Tedavi Süreci.....	18
2.1.1 İnme Risk Faktörleri.....	19
2.1.5 İnme maliyeti	21
2.2 Klopidoğrel	22
2.2.1 Klinik kullanımı.....	25
2.2.2 Yan etki profili	27
2.3 Farmakogenetik.....	29
2.3.1 Tedavi seçiminde genetik farklılıkların önemi.....	32
2.4 Genetik Polimorfizm.....	32
2.5 Sitokrom P450 Enzim Ailesi.....	33
2.5.1 CYP2C19 Enzimi	35
2.6. CYP enzimlerinin klopidoğrel metabolizmasındaki rolü	38
2.6.1. Klopidoğrel ve CYP2C19 İlişkisi	39

2.7. Sağlık Ekonomisi	42
2.7.1 Sağlık Ekonomisinin Türkiye’de Gelişimi	44
2.7.2 Farmakoekonomi	45
2.7.3 Farmakoekonomik Analizler	45
2.7.3.1 Maliyet – Minimizasyon Analizi	46
2.7.3.2 Maliyet – Yarar Analizi	47
2.7.3.3 Maliyet-Etkililik Analizi	48
2.7.3.4 Maliyet – Fayda Analizi	48
2.7.3.5 Maliyet – Sonuç Analizi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Karar Ağacı Modeli	50
3.2. Hasta Sayıları	50
3.3. Test Maliyetleri	51
3.4. Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılı Değerleri (QALY – Quality Adjusted Life Year)	51
3.5. Analiz metodolojisi	51
3.5.1. Amaç ve Analiz Yöntemleri	51
3.5.2. Temel Durum Hesaplama	52
3.5.3. Duyarlılık Analizi	52
4. BULGULAR	53
4.1. Temel Durum Hesaplamaları	53
4.2. Olasılıksal duyarlılık analizi	53
4.3. Test Maliyetinin Sağlık Ekonomisi Üzerine Oluşturacağı Yük	60
5. TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	67
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması (Zaret B.L. ve ark. 1992)	20
Tablo 2-2: Klopidoğrel'in etkin madde olarak yer aldığı müstahzarlar (TİTCK, 2019) .	26
Tablo 2-3: Klopidoğrel Etkin Maddeli İlaçların Yaygın, Yaygın Olmayan ve Seyrek Advers Olayları (TİTCK, 2018)	28
Tablo 2-4: Terapötik alanlara göre ilaçların etkililik oranları (Spear ve ark. 2001).....	31
Tablo 2-5: CYP2C19 enziminin etki ettiği moleküller (Yamazaki H. ve ark. 2000)	36
Tablo 2-6: Klopidoğrel ile ilişkili CYP2C19 varyantları ve fonksiyonları (PharmVar, 2019).....	40
Tablo 4-1: Modelde kullanılan parametreler	57
Tablo 4-2: Temel durum senaryosu sonuçları (1000 hastalık örnek popülasyon için)...	58
Tablo 4-3: PSA analiz sonuçları (1000 hastalık örnek popülasyon için)	59
Tablo 4-4: Farmakogenetik test maliyetinin sağlık ekonomisi üzerine oluşturacağı yük	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: 2016 yılında dünya çapındaki ölümlerin 10 temel sebebi (WHO, 2008)	16
Şekil 2-2: Klopidoğrelın yapısal formülü (ChemIDplus)	22
Şekil 2-3: Klopidoğrelın aktivasyonu (Polasek ve ark. 2011)	23
Şekil 2-4: Klopidoğrelın etki mekanizması (Brown ve Pereira 2018).....	24
Şekil 3-1: Analiz için oluşturulan karar ağacı modeli	50
Şekil 4-1: Maliyet açısından avantajlı olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki (maliyet minimizasyonu analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar)	55
Şekil 4-2: Farmakogenetik test fiyatı ile artan maliyet etkililik oranı arasındaki ilişki (maliyet-etkililik analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar)	55
Şekil 4-3: Maliyet etkili olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki (maliyet minimizasyonu analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar).....	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A: Adenin
ACS: Akut Koroner Sendrom
ADP: Adenozin Difosfat
AHA: Amerika Kalp Derneği
AR: Aspirin Direnci
ASA: Amerika İnme Derneği
C: Sitozin
CNS: Merkezi Sinir Sistemi
CR: Klopidoğrel Direnci
CYP: Sitokrom P 450
DNA: Deoksiribonükleik asit
G: Guanin
Gİ: Gastrointestinal
GİA: Geçici İskemik Atak
GOF: Fonksiyon artışı olan allel
GSYİH: Gayri Safı Yurtiçi Hasıla
HTPR: Yüksek Platelet Tedavi Reaktivitesi
ICER: Artırımlı maliyet-etkililik oranı
ICH: Intraserebral Kanama
IV: İntravenöz
LOF: Fonksiyon kaybı olan allel
MI: Miyokard İnfarktüsü
OECD: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
OR: Odds Ratio
PCI: Perkütanöz Koroner Girişimi
QALY: Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılı
RNA: Ribonükleik asit
rtPA: Alteplaz
SAH: Subaknoid Kanama

SGP: Satın alma gücü paritesi
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SVH: Serebrovasküler Hastalıklar
T: Timin
TOAST: Trial of Organisation
TRM: Tedaviye Bağlı Mortalite
TSH: Toplam sağlık harcaması
VKA: Vitamin K Antagonisti
WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Aksan, E. (2019). Klopidoğrel Kullanımı Sonrasında Gözlenen İnme Olaylarında CYP2C19 Gen Polimorfizminin Etkisi ve Maliyet- Sonuç Analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Merkezi sinir sistemindeki bir hasara bağlı olarak gelişen inme, dünyada ölüme sebebiyet veren en önemli nedenler arasında yer alır. Yüksek maliyetli bir hastalık olan inmenin geleneksel tedavilerinden biri olan klopidoğrel, antiplatelet özellikli bir ön-ilaçtır. Klopidoğrel'in aktif hale gelebilmesi için sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi üyeleri ile metabolize olması gereklidir. Polimorfizm etkisi ile enzim aktivitesinde görülen farklılıklar aynı zamanda kişiler arasında farklı tedavi yanıtlarına sebep olur. İlaç metabolize edici enzimlerdeki polimorfizm ile hastalardan tedavi için beklenen yanıtın alınamaması ve ilaç etkisindeki değişikliklere bağlı olarak advers olayların meydana gelmesi söz konusu olabilmektedir. Bu gibi durumlar ülkelerin sağlık bütçeleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu çalışma ile klopidoğrel'e farklı tedavi yanıtları için bir karar ağacı modeli oluşturulmuş, *CYP2C19*2* gen polimorfizminin saptanması amacıyla yapılacak test için maliyet-sonuç analizi yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre klopidoğrel kullanacak olan hastalarda *CYP2C19*2* gen polimorfizminin kişiye özel tedavi yaklaşımı kapsamında araştırılması maliyet-etkili bir yaklaşım olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma Türk popülasyonu üzerinde klopidoğrel kullanımı sonrasında gözlenen inme olaylarında *CYP2C19*2* gen polimorfizminin etkisinin ve maliyet-sonuç analizinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Sonuçlarımız sağlık ödemelerinde yetkin karar verici kurumlar için kişiye özel tedavi yaklaşımının klinikte uygulanması açısından yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler : İnme, klopidoğrel, sitokrom P450, polimorfizm, farmakoeкономи

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-26970

ABSTRACT

Aksan, E. (2019). The Effect of CYP2C19 Gene Polymorphism and Cost-Result Analysis in Stroke Events Observed After Clopidogrel Use. Istanbul University Institute of Medical Science, Division of Pharmaceutical Toxicology. Post Graduate Thesis. İstanbul.

Stroke due to damage to the central nervous system is one of the most important causes of death in the world. Clopidogrel, one of the traditional treatments of stroke which is a costly disease, is an antiplatelet-specific pro-drug. In order to be activated of klopidoğrel, it must be metabolized with members of the cytochrome P450 (CYP) enzyme family. Differences in enzyme activity with the effect of polymorphism also cause different treatment responses among individuals. Polymorphism in drug-metabolizing enzymes may result in adverse events occurring due to inadequate response to treatment of patients and changes in drug action. Such situations pose a significant burden on countries' health budgets. In this study, a decision tree model was created for different treatment responses to clopidogrel and cost-consequences analysis was performed for the determination of *CYP2C19*2* gene polymorphism. According to the results of our study, *CYP2C19*2* gene polymorphism was investigated as a cost-effective approach in patients using clopidogrel. This study is the first study to investigate the effect of *CYP2C19*2* gene polymorphism and cost-effect analysis on stroke events observed after clopidogrel use on Turkish population. Our results are guiding the implementation of the personalized treatment approach in the clinics for the competent decision makers for health payments.

Key Words: Stroke, clopidogrel, cytochrome P450, polymorphism, pharmacoeconomy

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TYL-2017-26970

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre 2016 yılında dünya çapındaki 56,9 milyon ölümün yarısından fazlasının (%54) daha önceden tespit edilmiş 10 temel nedenden kaynaklandığı görülmüştür. Dünyada ölüme sebebiyet veren nedenler araştırıldığı zaman iskemik kalp hastalıkları ve inmenin tüm hastalıklar arasında en büyük paya sahip olduğu görülmüştür. İnsanların sosyoekonomik durumlarına bağlı olarak bu sıralama her ne kadar değişse de inme her gelir seviyesinde yüksek insidanda görülen bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir.

İskemik inme hastaları ayrıca iskemik inme nüksü açısından da yüksek risk grubundadır. Tienopiridin grubuna ait bir ilaç olan klopidoğrel antiplatelet tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç CYP enzimleri ile metabolize olur. Klopidoğrel in iskemik inme hastalarında tekrarlayan trombotik olayların azaltılmasında kanıtlanmış faydaları bulunmaktadır. Klopidoğrel tedavisi ile iyileşme gösteren hastaların bir kısmının tedavi sonrasında iskemik inme nüksüne maruz kaldığı bilinmektedir.

İlaç metabolize edici enzimlerindeki işleyiş farklılıkları bireylerin ilaç tedavisine verdikleri yanıtları değiştirmektedir. Kişiler arasındaki bu farklılıklar ile birlikte ilaçtan beklenen faydanın sağlanamaması, advers ilaç reaksiyonları ve ilaç-ilâç etkileşimleri sıklıkla meydana gelir. Zaman zaman bu gibi durumlar ciddi advers olaylara hatta ölüme sebebiyet vermektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarla bireyler arasında görülen farklılıkların başlıca sebebinin insanların gen diziliminde aynı işlevi yapmakla sorumlu genlerin ekspresyonundaki farklılıklar olduğu sonucuna varılmıştır. Genetik düzeydeki bu değişiklikler insanların tedavi süreçlerini ciddi şekilde etkilemektedir. İlaç metabolizasyonunda görevli en önemli enzim ailelerinden birisi olan CYP enzim ailesi üyeleri de yüksek oranda polimorfik özellikler göstermektedir.

Klopidoğrel; CYP enzimleri tarafından aktif metabolitine dönüşerek biyotransformasyona ihtiyaç duyan bir ön-ilâçtır. Birçok çalışma ile klopidoğrel tedavi yanıtında bireyler arasında %4,8 ila 50,0 oranında farklılıklar olabileceği gösterilmiştir. Klopidoğrel biyotransformasyonunda görev alan CYP2C19 polimorfizmi varlığının klopidoğrel kullanımı ile sağlanan etkililik ve güvenlik üzerinde önemli bir rolü olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle klopidoğrel kullanımı öncesinde CYP2C19 polimorfizminin araştırılması sayesinde hem tedavi başarısının daha yüksek olması hem de klopidoğrel in klinik etkisinin azalması veya artmasına bağlı olarak ortaya çıkacak advers olay sıklığının ve/veya olay ciddiyetinin azaltılması sağlanabilir. Bu çalışmamızda klopidoğrel kullanımı öncesinde gen polimorfizmi incelenmesi ile sağlanabilecek klinik ve maddi faydanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirme esnasında inme temelli bir maliyet modeli oluşturulması ve CYP2C19 polimorfizminin tespit edildiği ve tespit edilmediği 2 ayrı senaryonun maliyet-minimizasyonu ve maliyet-fayda analiz yöntemleri kullanılarak maliyet-sonuç karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışma, Türk popülasyonu üzerinde klopidoğrel kullanımı sonrasında gözlenen inme olaylarında *CYP2C19*2* gen polimorfizminin etkisinin ve maliyet-sonuç analizinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

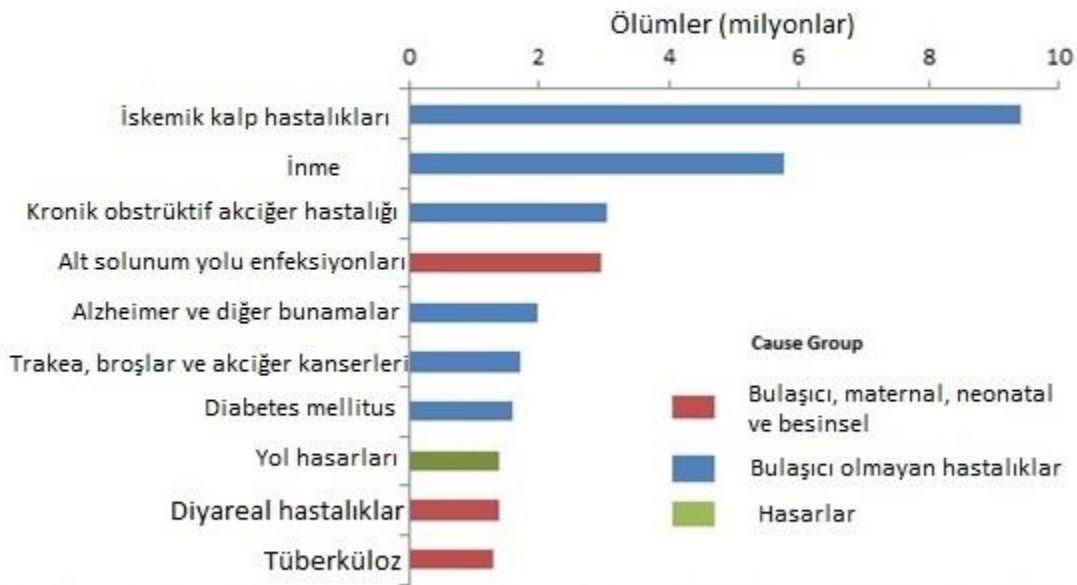
2.1 İnme

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre inme; yirmidört saatten uzun süren, ölüme ya da nörolojik bozukluklara yol açan ve vasküler nedenler dışında bir sebebi olmayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya total kaybı ile karakterize tablodur (Tyrrell ve ark. 2008). Bir başka deyişle inme; merkezi sinir sisteminin (CNS) akut fokal hasarına bağlı olarak gelişen ve serebral enfarktüs, intraserebral kanama (ICH) ve subaraknoid kanama (SAH) dahil olmak üzere vasküler bir nedenden kaynaklanan nörolojik bir defisittir (Sacco ve ark. 2013).

Beyin fonksiyonlarının düzgün işleyebilmesi için sinir hücrelerinin devamlı olarak kan, oksijen ve glukoz ile beslenmesi gerekmektedir. Eğer bu besleme yetersiz olursa, beynin bazı bölümlerinin fonksiyonları geçici olarak durabilir ve hatta bu yetersizlik ciddi seviyeye gelirse veya fazla uzun sürerse beyin hücreleri ölür, kalıcı hasarlar görülür. Beyin vücudun toplam kütlesinin %2'sini temsil etmesine rağmen, vücudun oksijen kaynağının %25'ini ve glukozun %70'ini kullanır. Kasların tersine beyin besin depolamaz ve bu nedenle sürekli glukoz ve oksijen gereksinimi söz konusudur. Eğer kan kaynağı 30 saniye kadar kesilirse bilinçsizlik ortaya çıkar ve takip eden 4 dakikada kalıcı beyin hasarı ortaya çıkar. Beynin yüksek metabolizma oranı, kan akışındaki değişikliklere olan duyarlılığı ve devamlı kan akışına olan ihtiyacı, inmeyi bu denli tehlikeli yapan etkenler arasındadır (Zaret ve ark. 1992).

İnme, yetişkinlerde nörolojik yetersizlik ve ölümün en önemli nedenidir (Adhazzi ve ark. 2017). Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde yaşanan ölüm vakalarının %75,2'sini inme oluşturmaktadır. Engelli yaşam sürelerinin %81,0'ini ise inme ile ilişkili durumlar oluşturmaktadır (Radu ve ark. 2017). 2016 yılında dünya çapındaki 56,9 milyon ölümün yarısından fazlasının (%54) başlıca 10 temel hastalık sonucu gerçekleştiği tespit edilmiştir. İskemik kalp hastalıkları ve inme dünyada ölüme sebebiyet veren nedenler arasında en büyük paya sahiptir. WHO verilerine göre son 15 yıldaki ölüme sebebiyet veren başlıca hastalıklar Şekil 2-1'de gösterilmektedir (WHO, 2018).

En Temel 10 Küresel Ölüm Nedeni, 2016



Şekil 2-1: 2016 yılında dünya çapındaki ölümlerin 10 temel sebebi (WHO, 2008)

Amerikan İnme Derneği'nden alınan istatistiksel bilgilere göre Amerika'da her yıl yaklaşık 800.000 kişi inme hastalığını geçirmektedir. Bu hastaların 3/4'lük kısmı ilk defa inme tanısı konan hastaları kapsamaktadır. Ayrıca, inme Amerika'da en fazla görülen 5. ölüm nedenidir ve bir yılda yaklaşık 130.000 kişi inme nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu sayı her 20 ölümden 1'ine inmenin neden olması anlamına, inme geçiren hastaların da %16,25'inin hayatını bu sebeple kaybetmesi anlamına gelmektedir (American Stroke Association, 2018).

Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalık sıralandığında, kardiyovasküler hastalıklar %21,7'lik oran ile birinci sırada, serebrovasküler hastalıkla (SVH) ise %15 ile ikinci sırada yer almaktadır (Sahin ve ark. 2015).

2.1.1 İnmenin Türleri

İnme etiyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Bu şekilde inme, iskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Bu iki inme türünün dağılımlarına bakıldığında batı ülke toplumlarında gözlenen inmelerin yaklaşık %85'i iskemik inme, %15'i hemorajik inmedir. Ülkemizde ise gözlenen inmelerin %28'i hemorajik inme, %72'si ise iskemik inmedir (Özdemir ve ark. 2000).

2.1.1.1 İskemik İnme

İskemik inme; beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması veya daralması sonucu ortaya çıkan tablolara denir. (WHO, 1978). İnmenin en sık görülen türü olan iskemik inme diğer adıyla serebral infarktüs, Amerikan Kalp Birliği'nden alınan son verilere göre tüm inme vakalarının %87'sini oluşturmaktadır. Infark beyindeki yetersiz veya engellenmiş kan akışı nedeniyle ortaya çıkar (American Heart Association, 2018).

Vücudun normal işlevini yerine getirebilmesi için beyin dokusunun oksijen, glukoz ve diğer hayati maddelerle beslenmesi gereklidir. 100 g beyin dokusuna dakikada 50-54 ml kan akışı sağlanmalıdır. Beyin hücreleri yeterli kan akışından mahrum edilirse iskemi ortaya çıkar, membran pompaları çalışmaz, intraselüler süreçler bozulur ve beyin dokusu şişer. Eğer bu noktada perfüzyon düzenlenebilirse beyin dokusu geri dönüşsüz hasarlar görmeden kurtarılabilir. Hipoperfüzyonun devam ettiği durumlarda, bu doku 4-8 dakika içinde hücre ölümleri nedeniyle geri dönülemez bir hasara uğrayabilir. Bu olay iskemik inme olarak bilinir (Gomes ve Wachsmann, 2013).

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre iskemik inme alt grupları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (Adams ve ark. 1993):

- Büyük arter trombozları
- Küçük arter trombozları
- Kardiyojenik embolik inmeler
- Nedeni bilinmeyen inmeler
- Diğer nedenlerle oluşan inmeler

2.1.1.2 Hemorajik İnme

Bu tip inmenin primer patolojisi kanama alanının direkt beyin dokusuna zarar vermesidir. İnmenin %10-15'i bu nedenle ortaya çıkmaktadır ve iskemik inmeye göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. İki tip hemorajik inme vardır (Gund ve ark. 2013):

- Subaknoid hemoraji
- İntraserebral hemoraji

2.1.2 Geçici İskemik Atak (GİA)

Geçici ya da aralıklı olarak meydana gelen, beynin geçici bir süre kanlanamaması ile karakterize olan klinik duruma geçici iskemik atak denilmektedir. Deneyimlere göre 24 saatten kısa süren ataklar GİA sınıfına girmektedir. Ataklar yaklaşık 2-15 dakika sürmekle birlikte GİA geçirenlerde yıllık inme riskinin %1-15 olduğu tespit edilmiştir. İlk iki yıl bu risk daha da yüksektir (Bradley ve ark. 2000, Rowland, 2000).

GİA terimi ilk olarak 1965 yılında Dr. C. Miller Fisher tarafından kullanılmıştır. Sonradan yapılan çalışmalarla GİA geçiren hastaların 1/3'ünde nörolojik görüntülemelerde infarkt kanıtı olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine 2009 yılında AHA ve ASA tarafından (The American Heart Association/American Stroke Association) GİA için resmi bir tanım yayınlamıştır. Bu tanıma göre GİA, akut enfarkt olmaksızın fokal beyin, spinal kord ya da retinal iskemisinin sonucunda oluşan geçici nörolojik fonksiyon kaybı ile karakterizedir (Siket ve Edlow, 2013, Easton ve ark. 2009).

2.1.3 İnme Semptomları

ASA ve AHA'ya göre inme semptomları aşağıdaki gibidir (American Stroke Association, 2018):

- Vücudun bir tarafında ani olarak başlayan uyuşma ve güçsüzlük,
- Ani başlayan konuşma ve anlama bozukluğu,
- Her iki gözde veya birinde ani başlayan görme sorunu,
- Ani başlayan ve nedeni bilinmeyen şiddetli baş ağrısı,
- Ani başlayan yürüme bozukluğu, baş dönmesi ve denge kaybı

İnmenin tanı ve tedavi sürecinde zaman çok önemli bir etkidir. Çünkü etki merkezi beyin olan inmede geçen her dakika hasta için hayatı tehdit edici riskler artmaktadır. Bir iskemik olayda beyne giden bir damarın tıkanması ile dakikada 2 milyon nöron ölmektedir. Bu nedenle tedavinin imkan varsa olay mahalinde veya nakil sırasında uygulanmaya başlaması önerilmektedir (Karlinski ve ark. 2015).

2.1.4 İnmede Tedavi Süreci

İnme hastaları özel bakıma ihtiyaç duyan hastalardır ve bu bakım mutlaka farklı branşların yer aldığı medikal desteği içermelidir (Gomes ve Wachsman, 2013).

Hastalara uygulanan bakım ve tedavi sonucunda elde edilen sonuçlar, inmenin önlenmesi hususunda önemli bir faktör oluşturmıştır (Adhazzi ve ark. 2017).

İskemik inme hastalarının tedavisinde intravenöz trombolizin yararı kanıtlanmıştır. Alteplaz (rtPA) inme tedavisinde 1990'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (Jauch ve ark. 2013).

Akut iskemik inmenin tedavisinde tercih edilen seçenekler aşağıdaki gibidir (Saribas ve ark. 2005):

- Antiagregan tedavi
- Antikoagülan tedavisi
- Trombolitik tedavi
- Nöroprotektif tedavi

Akut iskemik inmede üzerinde en çok araştırma yapılmış antiagregan ajan asetilsalisilik asittir. Asetilsalisilik asit akut iskemik inmelerdeki rolünü araştıran üç önemli çalışma yapılmıştır. Bunlar MAST-I (Multicentre Acute Stroke Trial), IST (International Stroke Trial) ve CAST (Chinese Acute Stroke Trial) çalışmalarıdır. Bu çalışma sonuçlarına göre inmeden sonra 48 saat içinde başlanan asetilsalisilik asit tedavisinin ölüm ve işgörmezlikte anlamlı bir azalma sağladığını; ancak kanamada hafif bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (Saribas ve ark. 2005).

İnme tedavisinde asetilsalisilik asit tek başına kullanıldığı gibi kombine kullanımının tedavi üzerine etkisi de araştırılmıştır (Wang ve ark. 2013). GİA veya minor iskemik inmeli 1570 hastanın randomize incelendiği bir çalışmada klopidoğrel ve aspirinin birlikte kullanıldığı durumlarda kombinasyon tedavisinin monoterapiye olan üstünlüğü araştırılmıştır. Bu çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmışlardır. Her iki grupta öncelikle aspirin tedavisi almış olup gruplardan biri çalışmaya klopidoğrel-aspirin tedavi kombinasyonu ile devam etmiştir. Diğer grup ise aspirin-plasebo tedavisi almıştır. Çalışmaya göre aspirin-plasebo tedavisi alan hastaların %12'sinde inme izlenirken aspirin-klopidoğrel tedavi kombinasyonunu alan hastalarda bu oran %8'dir ($p<0,001$). Kombine tedavi alan hastalarda inme görülme riski tek başına aspirin tedavisi alan hastalardan %32 oranında daha düşüktür (Akçay ve Kürtüncü, 2013).

2.1.1 İnme Risk Faktörleri

İnmeye neden olan çoğu risk faktörü tedavi edilebilir ya da kontrol altına alınabilir. Bunları yapmak koroner hastalıkların en sık rastlanan sonucu olan zamansız ölümleri azaltacağı gibi ilk inmeyi ve sonrasında tekrarlayan inmeyi de önleyebilir. Risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (Furie ve ark. 2010):

- Yüksek kan basıncı
- Kalp hastalıkları
- Sigara
- Diyabet
- Kolesterol
- Obezite ve hareketsizlik
- Oral kontraseptif ve östrojen replasman tedavisi
- Transient iskemik atak öyküsü
- Heredite ve aile öyküsü
- Yaş
- Karotid üfürümü

- Diğer risk faktörleri : hematokrit, coğrafik konum, düşük sosyoekonomik durum, kokain-amfetamin gibi maddelerin kullanımı, yüksek alkol

İnme için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri Tablo 2-1’de sınıflandırılmıştır:

Tablo 2-1: Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması (Zaret B.L. ve ark. 1992)

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri	
	Kesinleşmiş Risk Faktörleri	Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
Yaş	Hipertansiyon	Alkol kullanımı
Cinsiyet	Kalp Hastalıkları	Obezite
İrk	Diabetes Mellitus	Beslenme Alışkanlıkları
Aile Öyküsü	Hiperlipidemi	Hiperhomosisteinemi
	Sigara	Fiziksel inaktivite
	Aseptomatik Karotis Darlığı	İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı
	Orak Hücreli Anemi	Hormon Tedavisi
	Geçici İskemik Atak	Hiperkoagülabite
		İnflamasyon
		Fibrinojen

İnsanların sosyoekonomik durumları da inme görülme sıklığını ve tedavi süreçlerini etkilemektedir. WHO’nun yaptığı bir çalışma ile 2016 yılı için düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde en fazla görülen ölüm sebepleri incelenmiştir. Düşük gelirli ülkelerde görülen ölümlerin yarısından fazlası bulaşıcı hastalıklar, maternal sebepler, gebelik ve çocukluk dönemi hastalıkları ve beslenme eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde ise bu ölümlerin oranı ancak %7’dir. Orta gelirli ülkelerde bulaşıcı olmayan hastalıklar sebebiyle yaşanan ölümler tüm ölümlerin %37’sini oluştururken bu oran yüksek gelirli ülkelerde %88’dir. Ancak dünyadaki toplam bulaşıcı olmayan hastalıklar sebebiyle görülen ölümlere baktığımızda bunların %78’ini düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşandığı görülmektedir. Orta gelirli ülkelerdeki ölüm sebeplerinin başında iskemik kalp hastalıkları, inme, alt solunum yolları enfeksiyonları ve kronik obstruktif akciğer hastalığı vardır. Düşük gelirli ülkelerde ise bu sıralama alt solunum yolları enfeksiyonları, diyareal hastalıklar, iskemik kalp

hastalıkları, HIV/AIDS, inme, malaria ve tüberküloz şeklindedir. Yüksek gelirli ülkelerde ise sıralama iskemik kalp hastalıkları, inme ve alzheimer gibi hastalıklar ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (WHO, 2018).

İnme ölüme yol açmasının dışında iş görememezliğe sebep olması yönünden de sağlık alanında önemli bir yük oluşturur. Özellikle 65 yaş sonrasında inme riski, artan yaşa bağlı olarak artış gösterir. Günümüzde inme geçirmiş hastalar ile kazanılmış yaşam yılı arasında stabil bir insidans olmasına rağmen son 20 yılda inme artış göstermiştir. Bu durum hasta bakımının kalitesi, hayat kalitesi ve teknolojik ilerleme arasındaki paradoksal bir ilişkiyi ortaya koyar. Bu paradoks, toplu istatistiklerde inme deneyiminin yeterince iyi ele alınmaması ve hasta tercihlerinin tespit edilmesinin zor olması nedeniyle önemlidir (Muundan ve Seidenwurm, 2018).

Geleneksel olarak düşünülenin aksine inme önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Son yirmi yılda, giderek artan kanıtlar, basitçe inmenin ölüme veya ağır sakatlığa neden olan yaşlanmanın bir sonucu olduğu algısını tersine çevirmiştir. Daha etkili birincil ve ikincil önleme stratejileri, yüksek risk altındaki kişilerin daha iyi tanınması, semptomların başlamasından kısa bir süre sonra etkili müdahalelerde bulunulması ve hastalık sürecinde etkili olan bakım süreçlerinin anlaşılması tedavinin daha iyi bir sonuca ulaşmasına katkı sağlar. Ek olarak, inme rehabilitasyonu sırasında yapılan müdahalelerin ve bakım süreçlerinin de tedavi sürecini desteklediğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Tyrrell ve ark. 2008).

2.1.5 İnme maliyeti

İnme oldukça yüksek maliyete sahip bir hastalıktır. Direkt ve indirekt maliyetler gözönüne alındığında ülkelerin sağlık harcamaları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin; Amerika'da inme maliyeti; sağlık bakım hizmetleri, inme tedavisinde kullanılan ilaçlar ve iş gücü kaybı da dahil edildiğinde her yıl için 34 milyar USD'dir (Roger, 2011). Amerika sağlık harcamaları için ayırdığı bütçenin %3,0'dan azını inme için harcarken bu oran gayri safi milli hasılanın %0,4'ünü oluşturmaktadır. Avustralya'da ise sağlık harcamaları gayri safi milli hasılanın %2,0'ını oluşturur ve bu miktarın %0,16'sı inme için harcanmaktadır (Mukundan ve Seidenwurm, 2018). Yirmiyedi Avrupa ülkesinde indirekt ve direkt maliyetler dahil olmak üzere inmenin toplam yıllık maliyeti 27 milyar Euro'dur. Çin'de ise inme için direkt maliyet 2014 yılında 10 milyar Yuan olarak hesaplanırken indirekt maliyetlerde dahil edildiğinde yaklaşık 20 milyar Yuan'a ulaşmıştır. Bu miktar Çin'deki toplam sağlık harcamasının %0,57'sini oluşturmaktadır (Lu ve Pan, 2019).

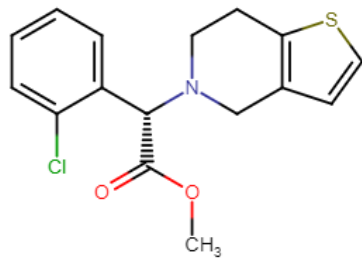
İnme geçiren hastaların inme sonrasındaki dönemde oluşan maliyetlerinin hesaplandığı bir çalışmada başlangıç dönemi için inme sonrası dönemde sıkça görülen düşme ve ardından hastaneye yatış dönemi başlangıç noktası olarak alınmış ve bu olayların tekrarlanmasına göre maliyet hesabı yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre hastaların ilk düşüşü takip eden 1 yıl süresince ortalama hastalık maliyeti 20.244 Euro olarak belirlenmiştir (Walsch ve ark. 2018).

Yapılan diğer bir çalışmada Avrupa’da akut koroner sendrom (ACS) veya inme geçiren hastalar ve hasta yakınlarındaki üretkenlik kaybı ve indirekt maliyet hesaplanmıştır. Yedi Avrupa ülkesinde yapılan bu çalışmada hastalara, inme geçirdikten 3-12 ay sonrasında kardiyolog veya nörolog muayenesi sırasında bir anket yapılmıştır. İşe geri dönen hastaların katılımının sağlandığı çalışmada son dört hafta içinde devamsızlık, devamlılık ve kendilerine bakıcılık yapan kişilerin yaşamlarında görülen değişiklikler son 1 yıl için derecelenmiştir. Kaybedilen saatler ülkelerin iş gücü maliyetlerine göre değerlendirilmek amacıyla 196 ACS ve 198 inme hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama üretkenlik kaybı ACS için 70 (47-91), inme için 68 gündür (yıllık çalışma günlerinin %25’i). İnmeden sonra her bir hasta için hasta bakıcıları 12 (3-20) gün kayıp yaşamışlardır ve bu her hasta için 13.773 Euro indirekt maliyet anlamına gelmektedir. Bu çalışma inme geçiren hastalardaki kaybedilen üretkenliği ve indirekt maliyetin önemini göstermektedir (Kotseva ve ark. 2019).

Arsava ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Türkiye’de serebrovasküler hastalıklarının maliyet analizini yapmışlar ve malnütrisyonun etkisini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada standart anket formları kullanarak medikal tedavi, kullanılan sağlık kaynakları, yapılan testler, konsültasyonlar ve komplikasyonlar maliyet açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hasta başına yıllık inme maliyetinin, beslenme bozukluğu olan ve olmayan hastalarda, başvuru başına sırasıyla 3061 ABD doları ve 1958 ABD doları olmak üzere toplam 5201 ABD doları ve 3619 ABD doları olduğunu tespit etmişlerdir (Arsava ve ark. 2016).

2.2 Klopidoğrel

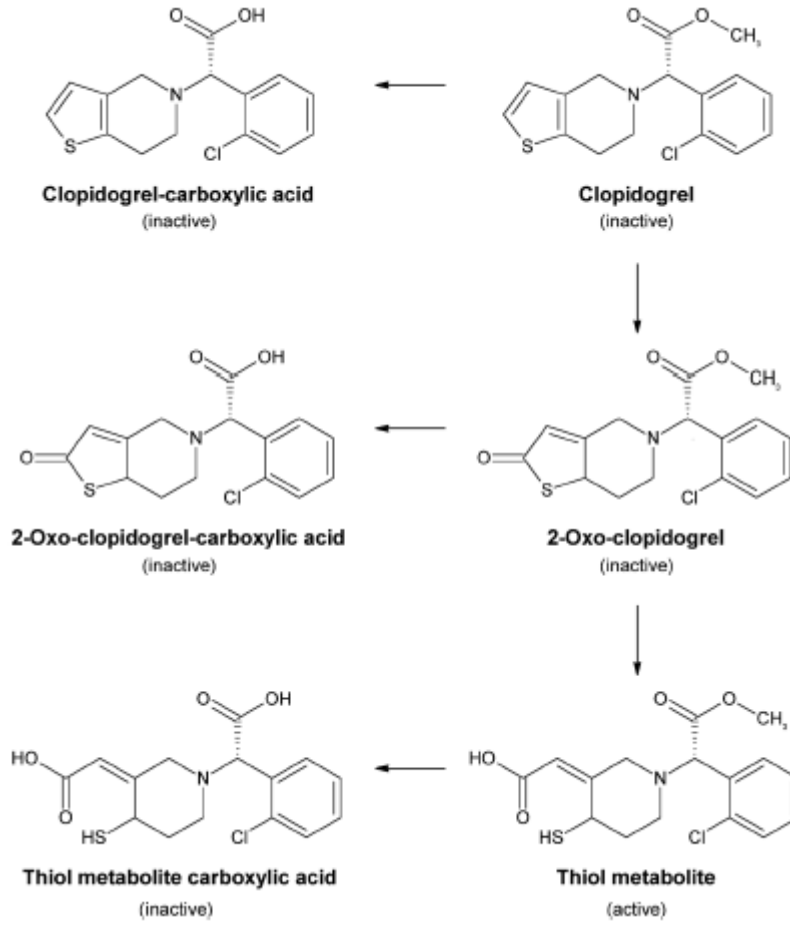
Klopidoğrel tienopiridin grubuna ait antiplatelet özellikli bir ön ilaçtır. Klopidoğrel’in aktif hale gelebilmesi için sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olması gereklidir (Stewart ve Langtry, 2010). Klopidoğrel’in yapısal formülü Şekil 2-2’de gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Klopidoğrel’in yapısal formülü (ChemIDplus)

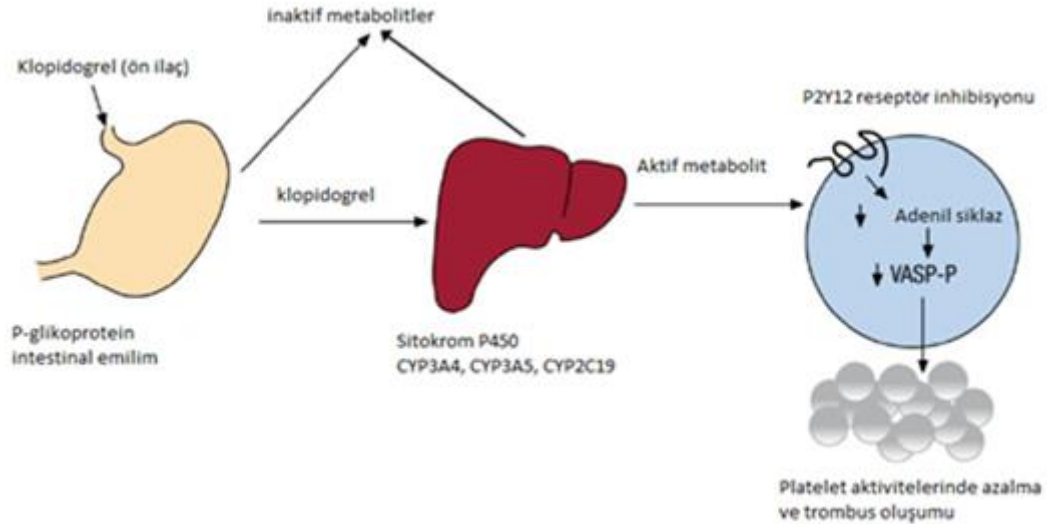
Klopidoğrel, platelet yüzeylerinde bulunan P2Y12 adenosin difosfat reseptörünü irreversibl olarak inhibe eder. Bu reseptörün inhibisyonu glikoprotein IIb/IIIa reseptör kompleksinin aktivasyonunu önler ve platelet agregasyonunda azalma görülür. CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri tarafından enzimatik aktivasyona uğrayan klopidoğrel için bu süreç 2 adımda işler. Normal metabolizör olan bir hastada ilacın biyoyararlanımı %50’dir ve oral olarak alınan dozun %15’i CYP enzimleri ile esteraz hidrolize uğrayarak aktif hale geçer (Beavers ve Naqvi, 2017).

Klopidogrel'in aktivasyonu Şekil 2-3'de gösterilmiştir.



Şekil 2-3: Klopidogrel'in aktivasyonu (Polasek ve ark. 2011)

Pıhtı oluşumu sırasında P2Y₁₂ reseptör proteini plateletlerin birbirlerine tutunarak pıhtı oluşturmalarına yardımcı olur. Böylece zarar görmüş olan kan damarlarının onarımı sağlanıp kan kaybı önlenir (NLM/NIH, 2019). Klopidogrel'in etki mekanizması Şekil 2-4'de gösterilmiştir.



Şekil 2-4: Klopidogrelin etki mekanizması (Brown ve Pereira 2018)

Antiplatelet ilaçlar, perkütan koroner girişim (PCI) ve ACS durumlarından sonra hastalar için temel tedavidir. ACS ve PCI sonrası standart uygulama ikili antiplatelet tedavisidir. İkili tedavi ise aspirin ve P2Y12 adenosin difosfat (ADP) reseptör inhibitöründen oluşur. P2Y12 ADP reseptör inhibitörleri stent tromboz, miyokard infarktüsü (MI) ve ölümün önlenmesini sağlar. P2Y12 ADP reseptör inhibitörlerinden en sık kullanılanı klopidogrel'dir (So ve ark. 2017). Aspirin ve klopidogrel ister ikili ister monoterapi olarak kullanılsın arteriyel hastalıklarda antiplatelet tedavisi olarak en fazla çalışılan ve en fazla kullanılan ilaçlardır. Ancak tedavide oldukça etkin olmalarına rağmen hastaların bir çoğu iskemik olaylara maruz kalmaktadırlar (Guirgis ve ark. 2017).

Bazı hastalarda antiplatelet tedavisi almalarına rağmen olması gerekenden daha yüksek platelet reaktivitesi görülür. Buna bağlı olarak da iskemik olay riskinde artış yaşanır. Bu duruma aspirin direnci (AR) ve klopidogrel direnci (CR) denilmektedir (Guirgis ve ark. 2017).

Klopidogrel kullanan PCI ile tedavi edilen ACS hastalarında %11-12'ye varan iskemik olaylar görülmektedir. Bu noktada görülen iskemik olayların nedeninin non-platelet bağımlı mekanizmalar olabilir. Ancak önemli bir olasılık da bu olaylara klopidogrel yanıtının yetersiz kalmış olması diğer bir ifade ile klopidogrel direnci görülmesidir (So ve ark. 2017).

Koroner arter hastalığında antiplatelet direncinin öneminin anlaşılması için AR ve CR prevalansına bakıldığında bu değer %55 olduğu görülmektedir. 50'den fazla çalışmanın meta-analizleri AR ve CR'nin kardiyovasküler olaylarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu (sırasıyla 2,09 ve 2,8 kat artan risk) ortaya çıkarmıştır (Guirgis ve ark. 2017).

Klopidogrel'in 7 numaralı karbon atomu üzerinde S konfigürasyonu vardır. R enantiyomer yanıtı antiagregant aktiviteden tamamen yoksundur. Bu nedenle biyolojik aktivite için bu asimetric karbon atomunun konfigürasyonu büyük bir öneme sahiptir (Pereillo ve ark. 2002).

Klopidogrelin antiagregant aktivitesi çeşitli araştırmalarla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sıçan çalışmaları ile ilacın maksimum etkiye ne kadar sürede ulaştığı, gerekli doz, vücuttaki metabolizasyonu ve aktif metaboliti hakkında bilgiler elde edilmiştir. Sıçanlarda 10 mg/kg tek doz uygulama ile inhibisyon aktivitesinin en az 4 gün etkili olduğu tespit edilmiştir. Hem intravenöz (iv) hem de oral yolla klopidogrelle maruz bırakılan sıçanlarda agregat inhibisyonu fonksiyonel hepatektomi sonrasında ortadan kalkmıştır. Ayrıca; izole kan-perfüze sıçan karaciğerlerinde yapılan bir çalışmada, ADP-indüksiyonlu trombosit agregasyonu klopidogrel ile inhibe edilmiş ve klopidogrel aktivitesinin karaciğer metabolizmasına bağlı olduğunu göstermiştir (Savi ve ark. 1998).

2.2.1 Klinik kullanımı

Klopidogrel, sekonder aterotrombotik olayların önlenmesinde, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş inme veya periferik arter hastalığında endikedir. Ayrıca, vasküler olaylar açısından en az bir risk faktörlü, vitamin K antagonisti (VKA) tedavisi alamayan ve düşük kanama riski olan atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda, inme de dahil olmak üzere aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesinde asetil salisilik asitle kombine olarak endikedir (TİTCK, 2018).

Mevcut veriler yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ve koroner stenti olmayan kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde klopidogrel ve aspirinin birlikte kullanımı MI ve iskemik inme risklerinin azalmasında etkilidir. Ayrıca aspirinin yalnız kullanımı ile karşılaştırıldığında major ve minör kanama riskini arttırdığı bilinmektedir (Squizzato ve ark. 2017). Klopidogrelin etkisi doza bağımlıdır. 300 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanan tedaviye uzun vadede günde 1 kez 75 mg'lık doz ile devam edilir. Tedavi süresi ve dozu ST elevasyonuna bağlı olarak belirlenir (TİTCK, 2018).

Yapılan bir çalışma ile akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel ve ticagrelorun ACS hastalarındaki etkinliği araştırılmıştır. Klopidogrelin ticagrelora göre vasküler sebepli ölümler, MI ve inme gibi advers olayların ortaya çıkma oranında belirgin bir azalma sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Ticagrelor ile ise vasküler sebepli ölümler ve MI meydana gelme oranında azalma gözlenmiş olsa bile inme üzerinde hiç bir etki görülmemiştir (Wallentin ve ark. 2009).

Reküren iskemik inmenin önlenmesinde aspirin veya klopidogrel monoterapi olarak kullanıldığı gibi kombine olarak da kullanılabilir. Ancak güvenlik açısından bakıldığında farklılıklar olduğu görülmektedir. Aspirin monoterapi olarak kullanıldığında ortaya çıkan intrakraniyel hemoraji oranı %0,49, gastrointestinal (Gİ) kanama oranı %3'tür. Monoterapi olarak klopidogrel kullanıldığında ise bu oranların sırasıyla %0,35 ve %2'ye gerilediği görülmüştür. Öte yandan aspirin monoterapi olarak kullanıldığında %0,8 oranında görülen major kanama, kombine kullanım söz konusu olduğunda %2'ye çıkmaktadır. Monoterapi olarak klopidogrel kullanıldığında %1 oranında görülen hayatı tehdit edici kanama, kombine kullanımda %3'e yükselmektedir. Buradan hareketle aspirin ve klopidogrel kombinasyonu uzun dönem kullanımda önerilmemektedir (Oza ve ark. 2017).

Tablo 2-2'de Mayıs 2019 itibariyle ülkemizde ruhsatlı klopidogrel müstahzarlarının listesi verilmiştir:

Tablo 2-2: Klopidoğrelın etkin madde olarak yer aldığı müstahzarlar (TİTCK, 2019)

Müstahzar Adı	Üreticisi	Müstahzar Etkin Maddeleri
BACLAN 75 MG FILM KAPLI TABLET, 28 ADET	BAYER TÜRK KİMYA SAN. LTD.	klopidoğrel
CARDOGREL 75 MG FİLM TABLET, 28 ADET	SANDOZ İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel hidrojen sülfat
CLOPITRO 75 MG FILM KAPLI TABLET, 28 ADET	GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel besilat
CLOPITRO 75 MG FILM KAPLI TABLET, 90 ADET	GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel besilat
CORRENTE 75 MG FILM TABLET , TABLET, 28 ADET	PHARMACTİVE İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
CORRENTE 75 MG FILM TABLET , TABLET, 90 ADET	PHARMACTİVE İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
DILOXOL 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	BİLİM İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
DILOXOL 75 MG FILM TABLET, 90 ADET	BİLİM İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
DIPOREL 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	UMUT İLAÇ TİC. VE SAN. LTD. ŞTİ.	klopidoğrel bisülfat
KARUM 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel
KARUM 75 MG FILM TABLET, 90 ADET	ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel
OPIREL 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
OPIREL 75 MG FILM TABLET, 90 ADET	ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.	klopidoğrel bisülfat
PINGEL 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	ZENTİVA SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel
PINGEL 75 MG FILM TABLET, 90 ADET	ZENTİVA SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.	klopidoğrel
PLANOR 75 MG FILM TABLET, 28 ADET	KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SAN. A.Ş.	klopidoğrel

2.2.2 Yan etki profili

Kanama klopidoğrel kullanımı sonrasında en sık raporlanan yan etkilerin başında gelir. Çeşitli şiddette ve vücudun farklı bölgelerinde görülebilir. Daha önce kanama yaşamış olmak, 75 yaşından büyük olmak, düşük vücut ağırlığı ya da eşzamanlı kullanılan ilaçlar gibi risk faktörleri kanama riskini arttırabilir. Diğer sık rastlanan advers olaylar döküntü ve kaşıntıdır (Beavers ve Naqvi, 2017). Klopidoğrel kullanımı sırasında yaygın, yaygın olmayan ve seyrek olarak görülebilecek advers olaylar Tablo 2-3’de verilmiştir.



Tablo 2-3: Klopidoğrel Etkin Maddeli İlaçların Yaygın, Yaygın Olmayan ve Seyrek Advers Olayları (TİTCK, 2018)

Sistem-organ sınıfı	Yaygın ($\geq\%1$ /100 ila $<\%1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq\%1/1000$ ila $<\%1/100$)	Seyrek ($\geq\%1/10000$ ila $<\%1/1000$)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	-	Trombositopeni, lökopeni, eozinofil	Nötropeni
Sinir sistemi hastalıkları	-	İntrakraniyel kanama, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi	-
Göz hastalıkları	-	Gözde kanama (konjunktival, retinal, oküler)	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	-	-	Vertigo
Vasküler hastalıklar	Hematom	-	-
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Epistaksis	-	-
Gastrointestinal hastalıklar	GI kanama, dispepsi, karnın üst kısmında ağrı, diyare	Bulantı, gastrit, şişkinlik, kabızlık, kusma, gastrik ülser, düedonal ülser	Retroperitoneal kanama, pankreatit, kolit, stomatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ciltte ezik	Kızarıklık, kaşıntı, deride kanama	-
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları	-	-	Jinekomasti
Böbrek ve idrar hastalıkları	-	Hematüri	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ameliyat alanında kanama	-	-

2.3 Farmakogenetik

Farmakogenetik; kişilerin ilaçlara verdikleri yanıtlara genlerin etkilerini inceler (Spear ve ark. 2001). Farmakogenetik terimi ilk kez 1959 yılında Frederih Vogel tarafından kullanılmıştır (Mulder, 2007).

Klinik çalışmalardaki ilerleme, moleküler düzeyde toksisite mekanizmalarının araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Farmakokinetik ve farmakodinamik düzeyde mekanizmaların anlaşılmasında genomik bilgi büyük önem taşır. Örneğin, bir bireyin genotipi, bir kimyasalın hedef organdaki düzeyini önemli ölçüde etkileyebilir veya oluşabilecek toksisiteye karşı bireylerin duyarlılıklarını belirleyebilir. Ayrıca, kimyasal maddelere maruz kalmak gen ekspresyonunda farklılıklara yol açabilir ve bu ekspresyon farklılıkları da farmakodinamik değişikliklere yol açabilir. İnsan Genom Projesi (Human Genome Organisation; HUGO) ve genom boyu asosiyasyon çalışmaları (genome-wide association study; GWAS) gibi çalışmalar ksenobiyotiklerin biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olan bir dizi genetik bilgi sağlamıştır ve bu çalışmalar sayesinde yeni bilimsel alanlar gelişmiştir (Božina ve ark. 2009). İnsan genom projesi sonuçları genlerindeki polimorfizmlerin önemine dikkat çekmiştir. Bu bilgiler yakın bir gelecekte çok sayıda genetik polimorfizm araştırılmak suretiyle bir bireyin genotipik özellikleri dikkate alınarak tedavilerin kişiselleştirilmesini mümkün kılacaktır (Daly, 2003).

Türkiye’de ise Boğaziçi Üniversitesi tarafından Türkiye Genom Araştırması yapılmış, bu çalışma ile Türkiye’nin farklı illerinde yaşayan 16 bireyin tüm genom dizilim analizi yapılarak yayınlanmıştır. Genomik dizilimlerinin yüksek kapsamlı olarak yeniden sıralandığı bu çalışmada Türk popülasyonunun hangi popülasyonlarla benzer özellikler taşıdığı, ne gibi farklılıkları olduğunu gösteren çeşitli sonuçlar alınmıştır. Çalışma sonucuna göre modern Türk popülasyonunun genetik varyasyonu Güney Avrupa popülasyonu ile aynı grupta yer alacak şekilde benzerlik taşımaktadır. Aynı zamanda atalarından kalma genetik miras etkisi ile Doğu Asya popülasyonu ile de benzerliklerinin olduğu görülmüştür. Ayrıca genetik varyasyonlarını zenginleştiren bazı özel alleller Avrupa popülasyonu ile benzerlikler taşımaktadır. Türk ve Avrupa popülasyonları arasında cilt renkleri ve total kolesterol seviyesi ile ilişkili varyantların frekanslarının farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir (Alkan ve ark. 2014).

Farmakogenetik çalışmalar ilk olarak, metabolizmadaki fenotipik varyasyonları ve bazı ilaçlara yanıtı değerlendirmede kullanılmıştır. Tüm insan genomunun dizilimi ile ilgili çalışmalar ilerledikçe, 1997 yılında farmakogenomik terimi farmakogenetiğe ek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Esasen, iki terim birbirlerinin yerine de kullanılmaktadır. Farmakogenomik çalışmaların kapsamı daha geniş olmakla birlikte, bu çalışmalar spesifik hastalık genlerini hedeflemek için yeni ilaçların geliştirilmesine kadar uzanmaktadır (Daly, 2017).

İlk kez ilaç yanıtlarında genetik varyasyonun gözlenmesi 1950’li yıllarda kas gevşetici bir ilaç olan süksametonyum klorür ve N-asetiltransferaz metabolizasyonuna dayanır. 3500 kafa ırkına mensup bireyden birinde süksametonyum klorürü metabolize eden enzim (butirilkolinesteraz) daha az

etkilidir (Gardiner ve Begg, 2006). Sonuç olarak ilacın etkisi daha uzun sürer ve ameliyat paralizisi çok daha yavaş etkisini yitirir. N-asetiltransferaz enzimi önemli ilaçlardan olan isoniazid (antitüberküloz) ve prokainamid (antiaritmik) ilaçlarının metabolizasyonundan sorumludur. N-asetiltransferaz geninde gözlenen varyasyon insanları yavaş asetilatör ve hızlı asetilatör olarak 2 gruba ayırmıştır. Bu şekilde başlayan çalışmalar ile Kalow ve diğer araştırmacılar bu yan etkilerin enzimlerin genetik polimorfizmlerinden kaynaklandığını göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında farmakogenetik çalışmalar hız kazanmıştır (Kalow, 2001).

Farmakogenetik, temel ilaç keşif araştırmalarını, farmakogenetik ve farmakodinamik çalışmaları, yeni ilaç molekülünün geliştirilmesini, genetik testleri ve hastalık tedavi süreçleri gibi geniş bir uygulama alanına sahiptir (Spear ve ark. 2001).

Farmakogenetiğin amacı hastanın bir ilaca vereceği yanıtı tahmin etmek böylece de ona en iyi tedaviyi sunmaktır. Bu şekilde tedavi başarısının artması ve advers olayların azalması hedeflenir (Heller, 2013).

Bir ilacın bir endikasyon için onaylanabilmesi için ilacın yeterince güvenli ve etkili olduğunun gösterilmesi gerekir. Bu değerlendirme faz çalışmalarında gönüllü popülasyonu için istatistiksel değerlendirme ile yapılır. Ancak, bir ilacın herkes için güvenli ve etkili olması nadirdir. İnsanlar arasında doğal olarak var olan çeşitliliğin sağlık hizmetlerinde kalite ve maliyet üzerine belirgin bir etkisi vardır. Yayınlanmış veriler baz alınarak birçok önemli hastalıkta major ilaçların etkinlik derecesi analiz edilmiştir. Analiz bulgular Tablo 2-4'de verilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre %80 hasta yanıtı ile en yüksek etkililik oranı COX-2 inhibitörleri ile, en düşük oran ise kanser kemoterapisinde görülmüştür. İlaçların çoğunda etkililiğin %50-75 arasında olduğu raporlanmıştır (Spear ve ark. 2001).

Tablo 2-4: Terapötik alanlara göre ilaçların etkililik oranları (Spear ve ark. 2001)

Terapotik Alan	Etkililik oranı (%)
Alzheimer	30
Analjezikler (COX-2)	80
Astım	60
Kardiyak aritmi	60
Depresyon (SSRI)	62
Diyabet	57
HCV	47
Enkontinans	40
Migren (akut)	52
Migren (profilaksi)	50
Onkoloji	25
Osteoporoz	48
Romatoid artrit	50
Şizofreni	60

Genetiğin ilaçlar üzerindeki etkisi ilaçların metabolizasyonu üzerine, transportu üzerine ve etkinliği üzerine olmak üzere üç farklı şekilde gerçekleşebilir. İlaç metabolizmasının %80'inden fazlası biyolojik reaksiyonlarla bağlantılıdır. Kimyasal modifikasyonlar, ilacın farmakolojik profilini, çoğu zaman ilacın inaktivasyonuna yol açmakla birlikte etkiler (Heller, 2013). Kullanılan ilacın güvenliliği ilaçtan ilaca ve hastalıktan hastalığa değişir. Ancak ilaçların çoğunda klinik öneme sahip bazı yan etkiler görülür. Bu durum ilaç firmalarının daha güvenli ilaç üretme çabalarına ve yetkili otoritelerin katı güvenlik kuralları geliştirmelerine neden olur. Amerika'da 1232 onaylı kimyasal ilaçtan 193 (16%)'ünün kullanım talimatında yeterince ciddi yan etkilere sahip olduğunu gösteren “kara kutu” uyarısı vardır. 1994 yılında Amerika'da 1.8 milyon insan yan etkiler sebebiyle hastanede tedavi görmüştür. Bunların 100.000'den fazlası ölümlle sonuçlanmıştır (Spear ve ark. 2001).

Klinik farmakogenetik analizin amacı insanlar arasında ilaçlara daha çok yanıt verenle vermeyeni ya da daha fazla/az advers olay riski taşıyaları ayırmaktır. Farmakogenetik analiz sonuçları doğru ilaç tedavisini seçerek daha etkili tedavi ve daha az advers olay sağlamak için kullanılır (Spear ve ark. 2001).

2.3.1 Tedavi seçiminde genetik farklılıkların önemi

İnsanların neden bazı ilaçlara yanıt verdiği bazılarının vermediğinin veya hangi şartlarda advers olaylara maruz kaldığının birçok nedeni vardır. Bunlar arasında hatalı doz, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç alerjisi ya da eşzamanlı hastalıklar vardır. Ancak hastanın genetik özellikleri istenmeyen ilaç yanıtının en büyük sebebini oluşturur. İlaç metabolizasyonu üzerine yapılan çalışmalar ilaç metabolizma oranında genetik özelliklerin etkisini açıkça göstermiştir. Ayrıca genlerin bu duruma olan etkisi birçok dökümanite edilmiş vakada advers ilaç reaksiyonları ve terapötik yetersizlikle gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, hastanede yatarak tedavi olan hastalarda görülen advers olayların 2227'sinin (42%) hatalı doz nedeniyle görüldüğünü, ayrıca advers olayların %50'sinin önlenabilir bir nedeni olmadığını ve bu olayların genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini belirtilmiştir (Classen ve ark. 1997). Genetik farklılıklardan kaynaklanan idiyosenkrazi reaksiyonları önlenemeyen advers ilaç olayları ve terapötik yetersizliğin başlıca sebepleri arasında gösterilmektedir ve istenmeyen ilaç yanıtlarının %25 ile %50'sine eşlik eder (Spear ve ark. 2001).

P2Y₁₂ reseptöründe görülen polimorfizm hastalarda tedavi sürecini etkileyen önemli genetik farklılıklardan biridir. Kırmızı kan hücreleri tarafından üretilen ADP P2Y₁₂ (esas olmak üzere) ve P2Y₁ reseptörleri plateletleri aktive eder. Bir antiplatelet ilacı olan klopidoğrel ise P2Y₁₂ reseptör antagonistidir ve bu reseptörün inhibisyonunu sağlayarak platelet agregasyonunu önler. Bu reseptördeki polimorfizm klopidoğrel'in etkisinde farklılıklar yaşanmasına sebep olur (Laine ve ark. 2016).

2.4 Genetik Polimorfizm

İlaç tedavisine verilen cevaplardaki bireysel farklılıklar klinik açıdan kontrol altına alınması zor problemlerdir. Bu farklılıklar ilaç yanıtındaki eksikliklerden adves ilaç reaksiyonlarına ve eş zamanlı olarak birden fazla ilaç alındığında ilaç-ilaç etkileşimine kadar ulaşır. Bu olaylar hayatı tehdit etmeyen basit klinik durumlardan ölüme kadar değişen sonuçlara sebep olur. İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre her 15 hastane kabulünden 1 tanesi advers ilaç reaksiyonu nedeniyle olmaktadır ve Amerika'da yapılan son çalışmalara göre her yıl tahmini 106.000 hasta ölümü ve 2,2 milyon incinme reçeteli ilaçların advers reaksiyonlarından kaynaklanmaktadır (Wolf ve ark. 2000).

Farmakogenetik araştırmalar, moleküler genetik ve genom sekanslama alanlarındaki son gelişmeler ile birlikte büyük bir ivme kazanmıştır. Bu gelişmeler hem spesifik polimorfizmlerin hızla görüntülenmesine imkan veren teknolojinin ortaya çıkması hem de enzim kodları, iyon kanalları ve ilaç yanıt sistemlerindeki diğer reseptör tipleri gibi hedef genlerdeki genetik sekanslar hakkında bilginin artmasına bağlıdır (Wolf ve ark. 2000).

Genetik polimorfizm; bir populasyon içinde, DNA diziliminde belirli bir genin iki ya da daha fazla allelinde meydana gelen kalıtsal değişimlerdir (Ginsberg ve ark. 2009). Ancak genetik polimorfizmden bahsedebilmek için genetik çeşitlilik tipinin ya da gen seçeneklerinin toplumda %1'den fazla sıklıkta olması gerekmektedir (Ingelman-Sundberg, 2001).

Genetik varyasyonlar mutasyonlar aracılığıyla sürekli gözlenen oluşumlardır. Ancak genomdaki kalıcılığı farklı tarihsel ve genomik faktörlerle belirlenir. Bu faktörlerden bazıları sekans üzerinde tüm genomu etkileyecek izler bırakır. Bazıları ise yalnızca lokal özellikleri etkiler. Geniş popülasyonlar küçük popülasyonlara göre daha fazla mutasyon oluşması nedeniyle daha fazla değişiklik gösterme eğilimine sahiptirler. Bunun sebebi örnek sayısının fazla olması sebebi ile görülen varyasyonların kaybolmalarının düşük ihtimalli olmasıdır. Çoğu yeni mutasyon ise gen fonksiyonlarını etkileyen reproduktif faaliyet üzerine istenmeyen etkilere sahiptir. Ancak genlerin insan genomu üzerinde yalnızca ufak bir fraksiyon göstermesi nedeniyle, çoğu mutasyonun reproduktif faaliyet üzerine etkisi olmadığı ve doğal seleksiyona görünmez etkisi “seçici doğallık kategorisi” olduğu düşünülür. Çoğu DNA varyasyonu, insan genomu üzerindeki, 3 nedenden ötürü seçici doğal olarak düşünülür. Bunlar ise;

- Genomun ana bölümü (tahmini %97) fonksiyonel ürünler olan protein ya da RNA kaynaklı koda sahip değildir ve ekspresyon ya da replikasyon ile gen fonksiyonu üzerine dolaylı bir etkisi yoktur.
- Yeni bir farklılık genomun fonksiyonel ürün kaynaklı koda sahip (kodlama bölgesi) %1,5’lik kısmı üzerinde oluşursa bile aminoasit değişimini etkileyemeyebilir (sinonim ikame)
- Varyant, yönetim bölümünde ya da kodlama bölümünde yer alsa ve aminoasit değişimine neden olsa bile reproduktif faaliyet üzerine etki etmeyebilir(Wright, 2005).

Buna karşılık, çok az sayıda mutasyon, çoğu organizmaya zararlı olan büyük fonksiyonel etkilere sahiptir. Bulundukları popülasyonlarda kaybolmaya mahkum letal mutasyonlar eğer kısmi veya tamamen çekinik özellikte ise birçok jenerasyon için kalıcı özellik gösterebilir (heterozigot form). Her bireyin heterozigot formlar üzerinde 1 veya 2 resesif letal mutasyon taşıdığı tahmin edilmektedir. Uzun periyotlar için kalıcı avantajlara sahip mutasyonlar ve onların popülasyonlardaki sıklığı nadir görülme eğilimi (<1 %) olan zararlı varyasyonlara kıyasla daha yüksektir (>1 %) (Wright, 2005).

Polimorfizm etkisi ile ilaç tedavisinde bireyler arasında farklılıklara sebep olan enzimlerin önemli bir grubu CYP enzim ailesine aittir.

2.5 Sitokrom P450 Enzim Ailesi

CYP enzim ailesi insanlarda ilaç metabolizması ve biyoaktivasyonunda rol oynayan ana enzimlerden oluşur (Afılal ve ark. 2017). Bu enzimlerde görülen polimorfizmler hastaların tedavilere verdikleri yanıtlarda farklılıklara neden olur (Lynch ve Price, 2007).

Faz I biyotransformasyon enzimleri arasında, CYP’ler çok fazla katalitik çeşitliliğe sahiptir. Fazla sayıda formu bulunan bu enzim süper ailesi, ilaçlar dahil olmak üzere birçok endojen ve ekzojen maddenin biyotransformasyonunda yer alan en önemli enzim sistemidir (Božina ve ark. 2009).

Bu enzimler ilk olarak sıçan karaciğerinde Martin Klingenberg tarafından tanımlanmıştır (Klinberg, 1958). Klinberg sıçan karaciğerinden hazırladığı mikrozomal fraksiyon pigmentlerinin spektrofotometrik özelliklerini incelerken bu enzim ailesini tanımlamıştır (Badal ve ark, 2012).

CYP'ler farklı dokular ve organlarda (bağırsak, akciğer, böbrek, beyin, lenfositler ve plasenta) bulunmalarına rağmen çoğunlukla karaciğerde endoplazmatik retikulum zarında yer alırlar. Bu enzimlerin fizyolojik substratları arasında steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve biyojen aminler bulunurken, ksenobiyotik substratları arasında ilaçlar, bitkisel toksinler ve çevreden gelen toksik kimyasallar bulunur (Božina ve ark. 2009).

CYP sisteminin organizmadaki görevlerinden bazıları aşağıdaki gibidir (Özerol ve ark. 1996 - Çetin ve ark. 1999):

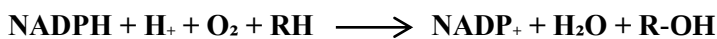
- Biyolojik mekanizmalarda aktivasyon ve deaktivasyon reaksiyonları
- Biyolojik sistemlerde hücre hasarı, istenmeyen hücre ölümü gibi süreçlerde görev alarak hücrelerin yaşam süreçlerine etki ederler.
- Steroid hormon sentezinin yapılmasında ve yağ asidi ve türevlerinin metazolizmalarında etkilidirler

CYP enzim ailesi oldukça geniş bir ailedir. 57 fonksiyonel gen ve 57 psödogenin bu enzim ailesi içerisinde yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle de çok sayıda maddenin metabolizasyonunda görev alırlar (Katara, 2014).

Enzim ailesine genel olarak bakıldığında üç ana gruba ayrılmaları mümkündür. İlk grup, evrim boyunca iyi korunmuş olan endojen substratlar için yüksek afiniteli CYP aileleri olan 5 ile 51 arasındakileri içerir. İkinci grup, substratları için daha düşük afiniteye sahip olan CYP 1 ile 3 arasını içerir ve bu enzimler evrim sürecinde daha az korunmuşlardır. Üçüncü grup, yağ asitleri, ilgili substratları ve bazı ksenobiyotikleri metabolize eden CYP ailesi 4'ü içerir. CYP ailelerinden 1 ile 3 arası olanlar, klinik olarak kullanılan ilaçların tüm Faz I metabolizmalarının %70 ile %80'inden sorumludurlar ve çok sayıda ksenobiyotiğin metabolizasyonuna katılır. CYP ailelerinden 1 ile 3 arası olan enzimlerin çoğu, katalitik aktivitede bireyler arası farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar genetik polimorfizmlere bağlanmaktadır (Božina ve ark. 2009).

Heme-thiolate yapısından oluşan CYP enzimleri indirgeme reaksiyonlarına da katılmalarına rağmen genellikle elektro transport zincirinde terminaz oksidaz olarak işlev alırlar (Nelson, 2003).

CYP450 enzimlerinin katalizlediği genel reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir (2-1):



Bu enzim ailesine mensup her bir enzim için kullanılan isimlendirme aşağıda açıklanmıştır.

CYP	+	numara	+	harf	+	numara
(aile)		(alt aile)		(gen)		

Bu enzim isimlendirmesi sonuna eklenen *(sayı) ifadesi ise taşıdıkları alleli ifade etmektedir.

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) insanlar arasında en sık görülen genetik varyasyondur. Her bir SNP nükleotid denilen tek bir DNA yapıtaşında görülen değişikliği simgeler (NLM/NIH, 2019). SNP'ler popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkta görülür (Pirmohamed, 2001). SNP'lerin büyük bir kısmının sağlık veya gelişme üzerine bir etkisi olmamakla birlikte bazılarının insan sağlığı üzerine önemli etkileri olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Araştırmacılar SNP'lerin kişilerin ilaçlara verdiği yanıtların, toksinler gibi çevresel faktörlere karşı olan duyarlılıklarının ve belirli hastalıkların gelişim riskinin tahmin edilmesine yardımcı olduklarını bulmuşlardır. SNP'ler ayrıca aile içinde genlerle aktarılan bazı hastalıkların takip edilmesinde de kullanılabilir (NLM/NIH, 2019). CYP450 enzim ailesinde ortaya çıkan SNP'ler biyolojik sistemlerdeki işleyişi etkileyen en önemli tetikleyecilerdendir (Kirk ve ark. 2002 ve Katara, 2014).

CYP450 enzimlerindeki genetik polimorfizmlerin başlıcaları, bu enzimler için substrat olan ilaçların farmakokinetiğini etkiler. İlaç metabolizmasındaki bu farklılıklar, ilaçlara olan yanıtlarda farklılıklara ve istenmeyen ilaç reaksiyonlarına yol açmaktadır (Kirchheiner ve Seeringer, 2007).

CYP enzim ailesinde görülen genetik polimorfizm ile organizmanın işleyişinde farklılıklar yaşanabilir. Polimorfizm sebebi ile etki düzeyleri değişen CYP enzimleri ile metabolizmasını değişen ilaçlar söz konusu olabilir. Örneğin, hızlı metabolizör özellikte olan kişilerde etki ettikleri ilaçların metabolizasyonları çok hızlı olurken tedaviye istenen cevap sağlanamaz. Tam tersi durumda ise metabolizasyon çok yavaş olacağı için istenmeyen toksik etkiler yaşanabilmektedir (Katara, 2014). Bununla birlikte, CYP enzimleri sadece ilaç metabolizmasında rol oynamaz. Ayrıca, fizyolojik substratlar, çoğu steroid hormonu veya arakidonik asit gibi enzimler tarafından metabolize edilir ve genetik polimorfizmler de bunların biyotransformasyonunda rol oynar. Bu nedenle CYP enzimlerindeki genetik polimorfizmlerin, hipertansiyon ve kanser gibi bazı hastalıkların riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kirchheiner ve Seeringer, 2007). İlaç metabolizması için en önemli enzimler CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 iken, kimyasalların biyotransformasyonundan ve özellikle karsinogenlerin metabolik aktivasyonundan sorumlu olan en önemli izoformlar CYP1A, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2E1 ve CYP3A4'tür (Božina ve ark. 2009).

2.5.1 CYP2C19 Enzimi

CYP2C19 sıklıkla kullanılan birçok ilacın metabolizmasında önemli rol oynayan bir enzimdir. Genetik polimorfizm göstermesi sebebiyle metabolizmasına etki ettiği insanların aynı ilaca farklı şekilde tepki vermelerine de sebebiyet verir. Başta karaciğer hepatositleri olmak üzere akciğerler, gastrointestinal kanal mukozası ve lümeni, böbrekler, cilt, santral sinir sistemi, plazma, eritrositler, ağız mukozası, diş etleri ve plasenta gibi yapılarda bulunur (Alvan G. 1991, Kayaalp S.O. 1994, Božina N. ve ark. 2009).

CYP2C19’da polimorfizm ilk olarak S-mefenitoinin 4'-hidroksilasyonunda bireyler arasında farklılıkların saptanmasıyla tanımlanmıştır (Wedlund ve ark. 1984, deMoraes ve ark. 1994a ve 1994b). Daha sonra yapılan çalışmalar ile CYP2C19 enziminin etki ettiği bilinen moleküller Tablo 2-5’de gösterilmiştir (Yamazaki H. ve ark. 2000).

Tablo 2-5: CYP2C19 enziminin etki ettiği moleküller (Yamazaki H. ve ark. 2000)

Metabolizmasına katıldığı ilaçlar		CYP2C19 İnhibitörleri	CYP2C19 İndükleyicileri
Amitirptillin	Nilutamid	Amiodaron	Deksametazon
Diazepam	Nelfinavir	Antifungaller	Fenobarbital
Diklofenak	Primidon	Felbamat	Rifampin
Heksobarbital	Progesteron	Fluvoksamin	
İmipramin	Proguanil	Simetidin	
İndometazin	Propranolol	Fluoksetin	
Klopidogrel	Pantoprozol	Moklobemid	
Klomipramin	Omeprazol	Pravastatin	
Mefenitoin	Siklofosfamid	Sertralin	
S-Mefenitoin	Sitalopram	Tiklopidin	
Lansoprozol	Teniposid	Azole	
Mefobarbital	Tolbutamin	Fluvastatin	
Moklobemid	Varfarin	Lovastatin	
		Omeprazol	

CYP2C19 enzimini 10. kromozomda lokalize olan 1473 baz çifti uzunluğundaki *CYP2C19* geni tarafından kodlanır. CYP2C19 enziminin özelliklerini belirlemek için yapılan çalışmalar ile *CYP2C19* genindeki mutasyonların enzimin katalitik aktivitesinde azalmaya ya da aktivitenin tamamen kaybolmasına neden olduğu belirlenmiştir. CYP2C19 polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmalarda enzim yetersizliği ile metabolizma kusurlarından mutant allellerin sorumlu olduğu deMoraes ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (deMoraes ve ark. 1994a/b).

Günümüzde CYP2C19'un 32 mutant alleli tespit edilmiştir. Normal aktiviteli alleller *CYP2C19*1*, *CYP2C19*11*, *CYP2C19*13*, *CYP2C19*15*, *CYP2C19*18* ve *CYP2C19*28*'dir. Aktivite yokluğuna neden olan mutant alleller ise *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*, *CYP2C19*22*, *CYP2C19*24* ve *CYP2C19*35*'dir. Aktivite azalmasına neden olan mutant alleller *CYP2C19*9*, *CYP2C19*10*, *CYP2C19*16*, *CYP2C19*19*, *CYP2C19*25* ve *CYP2C19*26*'dır. *CYP2C19*17* aktivite artışına sebep olurken *CYP2C19*12*, *CYP2C19*14*, *CYP2C19*23*, *CYP2C19*29*, *CYP2C19*30*, *CYP2C19*31*, *CYP2C19*32*, *CYP2C19*33* ve *CYP2C19*34* allellerinin etkileri bilinmemektedir (PharmVar, 2019).

Toplumlarda CYP2C19 yavaş metabolizörlerinin oranı farklılık göstermektedir. Beyaz ırkta yavaş metabolizör sıklığı %2-5 olarak tespit edilmişken, Doğu popülasyonunda bu sıklık %11-23 arasında değişkenlik göstermektedir (Harmzse ve ark. 2012). Kafkasya ve Afrika popülasyonlarının %15'inin ve Asya popülasyonunun %30'unun zayıf metabolizör olmakla ilişkili olduğu bilinen *CYP2C19*2* alleli taşıdığı tahmin edilmektedir (MacKenzie ve Hall, 2017).

CYP2C19 polimorfizminin Türkler üzerine olan etkisi üzerine yapılmış çok fazla çalışma yoktur. S-mefenitoin kullanılarak yapılan bir fenotip çalışmasında yavaş metabolizör sıklığı %0.94 bulunmuştur (Başcı ve ark. 1994). Yapılan diğer bir CYP2C19 genotip çalışmasında ise yavaş metabolizör sıklığını ~%1 bulunmuştur (Aynacıoğlu ve ark. 1999).

CYP2C19 genotipi ilaç tedavisinin başarısını ciddi olarak etkileyebilir. Zayıf metabolizörlerde, proton pompası inhibitörü olan omeprazol oldukça uzun bir yarı ömre sahiptir. Kusurlu bir *CYP2C19* alleli taşıyan heterozigot hastalar, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında eş zamanlı omeprazol ve amoksisilin tedavisi aldıklarında artmış bir iyileşme oranı sergilemiştir. İki kusurlu allel taşıyan hastalar için bu iyileşme oranı %100'dür. CYP2C19 polimorfizmlerinden etkilenen diğer önemli ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ve klomipramin, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden sertralin ve sitalopram, monoamin oksidaz inhibitörlerinden moklobemid, barbitüratlar, anksiyolitik olarak diazepam ve antimalaryal ilaç olarak proguanil yer alır (Božina ve ark. 2009).

2.6. CYP enzimlerinin klopidoğrel metabolizmasındaki rolü

CYP enzimleri klopidoğrel'in 2 aşamalı biyoaktivasyonunda etkin rol oynar. CYP2C19 enzimi ilk aşamanın %45'inden, klopidoğrel'in hepatik biyotransformasyonunun olduğu ikinci aşamanın ise %20'sinden sorumludur. CYP1A2 ve CYP2B6 enzimleri ilk aşamada, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri ise ikinci aşamada rol alırlar. CYP2C19 enzimi bu oksidatif sürecin her iki aşamasında da önemli rol oynar (Brown ve Pereira, 2018).

CYP2C19, klopidoğrel'in aktif metabolitinin oluşumunda yer alan hepatik CYP enzimlerinden biridir. CYP2C19'un genetik polimorfizmlerinin bozulmuş klopidoğrel metabolizması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Zayıf metabolize edici fenotipe sahip kişilerde bu durum ayrıca artmış kardiyovasküler olay riski ile de ilişkilendirilmiştir.

CYP2C19 genetik polimorfizmleri aktif klopidoğrel metabolitinin (clop-H4) farklı etkilere sahip olarak üretilmesinden sorumludur. Üzerinde en fazla çalışılan varyantlar olan *CYP2C19*2* (en fazla, rs4244285) ve *CYP2C19*3* (rs4986893) varyantlarında guanin (G) ve adenin (A) yer değişimi olmuştur. *CYP2C19*2* varyantı 681. nükleotid 5. ekzonda bulunur ve 227. konumda bulunan prolin aminoasidini koordineli olarak etkiler. *CYP2C19*3* varyantı 636. nükleotid 3. ekzonda bulunur ve triptofan kodon olan TGG'nin TGA ile ikame edilmesinde etkilidir. Her iki varyant da *CYP2C19*2* için dolaylı olarak kriptik bir anormal ek veri bölgesi ve *CYP2C19*3* için doğrudan TGA ile olmak üzere bir durdurma kodonu ile sonlanır. Sonuçta kesik, işlevsiz, katalitik olarak aktif olmayan bir CYP2C19 protein fragmanı üretilir. Homozigot *CYP2C19*2* (*2/*2) veya *CYP2C19*3* (*3/*3) taşıyan kişiler zayıf metabolizer etki gösterir ve klopidoğrel gibi substratları için bireyler arasında farklı tedavi yanıtlarına sebep olur. *CYP2C19*'un diğer allelleri (*CYP2C19*4*, *5, *6 ve *7) de fonksiyon kayıpları (LOF) ile ilişkilidir ancak bu alleller hem nadirdir (% <1 allel sıklığı) hem de daha az çalışılmıştır (Brown ve Pereira, 2018).

CYP2C19'un işlev kaybı görülen allellerinden [*2, *3 (rs4986893), *4 (rs28399504) veya *5 (rs56337013)] ikisini taşıyan bir kişi bu allellere sahip olmayan kişilere göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir (Sanguhl ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada düşük fonksiyonlu *CYP2C19* allel taşıyıcısı olan hastalarda klopidoğrel'in aktif metabolitine dönüştürülmesinin daha zayıf olarak gerçekleştiği, buna bağlı olarak trombosit inhibisyonunda azalma ve kardiyovasküler olaylarda artış görüldüğü tespit edilmiştir (Mega ve ark. 2009).

*CYP2C19*17* varyantında ise fonksiyon artışı (GOF) tespit edilmiştir. *CYP2C19*17* (rs12248560) varyantı timin (T) ile sitozinin (C) yer değişimine neden olur. *CYP2C19*17* varyantı ekzon 5'de 5' komşu bölge olan promotör bölgede yer alır. Promotör bölgedeki genetik değişikliğin, *CYP2C19*'daki transkripsiyon faktörlerinin promotör bölge ile etkileşimini değiştirdiği, böylece genin transkripsiyon oranını değiştirdiği düşünülmektedir. Böylece, *CYP2C19* geninin kodlama bölgelerindeki değişikliklerin yanı sıra, genin promotör bölgesini de etkilediği görülmektedir. *CYP2C19*17* allel varyantı muhtemelen *CYP2C19* gen transkripsiyonunda artışa sebep olarak *CYP2C19* enziminin yüksek seviyedeki katalitik aktivitesi ile ilişkilidir. *CYP2C19* enzim aktivitesi,

kısmen gen transkripsiyonunun düzenlenmesiyle belirlenen karaciğerdeki ekspresyon seviyesine bağlıdır. Bu sebeple klopidoğrel ve diğer ön ilaçların terapötik metabolitlerine olan biyoaktivasyonu *CYP2C19*17* alleli taşıyan kişilerde artar. *CYP2C19*17* alleli taşıyan klopidoğrel tedavisi alan hastalarda yüksek kanama riski tespit edilmiştir (Brown ve Pereira, 2018).

2.6.1. Klopidoğrel ve CYP2C19 İlişkisi

Genel olarak bakıldığında piyasadaki ilaçların en az %10'unun metabolizasyonunda CYP2C19 enzimi rol almaktadır. Bu ilaçlardan birisi de klopidoğreldir. CYP enzim polimorfizmlerinin en çarpıcı etkisi *CYP2C19* allellerinde görülen zayıf ve hızlı metabolizör etkisi ile klopidoğrel tedavisinin bireyler arası farklılık göstermesidir (Johansson ve Ingelman-Sundberg, 2010).

Klopidoğrel bilinen genel etkinliğine rağmen tedaviye verilen cevapta karşılaşılan direnç de oldukça yaygın görülmektedir. Antitrombosit ilaca karşı gelişen direnç, tedavi sonrası trombosit fonksiyonunda, bazal trombosit fonksiyonuna kıyasla anlamlı bir azalma olmadığı zaman ortaya çıkmaktadır. Klopidoğrel tedavisi başarısızlığı, “Yüksek Platelet Tedavi Reaktivitesi” (HTPR) olan hastalarda klopidoğrel tedavisi sırasında bir trombotik veya iskemik olay olduğunda ortaya çıkar. HTPR’de, plateletlerde bulunan P2Y₁₂ reseptörlerinin klopidoğrel tedavisine rağmen duyarlılığı devam eder. Klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların %16-50’sinin HTPR’si olduğu tahmin edilmektedir (Dean, 2018). Klopidoğrel direncine yol açan polimorfizm ile enzimin klopidoğrel aktif formuna dönüştürebilme yeteneği azalmaktadır (NLM/NOH 2019).

Klopidoğrel ile ilişkili CYP2C19 varyantlarının vücutta gösterdikleri fonksiyonlar Tablo 2-6’de verilmiştir:

Tablo 2-6: Klopidoğrel ile ilişkili CYP2C19 varyantları ve fonksiyonları (PharmVar, 2019)

Haplotip	Fonksiyon	Referans
CYP2C19*2A	Fonksiyon yok	De Morais SMF. ve ark. 1994
CYP2C19*2B	Fonksiyon yok	Ibeanu G.C. ve ark. 1998
CYP2C19*2C	Fonksiyon yok	Fukushima-Uesaka H. ve ark. 2005
CYP2C19*2D	Fonksiyon yok	Lee S.J. ve ark., 2009
CYP2C19*2E	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*2F	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*2G	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*2H	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*2J	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*3A	Fonksiyon yok	De Morais SMF. ve ark. 1994
CYP2C19*3B	Fonksiyon yok	Fukushima-Uesaka H. ve ark., 2005
CYP2C19*3C	Fonksiyon yok	Hu L.M. ve ark., 2012
CYP2C19*4A	Fonksiyon yok	Ferguson R.J. ve ark. 1998
CYP2C19*4B	Fonksiyon yok	Scott S.A. ve ark. 2011 Zachrisson A.L. ve ark. 2010
CYP2C19*5A	Fonksiyon yok	Ibeanu G.C. ve ark. 1998 Xiao Z.S. ve ark. 1997
CYP2C19*5B	Fonksiyon yok	Ibeanu G.C. ve ark. 1998
CYP2C19*11	Normal fonksiyon	Blaisdell J. ve ark. 2002 Skierka J.M. ve ark. 2014
CYP2C19*17	Artmış fonksiyon	Rudberg L. ve ark. 2007 Sibbing D. ve ark. 2010 Sim S.C. ve ark. 2006
CYP2C19*26	Azalmış fonksiyon	Lee S.J. ve ark. 2009
CYP2C19*27	Bilinmeyen fonksiyon	Drogemoller B.I. ve ark. 2010
CYP2C19*28	Normal fonksiyon	Drogemoller B.I. ve ark. 2010
CYP2C19*35	Fonksiyon yok	Chaudry A.S. ve ark. 2015

*CYP2C19*1* şeklinde kodlanan genin normal versiyonu, *CYP2C19* enziminin normal fonksiyonda üretilmesini sağlar. Eğer kişinin her bir hücresinde 2 tane *CYP2C19*1* geni varsa, klopidoğrelin aktif hale geçmesi sorunsuz gerçekleşir. Ancak *CYP2C19*'un en sık karşılaşılan 2 polimorfizmi olan *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* genleri fonksiyonunu yerine getiremeyen *CYP2C19* enzimleri üretir ve bu durumda klopidoğrelin aktif forma dönüşümü gerçekleşmez (NLM/NIH 2019).

Kişilerde klopidoğrel direnci iki farklı şekilde gruplandırılır. Orta metabolizör ve zayıf metabolizör. Eğer kişide bir tane *CYP2C19*1* varyantı ve bir tane de ya *CYP2C19*2* ya da *CYP2C19*3* varsa klopidoğrel aktif metabolitine dönüştürme yeteneği azalır ve orta metabolizör olarak sınıflandırılır. Eğer kişide her iki varyant da *CYP2C19*2* veya *CYP2C19*3* ise ilacın aktif metabolitine dönüşmesi ya çok az olur ya da hiç gerçekleşmez ve bu bireyler zayıf metabolizör olarak adlandırılır. Klopidoğrel direnci olan kişide klopidoğrel aktif metabolitine dönüşmesi yetersiz olduğundan, ilaç P2Y₁₂ reseptör fonksiyonunu inhibe edemez. Klopidoğrel müdahalesinin olmadığı durumlarda da P2Y₁₂ reseptörü platelet agregasyonunu tetiklemeye devam eder ve kan pıhtıları oluşur. Buna bağlı olarak da benzer medikal öyküye sahip kişilerde kalp krizi, inme ve trombozise görülebilir (NLM/NIH 2019).

CYP2C19 enziminin metabolizma edici aktivitesi ile klopidoğrel tedavisine alınan cevabın ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Özellikle, PCI'yı takiben klopidoğrel tedavisi alan bazı hastalarda görülen daha fazla kardiyovasküler olay riski üzerine erken bir meta-analiz yapılmış ve bu durumun en az bir *CYP2C19*2* allelinin taşınması ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Daly, 2017).

Yapılan farklı çalışmalarda *CYP2C19*2* allelinde gözlenen polimorfizm için tutarlı veriler mevcuttur. 2006 yılında yapılan bir çalışmada ilk kez *CYP2C19*2* allelinde gözlenen fonksiyon kaybı incelenmiştir. 28 sağlıklı gönüllüde 75 mg/gün dozunda 7 gün klopidoğrel tedavisi uygulanmış ve sonrasında trombosit yanıtındaki belirgin azalma olduğu görülmüştür. Bu durum *CYP2C19*2* alleli ile ortaya çıkan fonksiyon kaybının klopidoğrel tedavisi üzerine etkisini kanıtlamıştır (Hulot ve ark. 2006). *CYP2C19*2* genetik varyantının, PCI geçirmiş ve klopidoğrel tedavisi alan yüksek riskli vasküler hastalarda prognozun önemli bir belirleyicisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma ve kanıt mevcuttur (Giusti ve ark. 2010).

*CYP2C19*2* fonksiyon kaybının, allojenik transplantasyon yapılan hastalarda artmış tedaviye bağlı mortalite (TRM) ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Zayıf metabolizör hastalar, orta veya hızlı metabolizör hastalardan daha yüksek oranda hepatotoksisite ve nefrotoksisite yaşamaktadırlar. TRM'yi etkileyebilecek tüm potansiyel faktörlerin gözönüne alındığı çok değişkenli analizler, *CYP2C19* genotipinin TRM'yi önemli ölçüde etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu doğrulamıştır. Bu sonuçların *CYP2C19* genotipli daha yüksek TRM riskine sahip olan hastaları tanımlamaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Božina ve ark. 2009).

Her CYP2C19 gen mutasyonuna sahip kişide klopidoğrel direnci gelişmeyebilir. Bazı spesifik genlerdeki değişikliklerin yanı sıra cinsiyet, yaş, kilo, diyet ve diğer tedaviler gibi faktörler de vücudun klopidoğrelle vereceği tepkiyi belirler (NLM/NIH 2019).

2010 yılında FDA, CYP2C19 için zayıf metabolizör olan hastalarda klopidoğrel'in azaltılmış etkinliği nedeniyle orta çıkabilecek kardiyovasküler olay riskini artırdığını vurgulamak için klopidoğrel etiketine bir kara kutu uyarısı eklemiştir (Samer, 2013).

2.7. Sağlık Ekonomisi

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre sağlık, herhangi bir hastalık veya sakatlık halinin olmaması ve beden, ruhen ve sosyal bakımdan tam bir iyi olma durumudur (WHO, 2018).

Gelişen ve değişen dünya şartları ile birlikte insanlar kimi zaman hak ve hürriyetlerinin kısıtlandığı uygulamalara maruz kalabilmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen çağımız hala daha hak ve özgürlükler çağıdır. İnsanların hak ettikleri şekilde yaşayabilmelerinin temel gereği olan sağlık, insan hakları bağlamında ele alınmış ve “sağlık hakkı” kavramı doğmuştur (Zengin, 2010). Evrensel Sağlık Bildirgesi'ne göre herkesin kendisi ve ailesinin sağlık ve refahı için tıbbi bakım hakları vardır. Devletlerin amacı da bu haklara tüm vatandaşlarının erişimini sağlamaktır. Sınırlı kaynakların diğer işler ile sağlık arasında dağıtımı ve vatandaşların faydalanması için uygun şekilde bölüştürülmesi gerekmektedir. Bu ihtiyaçtan ötürü hayatımıza sağlık ekonomisi kavramı girmiştir (Araújo ve ark. 2014).

Ekonomi, insanların yaşayabilmek için üretme, ürettiklerini bölüşme biçimlerinin ve bu faaliyetlerden doğan ilişkiler bütünüdür (TDK, 2018). Ekonomi disiplininin sağlık alanına uygulanması ile birlikte sağlık ekonomisi tanımı ortaya çıkmıştır. Daha geniş bir anlamda bakıldığında ise sağlık ekonomisi sağlık kaynaklarının alternatif kullanımlar göz önüne alınarak nasıl dağılım yapılacağının belirlenmesidir (Kernick, 2003).

Sağlık ihtiyaçlarını karşılamak üzere gerekli kaynaklar insani, zamansal, finansal, fiziksel ve yapısal şartlar altında kısıt ve sınırlıdır. Bu durum düşük ve yüksek gelirli ülkeler arasında farklılık gösterse de temelde sorunlar benzerdir ve ekonomik kısıtlamalar sözkonusudur (Araújo ve ark. 2014). Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki nüfuslara fayda sağlayabilecek sayısız sağlık müdahalesi göz önüne alındığında, hem bilim insanları hem de politikacılar bu müdahaleler arasında önceliklendirme yapabilmek için kullanılabilir basit kurallara bulmaya çalışmışlardır. Böylece ekonomik modeller geliştirilmeye başlanmış olup kaynaklar bu modellere göre dağıtılmıştır (Robinson ve ark. 2016).

Sağlık ekonomisinde uygulanan ekonomi modelinin önemi ise sağlık hizmetlerinin nasıl organize edilebileceği ve finanse edilebileceği konusunda yararlı bilgiler sunması ve geniş bir yelpazedeki konuları açık ve tutarlı bir şekilde ele alacak bir çerçeve oluşturmaktır (Kernick, 2003).

Sağlık ekonomisinin daha iyi anlaşılabilmesi için önce maliyet kavramının anlaşılması gerekmektedir.

Türk Dil Kurumu'nun tanımına göre maliyet, üretimde bir mal elde edilinceye değin harcanan değerlerin toplamıdır (TDK, 2018). Genellikle tüketilen kaynakların miktarı ve birim maliyetlerinin çarpılması sonucu bulunur.

Maliyet kavramı kapsadıkları alanlar göz önüne alındığında aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar (Elliot ve Payne, 2005):

- Direkt maliyet
 - o Direkt medikal maliyet:
 - ☐ Sabit maliyet
 - ☐ Yarı sabit maliyet
 - ☐ Değişken maliyet:
 - o Direkt non-medikal maliyet
- İndirekt maliyet
- Manevi maliyet

Sağlık bakımı için yapılan girişimlerle doğrudan bağlantısı olan maliyetlere direkt maliyet denilmektedir. Maliyetlerin verilen sağlık hizmetinden veya diğer sebeplerden kaynaklanmasına göre direkt medikal ve direkt non-medikal maliyetler olarak sınıflandırma yapmak mümkündür. Alınan sağlık hizmeti için yapılan her türlü harcama direkt medikal maliyettir (Akalın, 1995). Direkt medikal maliyet de kendi arasında sabit, yarı sabit ve değişken olmak üzere 3 sınıfa ayrılır: Sabit giderler ve merkezi harcamalar sabit maliyet sınıfına girerken çalışanlar için yapılan harcamalar yarı sabit maliyet sınıfına girmektedir. İlaçlar, kan ürünleri ve tek kullanımlık aletler değişken maliyeti oluştururlar (Elliot ve Payne, 2005). Hastanın sağlık hizmetine ulaşabilmesi için yapılan harcamalar ise direkt non-medikal maliyet kapsamındadır. Hasta ve hasta yakınlarında hastalık sebebiyle ortaya çıkan verimlilik kaybı ise indirekt maliyet grubuna girer. Ölçülemeyen maliyetler ise hastanın sağlık sorunu nedeniyle manevi olarak karşı karşıya kaldığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen durumlardır (Akalın, 1995). Manevi maliyetin ölçümü oldukça zor ve hatta bazı durumlarda imkansızdır. Ancak buna rağmen manevi maliyetin de tanımlanması değerlidir. Hastalık veya tedavi nedeniyle ortaya çıkan anksiyete, acı veya ızdırap bu gruba girer (Elliot ve Payne, 2005).

Maliyetin ve sonuçların var olduğu bir girişime dahil olan tüm unsurların doğru bir şekilde analiz edilmemesi pratikte yanlış kararların alınmasına sebep olabilir (Araújo ve ark. 2010). Maliyet hesaplanırken yalnızca direkt medikal kaynakların hesaplanması ile doğru bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Hastalığın yükü (burden of illness) incelendiğinde en önemli faktörün indirekt maliyetler olduğu görülmektedir. İngiltere'de depresyonun topluma olan yükü 5 milyar dolar olarak hesaplanmış olup bunun 4,5 milyarının indirekt maliyete bağlı olduğu hesaplanmıştır (Akalın, 1995).

Sağlık politikası belirleyicileri karar alırken bir hastalığın yükünü nüfus düzeyinde değerlendirmek zorundadır. Bu nedenle odak, belirli bir hastalıktan muzdarip olan bireysel bir hastadan ziyade toplumun bu hastalıktan muzdarip olduğu yükü değerlendirme yönündedir. Hastalık yükü çalışmaları bu durumu açıklamaktadır. Bu çalışmalar ekonomik değerlendirme amacı taşımazlar. Bir müdahalenin etkisini ölçmezler ve sağlık hizmetlerinin maliyetlerinde veya sonuçlarında meydana gelen marjinal değişiklikleri de incelemeyiz. Karar vericilere kaynakları daha etkin kullanmaları açısından yardım etmez, ancak hastalığın güncel durumunu ve hastalıktan kaynaklanan maliyeti ve bu maliyeti ya da yükü oluşturan unsurları tanımlarlar. Bu nedenle hastalık yükü çalışmaları sağlık ekonomisi çalışmasından çok epidemiyoloji çalışmalarına yakındır (Walley, 2004).

2.7.1 Sağlık Ekonomisinin Türkiye’de Gelişimi

Sağlık ekonomisi dünyada 1960’lı yıllarda gelişmeye başlamış olup 1980’li yıllara kadar hızla devam etmiştir. Türkiye’de ise bu ismin duyulması 1989 yılında başlamıştır. İlk olarak 1993 yılında ilk kapsamlı sağlık politikası dökümanı yayınlanmıştır (Sağlık Bakanlığı - 1993).

Ülkemizde 2003 yılı itibariyle ‘Sağlıkta Dönüşüm’ adı altında yeni bir döneme girilmiş olup dikkat çekici ve somut adımlar atılmıştır. Farmakoeconomisinin öneminin anlaşıldığı bu dönemde ilaç kaynaklı masrafların düzenlenmesi için yöntemler aranmıştır. Sosyal Güvenlik Kurumu’nun bu amaçla yaptığı ilaçların geri ödenmesine yönelik çalışmalar sağlık ekonomisinin önemli bir uygulama alanını oluşturmuştur (Tatar ve Wertheimer, 2010).

Türkiye’deki toplam sağlık harcaması 1999 yılında 26.000 milyon ABD\$ Satınalma Gücü Paritesi (SGP) ve 2000 yılında 30.057 milyon SGP’dir (Mollahaliloglu ve ark. 2006). SGP genel olarak farklı para birimlerini ortak bir paydada buluşturarak ortak bir para birimi ile ifade edilmesidir (Şener S. ve ark. 2015). Yatırım harcamalarının toplam sağlık harcaması (TSH) içindeki payı incelendiğinde, 1999 yılında TSH’nin %4,01’ini 2000 yılında ise %4,36’sını oluşturmaktadır (Mollahaliloglu ve ark. 2006).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) verilerine bakıldığında 2000 yılında Türkiye’nin sağlık harcamalarının gayri safi yurtiçi hasıla (GSYİH)’nın %6,6’sını oluşturmaktadır. İlaç giderleri ise toplam sağlık harcamasının %24,8’dir. İlerleyen zamanlar ile karşılaştırıldığında kamu sağlık harcamalarının, geri ödeme kurumları tarafında artış gösterdiği görülmektedir. İlaç harcamalarının yaklaşık %66’sı geri ödeme kapsamına alınırken kalan %34’lük kısmı kişilerin kendileri tarafından karşılanmaktadır (Acar ve Yeğenoğlu, 2006).

2.7.2 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi sağlık ekonomisinin bir alt disiplini. Tanım olarak bakıldığında sağlık bakım sistemleri ve sağlık mesleği mensupları için ayrılan ilaç tedavi masraflarının tanımlanması ve analizidir. Daha spesifik bakacak olursak farmakoekonomik araştırmalar, program, hizmet ya da tedavilere ait fiyat, risk ve faydalarının tanımlanması, ölçülmesi, karşılaştırmalarının yapılması ve ayrılan kaynaklarla en iyi sağlık sonucunun alınmak üzere hangi yaklaşımın kullanılacağına karar verilmesidir (Trask, 2011).

Sağlık bakım ürünleri ve hizmetlerinin karşılığının kamu veya özel sigorta sağlayan kurumlar tarafından servis sağlayıcılarına ödenmesi geri ödeme olarak adlandırılır. Geri ödeme oranları, genellikle sağlık bakım ürünleri veya hizmetli sağlayıcıları ile müzakere edilerek belirlenir. Ancak bazı durumlarda ödeme yapan kurum tek taraflı bir şekilde hizmet için fiyat belirleyebilir. Bu duruma izin verilen maliyet denilir. İzin verilen maliyet, belli bir ürün ya da hizmet için sağlayıcının kabul ettiği geri ödeme ücretidir. İzin verilen maliyet, benzer ürün ya da hizmeti sağlayan diğer sağlayıcıların aldığı geri ödeme ile karşılaştırılarak belirleneceği gibi bütçede kullanılabilir durumda mevcut olan kaynaklara göre de belirlenebilir. İzin verilen maliyet ödemesi genellikle sağlık bakım kaynaklarının daha iyi planlanması ve ödenmesi ile mümkün olmaktadır (Berger ve ark. 2003).

Devletler, ilaçların geri ödenip ödenmeyeceğine karar verirken ekonomik faktörleri karar aşamasına dahil ederler. Birçok devlet pozitif bir liste (Avustralya, Yeni Zelanda, İtalya, Fransa) veya negative bir liste (Almanya, İrlanda, Hollanda, İspanya, İngiltere) ile halka geri ödenen ilaçları sınırlandırır. Pozitif liste, geri ödenebilecek tüm ürünleri tanımlarken, negatif liste ise geri ödeme sürecinden çıkarılmış olan tüm ürünleri tanımlamaktadır. Bu kararlar güvenlik ve etkililik, bilirkşi görüşleri ve bazı durumlarda maliyet-etkililik bilgileri dikkate alınarak verilir (Walley, 2004).

Geri ödeme kriterlerinin ve geri ödeme düzeyinin ürün sağlayıcılar tarafından benimsenmesi kritik öneme sahiptir. Bu durum ürünün kullanımını ve ürünün veya hizmetin ticari uygulanabilirliğini etkiler. Farmakoekonomik analizlerde alınacak hizmetler için ödeme kararının verilmesinde toplam sağlık giderleri, maliyetler ve sonuçlar değerlendirilir ve bu sayede bir önceliklendirme yapılır. Sağlanan hizmet veya ürünlerin değerlerinin belirlenmesi ve bizim bu değerleri savunabilmemiz için oldukça güçlü ve ikna edici bir yaklaşım olan farmakoekonomik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır (Sanchez, 2012).

2.7.3 Farmakoekonomik Analizler

Ekonomik değerlendirmenin temel amacı, ele alınan alternatiflerin maliyetlerini ve sonuçlarını tanımlamak, ölçmek, değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Ekonomik değerlendirmenin iki ayırt edici özelliği vardır. Bunlardan biri iki ya da daha fazla alternatifin karşılaştırılmasıyken diğeri alternatiflerin hem maliyet hem de sonuçlarının incelenmesidir. Tam bir ekonomik değerlendirme her iki özelliği de kapsar ancak kısmi bir ekonomik değerlendirme yalnızca birini ele alır. Günümüz sağlık ortamlarında yapılan farmakoekonomik değerlendirmeler kısmi ya da tam ekonomik değerlendirmeler

olabilir. Kısmi ekonomik değerlendirmeler, tüketilen kaynakların veya sonuçların basit tanımlayıcı tablolarını içerebilir ve bu nedenle minimum zaman ve çaba ile sonuçlandırılabilen çalışmalardır. Tam ekonomik değerlendirmeler arasında maliyet-minimizasyon, maliyet-fayda, maliyet-etkililik ve maliyet-fayda analizleri yer almaktadır (Trask, 2011).

Farmakoeconomik analiz tipleri aşağıdaki gibidir:

- Maliyet-minimizasyon (cost-minimization) analizi
- Maliyet-yarar (cost-benefit) analizi
- Maliyet-etkililik (cost-efficacy) analizi
- Maliyet- fayda (cost-utility) analizi
- Maliyet–sonuç (cost-consequences) analizi

2.7.3.1 Maliyet – Minimizasyon Analizi

Sonuçları eşit olan iki ya da daha fazla girişimin sonuçlarının karşılaştırılması için maliyet-minimizasyon analizi kullanılır. Bu karşılaştırmada analiz sadece maliyete odaklanmıştır ve hedef en ucuz alternatifi seçmektir (Kernick, 2003).

En basit ekonomik değerlendirme olan maliyet-minimizasyon analizinin sonuçlarını yorumlamak için maliyet verileri esas alınır. Klinik olarak eşdeğer olan X ve Y ilaçlarından eğer X'in maliyeti Y'den daha fazlaysa, kesin olarak Y ilacı seçilmelidir. Bu basit karar verme kuralı kullanılarak geri ödemesi yapılacak ilacın seçimi yapılır. İlaç sektöründe jenerik ve orjinal ilaçların geri ödeme kararı genellikle bu kural uygulanarak verilir (Walley, 2004).

İki veya daha fazla terapötik olarak eşdeğer ajanı veya aynı ajanın alternatif dozaj formlarını karşılaştırırken maliyet-minimizasyon analizinin kullanılması uygundur. Örneğin, A ve B ilaçları anti-kanser ajanlarıysa ve advers ilaç reaksiyonlarının etkinliği ve görülme sıklığı eşdeğer olarak belgelenmişse, bu ilaçların kullanma maliyetleri, maliyet-minimizasyon analizi kullanılarak karşılaştırılabilir. Bu maliyetler, ilaç edinme maliyetlerinin karşılaştırılmasının ötesine geçmeli ve ilaç hazırlama maliyetlerini (eczacı ve teknisyen zamanı), idare (hemşirelik süresi) ve depolama maliyetlerini de içermelidir. Maliyet-minimizasyon analizlerinde tüm bu maliyetler göz önünde bulundurularak en ucuz ajan tercih edilir (Trask, 2011).

Maliyet-minimizasyon analizinin sınırlı yönü sadece aynı sonuçların maliyetlerinin karşılaştırılmasıdır. Ancak sağlık alanında aynı sonuçları aynı şekilde üreten iki girişimi bulmak oldukça zordur. Bu noktada farklı müdahaleler ile ortaya çıkan aynı sonuç için yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gereklidir. Sonucu aynı olan iki alternatif girişimin hastanın yaşam kalitesine olan etkisinin de aynı olması beklenmelidir. Eğer yaşam kalitesine olan etkileri aynı değilse maliyet-minimizasyon analizinin yapılması doğru bir tercih olmayacaktır. Ancak bu konu genellikle ülkelerin geri ödeme kararları sırasında çok da dikkate alınmamaktadır (Tatar ve Wertheimer, 2010).

2.7.3.2 Maliyet – Yarar Analizi

Bu analizde yaklaşımların maliyet ve yararları parasal olarak değerlendirilir. Alternatiflerin tüm maliyet ve sonuçlarını parasal olarak değerlendirmek için analizler yapılır (Kernick, 2003). Bu analizlerde karşılaştırılması yapılan iki alternatif girişimin sonuçları, bu sonuçları elde etmek için gerekli parasal değerlerle ölçülmektedir. Analiz sonucunda daha yüksek maliyet - yarar oranına sahip alternatif kabul edilir. Yararların parasal olarak ifade edildiği sektörlerde tercih edilen bir analiz şeklidir (Tatar ve Wertheimer, 2010).

En geniş ekonomik değerlendirme tekniği olmasına rağmen yararları her zaman parasal olarak değerlendirmek mümkün olamamaktadır (Drummond ve ark. 2006). Bu durum maliyet –yarar analizlerinin kullanımını sınırlandırmaktadır. Maliyet yarar analizinde yararların ölçülebilmesi için 3 farklı yaklaşım vardır. Bunlar beşeri sermaye (human capital) yaklaşımı, açıklanmış tercih (revealed preference) yarar ölçümleri ve ifade edilen tercih (stated preference) yarar ölçümleridir (Walley, 2004).

Beşeri sermaye yaklaşımı bireyin bugünkü halinden hareketle hayatı boyunca elde edebileceği kazançların hesaplanmasıdır. Bu hesaplama yapılırken kişinin geliri, benzer durumdaki başka bir kişinin brüt gelirine eşit olarak belirlenir (Tatar ve Wertheimer, 2010). Beşeri sermaye yaklaşımının farmakoekonomi çalışmalarındaki rolü ödeme istekliliği tahmininde kaba bir alt sınır olarak kalmakla sınırlı kalmıştır. Bu yaklaşım ile önlenabilir ölüm veya sakatlığa sebep olabilen hastalıkların maliyetleri tanımlansa da hasta bakımından sorumlu olan ve bu sebeple üretken olmayan veya üreticiliği azalmış kişilerin faydaları hesaba katılmaz. Açıklanmış tercih yarar ölçümü yönteminde, piyasada mal veya hizmet alırken ya da satarken, risk ve geri dönüş açısından yaptığı seçimleri gözlemleyerek bir bireye işlemin faydalarını gösterir. Bireylerin meslek seçimlerini, ücret ve risklere maruz kalma gibi iş özellikleriyle ilgili olarak analiz ederek bir yaşamın değeri üzerine önemli miktarda çalışma yapılmıştır. Bu yöntem, bireyler arasındaki sosyodemografik ve coğrafi özelliklerdeki farklılıkları kontrol etmek ve bireylerin ortalama ücretini tahmin etmek için regresyon analizini kullanmaktadır. İnsanların seçimlerini etkileyen spesifik faktörlerin değerlendirilmesindeki güçlük ve bakım sürecinin kendisine bağlı değeri hesaba katmanın pratikte yetersizliği, farmakoekonomide nadiren kullanılan bu yöntemin en önemli dezavantajlarıdır (Walley, 2004).

İfade edilen tercih ise bireylere ödeme arzuları ve kabul etme arzularının ortaya konulması için iki farklı sorunun sorulduğu hipotetik bir piyasaya dayanmaktadır. Yani kişinin bir sağlık müdahalesinde elde edeceği fayda için ne kadarlık bir ödeme yapmaya razı olacağının öğrenilmesidir. (Tatar ve Wertheimer, 2010).

2.7.3.3 Maliyet-Etkililik Analizi

Maliyet-etkililik analizi en yaygın analiz türüdür ve ortak bir sağlık sonucu olan ilaçları veya programları karşılaştırmak için kullanılır (örneğin, kan basıncında azalma, ömür boyu tasarruf). Sonuçlar genellikle bir oran biçiminde sunulur (örneğin, kazanılan ömür başına maliyet) (Kernick, 2003). Maliyet-etkililik analizi sonucunda elde edilen değerlerin parasal sonuçlara dönüştürülememesi bu analizi maliyet – yarar analizinden ayırır (Drummond ve ark. 2006).

Maliyet-etkililik analizi ile iki sağlık bakım girişiminin maliyet ve sonuçlarındaki farklılıklar tanımlanır. Bu farklılıkların tanımlanması artırımı maliyet-etkililik oranı (ICER) belirlenmesine yardımcı olur. ICER aşağıdaki şekilde hesaplanır (Denklem 2-2):

$$\text{ICER (artırımlı maliyet-etkililik oranı)} = \frac{\text{Maliyet 1} - \text{Maliyet 2}}{\text{Sonuç 1} - \text{Sonuç 2}}$$

Bu hesaplamada “maliyet 1” birinci girişim ile tedavi edilen hastaların maliyetini, “maliyet 2” ise ikinci girişim ile tedavi edilen hastaların maliyetin gösterir. “Sonuç 1” birinci girişim ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların sayısını, “sonuç 2” ise ikinci girişim ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların sayısını gösterir (Elliot ve Payne, 2005).

Artan maliyet-etkililiği oranları, bir tedavi seçeneğinden alternatif bir tedavi seçeneğine geçmenin fayda başına birim maliyetini ortaya koymaktadır (Walley, 2004).

2.7.3.4 Maliyet – Fayda Analizi

Bir ekonomik değerlendirme iki ya da daha fazla alternatif girişim veya hizmetin maliyet ve yararlarının karşılaştırılma çalışmasıdır. Buna göre bir ekonomik değerlendirmenin iki major bileşeni maliyet ve yarardır. İlaç veya hizmet gibi sağlık bakımı girişimlerinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için maliyet ve yararların nasıl sunulacağının bilinmesi önemlidir (Elliot ve Payne, 2005).

Bir maliyet-fayda analizinde, iki alternatifin sonuçları, fayda değerleri kullanılarak diğer bir deyişle iki müdahale tarafından üretilen sağlık durumlarına bağlı değerler kullanılarak ölçülür. Bu değerler hastalar, sağlık çalışanları veya genel populasyon tarafından belirlenebilir (Elliot ve Payne, 2005).

Maliyet-fayda analizi, bir müdahalenin etkilerini, maliyet-etkililiği analizinden daha kapsamlı bir şekilde değerlendirir. Bunun nedeni tercih edilen ağırlıklı bir endekste hem morbidite (yaşam kalitesi) hem de mortalite (yaşam miktarı) üzerindeki etkilerinin ölçmesidir. Yararlılık terimi, muhtemel sağlık durumları ile ilgili olarak hastalar veya genel halk tarafından tercih edilen ifadelerden türetilmiştir. Bu tür bir çalışma, hastalık veya durumdan bağımsız olarak farklı sağlık müdahalelerinin karşılaştırılmasını sağlar. Yaşam kalitesini ve miktarını birleştirmek ve sağlığın bu yönlerini sağlık durumlarına ve bireylere entegre etmek için bir dizi yöntem geliştirilmiştir. Bu endekslerden en iyi bilinen kaliteye uyarlanmış yaşam yılıdır (QALY) (Walley, 2004).

QALY kavramı ilk defa 1970'lerde kronik böbrek yetmezliği ile ilgili çalışmalardan geliştirilmiştir. Bununla birlikte, “kaliteye uyarlanmış yaşam yılları” (QALY) terimi ilk olarak 1976'da kullanılmıştır. Bazen klinik karar analizinde de yer verilmesine rağmen QALY tek bir hasta için karar vermek üzere tasarlanmamıştır. Bireylerin sağlık durumlarını zaman içinde değiştirdikleri ve her sağlık durumunun bir değeri olduğu yaklaşımına dayanmaktadır. Bir referans birimi olarak QALY, hastalık ve programları karşılaştırmak için standart bir ölçü sağlaması sebebiyle sağlık hizmetlerinde maliyet-fayda analizi için kullanılabilir. Bu yaklaşımın en büyük avantajı, dahil edilecek değerlendirmelerdeki hastalıkları ve programları karşılaştırmak için standart bir ölçü sağlamasıdır (Araújo, 2014).

QALY yaşam uzunluğu ile yaşam kalitesinin çarpılması ile bulunur. QALY hesaplarında, bir yaşam yılı kalitesi ifadesi birim olarak kullanılır. Bu birim 0 ile 1 arasında bir değerdir. Sırasıyla ölümden tam sağlıklı olma durumuna göre 0 ile 1 arasında bir değer alacak şekilde kullanılır. Kişinin şimdiki yaşam yılı kalitesine göre gelecekteki sağlık kalitesi belirlenir (Arslan ve Ağırbaş, 2017).

2.7.3.5 Maliyet – Sonuç Analizi

Maliyet-sonuç analizi, bir sağlık durumu için alternatif bir müdahaleye kıyasla başka bir müdahale ile ilişkili sağlık sonuçları ve maliyetlerinin bir tahminini gerektirir. Maliyet-sonuç analizinin temel ayırt edici özelliği, sonuçların basit, ayrıştırılmış bir formatta sunulmasıdır. Amacı, karar vericiye alternatif müdahalelerin sonuçları hakkında mümkün olduğunca açık ve geniş bir bilgi içeren görüş sunmaktır (Edwards ve ark. 2015).

Karar verici kurumlar, maliyet-sonuç analizi ile seçilen yaklaşımları, kazanılan ömür başına kazanılan/harcanması gereken maliyet veya QALY değerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanabilir. Genel olarak, maliyet-sonuç yaklaşımı, yeni tedavinin etkisini olabildiğince kapsamlı ve şeffaf hale getirerek, karar vericilerin kendi bakış açılarıyla en uygun bileşenleri seçmelerini sağlayacak bir farmakoeconomik yaklaşımdır (Mauskopf ve ark. 1998).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Karar Ağacı Modeli

Model iskemik kalp hastalığı olan ve klopidoğrel tedavisi alan hastaları içerir.

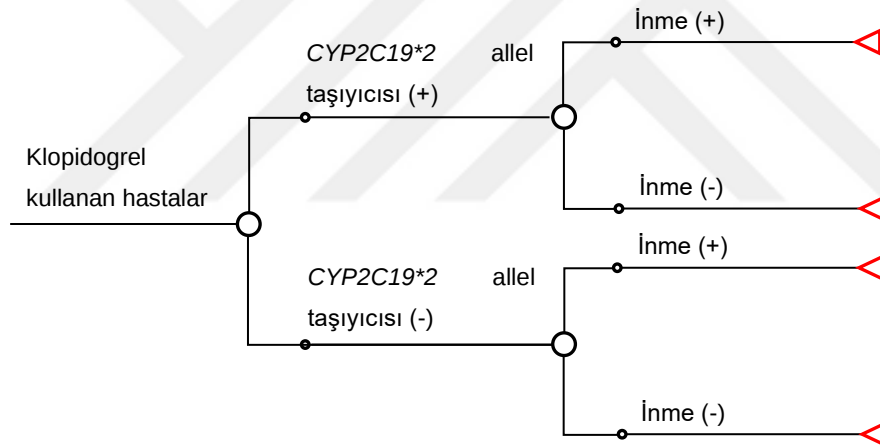
Modelin ilk basamağı klopidoğrel metabolizmasını ve nihayetinde klopidoğrel'in etkinliğini etkileyen *CYP2C19**2 alleli taşıyıcısı olma durumuna göre oluşturulmuştur.

- *CYP2C19**2 alleli taşıyıcısı
- *CYP2C19**2 alleli taşıyıcısı olmayan

Modelin ikinci basamağı ise iskemik inme geçirme durumu için 2 rastgele sonuç içermektedir.

- iskemik inme geçirme
- iskemik inmenin yaşamaması

Analiz için oluşturulan karar ağacı modeli Şekil 3-1'de gösterilmektedir.



Şekil 3-1: Analiz için oluşturulan karar ağacı modeli

3.2. Hasta Sayıları

Klopidoğrel metabolizmasını etkileyen *CYP2C19**2 alleli taşıyıcısı olma prevalansının % 27.8 olduğunu (% 95 Güven Aralığı sınırları:% 22.2 -% 33.4) bildirmiştir (Harmsze AM, 2012). Bu girdi, klopidoğrel metabolizmasını etkileyen *CYP2C19* alleli olan ve olmayan hastanın yüzdesini hesaplamak için kullanılmıştır.

Literatürde klopidoğrel kullanan hastalar arasında ölümcül olmayan iskemik inmenin 1 yıllık insidansını bildiren birkaç çalışma vardır. Bu raporlara dayanarak, klopidoğrel kullanan normal metabolizör hastalarında 1 yıllık ölümcül olmayan iskemik inme insidansının % 0.90 olduğu kabul edilmiştir (% 95 güven aralığı sınırları:% 0.70 -% 1.10) (Ref 2, Ref 3, Ref 4).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 23.035 hastayı içeren toplam 21 çalışma analiz edilmiş *CYP2C19* varyant allel taşıyıcıların taşıyıcı olmayanlara kıyasla istenmeyen olayları yaşama riskinin daha yüksek olduğunu, iskemik inme için de odds oranının 2.14 olduğu (% 95 güven aralığı: 1.36 - 3.38) bildirilmiştir (Mao L, 2013).

3.3. Test Maliyetleri

Bir *CYP2C19**2 allel taşıyıcısı olma durumunu tanımlayabilmek için farmakogenetik bir test yapılması gerekir ve bu test klopidoğrel kullanımının günlük tıbbi uygulamasında rutin bir test değildir. Farmakogenetik test maliyeti literatür bilgisinden hareketle 100 USD olarak tanımlandı (Kazi DS, 2014) . Ülkeler arası farklılık dikkate alındığında Türkiye için farmakogenetik testin minimum ve maksimum fiyatları 50 ve 500 USD olarak varsayılmıştır.

Türkiye'den yapılan farmakoekonomik bir çalışma, yıllık iskemik inme maliyetinin malnutrisyonlu hastalarda 5201 USD ve malnutrisyonsuz hastalarda 3619 USD olduğunu belirlemiştir (Arsava EM, 2016). Bu çalışmadan hareketle çalışmamızda yıllık iskemik inme maliyeti 4.410 USD olarak kabul edilmiştir. Yıllık iskemik inme maliyetinin ortalama $\pm$ % 50 değişkenlik gösterdiği varsayılmıştır.

3.4. Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılı Değerleri (QALY – Quality Adjusted Life Year)

İskemik kalp hastalığı olan hastalar için faydanın (kaliteye uyarlanmış yaşam yılı - QALY) % 0.80 (% 95 güven aralığı sınırları: 0.72 - 0.88) olduğu tespit edilmiştir (Derdeyn CP,1996). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında iskemik inme geçiren hastalar için kaliteye uyarlanmış yaşam yılı değerinin 0,52 olduğu tespit edilmiştir (Tengs TO, 2003). İskemik inme için QALY değerlerinin ortalamaya göre % 25 değişkenlik gösterebildiği varsayılmıştır.

3.5. Analiz metodolojisi

3.5.1. Amaç ve Analiz Yöntemleri

Analizin amacı, günlük tıbbi uygulamada *CYP2C19**2 allellerini değerlendirmek için uygulanacak farmakogenetik test için en uygun fiyatı belirlemektir. Bu nedenle, Türkiye'nin ulusal geri ödeme otoritesinin tavsiye ettiği 2 farklı farmakoekonomik analiz yaklaşım TreeAge Pro 2019 kullanılarak uygulanmıştır.

Kullanılan ilk farmakoekonomik analiz yaklaşımı, maliyet minimizasyonu analizidir. Sonuçların fayda değerlerinin (yani inme yaşamak veya inme yaşamamak) aynı olduğu ve QALY açısından hiçbir fark olmadığı varsayılmıştır. Bu yaklaşımda; hasta sayısı ve maliyet hesaplanmış ve bu hesaplamalar için *CYP2C19**2 allelinin belirlenmesi amacıyla yapılacak farmakogenetik test için en uygun maliyet araştırılmıştır.

Kullanılan ikinci farmakoekonomik analiz yaklaşımda, fayda (QALY) değerleri dikkate alınarak bir maliyet-fayda (cost-utility) analizi yapılmıştır. Bu yaklaşımda; hasta sayısı, maliyet, fayda ve artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) değerleri hesaplanarak *CYP2C19*2* allel tespiti optimal fiyat ICER değerine göre değerlendirilmiştir.

3.5.2. Temel Durum Hesaplama

Literatür araştırmaları sonucu elde edilen değerler, temel durum senaryosunda maliyet minimizasyonu analizi ve maliyet fayda analizi için kullanılmıştır. Temel durum senaryosunda kullanılan değerler Tablo 4-1’de verilmiştir.

3.5.3. Duyarlılık Analizi

Literatür araştırmaları sonucunda elde edilen değerler ve bu sonuçların dağılım şekilleri kullanılarak olasılıksal duyarlılık analizi (probabilistic sensitivity analysis) yapılmıştır. Dağılım kalıpları için daha önce tarif edilen metodoloji kullanılmıştır (Alastair Gray, 2010). Dağıtım kalıpları oluşturmak için, ilgili dağıtım parametreleri (alfa, beta değerleri, ortalama, standart hata gibi) Cochrane El Kitabında tanımlanan yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır (Cochrane Handbook, 2011). Olasılık duyarlılık analizleri için 100.000 tekrar gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Temel Durum Hesaplamaları

1000 hastalık bir örnek popülasyon belirlenerek hesaplamalar yapılmıştır. Hastaların % 27,8'inin *CYP2C19*2* allel taşıyıcı olması ve bu hastaların % 1,91'inin 1 yıllık bir sürede iskemik inme geçirmesi beklenmektedir. . Bu hastalar için iskemik inme maliyeti 23.372,57 USD, farmakogenetik testi de içeren toplam maliyet ise 51.172,57 USD olarak tahmin edilmektedir. *CYP2C19*2* alleli taşıyıcı hasta başına toplam maliyet 184,07 USD olarak tahmin edilmektedir. Burdan hareketle *CYP2C19*2* alleli taşıyıcı hastaların toplam faydaları 225,14 QALY olarak tahmin edilmektedir.

Diğer taraftan hastaların % 72,2'sinin *CYP2C19*2* allel taşıyıcı olmaması beklenmektedir. Bu hastaların % 0,90'ının ise 1 yıllık bir sürede iskemik inme geçirmesi beklenir. Bu hastalar için iskemik inme maliyeti 28.656,18 USD, farmakogenetik testi de içeren toplam maliyet ise 100.856,18 USD olarak tahmin edilmektedir. *CYP2C19*2* alleli taşımayan hasta başına toplam maliyetin 139,69 USD olduğu, toplam faydanın ise 575,78 QALY olduğu tahmin edilmektedir.

Sonuçlarımıza göre klopidoğrel metabolizmasını etkileyen *CYP2C19* alleli olan hastaların % 1,01 farkla daha fazla iskemik inme geçirmesi beklenmektedir.

Maliyet minimizasyon yaklaşımına göre *CYP2C19*2* alleli taşıyan veya taşımayan hastalar arasında hasta başına 44,38 USD maliyet farkı olduğu tespit edilmiştir.

Maliyet etkililik yaklaşımına göre artırımlı maliyet-etkililik oranı yani ICER değeri 86,29 USD / QALY olarak tespit edilmiştir.

Bu hesaplamalardan elde edilen tüm değerler Tablo 4-2'de gösterilmektedir.

4.2. Olasılıksal duyarlılık analizi

Olasılıksal duyarlılık analizleri (Probabilistic sensitivity analyses, PSA) 1000 hastalık örnek popülasyon için 100.000 tekrar ile yapılmıştır. PSA analizinde test maliyeti 50 USD ila 500 USD arasındaki değerler dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Klopidoğrel kullanan hastaların % 95 güven aralığı ile % 27,80'inin (% 27,78 -% 27,81), *CYP2C19*2* alleleline sahip olduğunu göstermektedir. Bu hastaların % 1,95'inin (% 1,95-% 1,96) 1 yıllık süre içinde iskemik inme geçirmesi beklenmektedir. Toplam maliyet ortalaması ise % 95 güven aralığı ile 100.286,45 USD (100. 037,76 USD – 100.535,13 USD) olarak hesaplanmıştır. *CYP2C19*2* alleli taşıyan hasta başına ortalama toplam maliyet % 95 güven aralığında 360,79 USD (359,93 USD – 361,65 USD) olarak hesaplanmaktadır. *CYP2C19*2* alleli olan hastaların ortalama toplam faydaları % 95 güven aralığı ile 225,14 (224,98 – 225,30) QALY olarak tahmin edilmektedir.

Klopidogrel kullanan hastaların % 95 güven aralığı ile ortalama % 72,20'sinin (% 95,1% -% 72,22'sinde) *CYP2C19*2* alleli taşıması beklenmektedir. Bu hastaların % 0,90'ının (% 0,90 -% 0,90) ise 1 yıllık sürede iskemik inme geçirmesi beklenmektedir.

Toplam maliyet ortalaması ise % 95 güven aralığı ile 227.047,99 USD (226.457,87 USD - 227.638,11 USD) olarak hesaplanmıştır. *CYP2C19*2* alleli taşımayan hasta başına ortalama toplam maliyet % 95 güven aralığında 314,46 USD (313,64 USD – 315,27 USD) olarak hesaplanmaktadır. *CYP2C19*2* alleli taşımayan hastaların ortalama toplam faydaları % 95 güven aralığı ile 575,71 (575,48 – 575,94) QALY olarak tahmin edilmektedir.

*CYP2C19*2* alleli taşıyan hastaların % 95 güven aralığı ile ortalama % 1,05 (% 1,05 -% 1,06) farkla daha fazla iskemik inme geçirmesi beklenmektedir.

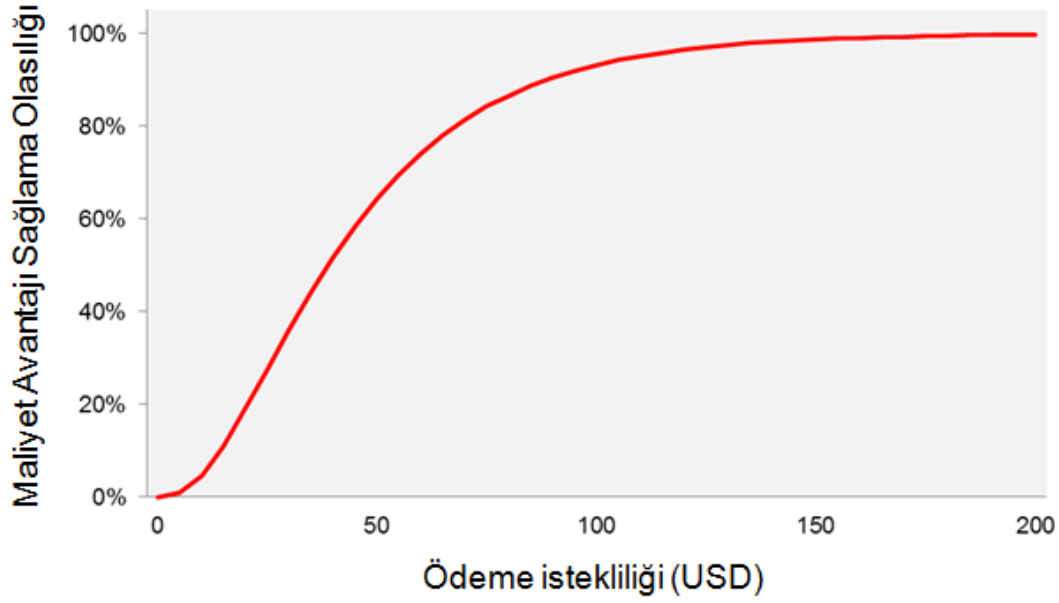
PSA analizlerinin sonuçları Tablo 4-3'te verilmektedir.

Maliyet minimizasyon yaklaşımına göre *CYP2C19*2* alleli taşıyan veya taşımayan hastalar arasında hasta başına tahmini fark % 95 güven aralığı ile ortalama 46,53 USD (46,33 USD – 46,74 USD)'dir. *CYP2C19*2* alleli taşımayan hastaların maliyeti daha yüksektir.

Farmakogenetik test fiyatı ile hasta başına toplam maliyet farkı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hasta başına toplam maliyet farkı farmakogenetik test fiyatı artışı ile doğrusal bir ilişki göstermemektedir.

Maliyet açısından avantajlı olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki Şekil 4-1'de gösterilmektedir.

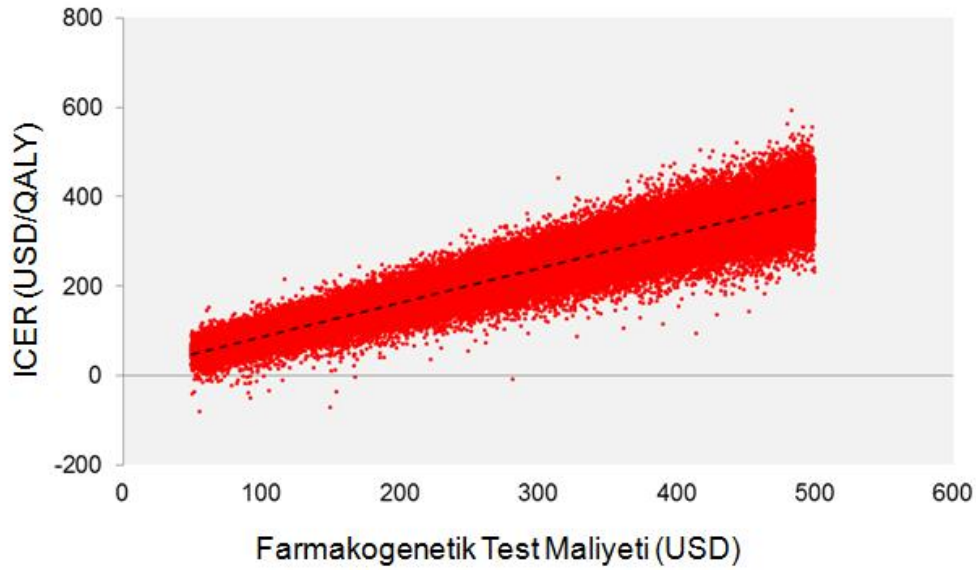
- 40 USD ödeme istekliliği % 51,7 maliyet avantajı sağlama olasılığına,
- 60 USD ödeme istekliliği % 74,0 maliyet avantajı sağlama olasılığına,
- 100 USD ödeme istekliliği % 95,0 maliyet avantajı sağlama olasılığına neden olabilir.



Şekil 4-1: Maliyet açısından avantajlı olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki (maliyet minimizasyonu analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar)

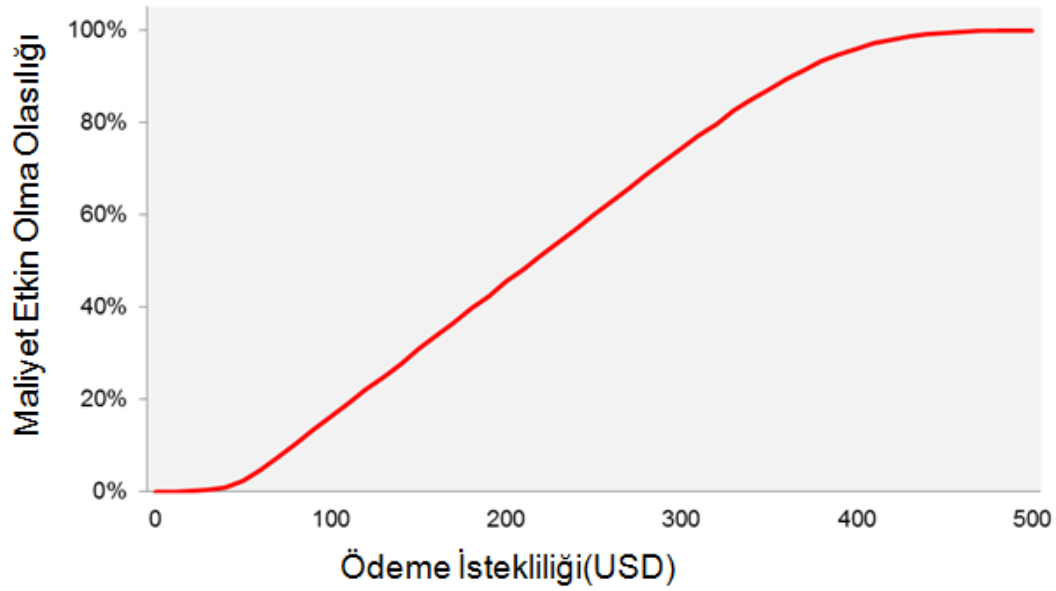
Maliyet etkililik yaklaşımından; % 95 güven aralığı ile ortalama artırımlı maliyet-etkililik oranı yani ICER değeri 219,81 USD / QALY (219,16 USD / QALY – 220,46 USD / QALY) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4-3).

Farmakogenetik test fiyatı ile artan maliyet etkililiği oranı arasındaki ilişki, artırımlı maliyet etkililik oranının, farmakogenetik test fiyatı artışı ile doğrusal bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (Şekil 4-2).



Şekil 4-2: Farmakogenetik test fiyatı ile artan maliyet etkililik oranı arasındaki ilişki (maliyet-etkililik analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar)

ICER değerlerine göre maliyet etkili olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki Şekil 4-3'te gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Maliyet etkili olma olasılığı ile ödeme istekliliği arasındaki ilişki (maliyet minimizasyonu analizinin PSA analizlerinden elde edilen sonuçlar)

Bu sonuçlara göre;

- 220 USD ödeme istekliliği % 50,9 oranında maliyet avantajı olasılığı,
- 300 USD ödeme istekliliği % 74,0 maliyet avantajı olasılığı,
- 390 USD ödeme istekliliği ise % 94,8 maliyet avantajı olasılığı getirebilir.

Tablo 4-1: Modelde kullanılan parametreler

	Kullanılan Değer	95% Güven Aralığı Alt Sınır	95% Güven Aralığı Üst Sınır	Dağılım	Ortalama	Standart Hata	Alfa	Beta
Epidemiyoloji								
CYP2C19*2 allel taşıyıcısı olma prevalansı	27.80%	22.20%	33.40%	Beta	27.80%	2.86%	68.1	176.8
Klopidogrel kullanan hastaların ölümcül olmayan iskemik inme insidansı (1 yıllık)	0.90%	0.70%	1.10%	Beta	0.90%	0.10%	77.1	8487.4
CYP2C19*2 allel taşıyıcısı olmayanlara kıyasla taşıyıcılar için ölümcül olmayan iskemik inme odds oranı	2.14	1.36	3.38	Log-normal	0.76	0.23		
Maliyet								
Türkiye için iskemik inme yıllık maliyeti (USD)	4410			Gamma	4410.00	1102.50	16.0	275.6
CYP2C19*2 allel taşıyıcısı olma durumunu tespit eden farmakogenetik test maliyeti (USD)	100	Minimum 50	Maksimum 500	Uniform	275.00	129.90		
Fayda (QALY)								
İskemik kalp hastalığı	0.80	0.72	0.88	Beta	0.80	0.04	76.0	19.0
İskemik inme	0.52	0.39	0.65	Beta	0.52	0.07	29.0	26.8

Tablo 4-2: Temel durum senaryosu sonuçları (1000 hastalık örnek popülasyon için)

	CYP2C19*2 allel taşıyıcısı hastalar	CYP2C19*2 allel taşıyıcısı olmayan hastalar
Hasta yüzdesi (%)	%27.80	%72.20
1 yıllık süre içinde iskemik inme geçirmesi beklenen hastaların yüzdesi	%1.91	%0.90
Toplam maliyet (USD)	51,172.57	100,856.18
Hasta başına toplam maliyet (USD)	184.07	139.69
Toplam QALY	225.14	575.78
Hasta başına QALY	0.81	0.80
ICER	86.29 USD/QALY	

ICER: Artırımlı maliyet-etkililik oranı, QALY: Kaliteye ayarlı yaşam yılı, USD: Amerikan Doları

Tablo 4-3: PSA analiz sonuçları (1000 hastalık örnek popülasyon için)

	CYP2C19*2 allel taşıyıcısı hastalar	CYP2C19*2 allel taşıyıcısı olmayan hastalar
Hasta yüzdesi (%)	27,80 (27,78 – 27,81)	72.20 (72,19 – 72,22)
1 yıllık süre içinde iskemik inme geçirmesi beklenen hastaların yüzdesi	1,95 (1,95 – 1,96)	0,90 (0,90 – 0,90)
Toplam maliyet (USD)	100.286,45 (100.037,76 – 100.535,13)	227.047,99 (226.457,87 – 227.638,11)
Hasta başına toplam maliyet (USD)	360,79 (359,93 – 361,65)	314,46 (313,64 – 315,27)
Toplam QALY	225,14 (224,98 – 225,30)	575,71 (575,48 – 575,94)
Hasta başına QALY	0,81 (0,81 – 0,81)	0,80 (0,80 – 0,80)
ICER	219.81 (219.16 - 220.46) USD/QALY	

ICER: Artırımlı maliyet-etkililik oranı, QALY: Kaliteye ayarlı yaşam yılı, USD: Amerikan Doları

4.3. Test Maliyetinin Sağlık Ekonomisi Üzerine Oluşturacağı Yük

Klopidogrel tedavisi hastalıklara göre farklı rejimlerde olabilmekle birlikte genel olarak 300 mg'lık bir yükleme dozu ile başlatılır. Sonrasında ise uzun vadede günde 1 kez 75 mg'lık doz ile devam edilir. Optimal tedavi süresi resmi olarak belirlenmemiştir. Ancak klinik çalışma verilerine göre klopidogrel'in 12 aya kadar kullanımı desteklenmektedir. Tedaviden maksimum yarar ise 3 aylık klopidogrel kullanımı sonucunda görülmüştür (TİTCK, 2018). Bu veriden hareketle klopidogrel tedavisinin en az 3 ay en fazla 12 aylık bir süreyi kapsayacağı düşünülmüştür. IMS'den aldığımız bilgiye göre 2017 yılında satılan ambalajında 28 ve 90 tablet klopidogrel içeren kutu sayısı 9.502.341'dir. Ambalajında 30 tablet içeren form IMS verileri içerisine dahil edilmemiştir. Hastaların hepsinin 90 tablet ilaç kullandığı düşünülürse; 3 aylık tedavi için hasta sayısı 9.502.341 olarak, 12 aylık tedavi için ise hasta sayısı 2.375.585 olarak hesaplanır. Hastaların hepsinin 28 tablet ilaç kullandığı düşünülürse; 3 aylık tedavi için hasta sayısı 3.167.447, 12 aylık tedavi için ise hasta sayısı 791.862'dir. Buradan hareketle hesaplanan minimum ve maksimum hasta sayısı ile yapılacak farmakogenetik test maliyetinin sağlık ekonomisi üzerine oluşturacağı yük Tablo 4-4'de hesaplanmıştır.

Tablo 4-4: Farmakogenetik test maliyetinin sağlık ekonomisi üzerine oluşturacağı ylık

		Test için 220\$ harcama yapılırsa (1.195,48 TL)	Test için 300\$ harcama yapılırsa (1.630,2 TL)	Test için 390\$ harcama yapılırsa (2.119,26 TL)
3 aylık klopidogrel tedavisi	90 tabletlik ürün kullanımında hasta sayısı (n= 9.502.341)	Yaklaşık 11.360 milyon TL	Yaklaşık 15.491 milyon TL	20.138 milyon TL
	28 tabletlik ürün kullanımında hasta sayısı (n= 3.167.447)	Yaklaşık 3.787 milyon TL	Yaklaşık 5.164 milyon TL	Yaklaşık 6.713 milyon TL
12 aylık klopidogrel tedavisi	90 tabletlik ürün kullanımında hasta sayısı (n=2.375.585)	Yaklaşık 2.840 milyon TL	Yaklaşık 3.873 milyon TL	Yaklaşık 5.035 milyon TL
	28 tabletlik ürün kullanımında hasta sayısı (n=791.862)	946.655,18 TL	1.290.893,43TL	1.678.161,46 TL

11.01.2019 tarihli dolar kuruna göre hesaplanmıştır (1 USD= 5,4340TL)

5. TARTIŞMA

P2Y₁₂ adenosin difosfat reseptörünü irreversibl olarak inhibe ederek başlattığı bir dizi olay neticesinde platelet agregasyonunda azalmaya sebep olan klopidoğrel, günümüzde sekonder aterotrombotik olayların önlenmesinde tedavi alanında önemli bir yer kaplamaktadır (Bever ve Naqvi, 2017).

Kişiler arası farklılık gösteren klopidoğrel tedavisi sırasında bazı hastalarda ortaya çıkan yüksek platelet reaktivitesi beraberinde iskemik inme riskinde de bir artışa sebep olur (So ve ark. 2017). Tedaviye verilen bu farklı yanıtlarda büyük oranda CYP2C19 enzim polimorfizmi rol oynar. Bilinen çok fazla mutant alleli olan bu enzimin özellikle CYP2C19*2 alleli klopidoğrel tedavisinde önemli farklılıklara sebep olur. CYP2C19*2 alleli beraberinde bulunan diğer allellere bağlı olarak CYP2C19 enzim aktivitesini ya tamamen ortadan kaldırır ya da önemli ölçüde azaltır (Bozina ve ark. 2009). Klopidoğrel tedavisi alan hastalarda görülen daha fazla kardiyovasküler olay riski üzerine yapılan bir meta-analizde bu durumun CYP2C19*2 alleli taşımakla bir ilgisi olduğu kanıtlanmıştır (Daly, 2017). CYP2C19*2 alleli için yapılan farklı çalışmalara ait veriler kardiyovasküler riskler ile ilişkili olarak hep tutarlı sonuçlar vermiştir (Hulot ve ark. 2006). Bu sonuçlardan CYP2C19*2 allelinin enzim aktivitesi üzerindeki etkilerinin diğer allellere oranla daha kanıtlanmış olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

İnmenin morbidite, mortalite ve yaşamdaki kalite kaybına ek olarak oldukça yüksek bir finansal ve ekonomik bir maliyeti vardır. Bu finansal ve ekonomik maliyet, sebep olduğu sakatlık ve uzun süreli bakım ihtiyacının oluşmasından kaynaklanmaktadır. 2010 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada bu hastalık için sağlanan sağlık hizmetlerinin tek başına 65.5 milyar dolara mal olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca iş gücünden ve işçilikten kaynaklanan kayıp ve inme mağdurları ve bakıcılar için oluşan fırsat maliyetleri bu hesaba dahil edilmemiştir (Mukundan ve Seidenwurm, 2018).

Kim ve arkadaşları akut koroner sendromu olan perkütan koroner girişim geçirmiş hastalarda prasugrel, ticagrelor ve klopidoğrel tedavilerinin maliyetlerini gösteren bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda klopidoğrelle kıyasla daha pahalı tedavi seçenekleri olan prasugrel ve ticagrelorun klopidoğrel hastalarında görülen kardiyovasküler olaylar nedeni ile ortaya çıkan ilave masraflar göz önüne alındığında klopidoğrel ile kısmen benzer maliyete sahip olduklarını göstermişlerdir (Kim ve ark. 2018).

CYP2C19 gen polimorfizminin tedavi üzerine maliyet-etkililiğinin anlaşılması amacıyla dünyada çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar farklı metodlar ve modeller içerse de temel yaklaşım benzerdir.

Johnson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile akut koroner sendromu olan perkütan koroner girişim ve koroner stent implantasyon geçiren hastalarda, klopidoğrel, prasugrel veya ticagrelor tedavisinin finansal etkisini belirlemişlerdir. 1000 hastanın dahil edildiği bu çalışmada toplam ve hasta başına ortalama maliyet farklılıkları *CYP2C19* genotipleme oranına dayandırılarak tahmin edilmiştir. Yapılan duyarlılık analizinin ardından maliyetler dolar cinsinden hesaplanmıştır. Bu çalışmada *CYP2C19* genotiplemesinin olmadığı, hastaların %50'sinde *CYP2C19* genotiplemesinin yapılarak uygun tedavinin verildiği ve hastaların tamamı için *CYP2C19* genotiplemesinin yapılarak uygun tedavinin verildiği olmak üzere 3 farklı senaryo belirlenmiştir. Oluşturulan modele göre genotiplemenin yapılma oranına göre değişen maliyetler hesaplanmış ve tüm olası hastalar genotiplendirildiğinde, tahmini toplam maliyet farkları, yıllık yaklaşık 444.852 dolar tasarruf sağlamıştır. Bu çalışma sonucunda genotipleme yapılarak belirlenen tedavi seçeneklerinin önemli finansal faydalar sağlayacağı tespit edilmiştir (Johnson ve ark. 2015).

Jiann ve You'nun yaptığı bir çalışmada hastalardaki *CYP2C19* genotipinin belirlenmesi ile standart tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılması ve maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Akut koroner sendromu olan 60 yaşlarındaki hastaların dahil olduğu bu çalışmada, hastalara 3 ayrı tedavi stratejisi ile yaklaşmıştır. Analiz için yaşam boyu medikal maliyetleri ve QALY değerleri simule etmek için bir karar-analitik modeli kullanılmıştır. *CYP2C19* fonksiyon kaybı olan alleli (LOF) taşımayan hastalar 75 mg klopidoğrel (geleneksel tedavi) almış, *CYP2C19* LOF alleli taşıyan zayıf metabolizör özellikteki hastalar prasugrel veya ticagrelor (geleneksel alternatif antiplatelet tedavisi) almıştır. *CYP2C19* LOF allel taşıyan orta metabolizör özellikteki hastalar ise yüksek doz klopidoğrel (günlük 225 mg) almış ve yüksek trombosit reaktivitesi (HTPR) için test edilmiştir. HTPR'li orta metabolizör hastalarının tedavileri prasugrel veya ticagrelor ile değiştirilmiştir. HTPR testi ile belirlenen hastaların, en yüksek QALY (7.886 QALYs) ile en düşük maliyetli (71887 USD) yaklaşım grubunda yer aldıkları görülmüştür. Yapılan duyarlılık analizlerinin ardından *CYP2C19* LOF allelinin prevalansının % 2,6'dan az olması veya orta metabolizör özellikteki hastalarda HTPR insidansının % 82,8'den büyük olması durumunda, klopidoğrel tercih edilen strateji olduğunu göstermiştir. Ancak HTPR testi yapılarak tedavi stratejisi oluşturulan hastalar göz önüne alındığında, bu yaklaşımın geleneksel klopidoğrel tedavisinden daha az maliyete [% 95 güven aralığı (CI) 83-99; $P = 0.0499$], 0.0257 ile daha yüksek QALY (% 95 CI: 0.0256-0.0258; $P < 0.001$)'ye sahip olduğu görülmüştür. Aynı şekilde geleneksel alternatif antiplatelet tedavisi ile karşılaştırıldığında ise 2208 USD (% 95 CI: 2195-22221; $P < 0.001$) ile daha düşük maliyete ve 0.0085 ile daha yüksek QALY (% 95 CI: 0.0083-0.0087; $P = 0.0260$)'ye sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada *CYP2C19* genotipinin belirlenmesi ile tedavi yaklaşımının seçilmesi perkütan koroner girişim geçiren akut koroner sendromlu hastalarda maliyet tasarruflu ve etkili görünmektedir (Jiang ve You, 2015).

Fragoulakis ve arkadaşları İspanya’da PCI geçiren koroner arter sendromu hastalarda farmakogenetik bir inceleme olmaksızın yapılan klopidoğrel tedavisi ile farmakogenomik bir yaklaşım ile yapılan tedaviyi karşılaştırmış ve bir maliyet etkililik analizi yapmışlardır. 549 hastanın dahil edildiği bu çalışmada hastalar retrospektif ve prospektif olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Retrospektif grupta hastalar klinik rutin uygulamalar ile klopidoğrel tedavisi alırken; prospektif grupta hastalar önce *CYP2C19* varyant alleli açısından test edilerek genotipi belirlendi. Ardından birden fazla *CYP2C19* varyant alleli taşıyan hastalar prasugrel tedavisi almıştır. Her iki grupta tedavi alan hastalar için miyokard infarktüsü, majör kanama ve minör kanama, inme, hastaneye yatış günleri ve yoğun bakım ünitesinde geçirilen zaman dahil olmak üzere klinik ve medikal olarak sonuçlar göz önüne alınarak analiz yapılmıştır. Maliyet-etkililik analizi için ana ölçüt QALY olarak belirlenmiştir. Analizde referans değer olarak İspanyol ulusal kaynaklardan elde edilen veriler ile kullanılmıştır. 1 yıllık gözlem içinde farmakogenomik kolda QALY değeri 0,9446 iken farmakogenetik olmayan kolda 0,9379 olarak hesaplanmıştır. Prospektif ve retrospektif gruplar için hasta başına kümülatif maliyet sırasıyla 2971 Euro ve 3205 Euro olarak bulunmuştur. Her iki koldaki toplam maliyetin ana maliyet faktörü yatış masraflarıdır. Bu çalışma sonucunda göre farmakogenomik yaklaşımlı klopidoğrel tedavi stratejisinin, PCI geçiren hastalar için farmakogenetik olmayan yaklaşımlı strateji ile karşılaştırıldığında maliyet etkili bir seçimi temsil edebileceği gösterilmektedir (Fragoulakis ve ark. 2018).

Borse ve arkadaşları, uygun antiplatelet tedavi seçimi için yapılan *CYP2C19* genotiplemesinin perkütan koroner müdahaleyi takiben ilk 30 gün ve 1 yıl boyunca maliyet etkili olup olmadığını anlayabilmek için bir çalışma yapmışlardır. Yaptıkları maliyet etkililik analizinde 3 tedavi stratejisinin (geleneksel klopidoğrel, geleneksel prasugrel ve genotipleme sonucuna bağlı olarak belirlenen tedavi) 30 günlük ve 1 yıllık sonuçları ve maliyetleri hipotetik bir kohort ile karşılaştırılmıştır. 30 günlük baz senaryo sonuçları, genotip destekli tedavi için kaçınılan ana kardiyovasküler veya kanama olayı başına artan maliyetin, evrensel klopidoğrel ve prasugrel ile karşılaştırıldığında sırasıyla 8525 USD ve 42,198 USD olduğunu göstermiştir. Olasılıksal duyarlılık analizi, genotip destekli tedavinin, simülasyonların %62 ve %70’inde 30 gün ve 1 yıl boyunca maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Sonuçta genotipleme sonucunda belirlenen tedavinin ekonomi için pozitif sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (Borse, 2017).

Wang ve arkadaşları Hong Kong sağlık otoritesine göre *CYP2C19**2 genotip destekli antiplatelet tedavi seçiminin, perkütan koroner girişim geçiren ACS hastalarında klopidoğrel veya ticagrelorun kullanımının karşılaştırarak maliyet etkililik değerlendirmesi yapmışlardır. 60 yaşındaki Çinli hastaların tipik bir kohortunun 85 yaşına kadar olan ilerlemesini simüle etmek ve üç yıllık tedavi stratejilerini karşılaştırmak için 1 yıllık bir karar ağacı ve bir ömür boyu

Markov modelinden oluşan iki bölümlü bir model oluşturulmuştur. Bu modele göre belirlenen tedavi stratejileri; *CYP2C19*2* genotipine dayalı genel klopidoğrel veya ticagrelor, tüm hastalar için geleneksel klopidoğrel tedavisi ve tüm hastalar için geleneksel ticagrelor kullanımıdır. Çalışmaya göre ICER ve QALY değerleri belirlenmiştir. Yapılan duyarlılık analizi ile PCI sonrası akut koroner sendromlu hastalarda, genotiplemeye göre belirlenen tedavi yaklaşımının klopidoğrel veya ticagrelor kullanımına kıyasla maliyet etkili bir strateji olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark. 2018).

Mitropoulou ve arkadaşları, Sırp popülasyonunda klopidoğrel tedavisi alan miyokard infarktüsü hastaları için genotipleme ile belirlenen tedavi yaklaşımı ile genotipleme yapılmadan uygulanan standart tedavi yaklaşımlarını karşılaştırarak maliyet etkili olup olmadığını görmek için retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre *CYP2C19*1/*1* hastalar için ortalama maliyet 2799 € iken *CYP2C19*1/*2* ve *CYP2C19*2/*2* hastalarda 2547 € olarak tahmin edildi. Ayrıca, Sırp popülasyonundaki genel *CYP2C19*1/*2* genotip frekanslarına dayanarak yapılan analiz sonuçlarına göre ilaç reçetesi öncesi genetik test yapmanın maliyetten tasarruf sağlayan bir seçenek olduğu ve ortalama olarak kişi başına 13 € tasarruf sağladığı belirlenmiştir. Sonuç olarak genotipleme yaklaşımı ile belirlenen klopidoğrel tedavisinin Sırbistan'da primer perkütan koroner girişim geçiren miyokard enfarktüsü hastalarının tedavisi için maliyet tasarrufu sağlayan bir yaklaşım teşkil edebileceği tespit edilmiştir (Mitropoulou ve ark. 2016).

Literatürde bu alanda yapılmış benzer çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmaların her ülke için spesifik olarak yapılması çok önemlidir ve bu şekilde daha doğru sonuçlara ulaşmak mümkündür. Tez çalışmamızda da literatür taramaları sonucunda tespit ettiğimiz referans değerlerden hareketle analizler yapılmıştır. Türkiye'de ilk defa yapılan bu çalışmada kullanılan literatür kaynaklı verilerin mümkün olabildiğince Türkiye'ye ve Türk popülasyonuna ait veriler olmasına dikkat edilmiş ancak sınırlı sayıdaki çalışmaların bazılarında bu verilere ulaşılamayarak başka ülkelere ait çalışmalardan faydalanılmıştır.

Ülkemizde klopidoğrel etkin maddesini içeren ilaçlar 28 ve 90 tabletten oluşurlar ve günde 1 tablet olarak kullanımı endikedir. 2017 yılı için klopidoğrel satışlarından hareketle hastaların en az 3 ay en fazla 12 ay klopidoğrel tedavisi aldığını düşünürsek 28 tabletli ilaçlar için bir hastanın en az 3 en fazla 12 kutu klopidoğrel; 90 tabletli ilaçlar için ise bir hastanın en az 1 kutu en fazla 4 kutu klopidoğrel kullanmış olabileceğini düşünebiliriz. Buradan hareketle 2017 yılında klopidoğrel tedavisi alan hasta sayısı 28 tabletli ilaçlar için en fazla 3.167.447 en az ise 791.862'dir. 90 tabletli ilaçlar için ise hasta sayısı en fazla 9.502.341 en az 2.375.585'dir. Çalışmamızın PSA analiz sonuçlarına göre bir hasta için farmakogenetik test yapmak için 220\$

harcanırsa %50,9 ihtimalle, 300\$ harcanırsa %74 ihtimalle ve 390\$ harcanırsa %94.8 ihtimalle 1 QALY kazanacağımızı tespit ettik.

Hasta sayısına göre %50.9 ihtimalle 1 QALY kazanabilmemiz için en fazla 11.360 milyon TL en az 946.655,18 TL; %74 ihtimalle 1 QALY kazanabilmemiz için en fazla 15.491 milyon TL en az 1.290.893,43 TL; %94.8 ihtimalle 1 QALY kazanabilmemiz için ise en fazla 20.138 milyon TL en az 1.678.161,46 TL’lik sağlık bütçesi ayırmamız gerekir. 2019 yılı için yayınlanan bütçe gerekçesinde tahmini sağlık harcaması için ayrılan pay 112.574 milyon TL olarak açıklanmıştır (BÜMKO, 2018). Çalışmamızın sonuçlarına göre 1 QALY başına ayrılması gereken sağlık bütçelerinin tamamının bu rakamın içinde olmasına karşın farmakogenetik testlerin toplam sağlık bütçesi içindeki oranları hasta popülasyonu oranları ve sağlık politiklarındaki önceliklendirmeler bu rakamların ödenebilirliğine karar verecektir.

%50.9 ihtimalle 1 QALY kazanabilmemiz için en az harcamamız gereken 946.655,18 TL, 2019 yılı için ayrılan bütçe gerekçesinin binde 0.0084’ünü oluşturmaktadır. Kazanacağımız QALY için ihtimal oranımızı arttırabilmek adına ayrılan bu bütçenin daha da arttırılması gerekecektir. Amerika’nın inme maliyeti için ayırdığı toplam bütçenin toplam sağlık harcamaları için ayrılan bütçenin %3,0’ından azı olduğu bilgisi göz önüne alındığında bu miktarın karşılanabilir olduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda ülkemiz için klopidoğrel tedavisi alan veya yeni almaya başlayan hasta sayısına ulaşamayacağımız için hasta sayısına satılan kutu üzerinden ulaştık. Farklı tablet sayısına göre hesapladığımız 4 farklı hasta sayısına göre en düşük ve en yüksek hasta sayısını hesapladık. İlk defa yapılan klopidoğrel tedavisi için hastalara uygulanan yükleme dozu hesaplarımıza katılmamıştır. Ancak yaptığımız hesaplamalarda hasta sayısının gerçekte olması gereken hasta sayısından daha fazla tutularak hesaplandığı dolayısıyla en kötü senaryo üzerinden hesaplamaların yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Klopidoğrel tedavisi dışında uygulanabilecek tüm müdahaleler için de benzer çalışmaların yapılarak maliyetlerin belirlenmesi sağlık harcamaları için daha doğru kararlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Bu çalışma, Türk popülasyonunda klopidoğrel kullanımı sonrasında gözlenen inme olaylarında *CYP2C19*2* gen polimorfizminin etkisinin ve maliyet-sonuç analizinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Sonuçlarımız kişiye özel tedavi yaklaşımının klinikte uygulanması açısından yol gösterici niteliktedir. Kişisel tedavilerin önem kazandığı günümüzde daha akılcı ve daha ekonomik tedavi alternatifleri sağlamak öncelikli hedeflerdendir. Bu amaçla farmakoekonomik çalışmaların yapılması ve bu çalışmaların sonuçlarının sağlık harcamaları için yetkin karar verici kurumlar tarafından uygun şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Acar, A., & Yeğenoğlu, S. (2006). Sağlık Ekonomisi Perspektifinden Farmakoekonomi. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi, 26(1), 39-55.
- Adams HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. (1993). The TOAST Investigators. Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke. Definition for Use in Multicenter Clinical Trial. Stroke 24, 35-41.
- Adhazzani A., Munisamy M., Korunakaran G. (2017). Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on Clopidogrel Response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia. Neurosciences Journal 2017-Vol. 22(1).
- Afilal, D., Basselam, M. A., Brakez, Z., Chouham, S., Brehm, A., & Izaabel, E. H. (2017). Genetic Polymorphism of Drug-Metabolizing Enzymes CYP2C9 and CYP2C19 in Moroccan Population. Genetic testing and molecular biomarkers, 21(5), 298-304.
- Akalın, H. E. (1995). Sağlık Ekonomisi: Genel Tanımlar. Antibiyotik ve Kemoterapi ANKEM Dergisi, 9(3), 233-235.
- Akçay H.I., Kürtüncü M. (2013). Geçici İskemik Atak ve Akut Minör İnmede Klopidoğrel ve Aspirin Tedavisinin Kombine Kullanımı. Nörolojide Öne Çıkanlar. TJN 19; 4: 157-159.
- Alkan, C., Kavak, P., Somel, M., Gokcumen, O., Ugurlu, S., Saygi, C., ... & Özören, N. (2014). Whole genome sequencing of Turkish genomes reveals functional private alleles and impact of genetic interactions with Europe, Asia and Africa. BMC genomics, 15(1), 963
- Alvan G (1991) Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. Fundam Clin Pharmacol, 5: 209-228.
- American Stroke Association, (2018). Erişim 23.12.2018 http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/Impact-of-Stroke-Stroke-statistics_UCM_310728_Article.jsp#.WabBQrIjGUk
- American Stroke Association, (2018). Erişim 23.12.2018. <https://www.strokeassociation.org/en/about-stroke/effects-of-stroke>
- Araújo, C. D. M., Veiga, D. F., Hochman, B., Abla, L. E. F., Novo, N. F., & Ferreira, L. M. (2014). Health economics and health preference concepts to orthopedics practitioners. Acta ortopedica brasileira, 22(2), 102-105.
- Arsava, E. M., Ozcagli, T. G., Berktaş, M., Giray, S., Guler, A., Gungor, L., ... & Topcuoglu, M. A. (2016). Real World Data Estimation: Management and Cost-analysis of

Stroke in Tertiary Hospitals in Turkey and the Impact of Co-morbid Malnutrition. *Journal of Neurological Sciences* (Turkish), 33(3).

Arslan, D. T., & Ağırbaş, İ. (2017). Sağlık Çıktılarının Ölçülmesi: QALY ve DALY.

Aynacıoğlu AŞ, Sachse C, Bozkurt A ve ark. (1999) Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 66: 185-192.

Badal, S., Shields, M., & Delgoda, R. (2012). Cytochrome P450 enzyme inhibitors from nature. In *Enzyme Inhibition and Bioapplications*. InTech.

Bakanlığı, S. (1993). Ulusal Sağlık Politikası. Sağlık Bakanlığı.

Başçı NE, Brosen K, Bozkurt A ve ark. (1994) S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxydation: genetic polymorphisms in a Turkish population. *Br J Clin Pharmacol*, 38: 463-5

Beavers, C. J., & Naqvi, I. A. (2017). Clopidogrel

Berger M.L., Bingerfors K., Hedblom E.C., Pashos C.L., Torrance G.W. (2003). *Health Care Cost, Quality, And Outcomes*. ISPOR. ISBN 0-9743289-0-1

Blaisdell, J., Mohrenweiser, H., Jackson, J., Ferguson, S., Coulter, S., Chanas, B., ... & Goldstein, J. A. (2002). Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics and Genomics*, 12(9), 703-711.

Borse, M. S., Dong, O. M., Polasek, M. J., Farley, J. F., Stouffer, G. A., & Lee, C. R. (2017). CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*, 18(12), 1155-1166.

Božina, N., Bradamante, V., & Lovrić, M. (2009). Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 60(2), 217-242.

Bradley WG. Daroff RB. Fenichel GM. Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-1168.

Brown, S. A., & Pereira, N. (2018). Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine. *Journal of personalized medicine*, 8(1), 8.

Bütçe ve Mali Kontrol Genel Müdürlüğü. (2018). 2019 Yılı Bütçe Gerekçesi. Ekim 2018. Erişim 01.03.2019. http://www.bumko.gov.tr/Eklenti/11294,butce-gerekcesi-2019pdf.pdf?0&_tag1=EFDDCDEAC342628405BFBF26F2F1388F7DADEDEC

Center for Pharmacogenomics and Individualized Therapy. Erişim 23.12.2018. <https://pharmacy.unc.edu/research/centers/cpit/>

Cerebrovascular disorders. Clinical and research classification: WHO ofset publ No: 43 Geneva, 1978: 82-83.

Chaudhry, A. S., Prasad, B., Shirasaka, Y., Fohner, A., Finkelstein, D., Fan, Y., ... & Thummel, K. E. (2015). The CYP2C19 intron 2 branch point SNP is the ancestral polymorphism contributing to the poor metabolizer phenotype in livers with CYP2C19* 35 and CYP2C19* 2 alleles. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(8), 1226-1235.

ChemIDplus. Erişim 23.12.2018 <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/113665-84-2>

Classen D.C et al (1997) Adverse drug events in hospitalized patients. *J. Am. Med. Assoc.* 277, 301-306)

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2011. Version 5.1.0

Çetin M (1999). Drug Interactions Psychiatric Practice. *Bull. Clin. Psychopharmacol*; 9(2), 78-92

Daly, A. K. (2003). Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17(1), 27-41.

Daly, A. K. (2017). Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *British medical bulletin*, 124(1), 65-79.

Dean, L. (2018). Clopidogrel therapy and CYP2C19 genotype. In *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US).

deMorais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J ve ark. (1994a) The major genetic defect responsible of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269: 15419-422.

deMorais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J ve ark. (1994b) Identification of a new genetic defect responsible for the polimorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*, 46: 594-598.

Derdeyn, C. P., & Powers, W. J. (1996). Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke*, 27(11), 1944-1950.

Drögemöller, B. I., Wright, G. E., Niehaus, D. J., Koen, L., Malan, S., Da Silva, D. M., ... & Warnich, L. (2010). Characterization of the genetic profile of CYP2C19 in two South African populations. *Pharmacogenomics*, 11(8), 1095-1103.

Drummond M.F. et al. (2006) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press Inc., New York.

Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.

Edwards, N. C., Engelhart, L., Casamento, E. M., & McGirt, M. J. (2015). Cost-consequence analysis of antibiotic-impregnated shunts and external ventricular drains in hydrocephalus. *Journal of neurosurgery*, 122(1), 139-147.

Elliot R. & Payne K. (2005). *Essentials of Economic Evaluation in Healthcare*. Pharmaceutical Press. ISBN: 0 85369 574 1

Ferguson, R. J., De Morais, S. M., Benhamou, S., Bouchardy, C., Blaisdell, J., Ibeanu, G., ... & Goldstein, J. A. (1998). A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284(1), 356-361.

Fragoulakis, V., Bartsakoulia, M., Díaz-Villamarín, X., Chalikiopoulou, K., Kehagia, K., Ramos, J. G. S., ... & Vozikis, A. (2019). Cost-effectiveness analysis of pharmacogenomics-guided clopidogrel treatment in Spanish patients undergoing percutaneous coronary intervention. *The pharmacogenomics journal*, 1.

Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S., Hasegawa, R., Kajio, H., ... & Suzuki, K. (2005). Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 20(4), 300-307.

Furie, K. L., Kasner, S. E., Adams, R. J., Albers, G. W., Bush, R. L., Fagan, S. C., ... & Mitchell, P. H. (2010). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.

Gardiner SJ, Begg EJ. (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol. Rev.* 58 (3): 521–90

Genetics Home Reference. Your Guide to Understanding Genetic Conditions – 2018. CYP2C19 Gene.

Ginsberg, G., Smolenski, S., Neafsey, N., Hattis, D., Walker, K., Guyton, K.Z., Johns, D.O., Sonawane B. (2009). The Influence of Genetic Polymorphisms on Population Variability in

Six Xenobiotic-Metabolizing Enzymes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 12, 307–333

Giusti, B., Gori, A. M., Marcucci, R., & Abbate, R. (2010). Relation of CYP2C19 loss-of-function polymorphism to the occurrence of stent thrombosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 6(4), 393-407.

Gomes, J., & Wachsman, A. M. (2013). Types of Strokes. In *Handbook of Clinical Nutrition and Stroke* (pp. 15-31). Humana Press.

Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2010). *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare* (Vol. 3). Oxford University Press.

Guirgis, M., Thompson, P., & Jansen, S. (2017). Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 66(5), 1576-1586.

Gund B.M., Jagtap P.N., Ingale V.B., Patil R.Y. (2013). Stroke: A Brain Attack. *IOSR Journal Of Pharmacy*. 3(8); 1-23

Harmsze, A. M., van Werkum, J. W., Hackeng, C. M., Ruven, H. J., Kelder, J. C., Bouman, H. J., ... & Deneer, V. H. (2012). The influence of CYP2C19* 2 and* 17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenetics and genomics*, 22(3), 169-175.

Heller, F. (2013). Genetics/genomics and drug effects. *Acta Clinica Belgica*, 68(2), 77-80.

Hu, L. M., Dai, D. P., Hu, G. X., Yang, J. F., Xu, R. A., Yang, L. P., ... & Cai, J. P. (2012). Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics*, 13(14), 1571-1581.

Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. (2006). Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 108:2244-47

Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ et al (1999) A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug Smephenytoin, *J Pharmacol Exp Ther*; 290, 635-640.

Ibeanu, G. C., Goldstein, J. A., Meyer, U. R. S., Benhamou, S., Bouchardy, C., Dayer, P., ... & Blaisdell, J. (1998). Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19* 6 and CYP2C19* 2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(3), 1490-1495.

Ingelman-Sundberg, M. (2001). Genetic and environmental causes for interindividual variability in drug pharmacokinetics. *International Congress Series*, 1220, 175–186.)

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870-947.

Jiang, M., ve You, J. H. (2015). CYP2C19 genotype plus platelet reactivity-guided antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: a decision analysis. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(12), 609-617.

Johansson, I., & Ingelman-Sundberg, M. (2010). Genetic polymorphism and toxicology—with emphasis on cytochrome p450. *Toxicological sciences*, 120(1), 1-13.

Johnson, S. G., Gruntowicz, D., Chua, T., & Morlock, R. J. (2015). Financial analysis of CYP2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 21(7), 552-557.

Kalow, W. (2001) Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and pharmacobiology, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 70 : 1-4.)

Karlinski M, Gluszkiewicz M, Czlonkowska A. (2015). The accuracy of prehospital diagnosis of acute cerebrovascular accidents: an observation study. *Archives of Medical Science*, 11(3), 530-5.

Katara, P. (2014). Single nucleotide polymorphism and its dynamics for pharmacogenomics. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 6(2), 85-92.

Kayaalp SO (1994) İlaçların Biyotransformasyonu; RTY Tıbbi Farmakoloji, Ankara Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. şti, 7. baskı, 1. Cilt, s. 97.

Kazi, D. S., Garber, A. M., Shah, R. U., Dudley, R. A., Mell, M. W., Rhee, C., ... & Hlatky, M. A. (2014). Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Annals of internal medicine*, 160(4), 221-232.

Kernick, D. P. (2003). Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgraduate medical journal*, 79(929), 147-150.

Kim, K., Lee, T. A., Touchette, D. R., DiDomenico, R. J., Arditi, A. K., & Walton, S. M. (2018). Comparison of 6-Month Costs Between Oral Antiplatelet Agents Following Acute Coronary Syndrome. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 24(8), 800-812.

- Kirchheiner, J., & Seeringer, A. (2007). Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1770(3), 489-494.
- Kirk, B. W., Feinsod, M., Favis, R., Kliman, R. M., & Barany, F. (2002). Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease. *Nucleic acids research*, 30(15), 3295-3311.
- Klingenberg, M. (1958). Pigments of rat liver microsomes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 75(2), 376-386.
- Kotseva, K., Gerlier, L., Sidelnikov, E., Kutikova, L., Lamotte, M., Amarenco, P., & Annemans, L. (2019). Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *European journal of preventive cardiology*, 2047487319834770.
- Laine, M., Paganelli, F., & Bonello, L. (2016). P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: days of future and past. *World journal of cardiology*, 8(5), 327.
- Lee, S. J., Kim, W. Y., Kim, H., Shon, J. H., Lee, S. S., & Shin, J. G. (2009). Identification of new CYP2C19 variants exhibiting decreased enzyme activity in the metabolism of S-mephenytoin and omeprazole. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(11), 2262-2269.
- Lu, L., & Pan, J. (2019). The association of hospital competition with inpatient costs of stroke: Evidence from China. *Social Science & Medicine*.
- Lynch T. & Price A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*, 76, 391-6.
- MacKenzie, M., & Hall, R. (2017). Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 64(1), 45-64.
- Mao, L., Jian, C., Changzhi, L., Dan, H., Suihua, H., Wenyi, T., & Wei, W. (2013). Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Archives of cardiovascular diseases*, 106(10), 517-527.
- Mauskopf, J. A., Paul, J. E., Grant, D. M., & Stergachis, A. (1998). The role of cost—consequence analysis in healthcare decision—making. *Pharmacoeconomics*, 13(3), 277-288.
- McCarthy, J. J., & Hilfiker, R. (2000). The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nature biotechnology*, 18(5), 505.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. (2009). Cytochrome p-450

Mitropoulou, C., Fragoulakis, V., Rakicevic, L. B., Novkovic, M. M., Vozikis, A., Matic, D. M., ... & Patrinos, G. P. (2016). Economic analysis of pharmacogenomic-guided clopidogrel treatment in Serbian patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*, 17(16), 1775-1784.

Mollahaliloğlu, S., Özbay, H., Özgen, H., Öncül, H. G., Erişti, H. E., Gökçimen, M., ... & Karaman, Ö. (2006). Türkiye ulusal sağlık hesapları hane halkı sağlık harcamaları. 2002-2003. TC Sağlık Bakanlığı Yayınları.

Mukundan G., Seidenworm S.J. (2018). Economic and Societal ASpects of Stroke Management. *Neuroimag Clin N Am* 28; 683-689.

Mulder, H. (2007) CYP2D6 and HTR2C polymorphisms in psychiatric pharmacotherapy, Thesis, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, ISBN: 978-90-393-45658).

Nelson, D. R. (2003). Comparison of P450s from human and fugu: 420 million years of vertebrate P450 evolution. *Archives of biochemistry and biophysics*, 409(1), 18-24.

NLM/NIH. (2019, Nisan). CYP2C19 Genes, Erişim 08.05.2019 <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP2C19>

NLM/NIH. (2019, Nisan). What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?, Erişim 09.05.2019 <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>,

Oza, R., Rundell, K., & Garcellano, M. (2017). Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *American family physician*, 96(7).

Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. *Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6: 31–35.

Özerol E (1996). Cytochrom P 450 containing monooxygenase enzym systems, *Journal of Tugut Özal Medical Center*; 3(33), 257-275.

Özgen, H., & Tatar, M. (2007). Sağlık Sektöründe Bir Verimlilik Değerlendirme Tekniği Olarak Maliyet-Etkililik Analizi ve Türkiye’de Durum. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 10(2).

Pereillo, J. M., Maftouh, M., Andrieu, A., Uzabiaga, M. F., Fedeli, O., Savi, P., ... & Picard, C. (2002). Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(11), 1288-1295.

PharmVar (2019, Mayıs). Erişim 22.10.2018. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>

Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British journal of clinical pharmacology*, 52(4), 345-347.

Polasek, T. M., Doogue, M. P., & Miners, J. O. (2011). Metabolic activation of clopidogrel: in vitro data provide conflicting evidence for the contributions of CYP2C19 and PON1. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2(6), 253-261.

polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 360:354–362.

Radu, R. A., Terecoasă, E. O., Băjenaru, O. A., & Tiu, C. (2017). Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?. *Clinical neurology and neurosurgery*, 159, 93-106.

Robinson, L. A., Hammitt, J. K., Chang, A. Y., & Resch, S. (2016). Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health policy and planning*, 32(1), 141-145.

Roger V.I. (2011). American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 update: A Report From The American Heart Association. *Circulation* 123, e18-e209.

Rowland LP. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 217-256.

Rudberg, I., Mohebi, B., Hermann, M., Refsum, H., & Molden, E. (2008). Impact of the ultrarapid CYP2C19* 17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(2), 322-327.

Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., ... & Hoh, B. L. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064-2089.

Samer, C. F., Lorenzini, K. I., Rollason, V., Daali, Y., & Desmeules, J. A. (2013). Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Molecular diagnosis & therapy*, 17(3), 165-184.

Sanchez L.A. Gerçek Yaşam İçin Farmakoekonominin Pratik Uygulamaları. Bölüm 17 sf;319-340. İçinde – Bootman J.L., Townsend R.J., McGhan W.F. (2012).

Farmakoekonominin Prensipleri. Harvey Whitney Books Company, ISBN: 978-605-87327-0-4

Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, 20(7), 463.

Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. (2005). Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitapevi*, Antalya, 2005: 289-311.

Savi, P., Nurden, P., Nurden, A. T., Levy-Toledano, S., & Herbert, J. M. (1998). Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets*, 9(3-4), 251-255.

Scott, S. A., Martis, S., Peter, I., Kasai, Y., Kornreich, R., & Desnick, R. J. (2012). Identification of CYP2C19* 4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness. *The pharmacogenomics journal*, 12(4), 297.

Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A. (2010). Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):512-8

Siket MS, Edlow J. (2013). Transient Ischemic Attack: An Evidence-Based Update. *Emerg Med Pract*. 15(1):1-26

Sim, S. C., Risinger, C., Dahl, M. L., Aklillu, E., Christensen, M., Bertilsson, L., & Ingelman-Sundberg, M. (2006). A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), 103-113.

Skierka, J. M., & Black III, J. L. (2014). Analysis of compound heterozygous CYP2C19 genotypes to determine cis and trans configurations. *Pharmacogenomics*, 15(9), 1197-1205.

So, D. Y., Bagai, A., Tran, U., Verma, S., & Mehta, S. R. (2017). P2Y12 receptor inhibitor resistance and coronary artery disease: a bench to bedside primer for cardiovascular specialists. *Current opinion in cardiology*, 32(5), 617-626.

Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M., & Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in molecular medicine*, 7(5), 201-204.

Squizzato, A., Bellesini, M., Takeda, A., Middeldorp, S., & Donadini, M. P. (2017). Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *The Cochrane Library*.

Stewart, L. C., & Langtry, J. A. A. (2010). Clopidogrel: mechanisms of action and review of the evidence relating to use during skin surgery procedures. *Clinical and experimental dermatology*, 35(4), 341-345.

Şahin, A. D., Üstü, Y., & Işık, D. Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilir Risk Faktörlerinin Yönetimi Management of Preventable Risk Factors of Cerebrovascular Disease. *Ankara Med J*, 2015, 15(2):106-113

Şener S., Yılandı V., ve Canpolat E. (2015). Satın Alma Gücü Paritesi Ve Varyasyonlarının Türkiye İçin Sınanması. *Uluslararası Yönetim İktisat ve İşletme Dergisi*, 11(25), 53-63.

Tatar M. Teorik Çerçevesiyle Sağlık Ekonomisi ve Türkiye'ye İlişkin Genel bir Değerlendirme. Erişim 23.12.2018 <http://saglikekonomisi.omegacro.com/teorik-cercevesiyle-salk-ekonomisi-ve-tuerkiyeye-likin-genel-bir-deerlendirme>

Tatar M., Wertheimer A.I. (2010). Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi, İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi. SUVAK MN Medikal & Nobel Basım Yayın Ticaret ve Sanayi Ltd. Şti. ISBN: 978-975-567-061-4.

Tengs, T. O., & Lin, T. H. (2003). A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics*, 21(3), 191-200.

TİTCK, Clogan 75 mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi, (2018). Erişim 23.12.2018, <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/D2etsC7FRoQ93.pdf>

TİTCK. (2019, Mayıs). Ruhsatlı Ürünler Listesi, Erişim 02.05.2019. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>

Trask L. Chapter 1. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. (2011) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8e New York, NY: McGraw-Hill; Erişim 23.12.2018 <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462§ionid=41100767>

Türk Dil Kurumu, (2018). Erişim 23.12.2018 http://tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5c18074226b7b2.09791394

Türk Dil Kurumu, (2018). Erişim 23.12.2018 http://tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5c18074ad9e608.38879971

Tyrrell P., Rudd A., Cullen K., Richards A., Swain S., Turner C., Wonderling D., Bowmaster A., Day D., Ford G., Hatton S., Korner J., Mcmanus R., Molyneux A., Potter J., Allison R., Barker J., Kirkpatrick P., Lamont P., Morse M., Rothwell P., Baldwin N., Willis

- S. (2008). Stroke: National Clinical Guideline For Diagnosis And Initial Management Of Acute Stroke And Transient Ischaemic Attack (TIA). London: Royal College of Physicians.
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., ... & Mahaffey, K. W. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 361(11), 1045-1057.
- Walley T., Haycox A., Boland A. (2004). *Pharmacoeconomics*. Churchill Livingstone. ISBN: 0443 07240 X
- Walsh, M. E., Sorensen, J., Galvin, R., Williams, D. J., Harbison, J. A., Murphy, S., ... & Horgan, N. F. (2018). First year post-stroke healthcare costs and fall-status among those discharged to the community. *European Stroke Journal*, 3(3), 254-262.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. (2013). Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*;369:11-19.
- Wang, Y., Yan, B. P., Liew, D., & Lee, V. W. Y. (2018). Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19* 2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome. *The pharmacogenomics journal*, 18(1), 113.
- Wedlund PJ, Aslanian WS, Mcallister CB ve ark. (1984) Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: Frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*, 36: 773-780.
- Weinstein, M.C., Torrance, G.; McGuire, A. (2009). QALYs: The BASIC. *Value in Health*, 12(1): 5-9
- WHO (2018) Erişim 23.12.2018 <https://www.who.int/about/mission/en/>
- WHO (2018, Mayıs). The Top 10 Causes Of The Death, Erişim 23.12.2018 <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., ... & Riesmeyer, J. (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2001-2015.
- Wolf R., Smith G., Smith R. (2000). Science, Medicine and the Future - Pharmacogenetics. *BMJ*. 2000- volume 320.
- Wright A.F. (2005). Genetic Variation: Polymorphisms and mutations. *Medical Research Council Human Genetic Unit*, 1-10

Xiao, Z. S., Goldstein, J. A., Xie, H. G., Blaisdell, J., Wang, W., Jiang, C. H., ... & Zhou, H. H. (1997). Differences in the Incidence of the CYP2C19 Polymorphism Affecting the S-Mephenytoin Phenotype in Chinese Han and Bai Populations and Identification of a New Rare CYP2C19 Mutant Allele. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(1), 604-609.

Yamazaki H., Asahi S., Gillam E.M.J., Guengerich F.P., Nakajima M., Yokohi T.: (2000). Formation of a dihydroxy metabolite of phenytoin by human liver microsomes 7 cytosol: Roles of cytochrome P450 2C9, 2C19 and 3A4. *Drug. Metab. Dispos.*, 28:1361-1368

Yeğenoğlu, S., & Hale, E. M. R. E. (2004). Farmakoekonomi Alanında Temel Kavramlar Main Concepts In Pharmacoeconomics. *J. Fac. Pharm*, 33(1), 41-61

Zackrisson, A. L., Lindblom, B., & Ahlner, J. (2010). High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(3), 354-359.

Zaret B.L., Moser M., Cohen L.S. (1992). *Yale University School Of Medicine Heart Book*. İçinde Brass L.M. Stroke. Chapter 18; 215-234

Zengin N. (2010). *Saglikta Performans ve Kalite Dergisi* Volume 1 , Issue 1, Pages 44 – 52

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KLOPİDOGREL KULLANIMI SONRASINDA GÖZLENEN İNME OLAYLARINDA CYP2C19 GEN POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ VE MALİYET-SONUÇ ANALİZİ

ORJİNALLIK RAPORU

%5 BENZERLİK ENDEKSİ	%4 İNTERNET KAYNAKLARI	%1 YAYINLAR	%2 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.biofarma.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
2	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<%1
4	www.klinikpsikiyatri.org İnternet Kaynağı	<%1
5	www.bdhd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	www.ankaramedicaljournal.com İnternet Kaynağı	<%1
8	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ebru	Soyadı	Aksan
Doğ.Yeri	Kadıköy	Doğ.Tar.	15/10/1992
Uyruğu	TC	TC Kim No	20572304924
Email	ebruaksann@gmail.com	Tel	05342957262

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	-
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015
Lise	İstanbul Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Hasta Güvenliği Uzmanı	Roche İlaç Müstahzarları San A.Ş.	2015 – devam ediyor

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
Almanca	zayıf	zayıf	zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Eren Ozcagli, Ebru Aksan: A systematic review of assessment approaches in pharmaco-economic analyses in Turkey. 10th Congress of Toxicology in Developing Countries and 12th Serbian Congress of Toxicology, Belgrad-Sırbistan, 18-21 Nisan, 2018

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kamp, Kick-boks