

DERLEME MAKALESİ

# KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP VE GENOM ARAŞTIRMALARININ SAĞLIK ÇIKTILARI BAĞLAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Lütfiye TEKPINAR \*  
Ramazan ERDEM \*\*


## ÖZ

Genel tıp anlayışında hastalıklar ve salgınlar üzerine odaklanılmış, tedavilerin bir sınırı olabileceği düşünülerek halkı hastalıktan korumak adına, “önce zarar verme” ilkesi benimsenmiştir. İlerleyen zamanlarda ise “hastalık yoktur hasta vardır” anlayışı benimsenmeye başlanmıştır. Günümüzde ise “hastalık yoktur, hasta vardır” anlayışında bilim ve teknolojinin gelişimiyle somut adımlar atılmış ve oldukça ilerleme kaydedilmiştir. 21. yy.’dan günümüze ivme kazanan bu anlayış mevcut tıp bilgisinde ve eğitiminde de gelişmeleri ve yeni kavramları beraberinde getirmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp veya hassas tıp olarak geçen kavramlar bunlardan bazılarıdır. İnsan Genom Projesi öncülüğünde genom araştırmaları kişiselleştirilmiş tıbbın ön plana çıkmasında oldukça etkili olmuştur. Kişiselleştirilmiş tıp genel olarak bir kişinin sağlık risklerini etkileyen genetik, fenotipik ve çevresel faktörleri belirlemeye çalışmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp, daha etkin, yan etkilere daha az eğilimli ve mevcut tedavilerin çoğundan potansiyel olarak daha maliyet etkili, her bir hastanın kendine has özelliklerine uyarlanmış tedaviler sunmayı vaat etmektedir. Kişiselleştirilmiş tıbbın amaçları, insanlar sağlıklıyken veya hastalığın ilk aşamalarındayken önleyici sağlık stratejileri ve ilaç tedavilerini optimize etmek için hastalığın moleküler temelinden yararlanmaktır. Bu faktörler her insan için farklı olduğundan, hastalığın doğası, başlangıcı, seyri ve ilaca veya diğer müdahalelere nasıl tepki verebileceği bireyseldir. Kişiselleştirilmiş tıbbın sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastaları tarafından kullanılması için, bu bulguların hassas teşhis testlerine ve hedefli tedavilere çevrilmesi gerekmektedir. Genel hedef her bireyin tıbbi bakımını ve sonuçlarını optimize etmek olduğundan, tedaviler, ilaç tipleri ve dozajlar ve/veya önleme stratejileri kişiden kişiye farklılık gösterebilir, bu da sağlık hizmetlerinin benzersiz şekilde özelleştirilmesine neden olmuştur. Bu çalışmada günümüzde sıkça kullanılan fakat Türkçe kaynağın fazla bulunmadığı kişiselleştirilmiş tıp kavramı ve bileşenleri açıklanmıştır.


**Anahtar Kelimeler:** Kişiselleştirilmiş tıp, hassas tıp, genom araştırmaları

## MAKALE HAKKINDA

\* Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü, ltfytkpnr@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2267-771X>

\*\* Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü, raerdem@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6951-3814>

Gönderim Tarihi: 28.06.2019.

Kabul Tarihi: 12.12.2019

## Atıfta Bulunmak İçin:

Tekpinar, L., Erdem, R. (2019). Kişiselleştirilmiş Tıp ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(4): 843-862.

## EVALUATION OF PERSONALIZED MEDICINE AND GENOME RESEARCH IN THE CONTEXT OF HEALTH OUTCOMES

Lütfiye TEKPINAR \*  
Ramazan ERDEM \*\*


### ABSTRACT

*The general principles of medicine are focused on diseases and epidemics, and the harm principle is adopted in order to protect the public from disease, considering that there may be a limit to treatment. In the later times, 'there is no disease but the patient' understanding is adopted. Nowadays, in the understanding that there is no disease, there are concrete steps with the development of science and technology. This understanding, which gained momentum since the 21st century, brought new developments and new concepts in current medical knowledge and education. Some of these are personalized or precision medicine. After Human Genome Project, genome research has been very effective in bringing personalized medicine to the forefront. Personalized medicine generally attempts to identify genetic, phenotypic or environmental factors that affect a person's health risks. Personalized medicine promises to offer treatments tailored to the specific characteristics of each individual patient, more effective, less prone to side effects and potentially more cost effective than most existing treatments. The goals of personalized medicine are to benefit from the molecular basis of the disease to optimize preventive health strategies and drug therapies when people are still healthy or in the early stages of the disease. Because these factors are different for each person, the reactions to the nature, onset, course of the disease, and the drug or other interventions are personal. In order for personalized medicine to be used by healthcare providers and patients, these findings need to be translated into sensitive diagnostic tests and targeted therapies. Because the overall goal is to optimize each individual's medical care and outcomes, treatments, drug types, and dosages and/or prevention strategies may vary from person to person – which causes the health care service to become unique. In this study, the concept of personalized medicine and its components, which are frequently used, however, lack of Turkish sources, are explained.*


**Keywords:** Personalized medicine, precision medicine, genome research

### ARTICLE INFO

\* Süleyman Demirel University, ltfyetskpn@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2267-771X>

\*\* Süleyman Demirel University, raerdem@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6951-3814>

Received: 28.06.2019

Accepted: 12.12.2019

### Atıfta Bulunmak İçin:

Tekpinar, L., Erdem, R. (2019). Kişiselleştirilmiş Tıp ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(4): 843-862.

## **I. GİRİŞ**

Tıp tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar var olduğu günden beri gerek inançlarının aktardıklarını, gerekse tecrübe ile geliştirdikleri tedavi yöntemlerini uygulamışlardır. Böylece yüzyılların deneyimi ve birikimi ile köklü tıp bilimi doğmuştur. Bilim ve teknolojinin hız kazandığı dönemlere kadar da geleneksel tıp bilgisi ön planda tutulmuştur. Genel tıp anlayışında hastalıklar ve salgınlar üzerine odaklanılmış, aynı tedavi yönteminin her birey için uygun olabileceği düşünülmüştür. İlerleyen zamanlarda ise aynı hastalığın kişiden kişiye farklılık gösterdiği, belli hastalıkların belli gruplarda ortaya çıktığı fark edilmiştir. Günümüzde ise hastalıkların bireylerde semptom göstermesi değil, bireylerin hasta olması dikkate alınmaktadır. Artık hastalık üzerine odaklanmaktan ziyade birey üzerinde durulmaktadır. 21. yy'dan günümüze ivme kazanan bu anlayış mevcut tıp bilgisinde ve eğitiminde de gelişmeleri ve yeni kavramları beraberinde getirmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) ya da hassas tıp (precision medicine) olarak geçen kavramlar bunlardan bazılarıdır. Bu kavramlarının bütünü ise P-Tıp (Personalized, Precision, Preventive, Predictive, Pharmacotherapeutic, Patient Participatory-Medicine) (4P-Personalized, Predictive, Prevention, Participative) olarak ifade edilmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp, hassas tıp, P-Tıp, kişiselleştirilmiş sağlık bakımı ve kişiselleştirilmiş genomik tıp kavramları çoğu zaman birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ayrıca kavramların nasıl uygulandığı ve sonuçları hakkında karmaşık yorumlar bulunmaktadır. Kavramsal karmaşa olması sebebiyle ve hem birbirinin yerine kullanılması hem de farklı anlamları içerdiğini belirten yayınlar olması nedeniyle çalışmada farklılıklar kişiselleştirilmiş tıp, hassas tıp ve onları da kapsayan P-Tıp çerçevesinde ele alınmıştır. Bu kavramların gündeme gelmesine ise İnsan Genom Projesi liderlik etmiştir.

Kişiselleştirilmiş tıp, Amerika Birleşik Devletleri'nde modern tıpta ortaya çıkan bir fikirdir ve İnsan Genom Projesi öncülüğünde somut hale gelmiştir. Özellikle ilaç ve tıbbi cihaz şirketlerinin tasarımlarıyla da uygulamaya geçirilebilir olmuştur. Kişiselleştirilmiş tıp; doğru hastaya, doğru zamanda, doğru tedavi ya da doğru dozda ilacın çok ötesinde, hastalığın önlenmesi de dâhil olmak üzere, sağlık hizmetlerinin, tanı, tedavi ve takip aşamasında hastanın bireysel, çevresel ve genetik özelliklerine, ihtiyaçlarına ve tercihlerine uyarlanması olarak düşünülebilir. Kişiselleştirilmiş tıp kavramı bireyin önemini vurgulamaktadır. Bu bağlamda da her bir hasta için sağlık hizmetlerini üst düzeyde kişiselleştirmeye yardımcı olabilecek bilimsel anlayışın ve tıbbi araçların büyümesini yansıtmaktadır. Bu tür araçlar, tedavileri bireysel genetik varyasyonlarla eşleştirebilmektedir. Ayrıca hastalığın alt tipleri arasında ayırım yapabilen sağlık hizmetleri kararlarını düşük maliyetle, daha kesin ve etkili hale getirebilmektedir. Bunlar ve daha birçok özelliği nedeniyle kişiselleştirilmiş tıp kavramı medyada ve sağlık hizmetlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kavramın farklı durumları ifade etmek için kullanıldığı görülmektedir. Tek tip bir tanımın olmayışı ve kavram karmaşasının olması, açıklanması gereken bir alan olduğunu göstermektedir. Bu makale, kişiselleştirilmiş tıp kavramını ve onun bileşenlerini irdeleyip ortaya koyarak literatüre ışık tutmayı amaçlamaktadır.

## **II. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP KAVRAMI VE GENOM ARAŞTIRMALARI**

Tıbbın “babası” olarak kabul edilen Hipokrat (M.Ö. 460), hastalığın tanısında, hem hastalar tarafından verilen sübjektif bilgilerin, hem de hastalık semptomlarının objektif değerlendirmesinin dikkate alınması gerektiğine inanıyordu. Coen Tıp Okulu'nun kurulmasına yardım ederek ve hastalığın bireye ait olduğunu düşünerek önlenmesi, tahmini, teşhisi ve tedavisine önem vermiştir (Lonie 1978).

Modern tıbbın şu anki hali ise, Cnidean Tıp Okulunda şu şekilde belirtilmiştir (bkz. Şekil 1): i) Bir bireyin semptomlarını ve bununla ilişkili bir teşhisin belirlenmesi; ii) İstatistiksel olarak benzer ve ilgili bir hasta popülasyonunun veri kümesi veya veri tabanı ile karşılaştırılması; iii) Terapötik tedavi ve ardından bu spesifik müdahaleye cevabın araştırılması (Sugeir, Naylor 2018).

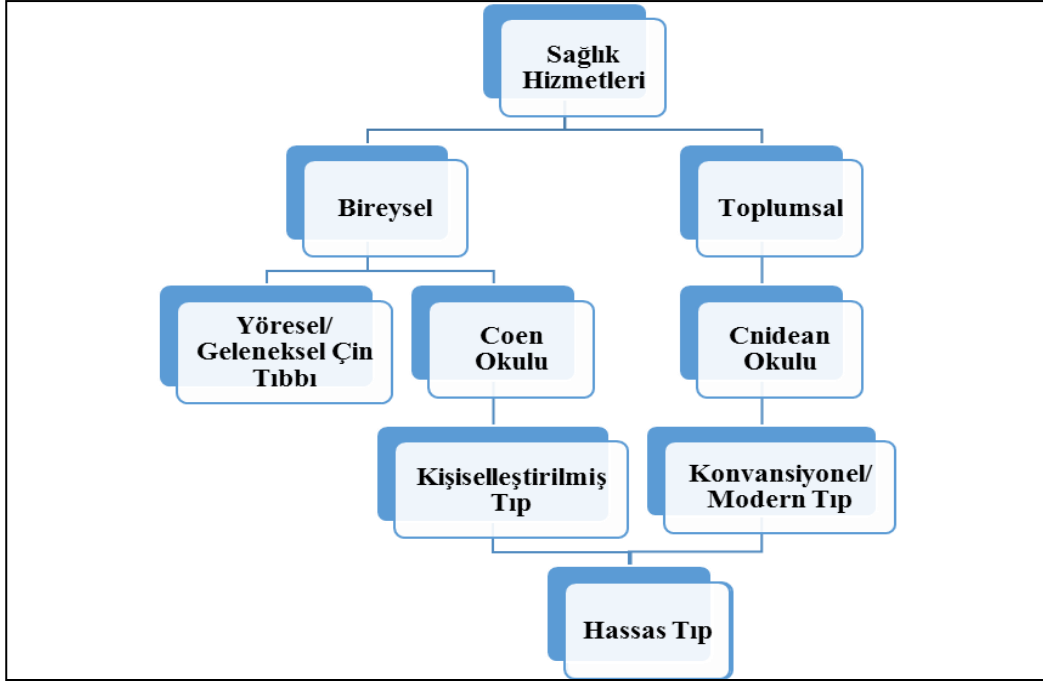
Mevcut sağlık sistemi genellikle reaktif olma eğilimindedir ve hastalığın başlangıcından sonra gelen tedavilere odaklanmaktadır. Hastalığı önleme ve tahmin etme konusunda kısmen sınırlı çabalar gösterilmektedir. Tedavi ve koruyucu yöntemlerin ise belli bir tanımlanmış popülasyonla kıyaslanarak karşılaştırmalı analizlere dayanması, popülasyondaki bireysellik, karmaşıklık ve değişkenliği göz ardı etmektedir (Naylor 2015). Aynı zamanda, insan moleküler biyolojisi, biyokimya, metabolizma ve fizyolojisinin birbirine bağlı olduğunu sistem biyolojisi şeklinde tanımakta başarısız olmaktadır. Buradaki ironi, tüm bu sorunların/başarısızlıkların, yaklaşık 2500 yıl önce Cnidean School metodolojisi eleştirisinde Hipokratçılar tarafından duyurulması ve Coen Tıp Fakültesi'nin geliştirilmesi ile ele alınmasıdır (Naylor 2015; Naylor, Chen 2011). Cnidean Tıp Okulu'nda hastanın semptomlarının sübjektif bir şekilde rapor edilmiş, ayrıca vücudu izole edilmiş parça veya organların bir koleksiyonu olarak kabul etmiş ve hastalık belirtileri ve tedavisi vücudun lokalize olayları olarak görülmüştür (Lonie 1978).

Bu yaklaşımın gelişimi, hastanın bireysel semptomları ve tedavi rejiminin aynı hastalığa sahip popülasyon ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu, hastalıkların tanı ve tedavisinde mevcut modern tıp pratiğinin paradigması olmuştur (Sugeir, Naylor 2018). Yakın bir zamanda, sağlık hizmet sunucuları ve hastalar daha kişisel bakım ve tedavi talep etmeye başlamışlardır. Değişimin yarattığı atak, P-Tıp kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Mevcut geleneksel tıp, çoğunlukla hastalığın sonrasını tedavi etmeye çalışmaktadır. Bunun aksine, P-Tıp, hastalığın başlangıcındaki problemleri belirlemeye ve Hipokratçılar tarafından benimsenen Coen tıp felsefesinin de biraz hatırlattığı gibi spesifik klinik patolojilerin semptomları başlamadan önce müdahale etmeye çalışmaktadır (Sugeir, Naylor 2018). Modern tıp uygulamalarının tarihsel gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir. P-Tıp listesi Kişiselleştirilmiş, Hassas, Önleyici, Öngörücü, Farmakoterapötik ve Hasta Katılımcı bir sağlık hizmetini içermektedir (Naylor 2015).

İnsanın bitmeyen bilgi arayışı, doğanın gizemlerini keşfetme ve ortaya çıkarma isteği, kayda değer başarıların temelini oluşturan birkaç önemli keşifle sonuçlanmıştır. Bilim insanları, insan genetik altyapısının tüm detaylarını ve işlevlerini tanımlamak için; İnsan Genomu Projesi kapsamında insan genomu tarafından kodlanan bilgilerin tamamını çözmek istemişlerdir. Günümüzde Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (National Human Genome Research Institute, ABD) olarak bilinen Genom Araştırma Ofisi (The Office of Genome Research) 1988 yılında kurulmuştur. 1990'ların sonunda İngiltere, Fransa, Japonya ve Avrupa birliği gibi ülkeler de bu çalışmaya katılmıştır. 1997 yılında, Dr. Francis Collins'in öncülüğünde Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü olarak yeniden adlandırılmıştır (Bashyam, Hasnain 2003). İnsan Genom Projesi, insan DNA'sını oluşturan baz çiftlerinin sırasını ve haritalanmasını belirlemeyi amaçlayan uluslararası bir bilimsel araştırma projesidir. Proje ABD Enerji Bakanlığı Sağlık ve Çevre Araştırma Bürosu ile başlamış ve dünyanın en büyük ortak biyolojik projesi olmuştur (Tripp, Grueber 2011).

Tıbbın geleceği, hastalıklar için gelişmiş bir tanılamaya, hastalıklara genetik yatkınlığın daha erken tespitine, gen tedavisine ve kişiye özel ilaçlar için farmakogenomiği destekleyen birçok değişiklikten geçmektedir. Bu değişikliğin temelleri İnsan Genom Projesi ile atılmıştır.

Şekil 1. Kişiselleştirilmiş ve Hassas Tıbbın Basit Bir Sınıflandırma Ağacı



**Kaynak:** Naylor (2015)

İnsan Genom Projesinin amacı, bilim insanlarına diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık sistemi bozuklukları, doğum kusurları, şizofreni, alkolizm, alzheimer hastalığı ve manik depresyon gibi bazı trajik ve yıkıcı hastalıkların moleküler özünü anlamalarını zorlaştıran araştırma engellerini ortadan kaldırmalarına yardımcı olacak güçlü yeni araçlar sağlamaktır. Fonksiyonel genomik çalışmaları, daha etkin ilaç tedavisinin gelişimine iki ana katkı sağlamak üzere hazırlanmıştır. İlk olarak, fonksiyonel genomik yaklaşımlar, ilaç tedavisi için en uygun hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Mevcut ilaç tedavisinin sadece yaklaşık 500 tek hedefe dayandığı, ortaya çıkan sayının 5.000 ila 10.000 hedef molekül arasında olduğu tahmin edilmektedir. İkincisi, farmakogenomik, hastaların neden ilaçlara farklı tepki gösterdiğinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu tepkileri tanımlayan genetik modeller tanımlanıp, geliştirilerek ilaçların daha etkin bir şekilde kullanılması hedeflenmiştir (Bashyam, Hasnain 2003). Bu yaklaşım kişiselleştirilmiş/hassas tıp tedavisine de imkân sunmaktadır.

### 2.1. Kişiselleştirilmiş Tıp Kavramı

Hipokrat'ın yemininde de belirttiği gibi geçmiş dönemde tıp bilgisi herkesle paylaşılmayacak kadar değerliydi. Ancak günümüzde tıbbi konuları içeren birçok bilgiye kolaylıkla erişilebilmektedir. Ayrıca teşhis ve tedavi için yalnızca tıp bilgisi yeterli gelmemekte, ileri teknolojinin sunduğu veriler ile tıp bilgisi bütünleşince anlamlı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu da kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti, kişiselleştirilmiş tıp gibi kavramların ön plana çıkmasına sebep olmuştur.

Kişiselleştirilmiş tıp tarihsel olarak, 2000'lerin başlarında "Bugün insan genomunun anlaşılmasında ve daha sonra insan genetik varyasyon haritasının oluşturulmasında bir devrime tanık olduğumuzu" yazan Francis Collins tarafından ortaya atılmıştır (Collins 2005). 2004 yılında kurulan Kişiselleştirilmiş Tıp Koalisyonu, Kişiselleştirilmiş Tıbbı "... hekimlerin, ... bir hasta için en uygun tıbbi sonuçları elde etmek için moleküler analiz kullanarak, hasta veya hastalık yatkınlığının yönetimi" olarak tanımlamıştır. Bu sayede

yaşam ve sağlık kalitesinin iyileştirileceği ve genel sağlık hizmetleri maliyetlerinin potansiyel olarak azalacağını da belirtmiştir (Personalized Medicine Coalition –PMC, 2015). Bugün ise “Kişiselleştirilmiş Tıp, her bir hasta için hangi tıbbi tedavilerin en iyi şekilde işe yarayacağını belirlemek için tanı testlerini kullanarak, gelişen bir alandır. Bu testlerden elde edilen verileri bireyin tıbbi geçmişi, koşulları ve değerleri ile birleştirerek sağlık hizmeti sağlayıcıları, hedefli tedavi ve önleme planları geliştirebilir.” şeklinde açıklanmaktadır (PMC 2015). Kişiselleştirilmiş tıp kavramına yapılan farklı tanımlar aşağıda ele alınmıştır;

“Tıbbi tedavinin her hastanın kendine özgü özelliklerine göre uyarlanması... Bu, kelimenin tam anlamıyla bir hasta için benzersiz olan ilaçların veya tıbbi cihazların oluşturulmasından ziyade, bireyleri, belirli bir hastalığa benzersiz veya orantısız bir şekilde duyarlı olan veya belirli bir tedaviye cevap veren alt popülasyonlara sınıflandırma yeteneğini içerir.” (US President’s Council of Advisors on Science and Technology 2008).

Gronowicz (2016) ise, kişiselleştirilmiş tıbbi, “genel olarak bir kişinin sağlık risklerini etkileyen genetik, fenotipik veya çevresel faktörleri belirlemeye çalışır” şeklinde açıklamıştır. Kişiselleştirilmiş tıp belirli bir hastanın tedavisi için bilinen herhangi bir komplikasyon olmasa bile, normalize etmek için sadece ilaçlara güvenmek yerine, vücutlarına daha az zarar veren, daha az yan etkisi olan ya da hiç olmayan bir tedaviyi deneme seçeneği sunabilmektedir.

“Hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için kişinin genleri, proteinleri ve çevresi hakkında bilgi kullanan bir tıp şeklidir.” (National Cancer Institute 2019). “İnsanların öngörülen tepkilerine veya hastalık risklerine göre uyarlanmış tıbbi kararlar, uygulamalar, müdahaleler ve/veya ürünlerle farklı gruplara ayıran tıbbi bir modeldir.” (Wikipedia 2019).

Ginsburg ve Willard (2009) kişiselleştirilmiş tıbbın genellikle “P-Tıp” olarak da adlandırıldığını belirterek; “bilim insanlarının ve hekimlerin, hastalığın teşhisinde bir hastanın kişisel özelliklerine odaklanması temeli üzerine inşa etmelerine olanak sağlayan yeni teknolojilerin sonucu (örneğin, hastanın aile öyküsü, sosyal hayatı, önceki tıbbi geçmişi ve semptomların sunulması)” şeklinde tanımlamıştır.

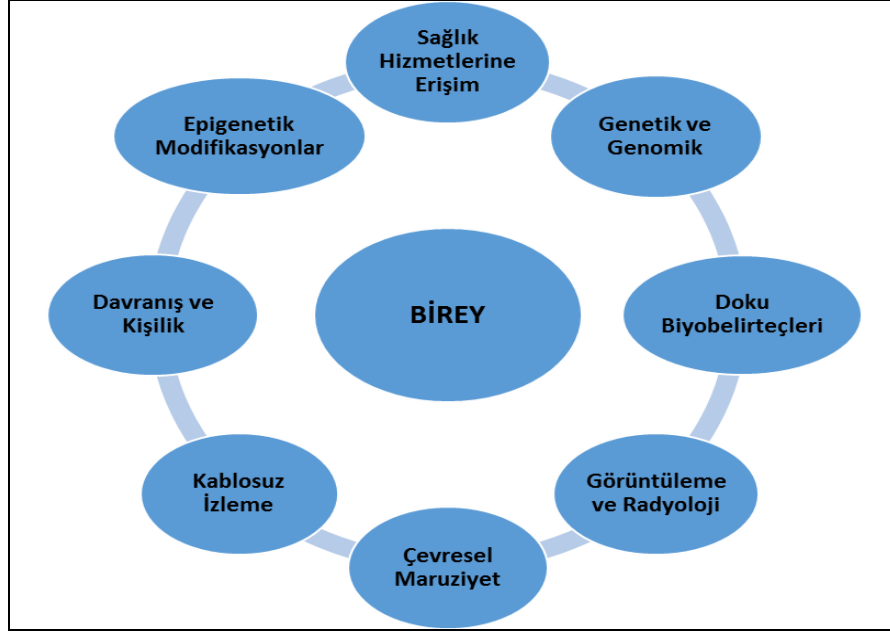
Redekop ve Mladi (2013) yaptığı çalışmada birçok kişiselleştirilmiş tıp tanımını incelemiş ve en uygun olanın “hastalığa duyarlılığı, hastalığın prognozunu veya tedavi yanıtını tahmin etmek ve böylece o kişinin sağlığını iyileştirmek için bir kişi hakkında birleşik bilginin kullanılması (genetik veya başka türlü)” olduğu sonucuna varmışlardır.

Goetz ve Schork (2018) kişiselleştirilmiş tıp takibinde entegrasyon ve değerlendirmeye ihtiyaç duyulan unsurları; sağlık hizmetine erişim, bireyin genetik ve genomik yapısı, doku biyobelirteçleri, çevresel maruziyet, davranış ve kişilik özellikleri, epigenetik modifikasyonlar olarak sınıflamıştır (Şekil 2). Bu noktada sağlık hizmetlerine erişim, bazı bireylerin coğrafi veya ekonomik engeller nedeniyle uzmanlara ve teknolojilere erişememe ihtimalinden dolayı önemlidir. Kalıtsal genetik bilgi, doğası gereği öngörücü ve/veya tanısaldır. Bununla birlikte, DNA'daki somatik değişiklikler patojenik süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Doku biyobelirteçleri (örneğin, rutin kan bazlı klinik kimya panelleri), görüntüleme teknikleri ve rutin olarak kablosuz monitörler aracılığıyla toplanan veriler gibi sağlık durumundaki değişiklikleri tespit etmek için kullanışlıdır. Çevresel maruziyetler ve davranışlar, müdahalenin başarısını etkileyebilir ve birey için büyük değişiklik gösterir. Epigenetik olgular maruziyetlere ve gelişimsel veya raslantısal olgulara dayanarak genin işlevini yeniden şekillendirir ve sağlık durumu değişiminin göstergeleri olarak izlenmelidir (Goetz, Schork 2018). Kişiselleştirilmiş tıbbın kökleri genetik çalışmaların sonuçlarına dayanmasına rağmen, optimalin belirlenmesinde diğer faktörlerin de (çevresel riskler, gelişimsel olaylar, epigenetik modifikasyonlar ve davranışlar) göz

önünde bulundurulması gerektiği yaygın olarak kabul edilmiştir (Carlsten et al. 2014; Patel et al. 2013).

Diğer kişiselleştirilmiş tıp öncüleri, bireyin önemini vurgulayarak “Moleküler ağın sürekliliği olarak hastalığın ve iyiliğin eyleme geçirilebilmesinin, her bir insana özgü zaman ve mekânda saklı olduğu” anlayışına inanmışlardır (Hood, Flores 2012).

## Şekil 2. Kişiselleştirilmiş Tıp Takibinde Entegrasyon ve Değerlendirmeye İhtiyaç Duyulan Unsurlar



**Kaynak:** Goetz, Schork (2018)

Kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin moleküler, fizyolojik, çevresel maruziyet ve davranış düzeylerinde farklı ve benzersiz özelliklere sahip olmaları nedeniyle, bu farklı ve benzersiz özelliklere göre uyarlanmış olan hastalıklar için kendilerine müdahalelerde bulunmaları gerekebileceği inancına dayanmaktadır. Bu inanç bir dereceye kadar DNA dizisi, teknolojik gelişmeler, görüntüleme protokolleri ve hastalık süreçlerinde bireyler arası büyük farklılıklar ortaya çıkaran kablosuz sağlık izleme cihazları gibi gelişen teknolojilerin uygulanmasıyla doğrulanmıştır (Goetz, Schork 2018). DNA dizisi, proteomik, görüntüleme protokolleri ve kablosuz izleme cihazları gibi gelişmelerle, yüksek verimli, veri yoğun biyomedikal deneylerin uygulanabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca etkilerine ve mekanizmalarına göre bireyler arası çeşitliliği büyük ölçüde ortaya koymaktadır. Bu sayede hastalık süreçlerini aydınlatmada katkıda bulunmaktadır.

Kişiselleştirilmiş tıbbın çok basit bir örneğini Luzzatto ve Seneca (2014) yaptıkları araştırmada ortaya koymuşlardır. Sadece belirli bir genetik profili olan bireylere verilmesi gereken bir ilacın klasik bir örneği primaquinedir (PQ). PQ, sıtmanın endemik olduğu dünyanın bazı bölgelerinde hastalığı yönetmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, geçmişte doktorlar, sıtma için tedavi ettikleri bazı askerlerin, ilacın sarılık ve anemiye sebep olduğunu ve nihayetinde akut hemolitik anemi (AHA) belirtileri gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Sonrasında ise PQ uygulamasından sonra AHA sergileyen bireylerin G6PD geninde çeşitli varyantları taşıdığı gösterilmiştir.

Kişiselleştirilmiş hastalık önleme stratejileri geliştirmek için genetik bilginin kullanımı, günümüzde daha iyi bir şekilde oluşturulmuştur, ancak klinik uygulamada henüz yaygın

olarak benimsenmemiştir. Genetik bilginin kullanımının hem hastalık gelişimi riskinin azalmasına hem de standart tedavi ve tarama stratejilerindeki komplikasyonların azalmasına neden olabileceğine dair birçok örnek bulunmaktadır (Goetz, Schork 2018). Nan ve arkadaşları (2015), aspirin kullanımının, bireylerin genotipine bağlı olarak kolorektal kanser gelişimi için risk teşkil etmelerini rapor etmişlerdir; Aspirin kullanımının bağırsak ve beyin kanamasıyla ilişkili ciddi yan etkileri olabileceği göz önüne alındığında, bu ilacın, genotip bazında yan etkisi olduğu tahmin edilen kişiler için kullanımını sınırlamak gerekebilmektedir.

Genomik ve kişiselleştirilmiş tıp, geleneksel reaktif, epizodik sağlık modelinin aksine, sağlık hizmeti sağlayıcılarının yanı sıra, proaktif ve önleyici sağlık planlamasına dayanan, sağlık bakımı için yeni bir model olarak ortaya çıkmakta olan öngörücü araçları kullanmalarına izin vermektedir (Ginsburg, Willard 2009). Kişiselleştirilmiş tıp, daha etkin, yan etkilere daha az eğilimli ve mevcut tedavilerin çoğundan potansiyel olarak daha maliyet etkili, her bir hastanın kendine has özelliklerine uyarlanmış tedaviler sunmayı vaat etmektedir. Burada benzer açıklamaların kullanıldığı hassas tıp kavramının da açıklanması gerekmektedir.

## 2.2. Hassas Tıp Kavramı

Öğrenciler, klinisyenler ve sağlık personeli için konuyla ilgili gittikçe artan sayıda kitap da dâhil olmak üzere, kişiselleştirilmiş tıpla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Birçoğunun kişiselleştirilmiş tıp ve hassas tıp terimlerini birbirinin yerine kullandığı halde, birçoğunun da aralarında bazı önemli, ancak çoğu zaman ince olan farklılıkları savunduğunu belirtmek gerekmektedir (Khoury 2016; U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health 2018).

Hassas tıp (precision medicine) kavramı ilk olarak Clayton Christensen tarafından 2009'da yayınlanan 'The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution For Health Care' adlı kitapta yer almıştır (Christensen et al. 2009). Bununla birlikte, bu terim 2011 yılında ABD Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından "Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease" başlıklı bir rapor yayınlanana kadar geniş bir kabul ve kullanım kazanmamıştır (US National Research Council 2011). Rapor, semptom bazlı bir sınıflandırma sistemi yerine nedensel genetik varyantlar veya genomik bilgi formundaki moleküler bilgi içeriğine dayanan hastalık ontolojisi için bazı öneriler ortaya koymuştur. Hassas tıbbın ilk odağı hastalığın genetik ve genomik temelleri üzerine olmuştur. Örneğin; Hassas Tıp Enstitüsü tarafından "Hassas tıp, her hastaya kendi genetik profili ve tıbbi öyküsüne göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş hizmet" şeklinde bir ön-tanım verilmiştir. Geleneksel ve her beden için kullanılan tüm ilaçlardan farklı olarak, Hassas tıp, bir hastanın tüm genomunu inceleyerek tümörünü ortaya çıkarıp, yönlendiren spesifik genetik değişiklikleri tespit etmektedir (Institute for Precision Medicine 2015). Bu tür bir yaklaşım önemli derecede dikkat çekmiştir, ancak hassas tıp ile kişiselleştirilmiş tıp arasındaki temel farklılıkları ayırt etmek oldukça zordur.

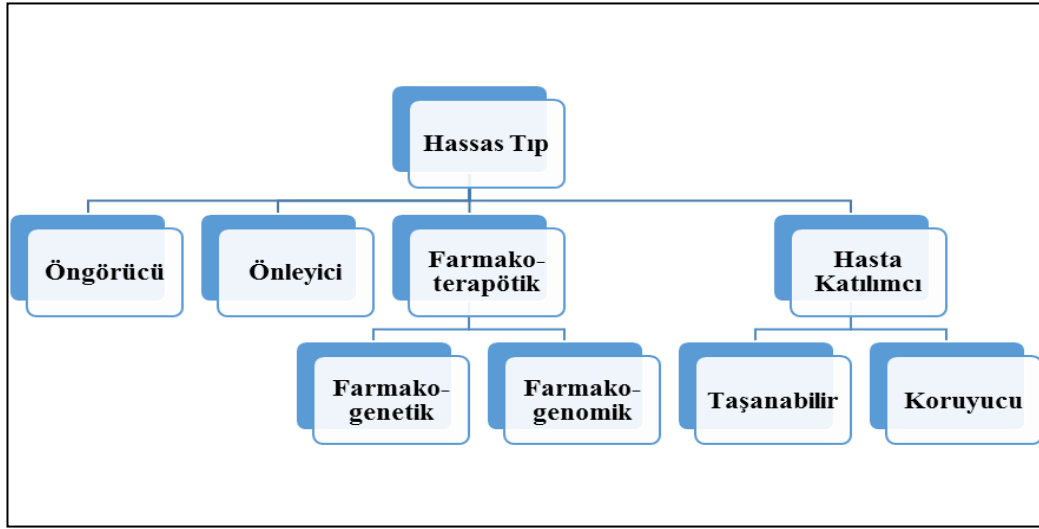
Herkese uyan geleneksel tıbbın aksine, hassas tıbbın uygulayıcıları, bir hastanın tüm genomunu sorgulamak için genomik dizilim araçlarını kullanarak, tümörünü ortaya çıkaran ve kendisini yönlendiren spesifik genetik değişiklikleri tespit etmek için kullanılmaktadır (Institute for Precision Medicine 2015).

Sağlık hizmetlerinde değişimin oluşturduğu atak, hassas tıbbın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hassas tıp, bünyesinde öngörücü, önleyici, farmakoterapötik ve hasta katılımcı tıbbi içermektedir. Mevcut geleneksel tıp, popülasyon karşılaştırma modeline dayanarak hastalığın başlangıcından sonrası için tedavi amaçlamaktadır. Hassas tıp ise genotipi de inceleyerek potansiyel olarak oluşabilecek hastalıkların önlenmesini içermektedir.



2011'de NRC (US National Research Council) Konsey Raporu, hassas tıbbi kişiselleştirilmiş tıptan ayırt etmeye çalışmıştır. Hassas tıp tıbbi tedavinin, her hastanın kişisel özelliklerine göre uyarlanması olduğunu belirtmiştir. Kelimenin tam anlamıyla bir hastaya özgü olan ilaçların veya tıbbi cihazların yaratılması anlamından daha ziyade bireyleri belirli bir hastalığa yatkınlıkları, biyolojik hastalıkları ve/veya prognozlarında farklı olan alt popülasyonlara sınıflandırılma anlamına gelmektedir. Kişiselleştirilmiş tıp kavramı bu anlamı iletmek için de kullanılmasına rağmen, her bir birey için benzersiz tedavilerin tasarlanabileceğini ima ediyor gibi yanlış yorumlanmaktadır. Bu nedenle, Komite bu raporda belirtilen anlamı iletmek için “kişisel tıp” teriminin yerine “P-Tıp” kavramının tercih edildiğini belirtmiştir (National Research Council 2011; Naylor 2015).

### Şekil 3. Hassas Tıbbin Bileşenleri



**Kaynak:** Naylor (2015)

NRC raporunun 2011 yılında yayınlanmasından sonra, Stephen Galli de kişiselleştirilmiş tıp adını hassas tıp kavramına dönüştürmek istemiştir. Argümanı ise, kişiselleştirilmiş tıbbın genellikle, yalnızca bireyleri içeren tek ve anekdot öykülere dayandığını, klinisyen tarafından bir hastaya teşhis, tedavi ve prognoz önerisi yapması için zayıf bir temel oluşturduğunu ayrıca her bir hasta için benzersiz bir tedavi yaratma olasılığını ima ettiği şeklindedir (Katsnelson 2013; Zhang 2015).

Hassas tıptaki “hassas” kelimesinin hem doğru hem de kesin bilimsel ölçümleri içermek için kullanıldığı belirtilmelidir (US National Research Council 2011; An, Vodovotz 2015). Bununla birlikte, NCR tanımına dayanarak, hassas tıp yaklaşımının ortak bir hastalık ağı (veya sağlık) taksonomisine sahip bireyleri ve tanımlanmış (alt) popülasyon temelli kohortları kullandığı açıktır. Ek olarak, hem bireyin hem de alt popülasyona dayalı kohortun entegre bir moleküler ve klinik profilini gerektirmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp, her bir hastanın tedavi edilen tek hasta olarak kabul edildiği bir N-of-1 modelidir. Hassas tıp ise 1-in-N modeline benzeyerek, gruplar ve alt gruplar üzerinde araştırma yapma ve hastanın özel alt grubunu tedavi etme konusunda daha geleneksel batı tıbbi yaklaşımına izin vermektedir (Sugeir, Naylor 2018). Zhang (2015) da kişiselleştirilmiş tıbbın bireysel N-of-1 modeline dayandığını, hassas tıbbın yaygın olarak kullanılan biyoistatistik veri analizi ve "büyük veri" analitik araçlarına dayanan 1-in-N modelini kullandığını ifade etmiştir. Hassas tıp en iyi Şekil 1'de belirtildiği gibi kişiselleştirilmiş tıp,

modern ve geleneksel tıbbın bir karışımı olarak tanımlanabilir. Bu, hassas ve kişisel tıbbın taksonomik ilişkisini göstermektedir (Sugeir, Naylor 2018).

Hassas tıp, diyabet (Yensen, Naylor 2016) ve alzheimer hastalığı (Waring, Naylor 2016) gibi farklı alanlarda günlük uygulamada, hastaların tedavisini sorgulamada veya uygulamaya koymaya başlarken kullanılmaktadır. Özellikle onkoloji topluluğu, hassas tıbbı, çeşitli kanserlerin tanı ve tedavisinde sık kullanmaktadır (Buchman et al. 2016).

Hassas tıp ile iç içe geçen paralel bir konu, big data kavramı ve onun analizinin gelişimidir. Bu bağlamda, omik veriler, mobil cihaz ve elektronik tıbbi kayıt (EMR) verilerinin tümü gelecekte benzeri görülmemiş şekillerde ortaya çıkacak ve analiz edilip kullanılacaktır. Özellikle taşınabilir (mobil) cihazlar, hastalar/tüketiciler tarafından sağlık/hastalık durumlarını izlemek, sürdürmek ve teşhis etmek için yenilikçi yöntemlerle kullanılacaktır. Bu nedenle, P-Tıp paradigmasına taşınabilir tıp ilavesi getirilmiştir. Hastaların verileri ve elektronik sağlık kayıtlarıyla ilgili mahremiyet hakları konusunda geniş tartışma vardır, bu nedenle hasta katılımcı tıbbın himayesinde koruyucu tıp bulunmaktadır (Şekil 2).

### 2.3. Kişiselleştirilmiş Tıp, Farmakoloji ve Teknolojik Cihazlar

Doktorlar, belirli ilaçların belirli hastalarda daha iyi çalıştığını yüzyıllardır bilmektedir, ancak hangi ilacın hangi hasta için güvenli ve etkili olacağını tahmin etmek oldukça zordur. Örneğin; aynı ilacı nöbet, kalp hastalığı veya kanser için alan 10 kişi çok farklı tepkiler verebilmektedir. Aynı ilaç bir kişide ciddi, hatta hayatı tehdit edici yan etkilere sahip olabilirken, bir başkasında, olumsuz etkilere daha az rastlanabilir ve tedavi yolunda seyredebilir veya bir anti-kanser ilacı bir kişide tümörü küçültebilirken, başka bir kişide küçültemez. Bu farkın en önemli sebeplerinden biri, insanların genomlarındaki çeşitliliğidir ve küçük değişimler bile vücudun belirli ilaçlara nasıl tepki verdiğini etkileyebilmektedir. Farmakogenetik, bireylerde genetik değişikliklerin ilaçlara verdikleri tepkiyi nasıl etkilediğini inceleyen bilimdir. Farmakogenetik, genetik çeşitliliklerin ilaç gelişimini nasıl etkilediğine dair daha kapsamlı bir çalışmadır. Farmakogenetik, farmakogenomik bir alt dalıdır.

Farmakogenetik, hassas tıbbın bir parçasıdır. Farmakogenetik, bir kişinin kendine özgü genetik yapısının (genom) ilaçlara verdiği yanıtı nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır. Günümüzde, 200'den fazla ilaç farmakogenetik biyobelirteçlerle bir ilacın kullanımını kişiselleştirmek için kullanılacak bazı ölçülebilir veya tanımlanabilir temel genetik bilgiye sahiptir (Mayo Clinic 2018).

Bu yeni teknolojiler, temel olarak, hastalarda ilaçlara verilen cevabı etkileyen değişken genleri tanımlamayı amaçlayan ve böylelikle potansiyel yeni ilaç hedeflerini temsil eden hastalıklara duyarlı genleri tanımlayabilen yeni bir disipline (farmakogenetik) neden olmuştur. Tüm bunlar, ilaç keşfedilmesinde yeni yaklaşımlara, tedavinin kişiselleştirilmiş bir uygulamasına ve hastalık önleme konusunda yeni fikirlere yol açmaya başlamıştır. Günümüzde ilaç terapisinde yaklaşım, ilaç yanıtındaki bireysel, genetik temelli farklılıklar için potansiyelden bağımsız olarak büyük hasta popülasyonlarını gruplar olarak ele almaktır. Buna karşılık, farmakogenetikler, aynı hastalık fenotipini göstermesine rağmen, farklı genetik profillerle karakterize edilen daha küçük hasta alt popülasyonlarında etkili tedaviye odaklanmaya yardımcı olabilir (Mancinelli et al. 2000).

Genler, tüm insan hücrelerinde bulunan DNA'dan kodlanır ve bir kişinin ilaçlara verdiği cevabı etkileyebilir. DNA esas olarak vücuttaki etkileşimli kimyasal işlem sistemimizin önemli bir parçasıdır ve vücudun hücresel düzeyde nasıl davranacağını ve etkileşime

gececeğini belirler. Örneğin, bir hasta ilacın vücutta normalden daha uzun süre kalmasını sağlayan, ciddi olumsuz etkilere neden olan genetik bir varyasyona sahip olabilir veya başka bir kişi ilacı daha az etkili kılan bir varyasyona sahip olabilir (Vogenberg et al. 2010).

Kişiselleştirilmiş tıp, Amerika Birleşik Devletleri'nde modern tıpta ortaya çıkan bir fikirdir ve daha çok ilaç ve tıbbi cihaz şirketleri tarafından ele alındığı görülmektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA- U.S. Food and Drug Administration) kişiselleştirilmiş tıbbi “doğru hastaya doğru zamanda doğru dozda doğru ilaçla bakım sunma” olarak tanımlamaktadır. Daha genel olarak, “kişiselleştirilmiş tıp”, tıbbi tedavinin, hastanın önleme, tanılama, tedavi ve takip de dâhil olmak üzere her bakım aşamasında bireysel özelliklerine, gereksinimlerine ve tercihlerine uyarlanması olarak düşünülmektedir. FDA'nın temel misyonuna uygun olarak, kişiselleştirilmiş tıbbi daha iyi anlamak ve uyarlamak için araştırmacılar, ilaç üreticileri, tıbbi cihazlar, biyoloji üreticileri, sağlık çalışanları ve diğerleri ile işbirliği içinde çalışmaktadır (FDA 2018).

İlginçtir ki, kişiselleştirilmiş tıbbin tanımı, hastalığın tedavisi ve kişiselleştirilmiş tıbbın refahı için hasta-doktor ilişkisini vurgulamak yerine, ilaç ve tıbbi cihaz üreticileri ile işbirliğini vurgulamaktadır. Hastalar ve genel halkla konuşulduğunda, kişiselleştirilmiş tıp, tıbbi tedavilerini ihtiyaçlarına göre uyarlayacak ve kişisel sağlıklarının tüm yönleriyle ilgilenecek olan doktorlarıyla daha fazla zaman olarak tanımlanmıştır (Gronowicz 2016).

Genom araştırmalarının ilaca verilecek cevabı tahmin etme becerisi üzerindeki etkisi, genomik ve kişiselleştirilmiş tıbbin en umut verici ve verimli alanlarından biridir. Farmakogenetik, bireylerde herhangi bir ilaç tedavisine verilen değişken tepkilere yol açan genetik varyasyonun incelenmesidir. Farmakogenomik, ilgili tüm genlerin bir ilacın davranışı üzerindeki etkilerini veya tersine bir ilacın gen ifadesi üzerindeki etkisini anlamak için genomik teknolojiyi kullanır. Farmakogenetikler gibi farmakogenomikler de, tıp alanını olumlu yönde etkileme potansiyeli yüksek olan, genomik teknolojilere sahiptir (Ginsburg, Willard 2009). Farmakogenomi uygulamaları ile hastanın güvenliğini ve sağlık sonuçlarının iyileştirilebileceği, genel sağlık bakım maliyetlerinin düşürülebileceği ve böylece doğru ilaçların doğru hastalara verilebileceği düşünülmektedir (Vogenberg et al. 2010).

Akıllı telefonların yaygınlığı, birçok araştırmacının sağlık alanına olan ilgisini artırmıştır. Artık çeşitli uygulamalar yalnızca sağlık verilerini toplamak için değil aynı zamanda; rahatsızlığı veya hastalığı olan bir bireye fayda sağlayabilecek tavsiye, geri bildirim, koçluk, görüntü, müzik, metin mesajları iletebilmek ya da diğerleriyle bağlantılar sağlamak için bir araç olarak da kullanılmaktadır. Bu, tıbbi ya da psikolojik bir durumdan etkilenen bireyi tedavi etmek ve rahatlatmak için tasarlanmış bir akıllı telefon uygulaması olan “dijital terapötik” kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Sverdlov et al. 2018). Dijital terapötik uygulama tarafından bir bireye sağlanan içerik, o birey hakkında ne öğrenildiğine ve uygulamada sağlanan içeriğe cevabına bağlı olarak değişebilir. Bu şekilde, uygulama kişiselleştirilebilmektedir (Kaner et al. 2017). FDA, dijital terapötiklerin iyi niyetli, geri ödenebilir, onaylı sağlık teknolojileri olarak kaydedilmesi için kılavuzlar oluşturmuş ve çoğunu değerlendirmeye ve onaylamaya başlamıştır. İlk kullanıma yönelik bir uygulama olan onaylı dijital terapötik, 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (FDA News Release 2017).

Her ne kadar ilaçlar genellikle satış için onaylanmadan önce titiz bir şekilde inceleme ve test işlemlerine tabi tutulsa da, belirli bir bireyin belirli bir etkene nasıl tepki vereceğini tahmin etmenin kesin bir yolu yoktur. Bir ilaç çoğu insan için güvenli görünse bile, bazı hastalar genomlarındaki varyasyonlar nedeniyle toksik reaksiyon yaşayabilir. Farmakogenomikler, ilaç almadan önce kötü bir reaksiyona girmesi muhtemel olanları ve başarılı bir şekilde cevap verebilecek olanları tahmin edebilmektedir. Farmakogenomiği

kullanarak, doktorlar, sadece hangi ilacın tek bir hasta için uygun olduğunu değil, o hasta için en uygun dozu tahmin ederek oluşabilecek sorunları önleyebilmektedir.

#### 2.4. Kişiselleştirilmiş Tıp ve Etik

İnsan sağlığıyla ilgili tüm gelişmeler tamamen doğru olamayacağı gibi, ahlâki ve ahlâk dışı durumları da beraberinde getirebilmektedir. İnsan hayatı ile ilgili karar alınırken ve müdahale edilirken yarar-zarar dengesi, mahremiyet-gizlilik, özerklik-onam, adalet-eşitlik, gerçeği söyleme ve sözünde durma gibi ahlâki değerler üst düzey hassasiyet gerektiren konular olarak öne çıkmaktadır. Bunun nedeni insan yaşamının paha biçilemez önemi ve insanın kendi bedeninin ve hayatının sahibi olması görülebilir. Birçok gelişmede olduğu gibi kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları ve onların bağlamında canlıların kalıtsal özelliklerini değiştirerek onlara yeni işlev kazandırılması yönünde araştırmalar yapan genetik mühendisliği de ahlâki değerler bağlamında sorgulanmaktadır.

Kișiselleştirilmiş tıp kavramının gündeme gelmesinden bu yana belli etik kaygılar söz konusu olmuştur. İlk kaygılardan biri, bütün genomu çözmek için bu kadar para yatırmanın faydalı olup olmadığıdır. ABD Tıp Enstitüsü tarafından düzenlenen bir çalıştayda açıklandığı gibi “en iyi sonuç; sonuçların iyileşmesi ve maliyetlerin düşmesidir, en kötüsü; sonuçların daha kötü hale gelmesi ve maliyetlerin artmasıdır. Sağlık hizmetlerine yapılan çoğu hassas tıp uygulaması ise, daha iyi sonuçlarla ve daha yüksek maliyetlerle sonuçlanmaktadır” (Institute of Medicine 2013). Kaynakların kısıtlı ve ihtiyaçların sonsuz olduğu bir dünyada, herkesin genomunun dizilimi ile hastalık durumunun tespit edilmesi gerçekten maliyet etkili bir faaliyet mi olacaktır tartışılmalıdır. Kasztura ve arkadaşlarının (2019) 83 çalışmayı inceleyerek hassas tıbbın maliyet etkililik analizini inceledikleri araştırmada; hassas tıp uygulamaları, birçok hastalığın tanınması, test edilmesi ve tedavisi için giderek daha faydalı olduğu belirtilmiştir. Maliyet etkililiğinin, onu etkileyen birçok faktör ve uygulanan ödemeye gönüllülük (willingness to pay) eşik değerleri nedeniyle belirsizliğini koruduğu, bu nedenle, hassas tıp uygulamalarına değer atfetmek için farklı yaklaşımların gerekebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların kısıtlı olduğu daha önce vurgulanmıştı. Türkiye’de, neredeyse nüfusun tamamının sağlık sigortası mevcuttur ve çoğunluğunun sağlık hizmetleri ihtiyacı kamu kaynakları ile karşılanmaktadır. Bu kapsamda olanlar bile kişiselleştirilmiş sağlık hizmetlerine tamamen erişememektedir. Peki, kişiselleştirilmiş sağlık hizmetleri herkes için erişilebilir olmalı mı yoksa kendi finansal kaynaklarına sahip olan kişilerin bu sisteme erişebilmesi için kademeli bir yapı mı oluşturulmalı? Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarından, genetik ve genomik araştırmalardan elde edilen büyük veri olarak da ifade edilen sonuçlar, doktorlar, araştırmacılar ve diğer hastalar dâhil hangi grup(lar) ile paylaşılmalıdır ya da paylaşılmalı mıdır?

Diğer bir endişe, hastalık kendini göstermeden çok önce, genetik bir hastalık oluşturmaya muhtemel olan genin veya genetik değişikliğin keşfedilmesiydi. Bu durum, halk arasında panik, endişe ve hayal kırıklığına neden olabilmektedir. 1997 yılında 37 ülkede yapılan bir anket, kişiselleştirilmiş tıbbın bir parçası olarak mahremiyet hakkının çiğnenmesinin profesyonellerin en ciddi endişesi olduğunu ortaya koymuştur (Bashyam, Hasnain 2003).

Kişisel tıbbi bilgilerin gizliliğini korumak için etik kurallara ihtiyaç duyulmaktadır. Eğer herkesin genomu dizilenecekse, o zaman bu bilgi nasıl korunmalı ve bu konuyu kim(ler) bilmeli? Ayrıca, farklı tıbbi bakışların farklı inançlara sahip herkes tarafından kabul edilmesi zor olabilecek etik ikilemi de doğurmaktadır. Hastanın mahremiyetine ve inancına saygı gibi etik konular, bir kişinin tıbbi sorunlarıyla ilgilenen doktorlar ve sağlık personelinin sorumlu olduğu başka bir alandır (Gronowicz 2016).

Etik konular genetik bilginin kullanımıyla sınırlı değildir. Aydınlatılmış onam ile de yakından ilgilidir. Arizona'daki Havasupai Kızılderili kabilesi, kabilenin yüksek diyabet insidansının nedeninin araştırılması için Arizona Eyalet Üniversitesi'ne kan bağışında bulunmuşlardı. Üniversite araştırmacıları ise verilen kan örneklerini kabilenin tıbbi ve davranışsal bozukluklarının genetik nedenlerini incelemek için de kullanmışlardı. Bu yetkisiz çalışma kabilenin değerlerini ihlal ettiği için Arizona Eyalet Üniversitesi'ne dava açıldı. Bu vaka spesifik bir aydınlatılmış onam ihtiyacına ek olarak, daha fazla kültürel duyarlılık olması gerektiğinin de göstergesidir (Sterling 2011).

Sağlık hizmetlerinde genetik problemleri tespit etmek için çok sayıda test mevcuttur, ancak soru şu: bu testler doğru mu? Kamu kuruluşları nadir görülen hastalıklar için yeni tedaviler geliştirmekte, üretmekte ve insan embriyonik kök hücreleri ile çeşitli hastalıkların tedavisini tespit etmek için klinik deneyler gerçekleştirmektedir. Ancak şu ana kadar bazı testlerin geçerliliği hakkında yeterli kanıt ve analiz bulunmamaktadır (Kushner 2014). Embriyonik kök hücre araştırmaları her ülkede yasal değildir. UNESCO'nun Uluslararası Biyoetik Komitesi, "Tedavi Amaçlı İnsan Embriyonik Kök Hücrelerinin Kullanımı" (The Use of Embryonic Stem Cells In Therapeutic Research) raporunda, embriyonik kök hücre araştırmalarına izin verilen ülkelerde, etik prensipleri dikkate alan yasal düzenlemeler yapılması gerektiğini önererek, araştırmanın, etik komitelerin onayından geçerek ve donörlerin serbestçe verecekleri aydınlatılmış onamları ile mümkün olabileceği ifade edilmiştir (The International Bioethics Committee of UNESCO 2001).

Başka bir etik sorunsal da, örneğin, genetik dizileme sonucunda %100 kesinliği olmayan ölümcül bir hastalığa yatkınlık belirtildiğinde ebeveynler hamileliğe nasıl tepki verebilir? Gebe birey üzerinde yapılan test, beklenen bebeğin tedavisi olmayan bir hastalığı olabileceğini gösteriyorsa ne yapılmalı? Genetik olarak transfer edilebilir bir hastalığı olduğu bilinenlerin ürememe sorumluluğu var mı? Çocuğa böyle bir testin sonuçlarını anlatmak için doğru zaman var mı? (Kushner 2014). Yapılan genetik ve genomik testlerdeki tesadüfi bulgular (incidentaloma) yani orijinal tanı üzerine yürütülen araştırmayla ilgili olmayan ve beklenmeyen bulguların hastaya açıklanmasıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Tesadüfi bulgular, önemi belirsiz olduğu için tanısız, etik ve felsefi bir ikilemi temsil etmektedir. Bazı tesadüfi bulgular yararlı tanılara yol açabilirken, bazıları gereksiz tetkik ve tedaviye neden olabilir. Green ve diğerleri (2013) tarafından Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Birliği'nin (American College of Medical Genetics and Genomics-ACMG) klinik ekzom ve genom dizilemesinde tesadüfi bulguların yönetimi hakkında önerilerinin ve gerekçelerinin açıklandığı çalışmada; tesadüfi bulguların hastanın ve ailesinin tercihleri aranmaksızın ve hastanın yaşı ile ilgili kısıtlamalar da göz önünde bulundurulmadan bildirilmesi tavsiye edilmiştir. Avrupa ve Kanada'da ise konuya çok daha temkinli yaklaşılarak tesadüfi bulgular güçlü bir fayda içeriyorsa ve birey bilmemeyi tercih etmediyse açıklanması, muhtemel bir fayda içeriyorsa ve yine birey bilmemeyi tercih etmediyse açıklanabileceği ve net fayda içermiyorsa da tesadüfi bulguların açıklanmaması önerilmektedir (Hehir-Kwa et al. 2015).

Yukarıda sıralanan problemler, başlı başına etik bir problem olan, kürtaj sayısında bir artışa yol açabilir. Yahudi popülasyonunda, bazı embriyolar rutin olarak Tay-Sachs için test edilir, çünkü Yahudi toplumunda bu hastalığa genetik yatkınlık olduğu için, bu testlerin bu grupta pozitif çıkma olasılığı yüksektir. Doğum öncesi genetik testler tüm hastalıkları araştırırken, mevcut testler belirli insan gruplarında spesifik genetik hastalıkları araştırır. Belki de mesele test etmenin etik olup olmaması değil, genomu dizilemenin insanların daha sağlıklı olmasını sağlayıp sağlamadığıdır (Shurkin 2012).

Genetik bilim ve doğum teknolojileri çerçevesinde özellikle gündeme gelen bir boyut daha bulunmaktadır. Genetik mühendisliğinde yeni insan varlıklarının üretilmesinin fabrikasyonunun, insanları tıbbın normal amacının – yani yaşamı kurtarmanın, hastalığı

tedavi etmenin ve acıyı azaltmanın ötesine götürdüğü düşünülmektedir. Singer (2015) yoğun etik tartışmaları yaptığı Pratik Etik eserinde bu konuya dair “dünyanın ciddi şekilde aşırı nüfus sorunu olduğu bir zamanda, kısıtlı tıbbi kaynakları bu alana ayırmanın uygulunun” sorgulanması gerektiğini ifade etmektedir. Veatch (2003) ise: “İnsanlar genom araştırmaları ile türlerinin doğasına müdahale etmeli midir? İnsanların insan doğasını aktif bir şekilde kontrol etmeleri mi yoksa daha pasif bir konumda hayatın keyfini çıkarmaları mı daha uygun bir roldür? Ayrıca bilimsel bilgilerin insanların doğalarını değiştirmek için kullanılmasında ahlâki sınırlar bulunmakta mıdır?” sorularını gündeme getirmiştir. Toplumsal çıkarlara odaklanan bakış açısı giderek girişimin amacının insanın acı çekmesinin önlenmesi olduğu doğrultusunda şekillendirmiştir. Bu gelişim ebeveynlere kendilerinin ve gelecekteki çocuklarının çıkarı doğrultusunda üreme konusunda seçim yapabilecekleri bilimsel bir dayanak sunmuştur (Veatch 2003). Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta da kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları bağlamında yapılan genetik ve genomik araştırma ve sonrasındaki müdahalelerde “tedavi” ve “güçlendirme” ayrımının iyi yapılmasıdır. Olağan sağlığa kavuşturmak için yapılan uygulamalar normal kabul edilebilirken, onun üstüne çıkararak güçlendirme yapmak belki de bu tartışmaların ateşini artıran fikir olmuştur. Başka bir nokta ise genetik danışmanların bireylere yönlendirici olmayan bir tavır sergilemeleridir. Kendi ahlâki görüşlerini aktarmaktan kaçınıp, gerekli bilgiler sunularak bireylerin özerk seçim yapmalarına imkân verilmelidir.

### III. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIBBIN SAĞLIK HİZMETLERİNE YANSIMALARI

Kişiselleştirilmiş tıp hastalığın anlaşılması ve tedavisi için geleneksel yaklaşımların bir uzantısı olarak kabul edilebilir ancak, daha kesin bir şekilde ele alınması gerekmektedir. Bir hastanın genetik varyasyonlarının profilini, yan etkileri en aza indiren ve daha başarılı sonuçlar sağlayan ilaç seçimini veya tedavi protokollerini yönlendirebilir. Kişiselleştirilmiş tıp ayrıca, tezahür etmeden önce bireyin belli hastalıklara karşı duyarlılığını göstererek önlenmesi için doktorlar ve hastalara yardımcı olabilmektedir. Doktorlar artık her hasta için daha etkili klinik kararlar alarak her bedene uyan tek bir reçete modelinin ötesine gidebilmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp, etkili bir sağlık hizmeti için yapısal olarak önleyici, koordine edilmiş ve kanıtlanmış bir model sunmaktadır. Hastalara ve doktorlarına uygun tedavi kararları vermelerine yardımcı olmak için klinik ve moleküler bilgileri birbirine bağlayan elektronik sağlık kayıtları ağıyla entegre bir şekilde çalışabilmektedir. Ayrıca kişiselleştirilmiş tıp, genetik duyarlılıkları telafi etmek için hasta katılımını artırarak yaşam tarzı seçimlerini ve aktif sağlık bakımını yönlendirebilmektedir.

Türkiye’de e-Nabız uygulaması ile sağlık kuruluşlarından toplanan sağlık verilerine vatandaşlar ve sağlık profesyonelleri internet ve mobil cihazlar üzerinden erişebilmektedir. Bu uygulama muayene, tetkik ve tedavilerin nerede yapıldığına bakılmaksızın, tüm sağlık bilgilerinin yönetilebildiği, tıbbi özgeçmiş tek bir yerden ulaşılabilen kişisel sağlık kaydı sistemidir (enabiz.gov.tr n.d. Erişim Tarihi: 02.05.2019). Sistemin zaman içerisinde gelişmesiyle hastalar uygulama üzerinden; aldıkları ilaçların yan etkilerini öğrenebilecek, gebelik izlemlerine yönelik tüm bilgilendirme ve hatırlatma mesajlarına ulaşabilecek, çocuklarının aşı takip bilgilerini görebilecektir. Ayrıca röntgenler ve diğer teknik cihazların hastaya ne kadar radyasyon verdiği, geriye dönük hastanın ne kadar radyasyon dozu aldığı belirlenebilmesi de mümkün olacaktır (İleri 2018; İleri, Uludağ 2017). Hâlihazırda böyle bir uygulamanın varlığı kişiselleştirilmiş tıp için sağlam bir veri tabanının hazır olduğunu göstermektedir. Bu veri tabanı ile doktorlar hasta izin verdiği sürece tek bir sistem üzerinden hastanın genetik ve genomik bilgileri de dâhil olmak üzere tüm sağlık kayıtlarına ulaşabilir. P-Tıp ta belirtilen kişiselleştirilmiş, hassas, önleyici, öngörücü, farmakoterapötik

ve hasta katılımcı bir sağlık sisteminin uygulanabilmesi için e-nabız altyapısı oldukça kullanışlı bir sistem olarak görülebilir.

Ucuz genom dizileme teknolojilerinin mevcudiyeti, bireylerin ve sağlık hizmet sunucularının, hastalıkların genetik olarak aracılık ettikleri riskleri değerlendirmelerini ve/veya hastalık durumunda, genetik bir tanı koymalarını sağlamaktadır. Ek olarak, sağlık izleme cihazlarının, çevrimiçi kullanılabilen kan bazlı klinik analizlerin ve ucuz görüntüleme cihazlarının mevcudiyeti göz önüne alındığında, bireyin sağlık durumunun sürekli veya yakın bir şekilde izlenmesi mümkündür (Geoff Appelboom et al. 2014; Swan 2013). Bunu akılda tutarak, genetik risk veya tanısal değerlendirmenin yoğun sağlık takibi ile birleştirilmesi anlamlıdır (Goetz, Schork 2018).

Kişiselleştirilmiş tıp daha iyi sağlık hizmeti sağlamak için tedaviyi, en iyi cevap ve en yüksek güvenlik marjı ile uyarılma potansiyeline sahiptir. Her hastanın daha erken teşhis, risk değerlendirmeleri ve en uygun tedavileri almalarını sağlayarak, sağlık hizmetlerini iyileştirme ve aynı zamanda maliyetleri düşürme sözü vermektedir. Tıbbi cihaz ve ilaç üreticileri için kişiselleştirilmiş tıp, amaçlandığı şekilde ilaçlara cevap vermeyen ve geleneksel sağlık sistemlerinin başka türlü başarısız olduğu hasta gruplarına yönelik etkenler geliştirme fırsatı sunmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıbbın başarılı bir şekilde uygulanması, sağlık hizmeti uygulayıcıları için olduğu kadar geri ödeme ve bilgi paylaşımı uygulama modellerinde ve yönetim stratejilerinde de değişiklikler gerektirmektedir. Yeni ulusal sağlık sigortası reformları ortaya çıkmaya başladığında, sağlık hizmeti yönetimindeki yeniliklerin yanı sıra düzenleyici ve yasal yapılarda da değişiklik gerekecektir.

Kişiselleştirilmiş tıp ile birlikte; tıbbi sorunların genetik kaynağına doğru ilerlenebilmesinin mümkün olabileceği, bunun bizleri daha sağlıklı bir nüfusa götüreceği, sağlık hizmetleri maliyetlerinde ve hastalık nedeniyle yaşanan sorunlarda büyük düşüş yaşanacağı düşünülmektedir (Veatch 2003). Kişiselleştirilmiş tıp altyapısının tüm parçaları yerine getirildiğinde; hastalıkları yalnızca en net belirti ve semptomlarıyla değil aynı zamanda moleküler profilleri ile sınıflandırmaya ve tedavi etmeye başlanacaktır. Doktorlar, bilgilerini ve yargılarını, hastaların genomik bilgilerini yorumlamalarına ve etkilemelerine yardımcı olan bağlantılı veri tabanları ağı ile birleştirebileceklerdir. Sigorta şirketleri, hastanın ihtiyaçlarını öngören ve bunlara tepki gösteren testler ve tedaviler için ödeme yapacaktır. Düzenleyiciler, onaylanmış bir ilacın güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için, genetik testler de dâhil olmak üzere, hekime sunulan tüm bilgileri kullanmakta ısrar eder hale gelecektir. Tüm bu senaryolar gerçekleştiğinde, daha bütünleşik bir yapı ortaya çıkacak ve kişiselleştirilmiş tıp sadece “tıp” olarak bilinecektir (Vogenberg et al. 2010).

#### **IV. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Mevcut sağlık hizmetleri paradigması, hasta semptomlarına reaktif bir tepki vererek tanı ve spesifik hastalıklara karşılık gelen tedavileri uygulamakta idi. Yakın zamanlarda sağlık hizmeti maliyetlerinin artması, tedavilerin hastalıklara nispeten zayıf cevaplar vermesi tıbbi hizmetlerin yürütülmesine dair sorgulamayı yenileme gerekliliğini doğurmuştur. Bunun sonucunda hastalığı değil hastayı ele alan kişiselleştirilmiş tıp kavramı yaygınlaşmıştır.

Kişiselleştirilmiş tıp, her kişinin kendine özgü klinik, genetik ve çevresel bilgileri tarafından değerlendirildiği ve hızla gelişen bir sağlık hizmeti alanıdır. Kişiselleştirilmiş tıp DNA-tabanlı risk değerlendirmesi, kanser teşhisi ve prognozu için moleküler imzalar ve genom güdümlü terapi ve doz seçimi, genom bilgisinin sağlıktan hastalığa kadar kullanıldığı bir kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti sağlamaktadır. Bilimsel bulgular genomdan kliniğe doğru ilerliyor olsa da, genomik ve kişiselleştirilmiş tıbbın sağlık hizmetlerinde tam olarak uygulanması, düzenleyici ve geri ödeme politikalarında çarpıcı değişiklikler ve yasal

korumalar gerektirecektir. Bunların beraberinde temel etik prensiplerin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastanın mahremiyetinin ve güvenliliğinin korunmadığı, özerkliğine saygı gösterilmediği ve aydınlatılmış onamının alınmadığı en mükemmel ve kişiselleşmiş sağlık hizmeti bir ayağı eksik sandalyeye benzemenin ötesine gidemeyebilir.

Kişiselleştirilmiş tıp, temelini genomik, proteomik, epigenetik, kök hücreler ve biyoistatistik/biyoenformasyon gibi çeşitli alanlardan almaktadır. Bu bilimsel terimler, bilimde sürekli yeni terimler ve teknikler geliştirildiğinden, zaman zaman karmaşık olabilecek başka bir dil oluşturmaktadır. Bu da alanın açıklığını ve anlaşılır olmasını zedelemektedir. Bu alana hâkim olması gereken sağlık politikalarını belirleyen, sağlığın sunumunda ve yönetilmesinde görev alan kişilerin ilgili kavramları bilmesi için lisans eğitiminden temeli olması faydalı olabilir.

Tıptaki bütünsellik bir kişinin sağlığını iyileştirmek için aynı zamanda çok yönlü yaklaşımlar sağlamaktadır. Hasta-doktor ilişkisi, hastanın iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, kişiselleştirilmiş tıp modelinin başarılı olması için tıp disiplinleri arasındaki iletişim esastır. Lee ve Klein (2013) klinik tıp, halk sağlığı, genetik, istatistik, tıbbi sosyoloji, biyomedikal mühendisliği, moleküler biyoloji ve moleküler epidemiyolojinin, her bireye en iyi tedaviyi sağlamak için birlikte çalışmasını önermiştir. Bu nedenle, bu ileri düzeydeki çoğu programın, ikamet yerlerinde birçok farklı uzmanlık programında kişiselleştirilmiş tıp içermesini gerektirmektedir. Kişiselleştirilmiş tıp uygulamak isteyen doktorlar tarafından klinik biyoinformatik geliştirilmeli ve kolayca erişilip anlaşılmalıdır. Farklı veri tabanları, doktorların hasta hakkında tıbbi bilgi paylaşmasını engelleyebilir. Türkiye’de kullanılan e-nabız uygulaması tüm hastaların geçmiş ve güncel verilerin saklandığı, hastanın izin verdiği takdirde bilgisinin kullanılacağı geniş bir ağdır ve kişiselleştirilmiş tıbbın uygulanmasını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının maliyet-etkililiği ile ilgili net bir bilgiye rastlanmamıştır. Bununla birlikte, maliyetler giderek azalmasına rağmen, yeni kişiselleştirilmiş tedavilerin birçoğu oldukça pahalıdır, çünkü bunlar küçük hasta gruplarına ve hatta bireylere yöneliktir. İlk insan genomunun dizilimi yaklaşık 2.7 milyon dolar gerektirmiştir ve şimdilerde maliyet kişi başına yaklaşık 1500 dolara düşmüştür (Gronowicz 2016). Kişiselleştirilmiş tıbbın maliyet etkin, hastaların ihtiyaçlarına daha duyarlı, tedavilerin zamanlamasını iyileştirebileceği ve kişisel gizliliği koruyabilir olması noktalarında soru işaretleri bulunmaktadır. Bu konularda yapılan araştırmalar soru işaretlerinin aydınlatılması için önemli olacaktır.

Sağlık hizmetleri en azından bir sonraki on yıl için yeniden düzenlenecek ve tasarlanacaktır. Kişiselleştirilmiş tıba hızla entegre olarak sağlık hizmetlerini yeniden tasarlamak faydalı olabilecek önemli bir unsurdur.



## **KAYNAKLAR**

1. An G. and Vodovotz Y. (2015) **What is “Precision Medicine”- And Can it Work?** <https://www.elsevier.com/connect/what-is-precision-medicine-and-can-it-work> (Erişim Tarihi: 10.05.2019).
2. Bashyam M.D. and Hasnain S.E. (2003) The Human Genome Sequence: Impact on Health Care. **Indian Journal of Medical Research** 117: 43-65.
3. Buchman T.G., Billiar T.R., Elster E., Kirk A.D., Rimawi R.H., Vodovotz Y. and Zehnbaauer B.A. (2016). Precision Medicine for Critical Illness and Injury. **Critical Care Medicine** 44(9): 1635-1638.
4. Carlsten C., Barauer M., Brinkman F., Brook J., Daley D., McNagny K., Pui M., Royce D., Takaro T. and Judah D. (2014) Genes, the Environment and Personalized Medicine: We Need to Harness Both Environmental and Genetic Data to Maximize Personal and Population Health. **EMBO Reports** 15(7): 736-739.
5. Christensen C.M., Grossman J.H. and Hwang J. (2009) **The Innovator’s Prescription: A Disruptive Solution for Health Care**. McGraw-Hill, New York.
6. Collins F.S. (2005) **Personalized Medicine: A New Approach to Staying Well**. July 17. The Boston Globe. (Erişim Tarihi: 12.05.2019).
7. enabiz.gov.tr. <https://enabiz.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 03.12.2019).
8. Appelboom G., Camacho E., Abraham M. E., Bruce S.S., Dumont E.L.P. Zacharia B. E. D’Amico R., Slomian J., Reginster J. Y. Bruyère O. and Connolly E. S. (2014) Smart Wearable Body Sensors for Patient Self-Assessment and Monitoring. **Archives of Public Health** 72(28): 1-9.
9. FDA News Release (2017) **FDA Permits Marketing of Mobile Medical Application for Substance Use Disorder**. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm576087.htm>. (Erişim Tarihi: 04.05.2019).
10. Ginsburg G.S. and Willard F.H. (2009) Genomic and Personalized Medicine: Foundations and Applications. **Translational Research** 154(6): 277-87.
11. Goetz L.H. and Schork N.J. (2018) Personalized Medicine: Motivation, Challenges, and Progress. **Fertility and Sterility** 109(6): 952-63.
12. Green R.C. Berg J.S., Grody W.W., Kalia S.S., Korf B.R., Martin C.L., McGuire A.L., Nussbaum R.L., O’Daniel J.M., Ormond K.E. Rehm H.L., Watson M.S., Williams M.S. and Biesecker L.G. (2013) ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. **Genetics in Medicine** 15(7): 565-74.
13. Gronowicz G. (2016) **Personalized Medicine Promises and Pitfalls**. CRC Press, London.
14. Hehir-Kwa J.Y., Claustres M., Hastings R.J., Van Ravenswaaij-Arts C., Christenhusz G., Genuardi M., Melegh B., Cambon-Thomsen A., Patsalis P., Vermeesch J., Cornel M.C., Searle B., Palotie A., Capoluongo E., Peterlin B. and Estivill X. (2015) Towards a European Consensus for Reporting Incidental Findings during Clinical NGS Testing. **In European Journal of Human Genetics** 23(12): 1601-1606.
15. Hood L. and Flores M. (2012) A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory. **New Biotechnology** 29(6): 613-24.

16. Institute of Medicine. (2013) **The Economics of Genomic Medicine: Workshop Summary**. National Academies Press, Washington, DC.
17. Institute for Precision Medicine. (2015) <http://ipm.weill.cornell.edu/about/definition> (Erişim Tarihi: 05.06.2019)
18. International Bioethics Committee. (2001) **The Use of Embryonic Stem Cells in Therapeutic Research: Report of the IBC on the Ethical Aspects of Human Embryonic Stem Cell Research**. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 6 April Paris.
19. İleri Y.Y. (2018) **Sağlık Yönetim Bilişim Sistemleri**. Çizgi Kitabevi, Konya.
20. İleri Y.Y. ve Uludağ A. (2017) E- Nabız Uygulamasının Yönetim Bilişim Sistemleri ve Hasta Mahremiyeti Açısından Değerlendirilmesi. **Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi** 3(3): 318-25.
21. Kaner E.F.S., Beyer F.R., Garnett C., Crane D., Brown J., Muirhead C., Redmore J., O'Donnell A., Newham J.J., de Vocht F., Hickman M., Brown H., Maniatopoulos G. and Michie S. (2017) Personalised Digital Interventions for Reducing Hazardous and Harmful Alcohol Consumption in Community-Dwelling Populations (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews** (9): CD011479.
22. Kasztura M., Richard A., Bempong N.E., Loncar D. and Flahault A. (2019) Cost-Effectiveness of Precision Medicine: A Scoping Review. **International Journal of Public Health** 64(9): 1261-1271.
23. Katsnelson A. (2013) Momentum Grows to Make 'Personalized' Medicine More 'Precise.' **Nature Medicine** 19(3): 249-249.
24. Khoury M. (2016) **The Shift From Personalized Medicine to Precision Medicine and Precision Public Health: Words Matter!** April 21. Center for Disease Control and Prevention. <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/> (Erişim Tarihi: 20.05.2019)
25. Kushner J. (2014) The Ethics of Personalized Medicine. **Personalized Medicine Universe** 3: 42-45.
26. Lee M.T.M. and Klein T.E. (2013) Pharmacogenetics of Warfarin: Challenges and Opportunities. **Journal of Human Genetics** 58(6): 334-338.
27. Lonie I.M. (1978) Cos versus Cnidus and the Historians: Part 2. **History of Science** 16(2): 77-92.
28. Luzzatto L. and Seneca E. (2014) G6PD Deficiency: A Classic Example of Pharmacogenetics with on-Going Clinical Implications. **British Journal of Hematology** 164(4): 469-80.
29. Mancinelli L., Cronin M. and Sadee W. (2000) Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. **AAPS PharmSci** 2(1): 1-13.
30. Mayo Clinic (2018) **Precision Medicine and Pharmacogenomics**. September 26. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/personalized-medicine/art-20044300> (Erişim Tarihi: 05.05.2019)
31. Nan H., Hutter C.M., Lin Y., Jacobs E.J., Ulrich C.M., White E. .... and Chan A.T. (2015) Association of Aspirin and NSAID Use with Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Variants. **Journal of the American Medical Association** 313(11): 1133-42.

32. U.S. National Research Council. (2011) **Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.** The National Academies Press, Washington, DC.
33. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2018) **Precision Medicine.** September 27. <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/precision-medicine> (Erişim Tarihi: 05.05.2019).
34. National Cancer Institute (2019) <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/personalized-medicine> (Erişim Tarihi: 15.02.2019).
35. Naylor S. (2015) What's in a Name? The Evolution of 'P-Medicine.' **The Journal of Precision Medicine** 2: 15-29.
36. Naylor S. and Chen J. Y. (2011) Unraveling Human Complexity and Disease with Systems Biology and Personalized Medicine. **Personalized Medicine** 7(3): 275-89.
37. Patel C.J. Sivadas A., Tabassum R., Preetem T., Zhao J., Arafat D., Chen R., Morgan A.A., Martin G.S., Brigham K.L., Butte A.J. and Gibson G. (2013) Whole Genome Sequencing in Support of Wellness and Health Maintenance. **Genome Medicine** 5(58): 1-13.
38. Personalized Medicine Coalition (PMC). (2015) **The Case for Personalized Medicine.** <http://www.personalizedmedicinecoalition.org> (Erişim Tarihi: 06.06.2019).
39. Priorities for Personalized Medicine. (2008) **President's Council of Advisors on Science and Technology.** September.
40. Redekop W.K. and Mladi D. (2013) The Faces of Personalized Medicine: A Framework for Understanding Its Meaning and Scope. **Value in Health** 16(6): 4-9.
41. Shurkin J.N. (2012) **Genome Sequencing Raises Jewish Ethical Concerns.** November 25. <https://www.jpost.com/Health-and-Science/Genome-sequencing-raises-Jewish-ethical-concerns> (Erişim Tarihi: 05.10.2019).
42. Singer P. (2015) **Pratik Etik.** Çeviren: Çatlı N. İthaki Yayınları, İstanbul.
43. Sterling R.L. (2011) Genetic Research among the Havasupai: A Cautionary Tale. **Virtual Mentor** 13(2): 113-17.
44. Sugeir S. and Naylor S. (2018) Critical Care and Personalized or Precision Medicine: Who Needs Whom? **Journal of Critical Care** 43: 1-17.
45. Sverdlov O., Dam J.V., Hannesdottir K. and Thornton-Wells T. (2018) Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** 104(1): 72-80.
46. Swan M. (2013) The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. **Big Data** 1(2): 85-99.
47. Tripp S. and Grueber M. (2011) **Economic Impact of the Human Genome Project.** Battelle Memorial Institute, Ohio.
48. Veatch R.M. (2003) **The Basic of Bioethics** (2<sup>nd</sup> ed.). Routledge, Londra.
49. Vogenberg F.R., Carol I.B. and Michael P. (2010) Personalized Medicine: Part 1: Evolution and Development into Theranostics. **Pharmacy and Therapeutics** 35(10): 560-576.
50. Waring S.C. and Naylor S. (2016) The Silent Epidemic of Alzheimer's Disease: Can Precision Medicine Provide Effective Drug Therapies? **Journal of Precision Medicine** 4: 41-54.

51. National Institutes of Health (2018). **What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?** U.S. National Library of Medicine (Erişim Tarihi: 05.05.2019).
52. [https://en.wikipedia.org/wiki/Personalized\\_medicine](https://en.wikipedia.org/wiki/Personalized_medicine) (Erişim Tarihi: 02.12.2019).
53. Yensen J. and Naylor S. (2016) The Complementary Iceberg Tips of Diabetes and Precision Medicine. **Journal of Precision Medicine** 3: 39-57.
54. Zhang X.D. (2015) Precision Medicine, Personalized Medicine, Omics and Big Data: Concepts and Relationships. **Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics** 6(2): 1-2.
55. Health and Science <https://www.jpost.com/Health-and-Science/Genome-sequencing-raises-Jewish-ethical-concerns> (Erişim Tarihi: 25.06.2019).
56. FDA (2019) <https://www.fda.gov/> (Erişim Tarihi: 10.05.2019).