

Genetik Faktörlerin (CYP2D6) İlaç Metabolizması Üzerindeki Etkisi

Arta FEJZULLAHU

ÖZ

Farmakogenetik, kişilerin genetik yapılarında varolan varyasyonlar nedeni ile ilaçlara karşı verdikleri yanıtlardaki değişiklikleri inceleyen bir bilim dalıdır ve bu gibi araştırmaların teşvik edilmesi bugün birçok alanda ilgi odağı haline gelmiştir. Bilimsel çalışmalar sonrasında, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların sadece aynı topluma ait bireylerde değil farklı coğrafi-etnik toplumlara ait bireylerde farklı sonuçlar vermesi genetik faktörlerin ilaç tedavisinde önemli rol oynadığını kanıtlamıştır. Özellikle, ilaç metabolizması sırasında görev alan Sitokrom P450 Faz I enzimleri (CYP2D6) üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların taşıdıkları gen varyantları sonucunda ilaçları yavaş, orta, hızlı ve ultra hızlı bir şekilde metabolize ettikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle, bir hastalığın tedavisi için verilen ilaç, bireylerde var olan DNA molekülündeki farklılıklar nedeniyle, aynı tedavi yanıtını vermemektedir. Bu durum, ilacın hasta üzerinde tedaviye yönelik etki göstermemesine veya toksik etki göstermesine yol açarak tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu doğrultuda, farmakogenetik çalışmalar sonucunda elde edilecek olan veriler ilaç etkisi üzerinde önemli bir rolü olduğu bilinen genetik faktörlerin farklı coğrafi-etnik kökenlere sahip bireylerde tespit edilmesini, gen varyasyonu ile ilaç metabolizması arasında klinik açıdan fonksiyonel ilişkinin açıklanmasını ve bireye özgü tedavi çalışmalarının önünün açılmasını sağlayarak hastalıkların tedavisini kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: farmakogenetik, CYP2D6 geni, bireysel tıp

The Impact of Genetic Factors (CYP2D6) on Drug Metabolism

ABSTRACT

Since pharmacogenetics studies variations in the genetic makeup of people and changes in drug response, pharmacogenetics has become the focus of attention of many health and scientific researches. Scientific studies have shown that genetics factors play a significant role in the drug metabolism of the patients with the same disease during the treatment because of the observation of various results among the individuals with geographical and inter-ethnic differences. In particular, gene variations present on cytochrome P450 phase I enzymes (CYP2D6) involved in drug metabolism have been found to result in slow, moderate, fast and ultra-rapid metabolism of drugs by patients due to these variations present in the enzymes. For this reason, the drug given for the treatment of a disease does not give the same result because of differences in the structure of the DNA molecule of each individual. This makes the treatment difficult by causing the drug to have no therapeutic effect on the patient or to show toxic effects. So in this line, the data obtained from pharmacogenetic studies will help the detection of genetic factors that play a significant role in the drug metabolism, determine functional clinical genotype-phenotype relationship between gene variant and drug interaction and open the way of “Personalized Medicine” studies by facilitating disease treatment.

Keywords: *pharmacogenetics, CYP2D6 gene, personalized medicine*

Farmakogenetik kişilerin genetik yapılarında varolan varyasyonlar nedeni ile ilaçlara karşı verdikleri yanıtlardaki değişiklikleri inceleyen bir bilim dalıdır. Günümüze kadar yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda genetik yapıdaki bireysel varyasyonların spesifik tıbbi tedaviler üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, literatür, farklı coğrafi-etnik topluluklara ait bireyler üzerinde yapılan varyasyon analizlerinin, önemli olduğunu göstermiştir. Genetik varyasyonlar, ilaçların metabolize edilerek vücuttan atılmasını sağlayan enzimler üzerinde olup bunların aktivitelerini azaltır veya artırır. Klinik açıdan bu enzimlerin en çok çalışılanları ve bilinenleri arasında Sitokrom P450 Faz I enzimleridir (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 ve CYP3A4). Özellikle, ilaç metabolizması sırasında görev alan Sitokrom P450 Faz I enzimleri üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların taşıdıkları gen varyantları sonucunda ilaçları yavaş, orta, hızlı

ve ultra hızlı bir şekilde metabolize ettikleri tespit edilmiştir ^[1-3]. Bu nedenle, bir hastalığın tedavisi için verilen ilaç, bireylerde var olan DNA molekülündeki farklılıklar nedeniyle, aynı tedavi yanıtını vermemektedir. Bu durum, ilacın hasta üzerinde tedaviye yönelik etki göstermemesine veya toksik etki göstermesine yol açarak tedaviyi zorlaştırmaktadır ^[1, 3-6]. Ancak, günümüzde gerçekleştirilen testlerde Sitokrom P450 enzim polimorfizimleri incelenerek hastaların ilaç kullanımı sonrasında karşılabilecekleri toksisite veya tedaviye yanıt vermeme (etkisizlik) gibi sorunların önceden tespit edilmesi mümkün hale gelse de, yeterli farmakogenetik çalışma olmaması nedeniyle genetik profile göre bireye özgü tedavi henüz tam olarak uygulamaya geçememiştir. Bu doğrultuda güncel olarak yapılan çalışmaların ana hedefi farmakogenetik analizler sonucunda bireye özgü tedavi uygulamasını güçlendirerek bilime ve sağlığa fayda sağlamaktır.

Genetik faktörlerin (CYP2D6) ilaç metabolizması üzerindeki etkisi farklı coğrafi-etnik gruplarda çok sayıda çalışma üzerinde araştırılmış ve yapılmıştır. Bu derleme makalesinde son yıllarda yapılmış ve/veya çok sayıda denekle çalışılmış araştırmaların sonuçları sunulacaktır.

“Bireysel Tıp” terimi ilk olarak 1800’lerin sonunda Kanadalı Hekim Sir William Osler tarafından “bireyler arasındaki dev çeşitlilik” notu ile literatüre kazandırılmış ve daha sonra tedavi süreçlerinin yönetilmesi amacıyla hastanın klinik değerlendirilmesi ve aile geçmişi araştırmalarına bireysel genetik bilginin dahil edilmesi ile gelişim göstermiştir. “Bireysel Tıp” alanında en çok çalışılan uygulama araştırmaları arasında; ortak hastalıkların genetik temelini tespit edilmesi, genlerin çevre ile nasıl bir etkileşim göstererek insan hastalıklarına neden oldukları ve sonrasında daha etkili bir ilaç tedavisi geliştirmek amacıyla farmakogenetik belirteçlerin kullanılmaları sayılabilir ^[4]. Tüm bu araştırmalar içerisinde ilaç yanıtı değişkenliğindeki farmakogenetik varyantların klinik olarak test edilmesi özellikle son on yılda büyük bir ivme ve ilerleme kaydederek farmakogenetik çalışmaların bireysel tıp alanında en aktif araştırmalar haline gelmesini sağlamıştır.

Farmakogenetik ilaca verilen yanıtın genetik yapıya göre bireyler arasında değişmesi ve buna bağlı olarak da ilaç etkinliğinin değişmesini inceleyen bir bilim dalıdır. Bu doğrultuda, farmakogenetik çalışmalar insan genomunda var

olan varyasyonlara odaklanmıştır. İnsan genomu yaklaşık olarak 30.000'den fazla gen ve her bir gen 100-1000'e kadar uzunlukta sekans nükleotidlerden oluşmaktadır. Her bir bireye anne ve babadan iki kopya gen aktarılmaktadır ve herhangi iki birey arasında benzerlik genom açısından % 99,99 aynı olsa da 0.1'lik ($\sim 3 \times 10^6$) bir farklılık büyük önem kazanmaktadır. Örneğin, populasyonun %1'den fazla görülen varyant sekanslarına polimorfizm diyoruz^[7]. Delesyon, insersiyon ve tekrar gibi polimorfik varyantlar bilinsede en sık görülen varyant tipi, tek nükleotid polimorfizimidir (SNP=Single Nucleotide Polymorphism). Her genin nükleotid sekansı bir moleküler ürün olan protein kodlamaktadır ve gende herhangi bir varyant, sekansın ortaya çıkması veya bulunması durumunda protein fonksiyon kaybına veya istenmeyen bir fonksiyon kazanmasına yol açarak genotip-fenotip etkisine yansımaktadır^[1]. Genetik faktörler, ilaca yanıtta bireysel farklılıkların % 20-40'ından, istenmeyen etkilerin % 50'sinden sorumludur^[8,9].

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere bireylerin ilaçlara duyarlılığı ve yan etkiler gibi konularda SNP'ler büyük bir önem taşımaktadır. İlk farmakogenetik çalışmaların önemi Glukoz-6-Fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olduğu tespit edilen bireylerin ilaçlara karşı verdiği yanıtlardan gözlemlenmiştir. Alyuvarlarında bu enzimi eksik olan kişilerde, kendisi veya vücutta oluşan metaboliti oksidan özellik gösteren birçok ilaç akut hemolize neden olmaktadır^[10]. Daha sonra yapılan çalışmalar ilaç yanıtındaki bu farklılıkların bireylerin G6PD genindeki varyant allelerden kaynaklandığını göstermiştir^[11]. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle ilaçları metabolize eden enzimler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun en önemli nedeni ise ilaçların bir çoğunluğunun bu enzimler tarafından metabolize edilmesi ve ilaç metabolizma hızının genetik polimorfizm sonucu değişmesi ile bireyler arasında ilaç yanıtındaki büyük bir farklılık göstermesidir. Örneğin enzimi sentez eden gen yoksa veya inaktif ise, bu enzim üzerinden ilaç metabolize edilememektedir. Eğer enzim kısmen sentez ediliyorsa, metabolizma hızı azalmaktadır. Genetik polimorfizm enzimde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir, enzimin substrata özgülüğü değişebilir. Nadiren de enzim sentezi artabilir, ilaç çok hızlı metabolize edilebilir. Özellikle, ilaç metabolizması sırasında görev alan Sitokrom P450 CYP2D6 Faz I enzimi üzerinde yapılan çalışmalar hastaların taşıdıkları gen varyantları sonucunda Tablo 1 ve Tablo 2'de yer alan ilaçları yavaş, orta, hızlı ve ultra hızlı bir şekilde metabolize ettikleri tespit edilmiştir^[1-3]. CYP2D6 seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI), trisiklik antidepressanlar (TCA), beta blokerler, opiyatlar, nöroleptikler,

anti-aritmikler ve bazı zehirli bitki maddeleri dahil bütün reçeteli ilaçların dörtte birine etki eder. Toplumun %7-14'ünde yavaş, %7'sinde ise çok hızlı bir etkileme biçimine sahiptir. Toplumdaki bireylerin %35'i nonfonksiyonel CYP2D6 allel taşıyıcılarıdır ^[1,12]. Bu kişilerde, CYP2D6 ile metabolize olan ilaç kullanımı sonrasında ilaç reaksiyonu gelişme riski yüksektir. CYP2D6'nın metabolize ettiği ilaçlar arasında Prozac, Zoloft, Paxil, Effexor, Hydrocodone, Amitriptyline, Claritin, Cyclobenzaprine, Haldol, Metoprolol, Rythmol, Tagamet, Tamoxifen, Allegra, Dytuss ve Tusstat yer almaktadır ^[3,12]. CYP2D6, kodein ön ilaçları ve diğer opioidleri aktif biçimlerine dönüştürerek etkin hale gelmelerini sağlar. CYP2D6 için kötü metabolizer olan kişilerde, ilaçların analjezik aktivitesi düşük olmakta veya hiç bulunmamaktadır ^[12]. Bu nedenle, bir hastalığın tedavisi için verilen ilaç, bireylerde var olan DNA molekülündeki farklılıklar nedeniyle, aynı tedavi yanıtını vermemektedir. Bu durum, ilacın hasta üzerinde tedaviye yönelik etki göstermemesine veya toksik etki göstermesine yol açarak tedaviyi zorlaştırmaktadır ^[1, 3-6, 12].

Tablo 1. CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlar*

Alprenolol	Dextromethorphan	Metoclopramide	Rythmol
Amitriptyline	Diphenhydramine	Metoprolol	<i>Sertraline (düşük etkili)</i>
Amphetamines	<i>Dolasetron (pro-drug)</i>	Mexiletine	<i>Tamoxifen (pro-drug)</i>
Aripiprazole	Doxepin	Mirtazapine	Thioridazine
Atomoxetine	Duloxetine	Nebivolol	Timolol
Benztropine	Ecstasy	Nortriptyline	Tolterodine
Bystolic	Encainide	<i>Oxycodone (düşük etkili)</i>	Tramadol
Carvedilol	Flecainide	Paroxetine	Venlafaxine
Chlorpheniramine	Fluoxetine	Perazine	Zuclopenthixol
Chlorpromazine	Fluvoxamine	Perphenazine	
Clomipramine	Haloperidol	Propafenone	
Codeine (pro-drug)	<i>Hydrocodone (pro-drug)</i>	Propranolol	
Desipramine	Imipramine	Reglan	
Detrol	MDMA	Risperidone	

**Substratlar ifadesi, CYP2D6 vasıtasıyla aktiveleştirilen veya etkisiz hale getirilen ilaçlar anlamına gelir ^[12].*

Tablo 2. CYP2D6 inhibitörleri*

Amiodarone	Clomipramine	Halofantrine	Pimozide
Amitriptyline	Cocaine	Haloperidol	Propafenone
<i>Bupropion</i> (güçlü etki)	Desipramine	Hydroxyzine	<i>Quinidine/quinine</i> (güçlü etki)
Celecoxib	Diphenhydramine	Imipramine	Ritonavir
Chlorpheniramine	Doxepin	Levomepromazine	<i>Sensipar</i> (güçlü etki)
Chlorpheniramine	Duloxetine	Methadone	Sertraline
Chlorpromazine	Escitalopram	Metoclopramide	Terbinafine
Cimetidine	<i>Fluoxetine</i> (güçlü etki)	Moclobemide	Thioridazine
<i>Cinacalcet</i> (güçlü etki)	Fluvoxamine	<i>Paroxetine</i> (güçlü etki)	Ticlopidine
Citalopram	<i>Goldenseal</i> (güçlü etki)	Perphenazine	

*İnhibitör ifadesi, CYP2D6 vasıtasıyla ilaçların işleme kabiliyetini azaltan ilaçlar anlamına gelir. Başka ilaçlar ile birlikte verilmesi, ilaçların belirtilen metabolik yol vasıtasıyla metabolize edilme oranını düşürecektir ve bu da toksisite olasılığını arttıracaktır [12].

CYP2D6 geni CYP2D7 ve CYP2D8 pseudogenlere yakın Chr22q13.1 lokasyonda bulunmaktadır. Şimdiye kadar yaklaşık olarak 80 adet allel varyantı gen üzerinde tespit edilmiştir. Toplumda CYP2D6 için fenotip prevalansı; %10 poor metabolizer (PM), %7 ultra metabolizer (UM) ve %35 intermediate metabolizerdir (IM). İlaçların yaklaşık %25'i bu enzim tarafından metabolize edilir. CYP2D6; düşük kapasiteli ve yüksek afiniteli bir enzimdir [3,5,12, 18, 19]. CYP2D6 geninin önemi pazarlanan ilaçların % 25'inden fazlasının metabolizmasında yer alması, genetik varyasyonlar açısından geniş coğrafi ve etnik gruplar arasındaki farklılıklar göstermesi ve olası ilaç kaynaklı toksisiteye neden olmasından kaynaklanmaktadır [3, 5]. CYP2D6 gen allel varyantları enziminin aktivitesini değiştirerek bireylerin veya spesifik populasyonların ilaçları farklı seviyelerde metabolize edilmesini sağlamaktadır [3,13,14]. Tek nükleotid polimorfizimleri, delesyonlar, insersiyonlar CYP2D6 enzim aktivitesini artırmaktadır veya

azaltmaktadır. Bu alleller arasında 7 normal veya artmış aktivite gösteren allel varyantı (*1, *2, *27, *33, *35, *48, *53), 11 azalmış aktivite allel varyantı (*9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *72), 26 fonksiyon göstermeyen allel varyantı (*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *31, *36, *38, *40, *42, *44, *47, *51, *56, *62) ve birçok belirlenmeyen allel varyantı mevcuttur [5]. Allel varyantlarını taşıyan bireyler ilaçları metabolize etme bakımından farklılık gösterir (Tablo 3).

Tablo 3. CYP2D6 polimorfizmleri ve klinik etkileri [12, 18, 19]

CYP2D6 allelleri	Polimorfizm	Enzim aktivitesi
*1	-(wild tip)	normal
*XN	gen duplikasyonu	artmış aktivite
*2	-1584C>G, 1661G>Ca, 2850C>Ta, 4180G>Ca	normal
*3	2549A>del	inaktif
*4	1846G>A; 100C>Tb	inaktif
*5	gen delesyonu	inaktif
*6	1707T>del	inaktif
*7	2935A>C	inaktif
*8	1758G>T	inaktif
*9	2613-2615 delAGA	azalmış
*10	100C>Ta	azalmış
*11	883G>C	inaktif
*12	124G>A	inaktif
*14	1758G>A	inaktif
*15	138InsT	inaktif
*17	1023C>T ve 2850C>Ta	azalmış
*20	1973insG	inaktif
*21	2573insG	inaktif
*29	3183G>A (3271G)	azalmış
*38	2587-2590delGACT	inaktif
*39	1661G>C, 4180G>C	normal
*41	2988G>A	azalmış
*44	2950G>C	inaktif

Yapılan bir çalışmada CYP2D6 gen polimorfizimlerin psikoaktif ilaçların klinik yanıtı üzerindeki önemli rolü olduğunu göstermiştir [5]. Çalışma, alınan ilaç dozun, zayıf metabolizatörlerde toksik etki veya etkisizlik yanıtı verdiğini vurgulamıştır [5, 12]. Diğer taraftan ise hızlı metabolizatörlerde ilaç herhangi bir yanıt vermeyerek hastanın tedaviye sonuç vermediğini göstermiştir. Bu doğrultuda, psikoaktif ilaçlar üzerinde yapılan çalışma ilaç alımı öncesi hastaların hangi varyantları taşıdığı tespit edilerek genotip-fenotip ilişkisi aydınlatılarak bireye özgü doğru ilaç doz ayarlamasını önermektedir [5, 12]. CYP2D6 geni, depresyon, anksiyete ve diğer psikoaktif ilaç tedavilerinde kullanılan ilaçları metabolize etmesi dışında aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçları da metabolize etmektedir [12]. Kardiyovasküler risk veya hastalık taşıyan hastaların büyük bir çoğunluğu 50 yaş üzeri olması sebebi ile CYP2D6 gen varyantları ilaç yanıtına genç olanlara oranla daha ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Burada, yine genotip-fenotip etkisi ilaç alımı öncesi tespit edilerek istenmeyen etkiler önceden engellenebilmektedir [12]. Diğer taraftan kardiyovasküler ilaçların kullanımı ömür boyu veya uzun süreli olduğundan hastanın diğer ilaçları da kullanması sonucu ilaç-ilaç etkileşimi söz konusu olabilmektedir [15]. Bağırsak enfeksiyonları, diyabet, hipertansiyon gibi tedavilerde kullanılan berberine ilacı bir CYP2D6 inhibitörü olarak CYP2D6'nın enzim aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir [5, 15]. Çalışmada sağlıklı erkek gönüllülere 2 hafta süreyle berberinin (300 mg) verilmesinden sonra CYP2D6 için prob ilaçlarının ana farmakokinetik parametreleri belirlenmiş ve 0-8 saatlik üriner deksametorfan/dekstronfan oranı dokuz kat arttıkça (P <0.01), CYP2D6 aktivitesinde bir düşüş gözlemlenmiştir [15]. Bu nedenle, Berberin verildiğinde ilaç-ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. CYP2D6 genetik polimorfizimleri üzerinde yapılan diğer bir çalışma tamoksifen kullanan hastaların taşıdıkları varyantlar nedeni ile ilacı farklı seviyelerde metabolize ettikleri ve taşıdıkları polimorfizimlerin istenmeyen etki veya tedavi başarılılığına neden olabileceğini vurgulamıştır.

Örneğin, homozigot CYP2D6*4/*4 alleli taşıyan ER+ meme kanseri hastaların heterozigot veya normal (wild-type) bireylere göre hayatta kalma oranının ciddi bir şekilde düştüğünü ve kanserin nüksetme olasılığı olabileceğini göstermiştir. Dahası, tamoksifen tedavi gören hastaların homozigot CYP2D6*10/*10 varyantı taşıması ağır tedavi yanıt vermelerini ve hastalığın 10 yıl içerisinde tekrar etme olasılığının olduğunu ileri sürmüşlerdir [5,16,17]. Yapılan diğer çalışmalar, kanserojenlerin

detoksifikasyonunda katalizatör görevi yapan sitokrom P450 enzimlerinde var olan polimorfizimlerin kanserin önceden tahmin edilebileceğini göstermiştir. Örneğin, yavaş metabolizatörlerde CYP2D6 enzim aktivitesi yavaş olması veya kaybolması nedeni ile lösemi ve akciğer kanseri ile ilişkilendirilerek, kanser belirteçleri olarak tanı teslerinde kullanılabilmesi belirtilmiştir [5,15]. Kanser ilişkisine ilave olarak CYP2D6 genetik varyantları aynı zamanda merkezi sinir sistemi anomalileri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, CYP2D6 enzimi karaciğer dışında beyinde eksprese olmaktadır ve yapılan çalışmalar CYP2D6 genin davranış bozuklukları ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Çalışma iki kopya CYP2D6 (duplikasyon) geni taşıyan bireylerin tek kopya taşıyan (normal ölüm) bireylere oranla intihar eğiliminin daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p=0.007$) [5,15,22].

Şimdiye kadar bahsedilen, tüm genetik varyasyonların coğrafi-etnik açıdan da farklılık gösterdiği diğer önemli bir noktadır. Bilimsel çalışmalar sonrasında, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların sadece aynı topluma ait bireylerde değil farklı coğrafi-etnik toplumlara ait bireylerde farklı sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır [4]. CYP2D6*4 alleli Kafkasyalılarda, *10 alleli Asyalılarda ve 17* alleli Afrikalılarda daha yüksek bir oranda bulunmaktadır. CYP2D6*17 allelin Asyalılarda bulunmadığı veya çok az bulunduğu bilinmektedir. Dahası, yavaş metabolizatörlerin % 7-10 civarında Kafkasyalılarda bulunduğu diğer popülasyonlarda ise CYP2D6*3 ve CYP2D6*4 allelerin çok az oranda görülmesi nedeniyle nadiren var olduğu tespit edilmiştir [4, 20-22].

Sonuç olarak tüm bu farklılıkları göz önüne aldığımızda her toplumun kendine özgü genetik profilin çıkartılması sonucu ilaç tedavileri sadece bireye özgü değil aynı zamanda toplumlara özgü olacaktır. Henüz tüm varyantların tespit edilmiş olmaması ve sadece spesifik varyantların bilinmesi klinik açıdan bireye özgü tedavi uygulamasını kısıtlamaktadır. Bu sebeple açığın kapatılması amacıyla, tüm genom bölgelerin analiz edilmesi, her ülkenin kendi farmakogenetik profilin oluşturması, hastanın genotipine göre bireysel tedavi seçenekleri geliştirilmesi ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, sadece CYP2D6 değil tüm sitokrom P450 ailesinin farmakogenetik profilin analiz edilmesi ve bir veritabanının oluşturulması literatüre yeni bir bilgi ve araştırmacılara/hekimlere klinik açıdan yeni belirteçlerin ortaya konması ile bireye özgü başarılı tedavi uygulama olanağını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Mroziewicz M., Tyndale RF. “Pharmacogenetics: A Tool for Identifying Genetic Factors in Drug Dependence and Response to Treatment”, *Pharmacogenetics*, 2010; 17-29.
- [2] Sim SC, Ingelman-Sundberg M. “The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Web site: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects”, *Hum Genomics*, 2010; 4: 278-281.
- [3] Gaedigk A, Sangkuhl K, Carrilo MW, Klein T ve Leeder JS. “Prediction of CYP2D6 Phenotype from Genotype Across World Populations”, *Genetics in Medicine*, 2017; 19: 1.
- [4] Scott SA. “Personalizing Medicine with Clinical Pharmacogenetics”, *Genetics in Medicine*, 2011; 13: 12.
- [5] Teh LK. Bertilsson I. “Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance”, *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 55-67.
- [6] Ozkaynakci A, Gulcebi MI, Ergeç D, Ulucan K, Uzan M, Ozkara C, Guney I, Onat FY. “The Effect of Polymorphic Metabolism Enzymes on Serum Phenytoin Level”, *Neurol Sci*, 2015; 36: 397-401.
- [7] Kruglyak, L. ve Nickerson, D.A. “Variation is the spice of life”, *Nature Genetics*, 2001; 27(3):234-236.
- [8] Ishiguro, H. ve ark. “Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction”, *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2008; 147B(7):1167-1172.

- [9] Uhl, G.R. ve ark. “Higher order” addiction molecular genetics: Convergent data from genome-wide association in humans and mice. *Biochemical Pharmacology*, 2008; 75(1):98-111.
- [10] Fiorelli G, Montemuros F, Cappellini M. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with G6PD variants. *Bailliers Clin Haematol* 2000; 13:39-55.
- [11] Beutler E. “Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase: history and molecular biology”, *Am J Hematol.*, 1993; 42: 53–58.
- [12] Farmakogenetik Sitesi, “www.farmakogenetik.com”, Erişim Tarihi: 01.12.2017
- [13] He ZX, Chen XW, Zhou ZW, Zhou SF. “Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine”, *Drug Metab Rev.* 2015; 1–50.
- [14] Gaedigk A. “Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation”, *Int Rev Psychiatry*, 2013; 25:534–553.
- [15] Guo Y, Chen Y, Tan ZR, Klassen CD, Zhou HH. “Repeated administration of berberine inhibits cytochrome P450 in humans, *Eur.J.Clin. Pharmacol*, 2012; 68(2):213-7.
- [16] Novillo A, Romero AL, Gaibar M, Rubio M, Fernández AS. “Tamoxifen metabolism in breast cancer treatment: Taking the focus off the CYP2D6 gene”, *The Pharmacogenomics Journal*, 2017; 17, 109–111
- [17] Wickramage I, Tennekoon KH, Ariyaratne MAY, Hewage AS, Sundralingam Th. “CYP2D6 polymorphisms may predict occurrence of adverse effects to tamoxifen: a preliminary retrospective study”, *Breast Cancer - Targets and Therapy*, 2017; 9: 111–120

[18] Aynacioglu AS, Sachse Ch, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder Th, Kayaalp SO, Roots I, Brockmöller J. “Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1999; 66: 2.

[19] Serin A, Canan H, Alper B, Gulmen, M. “The frequencies of mutated alleles of CYP2D6 gene in a Turkish population”, *Forensic Science International*, 2012; 222: 332–334

[20] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC. “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update”, *Nature*, 2012; 95: 4.

[21] Lynch T. Price A. “The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects”, *American Family Physician*, 2007; 76: 3.

[22] Zanger UM, Schwab, M. “Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation”, *Pharmacology & Therapeutics* 2013; 138: 103–141.