

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PANTOPRAZOL METABOLİZMASINDA SİTOKROM P450
ENZİMLERİ 2C19, 3A4, 3A5 VE İLAÇ TRANSPORTERİ
MDR1'İN GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİ VE
TEDAVİ YANITINDAKİ ÖNEMİ**

Dr. Ragıp Özgür KARACA

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PANTOPRAZOL METABOLİZMASINDA SİTOKROM P450
ENZİMLERİ 2C19, 3A4, 3A5 VE İLAÇ TRANSPORTERİ
MDR1'İN GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİ VE
TEDAVİ YANITINDAKİ ÖNEMİ**

Dr. Ragıp Özgür KARACA

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Melih Ö. BABAĞLU**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel anlamda yetişmemi sağlayan ve çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Melih Babaoğlu'na en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi birikimleri, tecrübeleri ve görüşlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Ümit Yaşar ve Prof. Dr. Atilla Bozkurt'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Alper İskit, Prof. Dr. Yıldırım Sara, Doç. Dr. Güray Soydan, Doç. Dr. Mert Ertunç ve Yrd. Doç. Dr. Nedim Durmuş'a da teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşması esnasında desteklerini esirgemeyen ve hastaların toplanması sırasında tüm imkanlarını kullanmamızı sağlayan başta Sayın Doç. Dr. İlhami Yüksel'e, Dr. Akif Altınbaş'a, Serta Kılınçalp'e, Dr. Fatih Karaahmet ve diğer Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği doktorları ve çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım çalışmalarım sırasında büyük bir özveri ile yardımcı olan Dr. Mustafa Göktaş, Dr. Lokman Çevik, Dr. Said Kalkışım, diğer Farmakoloji Anabilim Dalı doktorlarına ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Benden maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime de teşekkür ederim.

ÖZET

Karaca, R.Ö. Pantoprazol metabolizmasında sitokrom P450 2C19, 3A4, 3A5 ve ilaç transporterleri MDR1 genetik polimorfizmlerinin etkileri ve tedavi yanıtındaki önemi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.B.D., Farmakoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Pantoprazol pariyetal hücrelerde proton pompasını inhibe ederek midede asit salgılanmasını azaltır. Pantoprazol sitokrom P450 (CYP) enzimleri CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve çoklu ilaç direnci proteini (MDR1) ilaç transporterinin bir substratıdır. *CYP2C19* genindeki *2, *3, *17 ve *MDR1* genindeki 3435C>T ve 2677G>T/A polimorfizmlerinin protein aktivitelerini ve ekspresyonlarını değiştirdiği bilinmektedir. *CYP3A4* ve *CYP3A5* genetik polimorfizmlerinin pantoprazol metabolizmasına olan etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Genetik polimorfizmlerin tedavi sonucunu değiştirmesi de olasıdır. Bu çalışmanın amacı; *CYP2C19**2, *3, *17, *CYP3A4**1B, 1G, *22, *CYP3A5**3 ve *MDR1*3435C>T, 2677G>T/A genetik polimorfizmlerinin pantoprazol plazma konsantrasyonuna etkilerini ve bu etkilerin mide ülserinde tedavi yanıtı üzerindeki önemini araştırmaktır.

Çalışmaya *Helicobacter pylori* (H.P.) pozitif gastrit tanısı konulan 194 hasta dahil edildi. Plazma pantoprazol konsantrasyonunu ölçmek amacıyla hastalara ilk gün tek doz 40 mg pantoprazol tablet verildi ve üçüncü saatte kan örneği alındı. Plazma pantoprazol konsantrasyonu HPLC kullanılarak ölçüldü. Genotipleme PCR-RFLP ve sekanslama yöntemleriyle yapıldı. Tüm hastalara pantoprazol içeren rutin eradikasyon tedavisi uygulandı ve altı hafta sonra gaytada H.P. antijeni ölçülerek H.P. eradikasyonu sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı.

Çalışmaya alınan 194 hastanın 105'i tedavi sonrasında kontrole geldi. Hastaların 87'sinde H.P. antijeni negatif (-); 18'inde H.P. antijeni pozitif (+) bulundu. H.P. (-) hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,9 \pm 0,15$ µg/ml ve H.P. (+) hastalarda $1,7 \pm 0,37$ µg/ml olarak ölçüldü ($p=0,45$). *CYP2C19* genotipine göre öngörülen metabolizma grupları arasında ve *CYP3A4* genotip grupları arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı bir fark yoktu ($X^2=0,28$, $p=0,86$ ve $X^2=1,82$, $p=0,60$). *CYP3A5**3 aleli yüksek

eradikasyon oranıyla ilişkili bulundu ($X^2=6,92$, $p=0,03$). *MDR1* 3435C/T ve 2677G/T-A haplotip gruplarında *TT-TT* genotipli hastalarda (n=26) eradikasyon oranı *CC-GG* genotipli hastalara (n=12) kıyasla daha yüksek bulundu ($X^2=4,48$, $p=0,01$). 194 hasta *CYP2C19* genotipine göre öngörülen metabolizma hızlarına göre gruplandırıldığında, çok hızlı metabolizör (ÇHM, n= 53) (*1*17 ve *17*17), hızlı metabolizör (HM, n=90) (*1*1) ve yavaş metabolizör (YM, n=37) (*1*2, *1*3 ve *2*2) gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları sırasıyla $1,39\pm 0,15$; $1,80\pm 0,15$; $2,16\pm 0,27$ µg/ml olarak ölçüldü. ÇHM ile YM bireyler arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,03$). *CYP3A4* ve *CYP3A5* ve *MDR1* genetik polimorfizmleri plazma pantoprazol konsantrasyonunu anlamlı olarak etkilemedi.

Sonuç olarak, *CYP2C19* genetik polimorfizmleri pantoprazol plazma konsantrasyonunu anlamlı olarak etkilemelerine rağmen mide ülserinde tedavi yanıtını değiştirmemektedirler. *MDR1 TT-TT* genotipi ve *CYP3A5*3* aleli daha yüksek eradikasyon oranıyla ilişkili bulundu.

Anahtar Sözcükler: Sitokrom P450 2C19, 3A4 ve 3A5, *MDR1*, genetik polimorfizm, pantoprazol, genotipleme, fenotipleme, *Helicobacter pylori*, peptik ülser

Bu çalışma “*Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi*” tarafından desteklenmiştir (013 D10 101 001).

ABSTRACT

Karaca, R.Ö. The effects of genetic polymorphisms of the cytochrome P450 enzymes 2C19, 3A4, 3A5 and drug transporter MDR1 at pantoprazole metabolism and importance in the treatment response. Hacettepe University Medical School, Department of Pharmacology, Speciality in Medical Pharmacology Thesis, Ankara, 2013. Pantoprazole inhibits proton pump which is the last phase of the hydrochloric acid generation in stomach. Pantoprazole is metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes CYP2C19 and CYP3A4. It is a substrate of the MDR1 transporter, which affects the distribution of the various drugs in the tissues. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *CYP2C19* (*2, *3, *17) and *CYP3A4* (*22) and *MDR1* (3435C/T, 2677G/T-A) genes affect the enzyme activity and the gene expression. There is no study investigating the effects of *CYP3A4* and *CYP3A5* genetic polymorphisms on the metabolism of pantoprazole. These genomic changes may affect treatment results. The purpose of this study was to determine the frequencies of the *CYP2C19**2, *3, *17, *CYP3A4**1B, 1G, *22, *CYP3A5**3 and *MDR1*3435C>T, 2677G>T/A genetic polymorphisms and to investigate the association of these polymorphisms with the serum pantoprazole levels, *Helicobacter pylori* (H.P.) eradication and ulcer treatment.

One hundred and ninety-four patients with the diagnosis of *Helicobacter pylori* (H.P.) gastritis were included in this study. In the first day, a single oral dose of pantoprazole (40 mg) was given to patients for the phenotyping of CYP2C19 and blood sample has been taken after 3 hours. Plasma levels of pantoprazole were analyzed by high pressure liquid chromatography (HPLC) method. Genotyping was done by polymerase chain reaction, endonuclease restriction (PCR-RFLP) methods and sequencing. H.P. eradication was determined by fecal H.P. antigen six weeks after the end of the treatment.

One hundred and five of the 194 patients were reexamined after the drug treatment. In 87 of the patients H.P. antigen was negative (-) and in 18 of the patients H.P. antigen was positive (+). Plasma pantoprazole concentrations of H.P. (-) and (+) patients were measured as 1.9 ± 0.15 µg/ml and 1.7 ± 0.37

µg/ml, respectively ($p=0.45$). Patient groups determined according to the *CYP2C19* and *CYP3A4* genotypes had no significant difference in the H.P. eradication rate ($X^2=0.28$, $p=0.86$ and $X^2=1.82$, $p=0.60$). *CYP3A5**3 allele was associated with a higher eradication rate ($X^2=6.92$, $p=0.03$). In the *MDR1* 3435C/T and 2677G/T-A haplotype groups, eradication rates of patients with *TT-TT* ($n=26$) genotype were significantly higher than that of the patients with *CC-GG* ($n=12$) genotype ($X^2=4.48$, $p=0.01$). 194 patients were grouped according to predicted metabolic rate. Pantoprazole plasma concentrations of ultra rapid metabolizer (URM, $n=53$) (*1*17 and *17*17), rapid metabolizer (RM, $n=90$) (*1*1) and poor metabolizer (PM, $n=37$) (*1*2, *1*3 and *2*2) groups were 1.39 ± 0.15 ; 1.80 ± 0.15 ; 2.16 ± 0.27 µg/ml, respectively. The difference between URM and PM groups was significant ($p=0.03$). *CYP3A4*, *CYP3A5* and *MDR1* genetic polymorphisms did not significantly affect the plasma pantoprazole concentration.

In conclusion, although, the *CYP2C19* genetic polymorphisms affect the plasma pantoprazole concentration, this effect does not alter response of the treatment of peptic ulcer. *MDR1 TT-TT* genotype and *CYP3A5* * 3 allele has been associated with a higher eradication rate.

Key words: Cytochrome P450 2C19, 3A4 and 3A5, MDR1, genetic polymorphism, pantoprazole, genotyping, phenotyping, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer

This thesis work was supported by “Hacettepe University Scientific Research Unit” (013 D10 101 001).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Midenin ekzokrin fonksiyonu ve proton pompası	4
2.2. Peptik ülser hastalığı	5
2.3. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar	6
2.3.1. Antasit ilaçlar	6
2.3.2. Mukoza koruyucu ilaçlar	7
2.3.3. Histamin tip 2 (H ₂) reseptör blokörleri:	7
2.3.4. Proton pompa inhibitörleri:	7
2.4. Sitokrom P450 enzim ailesi	15
2.4.1 CYP2C19 enzimi ve genetik polimorfizmleri	15
2.4.2. CYP3A4 enzimi ve genetik polimorfizmleri	21
2.4.3. CYP3A5 enzimi ve genetik polimorfizmleri	27
2.5. Çoklu ilaç direnci proteini (MDR1, ABCB1) ve genetik polimorfizmleri	30
2.6. Hipotez	37
2.7. Amaç	37
3. YÖNTEMLER	38
3.1. CYP2C19, CYP3A4-5 ve MDR1 Genetik Analizi	41
3.1.1. Genotipleme için kullanılan araç ve gereçler	41
3.1.2. Kan örneklerinin toplanması	41
3.1.3. DNA izolasyonu ve Genotipleme	41
3.1.4. CYP2C19*2, *3 ve *17, MDR1 C3435T, G2677T/A ve C1236T, CYP3A4*1B ve 1G polimorfizmleri için genotipleme yöntemi	42

3.1.5. <i>CYP3A4</i> *22 polimorfizmi için genotipleme yöntemi	42
3.1.6. <i>CYP3A5</i> *3 polimorfizmi için genotipleme yöntemi	43
3.2. Plazma pantoprazol konsantrasyonunun ölçümü	50
3.2.1. Kromatografi sistemi	50
3.2.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözeltiler	50
3.2.3. Pantoprazol konsantrasyonunun ölçülmesi	50
3.4. <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonunun araştırılması	54
3.3. İstatistiksel analiz	54
4. BULGULAR	55
4.1. Hastalara ait demografik bilgiler	55
4.2. Hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonlarının karşılaştırılması	55
4.2.1. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının eradikasyon sonuçlarıyla karşılaştırılması	56
4.2.2. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının <i>CYP2C19</i> genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması	57
4.2.3. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının <i>CYP3A4</i> ve <i>CYP3A5</i> genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması	59
4.2.4. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının <i>MDR1</i> genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması	61
4.3. H.P. eradikasyon oranlarıyla ve genotip sonuçlarının karşılaştırılması	63
4.4. Tüm hasta grubundaki genotip ve alellerin değerlendirilmesi	67
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	78
REFERANSLAR	79
EKLER	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenin bazı
ABC	ATP bağlayıcı kaset
Arg	Arginin
ATP	Adenozin trifosfat
BAP	Bilimsel araştırma projesi
bç	Baz çifti
C	Sitozin bazı
C _{maks}	Maksimum plazma konsantrasyonu
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
cdNA	Komplementer deoksiribonükleik asit
cm	Santimetre
CO	Karbon monoksit
COX-2	Siklooksijenaz-2
CYP	Sitokrom P450
Cys	Sistein
ÇHM	Çok hızlı metabolizör
dk.	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
EAA	Eğri altında kalan alan
EDTA	Etilenamin tetraasetat
Eq	Ekivalan
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
Fe	Demir
FMF	Ailesel akdeniz ateşi
g	Gram
G	Guanin bazı
H ⁺	Hidrojen
hf	Hafta
HM	Hızlı metabolizör
HMG CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A

HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
H.P.	Helicobakter pylori
Ile	İzolösin
kb	Kilo baz
kg	Kilogram
leu	Lösin
m	Metre
MDR1	Çoklu ilaç direnci 1 geni
mg	Miligram
mm	Milimetre
mM	Milimolar
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
nm	Nanometre
O ₂	Oksijen
ÖGD	Özefagogastroduodenoskopi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
P-gp	P-glikoprotein
PM	Poor metabolizer
PPI	Proton pompa inhibitörü
RM	Rapid metabolizer
Ref.	Referans
RFLP	Kesim parça uzunluk polimorfizmi
OSH	Ortalamanın standart hatası
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
SSS	Santral sinir sistemi
T	Timin bazı
t _{1/2}	Eliminasyon yarılanma ömrü
T _{maks}	Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli süre
TCE	Trikloroetilen
U	Ünite
URM	Ultrar rapid metabolizer

UV	Ultraviyole
YM	Yavaş metabolizör
μL	Mikrolitre

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. H.P. enfeksiyonunun klinik dönemleri	6
Şekil 2.2. Klinikte çok reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapıları	9
Şekil 2.3. Bir proton pompa inhibitörü ilacın parietal hücrede aktif molekül formuna geçmesi	10
Şekil 2.4. Proton pompa inhibitörü ilacın barsaktan emilmesinden aktif hale dönüşüncüye kadar geçen süreci	11
Şekil 2.5. Pantoprazolün metabolizmasında rol alan sitokrom P 450 enzimleri ve metabolitleri	14
Şekil 2.6. MDR1 transportörünün ksénobiyotikleri hücre dışına atarken göstermiş olduğu komformasyonel değişiklik	31
Şekil 3.1. Çalışmanın akım şeması	40
Şekil 3.2. <i>CYP2C19</i> *2, *3 ve *17 polimorfizmlerinin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri	47
Şekil 3.3. <i>MDR1 C3435T</i> ve <i>G2677T/A</i> polimorfizmlerinin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri	48
Şekil 3.4. <i>CYP3A4*1G</i> polimorfizminin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri	49
Şekil 3.5. <i>CYP3A4*22</i> polimorfizminin sekans analiz sonucu	49
Şekil 3.6. HPLC yöntemi kullanılarak standart (üstteki) ve hasta (alttaki) örneklerin pantoprazol ve lansoprazol doruklarının değerlendirilmesi	52
Şekil 3.7. HPLC yöntemi kullanılarak değerlendirilen örneklerin standart eğrisi	53
Şekil 4.1. 194 hastanın plazma pantoprazol konsantrasyonu dağılımı	56
Şekil 4.2. Tedavi sonrası eradikasyon sağlanan (H.P. negatif, n=87) ve sağlanamayan (H.P. pozitif, n=18) hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları	57
Şekil 4.3. 194 hastada <i>CYP2C19</i> genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları	58

Şekil 4.4. Genotipe göre öngörülen fenotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları	59
Şekil 4.5. <i>CYP3A4</i> ve <i>CYP3A5</i> genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları	60
Şekil 4.6. <i>MDR1 3435 C>T</i> ve <i>2677 G>T/A</i> genotip gruplarındaki hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları	62
Şekil 4.7. <i>CYP2C19*1*1</i> hastalarda <i>MDR1 3435C>T</i> ve <i>2677G>T/A</i> polimorfizmlerinin homozigot yabanıl tip ve homozigot mutant haplotip gruplarındaki plazma pantoprazol konsantrasyonları	63
Şekil 4.8. <i>CYP2C19</i> genotipe göre öngörülen fenotip gruplarındaki ve <i>CYP3A4</i> ve <i>CYP3A5</i> genotip gruplarındaki H.P. eradikasyon oranlarının karşılaştırılması	65
Şekil 4.9. <i>MDR1 3435C>T</i> , <i>2677G>T-A</i> genotip ve haplotip gruplarındaki H.P. eradikasyon oranlarının karşılaştırılması	66

TABLULAR

Tablo 2.1. CYP2C19 substratı olan ilaçlar	16
Tablo 2.2. CYP2C19 geninde tanımlanmış olan aleller	17
Tablo 2.3. CYP3A substratı olan ilaçlar	22
Tablo 2.4. CYP3A4 geninde tanımlanmış olan aleller	23
Tablo 2.5. CYP3A5 geninde tanımlanmış olan aleller	28
Tablo 2.7. MDR1 proteini eksprese eden dokular ve bu dokulardaki görevi	33
Tablo 2.8. MDR1 geninde tanımlanmış olan polimorfizmler ve bunların genotip frekansları	34
Tablo 3.2. CYP2C19, MDR1 ve CYP3A4 genotiplemesi için kullanılan primerler, kesim enzimleri, kesim ürünleri, kesim işleminin gerçekleştiği sıcaklık ve süresi	44
Tablo 3.3. CYP2C19, CYP3A4 ve MDR1 genotiplemesinde kullanılan reaksiyon koşulları	45
Tablo 3.4. CYP2C19, CYP3A4 ve MDR1 genotiplemesindeki PCR amplifikasyon koşulları	46
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgileri	55
Tablo 4.2. Hasta gruplarında CYP2C19 alel ve genotiplerinin sıklıkları	68
Tablo 4.3. Hasta gruplarında CYP3A4 genotiplerinin sıklıkları	69
Tablo 4.4. Hasta gruplarında CYP3A4 alel sıklıkları	69
Tablo 4.5. Hasta gruplarında CYP3A5 genotip ve alel sıklıkları	69
Tablo 4.6. Hasta gruplarında MDR1 genotip dağılımı	70
Tablo 4.7. Hasta gruplarında MDR1 alel dağılımı	70

1. GİRİŞ

İlaçlar farklı şekillerde eliminasyona uğrayabilir. Böbrek ve karaciğer yolu bunların en önemlisidir. İyonize olan hidrofilik ilaçlar doğrudan böbrekler yoluyla atılır. İyonize olmayan lipofilik ilaçların ise öncelikli olarak biyotransformasyona uğraması ve daha hidrofilik hale gelmesi gerekir. İlaç biyotransformasyonun büyük çoğunluğu karaciğerde bulunan sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından gerçekleştirilir [1].

CYP enzimleri ilaç gibi vücuda dışarıdan giren maddelerin biyotransformasyonundan sorumlu olduğu gibi araşidonik asit ve steroidler gibi endojen maddelerin de metabolizmasında rol alır. CYP enzimleri farklı ailelerden oluşan bir enzim topluluğudur. Bu enzimlerden CYP1, CYP2 ve CYP3 enzim aileleri ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu enzimlerdir [2].

CYP2C19 enzimi proton pompa inhibitörleri, antidepresanlar, antiepileptikler gibi birçok ilacın metabolizmasında rol alır. CYP2C19 enzimini kodlayan gende 37 farklı mutasyon tanımlanmıştır (www.cypalleles.ki.se), sıklıkları beyaz ırkta en fazla olan *2, *3 ve *17 polimorfizmleridir [3]. Enzim aktivitesinin azalması ile sonuçlanan *CYP2C19* *2 ve *3 alellerinin sıklıkları beyaz ırkta %3-5 ve enzim aktivitesinde artışa neden olan *CYP2C19* *17 alelinin sıklığı ise %18-28 olarak saptanmıştır [3].

CYP3A4-5 enzimleri ilaçların yaklaşık % 45-60'ının ve birçok endojen maddenin metabolizmasında rol alır. Enzim aktivitesi bireyler arasında 10 ile 100 kat kadar değişkenlik gösterir. CYP3A4 enzimini kodlayan gen 7q21.1 kromozomda bulunur ve bu gende 43 farklı mutasyon tanımlanmıştır (www.cypalleles.ki.se). Bu mutasyonlardan *1B, 1G ve *22 alelleri fonksiyonel önemi gösterilmiş polimorfizmlerdir [4]. CYP3A5 enzimi 7q21 kromozomda yer alan *CYP3A5* geni tarafından kodlanır. Bu gende tanımlanmış olan 25 farklı mutasyon vardır (www.cypalleles.ki.se). Bunlardan *3 aleli klinik önemi gösterilmiş ve beyaz ırktaki sıklığı % 91'dir [5].

Çoklu ilaç direnci proteini (MDR1) insanda pek çok dokuda eksprese edilen bir ilaç transportör proteindir. MDR1 özellikle kan-beyin bariyeri ve kan-testis bariyeri gibi yapılarda bulunur ve bu dokuları ksenobiyotiklerin

etkisinden korur. Aralarında çeşitli antineoplastikler, antiaritmikler, HIV proteaz inhibitörleri, immünsupresanlar, antihipertansifler, antidepresanlar, nöroleptikler, antimikrobiyal ilaçlar ve proton pompa inhibitörlerinin (PPI) de bulunduğu çok sayıda ilaç MDR1 substratıdır. MDR1 genetik polimorfizmleri, substratı olan bu ilaçların farmakokinetiğini etkiler [6, 7].

MDR1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonlar substratı olan moleküllerin absorpsiyonunu, dokulardaki dağılımını ve tedavi yanıtını değiştirebilir [8]. MDR1 geni üzerinde çok sayıda genetik varyasyon tanımlanmış ise de bunların arasında 1236C/T, 3435C/T, 2677G/T-A nokta mutasyonları fonksiyonel önemi gösterilmiş olan polimorfizmlerdir.

Peptik ülser çoğunlukla mide asidiyle ilişkili ve ağırlı bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. En önemli tetikleyen etken *Helicobacter pylori*'nin (H.P.) neden olduğu inflamasyondur. H.P. insanlarda gastrik mukozaya yerleşerek dispepsiden gastrik adenokarsinomalara kadar değişen gastroduodenal hastalıklara yol açan bir bakteridir. Ülkemizdeki prevalansı % 80-86 arasında olan H.P. enfeksiyonları nedeni ile önümüzdeki 10 yıl içerisinde en az 10 milyon hastanın ülser tedavisine ihtiyaç duyacağı tahmin edilmektedir.

Peptik ülser tedavisinde asit sekresyonunun inhibisyonu ile birlikte bakteri eradikasyonunu hedef alan kombine protokoller tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kombine tedaviler genellikle bir proton pompa inhibitörü ilaçla birlikte 2 farklı antibiyotik içermektedir.

Pantoprazol bir sübstitüye benzimidazol türevi ilaç olup, parietal hücrelerde bulunan proton pompasına spesifik etkisi ile midede hidroklorik asit salgılanmasını inhibe eden bir proton pompa inhibitörüdür. Pantoprazol, parietal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönüşür ve midede hidroklorik asit üretiminin son aşaması olan H⁺K⁺ ATPaz (proton pompası) enzimini inhibe eder. Pantoprazol, insanda CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilir.

Bu çalışmanın amacı, H.P. pozitif gastrit hastalarında pantoprazol plazma konsantrasyonu ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu ilacın plazma konsantrasyonu ve bakteri eradikasyonu ile CYP2C19, CYP3A4-5 ve MDR1 genetik polimorfizmlerinin etkilerini araştırmaktır. Ayrıca

Ülkemizde dağılımlı bilinmeyen *CYP3A4* *1B, *22 ve *CYP3A5* *3 alellerinin frekansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin ekzokrin fonksiyonu ve proton pompası

Mide mukozasında tübüler bezlerde farklı histolojik ve fizyolojik özellikler gösteren hücreler bulunur [9]:

- I. Bezin boyun kısmına yerleşmiş olan mukus salgılayan hücreler,
- II. Midenin fundus bölgesinde yer alan H^+ ve Cl^- salgılayan parietal hücreler,
- III. Parietal hücreler arasına yerleşmiş olan esas hücreler.

Parietal hücrelerde karbonik anhidraz enzimi tarafından su ve CO_2 'nin birleşmesi sonucu H^+ (proton) üretilir. Apikal yüzeyde yerleşmiş olan H^+/K^+ ATPaz enzimi (proton pompası) aracılığıyla hücre içindeki protonlar ile hücre dışı K^+ ve bazolateral membranda Cl^- ile HCO_3^- yer değiştirir. Bu mekanizmayla HCl asit salgılanmış olur [10, 11].

Parietal hücrelerde gastrin, histamin ve asetilkolin reseptörleri bulunur. Asetilkolin veya gastrin reseptörlere bağlandığı zaman sitozolik kalsiyum artışı protein kinazı uyarır ve asit salgılanması gerçekleşir. Parietal hücre çevresindeki enterokromafin benzeri hücrelerde gastrin ve asetilkolin uyarısıyla histamin salıverilir. Histamin tip-2 histamin reseptörüne (H_2) bağlanır. Hücre içi cAMP artışı ve protein kinaz aktivitesi sonucu asit sekresyonu gerçekleşir [1].

Midede sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal uyarılar asit salgılanmasının son basamağı olan proton pompasını etkileyerek mide pH'sını düşürür [12, 13]. Asit salgılanmasının başlıca fizyolojik önemi şunlardır:

- I. Pepsin enziminin aktive edilmesi,
- II. Asidik mide içeriğinin duodenumda pankreas ve safra salgılarının akışını arttırması,
- III. Bakteri ve diğer mikroorganizmaların kolonizasyonunu önlemesi [9].

2.2. Peptik ülser hastalığı

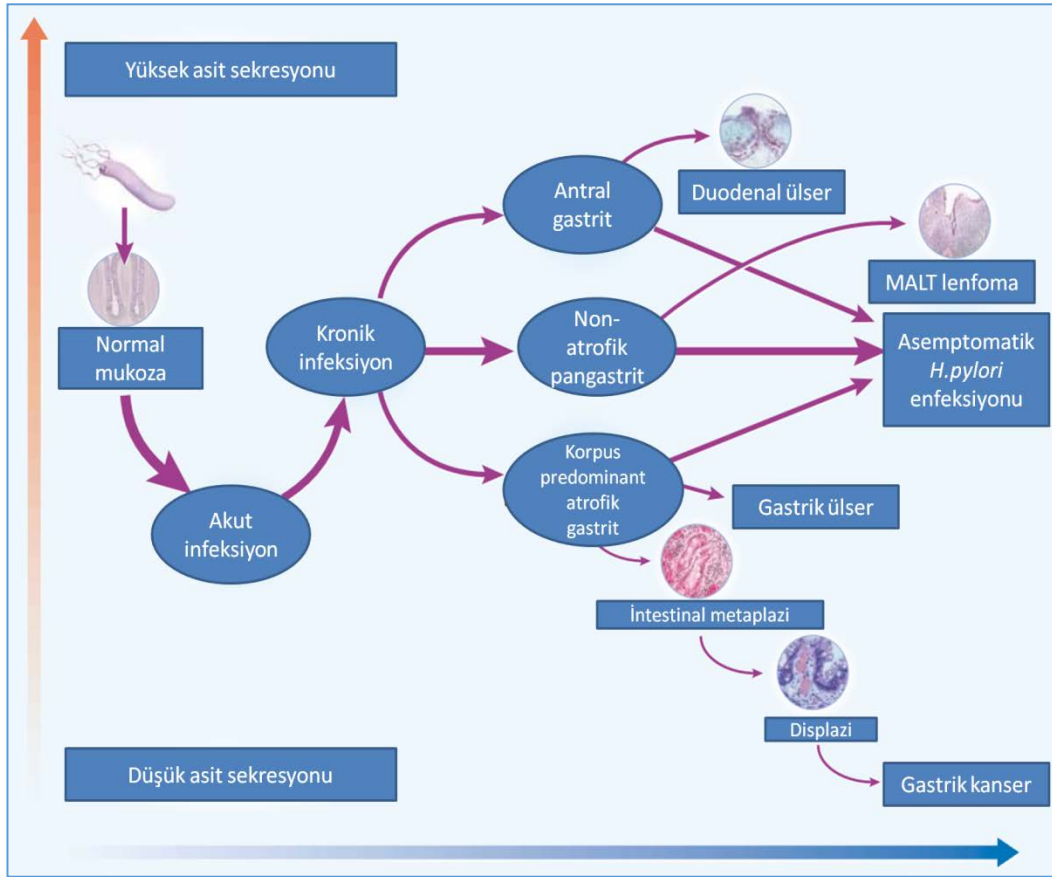
Peptik ülser, mide ve duodenumda görülen, pepsin ve asitle temas eden yerlerde muskularis mukozaya kadar ilerlemiş olan yaralardır. Toplumda erişkinlerde görülme sıklığı yaklaşık % 10'dur.

Peptik ülser hastalarında en önemli etken genellikle antrum mukozasında kolonize olan *Helikobakter pilori* (H.P.)'dir [14]. Gastrik ülserlerde yaklaşık % 60, duodenal ülserlerde % 90 H.P. varlığı (H.P. (+)) bulunur. Bununla beraber H.P. enfeksiyonu dışında non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, gastrinoma da peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde rol oynayan diğer önemli etkenlerdir [15].

H.P. insanlarda gastrik mukozaya yerleşerek dispepsiden gastrik adenokarsinomalara kadar değişen gastroduodenal hastalıklara yol açan bir bakteridir (Şekil 2.1) [16-19]. İlk defa 1983 yılında izole edilmiştir [20]. Dünya nüfusunun yaklaşık % 50'sinin H.P.(+) olduğu tahmin edilmektedir [21]. H.P.'nin prevalansı semptomatik ve asemptomatik gruplar arasında farklılıklar gösterse de, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 60-85 arasında değişmektedir. Prevalansı % 80-86 olan H.P. enfeksiyonları nedeni ile önümüzdeki 10 yıl içerisinde ülkemizde en az 10 milyon hastanın ülser tedavisine ihtiyaç duyacağı tahmin edilmektedir. Peptik ülserin patogenezinde ve nüksünde H.P.'ye bağlı mukozal enflamasyonunun rolü ortaya konmuş olup bakterinin antibiyotiklerle eradikasyonu tedavide bir çığır açmıştır [22]. Antibiyotikler ile antisekretuar ilaçların çeşitli kombinasyonlarının H.P. enfeksiyonunun eradikasyonunda, peptik ülserin iyileşmesinde ve nüksün önlenmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.

Tek başına PPI veya H₂ reseptör blokörü ile asit inhibisyonu geçici olarak klinik iyileşme sağlamasına rağmen bakteriyolojik eradikasyon sağlanmadığı için kısa süreli remisyondan sonra reaktivasyonlar görülmüştür. Bu nedenle mevcut tedavi protokolleri prensipte gastrik asidin inhibisyonu ve etkenin etkili antibiyotiklerle eradikasyonunu hedefler [19]. H.P. ile ilişkili gastroduodenal yakınması olan hastalarda asit sekresyonunun kontrolü ve etkili antibiyotik kombinasyonları ile yüksek oranlarda klinik ve bakteriyolojik

başarı sağlanmıştır. Asit inhibisyonu ile birlikte bakteri eradikasyonunu hedef alan kombine protokoller tedavinin temelini oluşturmaktadır [23-25].



Şekil 2.1. H.P. enfeksiyonunun klinik dönemleri ([16]'dan modifiye edilmiştir).

2.3. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar

2.3.1. Antasit ilaçlar

Antasit ilaçlar uzun yıllardır dispepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardır. H_2 reseptör blokörleri ve PPI keşfedilinceye kadar dispepsi tedavisinin temelini oluşturmaktaydı. Antasitler bazik yapıda olup kimyasal antagonizma mekanizmasıyla mide asidini inhibe eder. Yemeklerden sonra mide parietal hücrelerden yaklaşık 45 mEq/saat hızında asit sekresyonu olmakta ve 156 mEq antiasit yemekten 1 saat sonra uygulandığında 2 saate kadar mide asidini nötrleştirmektedir [26]. Sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit antasit ilaçlardan bazılarıdır [1].

2.3.2. Mukoza koruyucu ilaçlar

Gastroduodenal mukoza asit, pepsin ve diğer etkenlere karşı koruyucu mekanizmalara sahiptir. Mukus ve epitelyal hücreler arası sıkı bağlar asit ve pepsinin dokuya nüfus etmesini engeller. Epitelyal bikarbonat salgısı mukus tabakası içinde pH 7'den gastrik lümendeki pH 1-2'ye kadar olan pH eğimi oluşturur. Mukozal kan akımı yüzeydeki hücrelere bikarbonat ve diğer besinleri taşır. Epitel hasarı oluştuğunda çevre bez hücreleri hasarlı bölgeye göç ederek intakt bir tabaka oluşturur. Mukozal prostaglandinler mukus ve bikarbonat salgısını uyarır. Mukoza koruyucu ilaçlar bu savunma mekanizmasını potansiyelize ederek asit ilişkili hastalıklardan korur ve tedavi eder. Bu ilaçların başlıcaları sükralfat, protaglandin analogları ve bizmut bileşikleridir [1, 9].

2.3.3. Histamin tip 2 (H₂) reseptör blokörleri:

1970'lerde kullanılmaya başlayan ve 1990 yıllarına kadar en çok reçete edilen ilaç olan H₂ reseptör blokörleri peptik ülserde antibiyotik tedavisinin başlaması ve PPI'lerin tanınmasıyla kullanımı hızlı bir şekilde azalmıştır. Ranitidin, famotidin ve nizatidin halen kullanılmakta olan H₂ reseptör blokörleridir.

H₂ reseptör blokörleri parietal hücrelerde bulunan H₂ reseptörlerin kompetitif inhibitörüdür. Bazal asit salgısını ve yemekle uyarılmış asit salgısını doza bağlı bir şekilde azaltırlar. Asitle ilişkili hastalıklarda bu ilaçlar ya da PPI'ler tercih edilmektedir [26].

2.3.4. Proton pompa inhibitörleri:

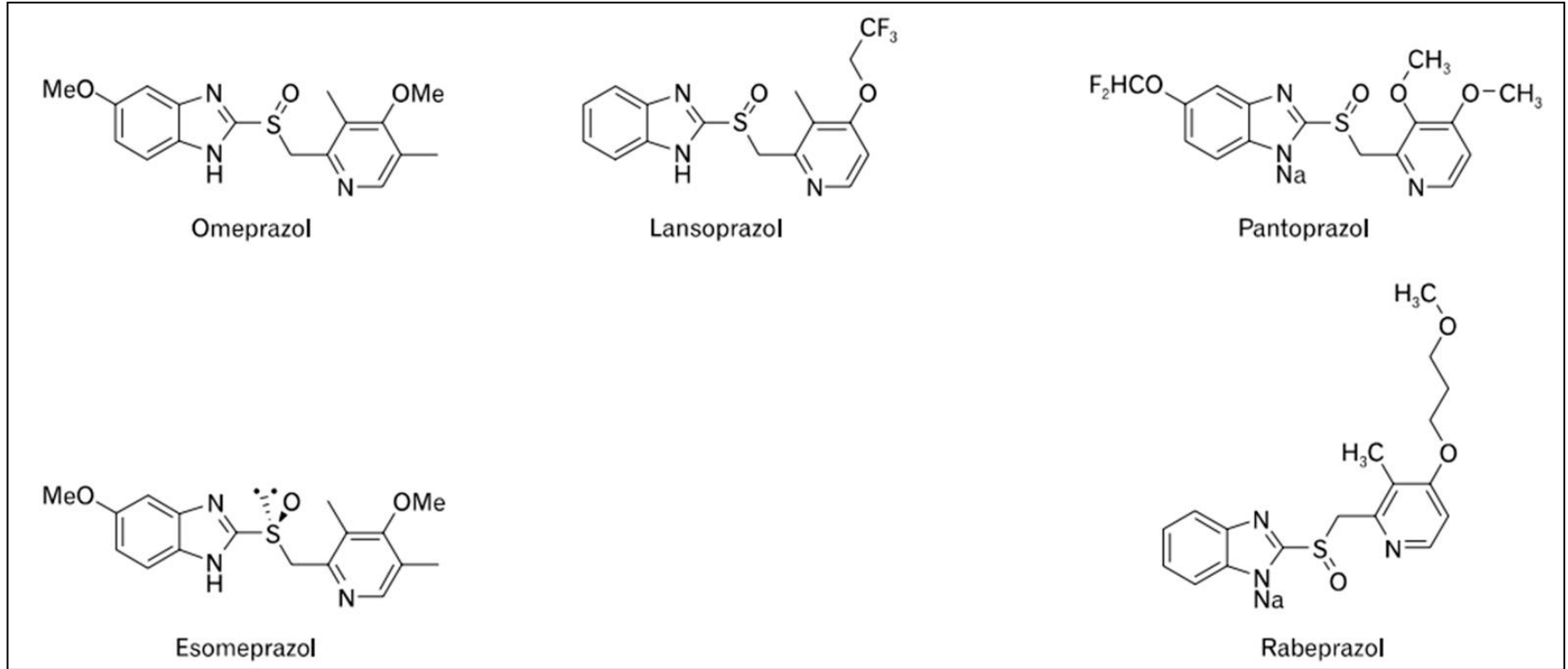
PPI'lerle ilgili çalışmaların başlangıcı 1980'lere dayanmaktadır. Klinikte omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol kullanılan PPI'lerdir. Midede parietal hücrelerde bulunan H⁺K⁺ ATPaz enzimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak etki gösteren benzimidazol türevi ilaç grubudur. Yapı ve etki olarak benzer özellik gösteren bu ilaçlar pompa inhibisyonundan sonra mide asit sekresyonunu inhibe ederler [27].

PPI'ler yapı olarak H₂ reseptör blokörleriyle benzerlik gösterirler. Metilsülfinil grubu ile birbirine bağlanmış pirimidin ve benzimidazol

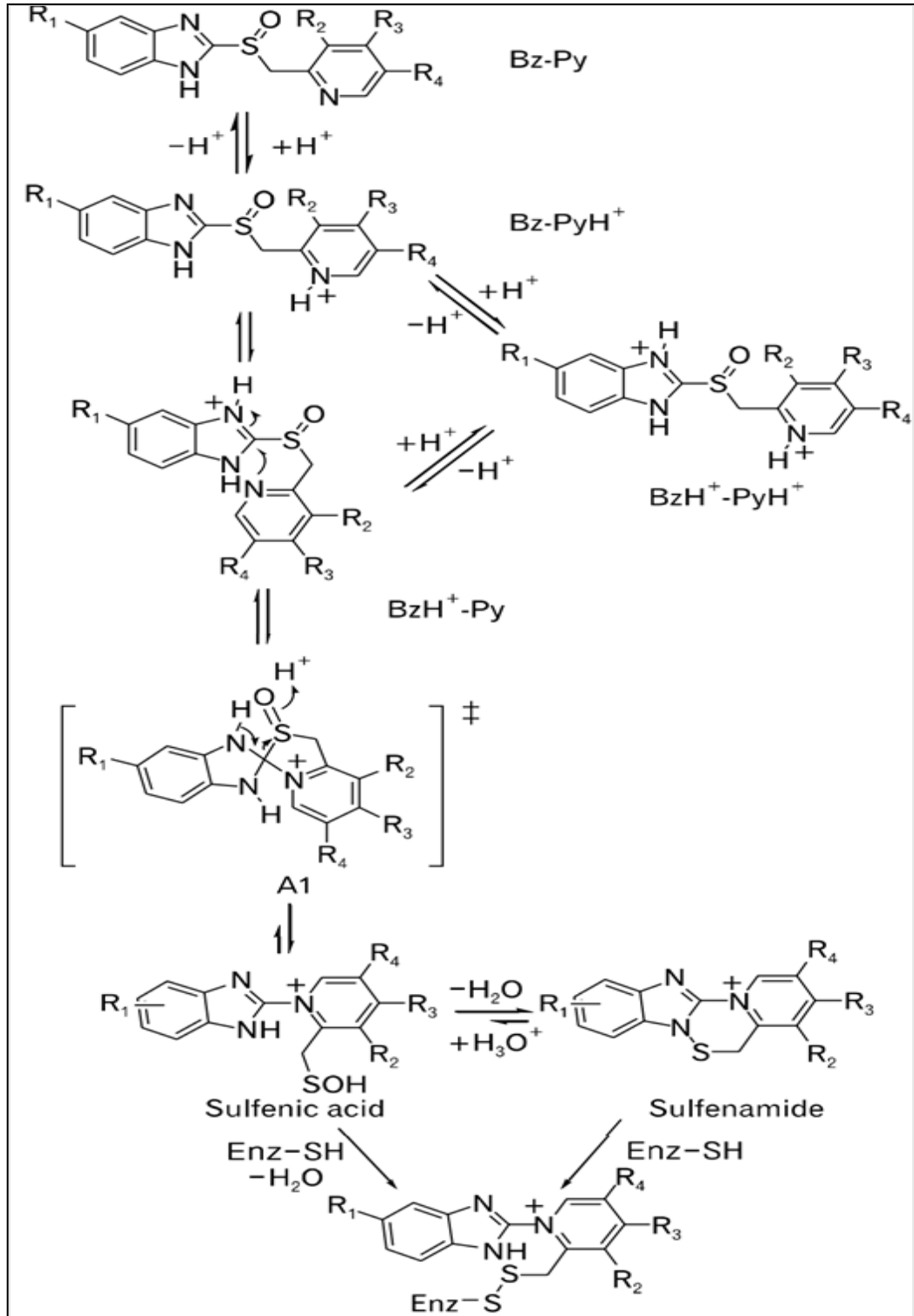
halkalarından oluşan ana iskelete sahip olan PPI'ler, değişik yan grupların bağlanmasıyla birbirinden ayrılırlar [28]. Omeprazol *R*- ve *S*- izomerlerin rasemik karışımıdır. Esomeprazol omeprazolün *S*- izomeridir (Şekil 2.2). Tüm PPI'lerin oral formu vardır. Sadece pantoprazol ve esomeprazolün intravenöz formülasyonu bulunmaktadır. Proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir [29, 30].

Tüm PPI'ler inaktif ön ilaçlardır. Asit ortamda yapısı değiştii için oral formları aside dayanıklıdır, mideyi geçtikten sonra alkali ortamda çözünür ve emilerek kana geçer. PPI'ler lipofilik ve zayıf bazik ilaçlardır. Lipid membrandan difüzyonla geçer ve parietal hücre kanalikülü gibi asidik ortamlarda Henderson-Hasselbalch denklemine (iyon tuzağına) uygun olarak 1000 kata kadar konsantre olurlar. Asidik ortamda aktif formu olan reaktif tiyofilik sulfenamid katyona dönüşürler. Bu form kovalent disülfid bağlarla H^+K^+ ATPaz enzimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanır (Şekil 2.3 ve 2.4) [19].

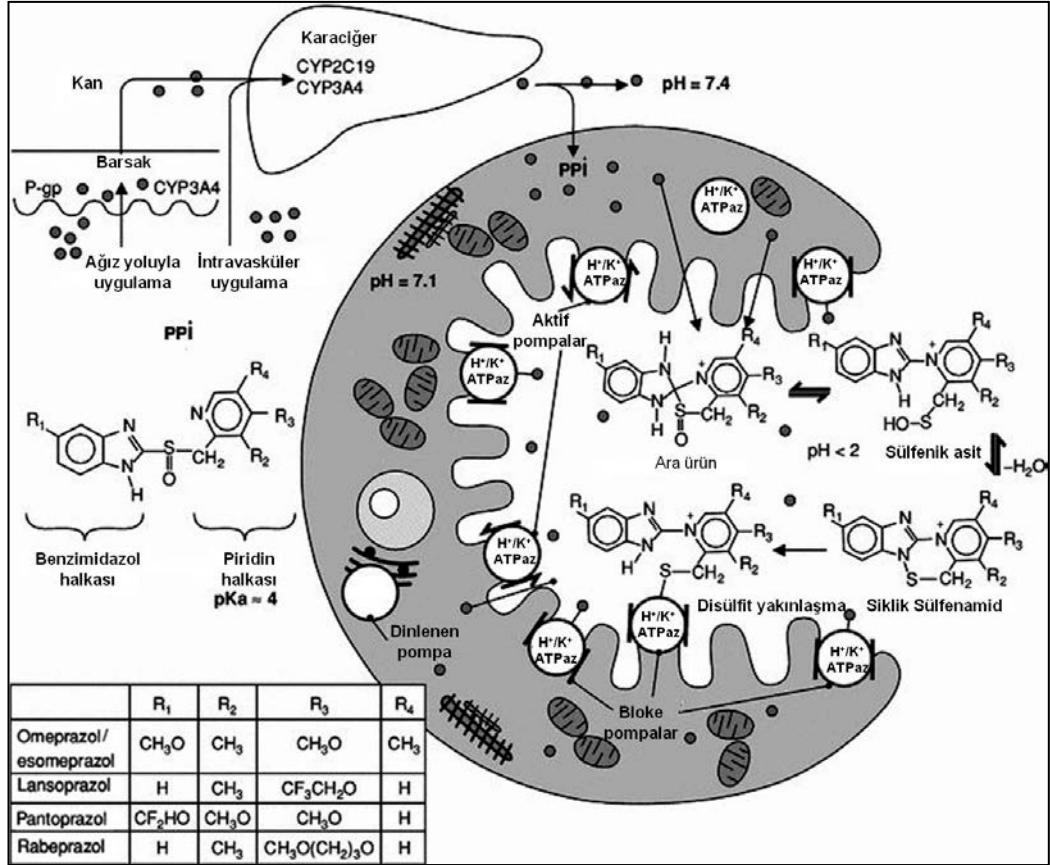
PPI'lerin biyoyararlanımı yemekle % 50'ye kadar düşer bu yüzden yemekten 1 saat önce alınması tavsiye edilir. Yarılanma ömrü 1,5 saat civarında olmasına rağmen asit inhibisyonu geri dönüşümsüz proton pompa inhibisyonu nedeniyle 24 saate kadar sürer. H^+K^+ ATPaz enzimlerinin yarı ömrü tahmini 54 saat civarındadır ve günlük % 20 oranında yeni enzim sentezlenmektedir.



Şekil 2.2. Klinikte çok reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapıları ([27]'den modifiye edilmiştir, Me:H3C)



Şekil 2.3. Bir proton pompa inhibitörü ilacın parietal hücrede aktif molekül formuna geçmesi ([27]'den modifiye edilmiştir, Enz: proton pompası, Bz-Py: pirimidin ve benzimidazol halkaları, R1, R2, R3, R4: hidrojen, metoksi, metil ve alkoksi grublarını ifade etmektedir).



Şekil 2.4. Proton pompa inhibitörü ilacın barsaktan emilmesinden aktif hale dönüşüncüye kadar geçen süreci ([29]'dan modifiye edilmiştir).

PPİ'ler oral alındıktan sonra H^+K^+ ATPaz enzimlerinin yaklaşık % 70'ini inhibe ederler. Çünkü PPİ'lerin yarı ömrü olan 1,5 saat boyunca tüm enzimler aktif değildir. Tek doz PPİ uygulaması maksimum asit çıkışının % 66'sını inhibe eder. Doz artırımı bu oranı değiştirmemekle beraber doz aralığının kısaltılması yani 2X1 uygulama sonrası bu oran % 80'e yükseltir. Asit salgılanmasının tamamen inhibe edilmesi için 2-3 günlük tedavi gerekir. Tedavi kesildikten 3-4 gün sonra asit salgılanması normal seviyeye ulaşır [31].

2.3.4.1. PPİ'lerin kullanım alanları

PPİ'ler asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Gastroözefageal reflü tedavisinde en etkili ilaçlardır. Eroziv, eroziv olmayan veya özefageal komplikasyon gelişmiş reflü hastalarında günlük tek

doz PPI tedavisi yeterli olmaktadır. Olguların % 15'lik kısmında günlük dozun ikiye çıkarılması gerekmektedir.

Peptik ülser hastalarında H₂ reseptör blokörlerine kıyasla PPI'ler daha etkili ve hızlı bir şekilde semptomların hafiflemesine yardımcı olur. Duodenal ülserlerin % 90'dan fazlasını 4 haftalık PPI tedavisi sonrası iyileşir ve gastrik ülserlerde 6-8 haftalık tedavi gerekir.

H.P. ilişkili ülserlerde ülserin iyileştirilmesi ve mikroorganizmanın eradike edilmesi olmak üzere 2 ayrı tedavi hedefi vardır. Bunun için en çok tercih edilen tedavi kombinasyonu bir PPI ile birlikte iki haftalık çift antibiyotik tedavidir. PPI'ler eradikasyonda farklı mekanizmalarla H.P. eradikasyonuna yardımcı olurlar; az da olsa direkt antimikrobiyal etki gösterirler ve pH'ı yükselterek H.P.'ye karşı gerekli minimal antibiyotik inhibitör konsantrasyonunu düşürmektedir.

PPI'ler ülser olmayan dispepsi tedavisinde, stresle tetiklenen mukozal kanamaların tedavisinde ve gastrinoma veya diğer hipersekretuar durumlarda da kullanılır.

2.3.4.2. PPI'lerin farmakokinetiği

PPI'ler güvenli ilaçlardır. Diare, abdominal ağrı, baş ağrısı gibi şikayetler hastaların % 1-5'inde bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde terotojenik etkisi olmadığı gösterilmiştir.

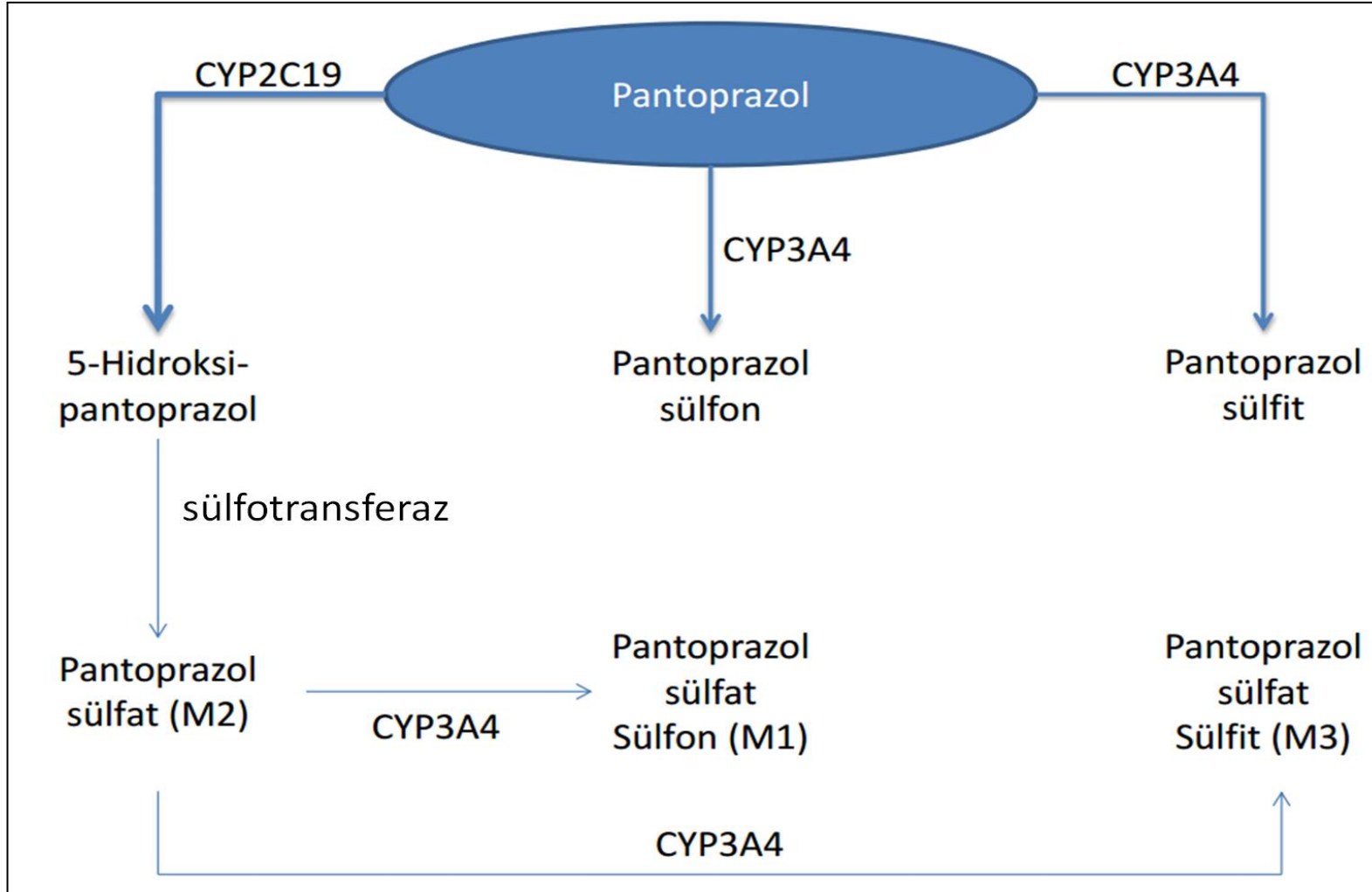
PPI'lerin yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 saatir. Pantoprazolün en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (T_{maks}) 2,5-4 saat, rabeprazolün 2-5 saat ve diğer PPI'lerinki ise yaklaşık 1,5 saattir. PPI'lerin oral biyotarılanımı yüksektir, pantoprazol % 77, lansoprazol % 80-90, esomeprazol % 89 oranında biyoyarılanıma sahiptir. Asit inhibisyonunun eğri altında kalan alan (EAA) ile korele olduğu gösterilmiştir.

PPI'lerin eliminasyonunun tamamına yakını karaciğer sitokrom enzimleri tarafında gerçekleşir. Çok az bir kısmı değişmeden böbrekle atılır. Metabolizmasından sorumlu olan enzimler CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleridir (Şekil 2.5) [29]. 5-hidroksi metabolitin oluşumundan ağırlıklı olarak CYP2C19 enzimi sorumluyken, sülfoksidasyondan sorumlu enzim ise

CYP3A4'tür. Bunların dışında rabeprazolün metabolizması non-enzimatik yolla olmaktadır.

İlaç etkileşimleri açısından PPI'ler değerlendirildiğinde bu ilaçların CYP2C19 enzim inhibisyonu yaptığı ve özellikle ön ilaç olan klopidogrel in etkisini değiştirdiği gösterilmiştir [32]. Pantoprazolle yapılan bir çalışmada klopidogrel in etkisini değiştirmedeği gösterilmiştir [33].

PPI'lerin metabolizmasından sorumlu olan *CYP2C19* enziminin polimorfizmiyle ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle *CYP2C*17* alelinin sorumlu olduğu çok hızlı metabolizörlerin tedavi ve asit inhibisyonunu etkilediği gösterilmiştir [34, 35]. Aynı şekilde PPI'lerinde substratı olduğu ilaç transportörü *MDR1*'in polimorfizmleriyle de yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur [36]. Bununla birlikte CYP3A4 enzimi ve PPI'ler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.



Şekil 2.5. Pantoprazolün metabolizmasında rol alan sitokrom P 450 enzimleri ve metabolitleri ([29]'dan modifiye edilmiştir.)

2.4. Sitokrom P450 enzim ailesi

Sitokrom P450 (CYP) süperailisi tedavide kullanılan ilaçların % 90'ından fazlasının Faz I metabolizmasından sorumlu olan enzimleri içerir. İlk defa 1958 yılında Garfinkel tarafından domuz karaciğerinden ve Klingenberg tarafından sıçan karaciğerinden izole edilmiştir. Mikrozomlarda bulunan pigmentler karbon monoksit bağlayarak 450 nm'de pik verdiği için P450 olarak tanımlanmıştır. CYP enzimler hakkında ilk yayın 1962 yılında yapılmıştır. 1958 yılında karbon monoksit bağlayan hemoprotein yapısında bir mikrozomal pigment rapor edilmiştir. 1963 yılında ise adrenal korteks mikrozomlarında monooksijenaz aktivitesi gösterilmiştir. CYP enzimlerinin fizyolojik fonksiyonları hakkındaki ilk çalışmalar steroid hormonların biyosentezi ve ilaçların karaciğerde oksitlenmesi hakkında olmuştur. Sitokrom P450 enzimleri ilk defa hayvanlarda izole edilmesine rağmen bitkiler ve mantarlar gibi diğer ökaryotik canlılarda da bulunurlar [37].

CYP enzimleri ilaçların eliminasyonunda rol alır. Bu enzimlerden CYP1, CYP2 ve CYP3 enzim aileleri ilaç metabolizmasından sorumlu asıl enzimlerdir. Reçete edilen ilaçların % 75'i CYP3A ve CYP2C enzimleri tarafından metabolize edilir. Karaciğerde eksprese edilen sitokrom enzimlerinin yaklaşık % 50'sini bu enzimler oluşturur [38].

2.4.1 CYP2C19 enzimi ve genetik polimorfizmleri

CYP2C19 enzimi 10'nuncu kromozomda (10q24.1-24.3) bulunan *CYP2C19* geni tarafında kodlanır [39]. Bu gende bulunan 9 ekzon 490 aminoasitlik enzimin kodlanmasında sorumludur. CYP2C19 antiülser, antikanser, antidepresan, antihipertansif ve antitrombotik gibi çeşitli ilaç gruplarının bulunduğu birçok ilacın oksidatif biyotransformasyonundan sorumludur. CYP2C19'un substratı olan ilaçlar Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. CYP2C19 substratı olan ilaçlar (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> adresindeki tablo modifiye edilerek oluşturulmuştur) .

CYP2C19 substratları		
PPI	Diğerleri	
Lansoprazol	Klomipramin	Amitriptilin
Omeprazol	Siklofosfamid	Karisoprodol
Pantoprazol	Heksobarbital	Sitalopram
Rabeprazol	İmipramin	Kloramfenikol
	İndometasin	Progesteron
Antiepileptikler	<i>R</i> -mefobarbital	Proguanil
Diazepam	Moklobemid	Propranolol
Fenitoin	Nelfinavir	Teniposid
S-mefenitoin	Nilutamid	Varfarin
Fenobarbiton	Primidon	

CYP2C19 geninde şu ana kadar 38 farklı alel tanımlanmış olup frekansı beyaz ırkta en fazla olan ve en fazla çalışılan *2, *3 ve *17 alelleridir (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>, erişim tarihi Ocak 2014).

Tablo 2.2. *CYP2C19* geninde tanımlanmış olan aleller (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm> adresindeki tablo modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim Aktivitesi		Ref.
	cDNA	Gen		<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
<i>CYP2C19*1A</i>	Yok	Yok	Yok	Normal	Normal	[40]
<i>CYP2C19*1B</i>	99C>T; 991A>G	99C>T; 80161A>G	I331V	Normal		[41]
<i>CYP2C19*1C</i>	991A>G	80161A>G	I331V	Normal		[42]
<i>CYP2C19*2A</i>	99C>T; 681G>A; 990C>T; 991A>G	99C>T; 19154G>A; 80160C>T; 80161A>G	'Splicing'hatası; I331V	Yok		[43]
<i>CYP2C19*2B</i>	99C>T; 276G>C; 681G>A; 990C>T; 991A>G	99C>T; 12460G>C; 19154G>A; 80160C>T; 80161A>G	E92D; 'Splicing'hatası; I331V	Yok		[44]
<i>CYP2C19*2C</i> (<i>CYP2C19*21</i>)	99C>T; 481G>C; 681G>A; 990C>T; 991A>G	-98T>C; 99C>T; 12122G>A; 12662A>G; 12834G>C; 19154G>A; 19520A>G; 57740C>G; 79936T>A; 80160C>T; 80161A>G	A161P, 'Splicing'hatası, I331V			[45]
<i>CYP2C19*2D</i>	99C>T; 681G>A; 990C>T; 991A>G; 1213G>A	-98T>C; 99C>T; 12662A>G; 19154G>A; 57740C>G; 80160C>T; 80161A>G; 87275G>A	'Splicing'hatası, E405K			[46]

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim Aktivitesi		Ref.
	cDNA	Gen		<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
CYP2C19*3A	636G>A; 1251A>C	91A>G; 17948G>A; 80161A>G; 87313A>C	W212X; I331V	Yok		[47]
CYP2C19*3B (CYP2C19*20)	636G>A; 1078G>A; 1251A>C	991A>G; -889T>G; 12013T>G; 12122G>A; 12306G>A; 13166T>C; 17948G>A;18911A>G; 80161A>G;80248G>A; 87313A>C	W212X; D360N; I331V	Yok		[45]
CYP2C19*4A	1A>G; 991A>G	99C>T; 1A>G; 99C>T; 80161A>G	GTG <u>başlangıç</u> kodonu; I331V	Yok		[48]
CYP2C19*4B	1A>G; 991A>G	99C>T; -3402C>T; -806C>T; 1A>G; 99C>T; 80161A>G	GTG initiation codon; I331V	Yok		[49]
CYP2C19*5A	1297C>T	90033C>T	R433W	Yok	Yok	[50]
CYP2C19*5B	99C>T; 1297C>T	991A>G; 99C>T; 80161A>G; 90033C>T	I331V; R433W	Yok		[51]
CYP2C19*6	99C>T; 991A>G	395G>A; 99C>T; 12748G>A; 80161A>G	R132Q; I331V	Yok	Yok	[44]
CYP2C19*7		19294T>A	'Splicing' hatası	Yok		[52]
CYP2C19*8	358T>C	12711T>C	W120R	Yok	Azalmış	[52]
CYP2C19*9	99C>T; 991A>G	431G>A; 99C>T; 12784G>A; 80161A>G	R144H; I331V		Azalmış	[42]
CYP2C19*10	99C>T; 991A>G	680C>T; 99C>T;19153C>T; 80161A>G	P227L; I331V		Azalmış	[42]
CYP2C19*11	99C>T; 991A>G	449G>A; 99C>T; 12802G>A; 80161A>G	R150H; I331V			[42]
CYP2C19*12	99C>T; 1473A>C	991A>G; 99C>T; 80161A>G; 90209A>C	I331V; X491C; 26 ek aa		Kararsız	[42]
CYP2C19*13	991A>G; 1228C>T	80161A>G; 87290C>T	I331V; R410C			[42]

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim Aktivitesi		Ref.
	cDNA	Gen		<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
CYP2C19*14	374G>A	3552G>A	R125H		Azalmış	[53]
CYP2C19*15	55A>C; 991A>G	55A>C; 80161A>G	I19L; I331V			[42]
CYP2C19*16	1324C>T	90060C>T	R442C			[54]
CYP2C19*17	99C>T; 991A>G	-3402C>T; -806C>T; 99C>T; 80161A>G	I331V	Artmış	Artmış Transkripsiyon	[35]
CYP2C19*18	99C>T; 991A>G	986G>A; 99C>T; 80156G>A; 80161A>G; 87106T>C	R329H; I331V			[45]
CYP2C19*19	99C>T; 991A>G	151A>G; 99C>T; 80161A>G; 87106T>C	151A>G; S51G; I331V			[45]
CYP2C19*20						
CYP2C19*21						
CYP2C19*22	557G>C; 991A>G	17869G>C; 80161A>G	R186P; I331V			[55]
CYP2C19*23	99C>T; 271G>C; 991A>G	99C>T; 12455G>C; 80161A>G	G91R; I331V			[56]
CYP2C19*24	99C>T; 991A>G; 1004G>A; 1197A>G	99C>T; 80161A>G; 80174G>A; 87259A>G	I331V; R335Q			[56]
CYP2C19*25	99C>T; 991A>G; 1344C>G	99C>T; 80161A>G; 90080C>G	I331V; F448L			[56]
CYP2C19*26	99C>T; 766G>A; 991A>G	99C>T; 19239G>A; 80161A>G	D256N; I331V			[46]
CYP2C19*27	991A>G	-1041G>A; 80161A>G	I331V		Azalmış Ekspresyon	[57]
CYP2C19*28	55A>C; 991A>G; 1120G>A	-2030C>T; -2020C>A; - 1439T>C; 55A>C; 80161A>G; 80290G>A	I19L; I331V; V374I			[57]
CYP2C19*29-33	To be released.					
CYP2C19*34	<u>-13G>A; 7C>T;</u> <u>10T>C</u>	<u>-13G>A; 7C>T; 10T>C</u>		<u>P3S; F4L</u>		[58]

*CYP2C19*2* (rs4244285) ve *CYP2C19*3* (rs4986893) alelleri defektif genotiplerin çoğunluğunu oluşturur. *CYP2C19*2* alelinde ekzon 5'te 681 A>G baz değişikliği sonucu "splicing" defekti oluşur. *CYP2C19*3* alelinde ekzon 4'te 636 G>A baz değişikliği sonucu prematür stop kodon oluşur. *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* alelleri etkisiz enzim senteziyle sonuçlanır ve bu aleller yavaş metabolizörlerin (YM) % 99'unu oluşturur. YM'nin beyaz ırktaki sıklığı % 3-5 iken, Asyalı'larda % 12-23'tür [39, 59].

Çok hızlı metabolizörlerden sorumlu olan *CYP2C19*17* (rs12248560) aleli 2005 yılında tanımlanmıştır [60]. Bu alelden 2 ayrı nokta mutasyonu; 5'flanking bölgesindeki -806 C>T ve -3402 C>T baz değişiklikleri sorumludur. Bağlı olma eşitsizliği "linkage disequilibrium" gösteren bu polimorfizmler sonucu transkripsiyonda artış olur ve daha fazla enzim sentezlenir [39, 59].

*CYP2C19*2*, *3 ve *17 alellerinin dışında tanımlanmış olan diğer değişiklikler Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

CYP2C19 alelleriyle ilaç tedavisi veya ilaç advers etkileri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma literatürde bulunmaktadır.

Bir ön ilaç olan klopidogrel'in tedavi yanıtıyla ilgili yapılmış bir çalışmada kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda ilaca karşı yanıtıza *CYP2C19*2* ve *3 alellerini taşıyan yavaş metabolizörlerde daha sık karşılaşıldığı gösterilmiştir [61]. Benzer bir çalışmada *CYP2C19*2* alelini taşıyan hastalarda kalp krizi sonrası antitrombotik tedavi verilmesine rağmen kardiyovasküler bozuklukların daha fazla geliştiği belirtilmiştir [62]. *CYP2C19*2* ve *3 alellerini taşıyanlarda pantoprazol yarılanma ömrünün anlamlı olarak arttığı başka bir çalışmada ifade edilmiştir [63].

Wang ve diğ.'lerinin Asya toplumunda yaptıkları çalışmada *CYP2C19*2* ve *3 alellerini taşıyan hastalarda özefagus, gastrik ve hepatik kanserlerinin görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ve *CYP2C19* YM genotiplerinin, büyük olasılıkla kanser yatkınlığına katkıda bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır [64].

Asya toplumunda yapılan diğer bir çalışmada, PPI ve amoksisilin tedavisi alan hastalarda YM'deki H.P. eradikasyon oranının çok hızlı

metabolizör (ÇHM) ve hızlı metabolizör (HM) gruplarına kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir [65].

ÇHM'den sorumlu olan *CYP2C19*17* alelini taşıyanlar hastalarda PPI ve antidepresan tedavi yanıtının azaldığı rapor edilmiştir [35]. *CYP2C19*17* aleli taşıyan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının diğer kadınlarla karşılaştırıldığında daha az olduğu ve hormon replasman tedavisi almış olan kadınlarda da benzer şekilde daha az oranda meme kanseri geliştiği gözlenmiştir. *CYP2C19*17* aleli östrojen metabolizmasında artışa sebep olarak meme kanserinde koruyucu rol oynamaktadır [66]. Ayrıca peptik ülser hastalarında yapılan bir çalışmada *CYP2C19*17* aleli taşıyan bireylerin bu hastalığa yakalanma risklerinin diğer bireylere kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir [67].

2.4.2. CYP3A4 enzimi ve genetik polimorfizmleri

İnsan karaciğerinde en çok eksprese edilen sitokrom enzimi CYP3A'dır ve bütün CYP enzimlerinin % 30'unu oluşturur. İnsan CYP3A gen ailesinin tespit edilmiş dört üyesi CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 ve CYP3A43 enzimleri 7. kromozomda bulunan 7q22.1 gen bölgesinden eksprese edilir [67, 68]. CYP3A4-5-7 enzimlerinin substratı olan ilaçlar Tablo 2.3'te gösterilmektedir.

Bu ailedeki enzimlerden en önemlisi olan CYP3A4 insanda birçok dokuda bulunmakla birlikte en fazla erişkin karaciğeri ve barsağında eksprese edilmektedir. CYP3A4 enzimi 503 aminoasitlik bir proteindir. Reçete edilen ilaçların yaklaşık % 50'sinin metabolizmasından sorumludur [38].

Karaciğerde *CYP3A4* geninin ekspresyonu ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkenlik (10 kattan 100 kata kadar) göstermektedir [38, 69, 70]. Bu değişkenlik nedeniyle hastalar arasında tedavide ve advers etkilerde farklılıklar oluşmaktadır. Bugüne kadar *CYP3A4* geninde şu ana kadar 44 farklı alel tanımlanmış olup (Tablo 2.4), bu alellerden beyaz ırkta sıklığı bilinen ve klinik önemi kanıtlanmış olanlar *CYP3A4 *1B*, **1G*, **22*'dir (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm>, erişim tarihi Ocak 2014).

Tablo 2.3. CYP3A substratı olan ilaçlar (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> adresindeki tablo modifiye edilerek hazırlanmıştır).

CYP3A4-5-7 substratları		
Makrolidler	Prokinetikler	Proton pompa inhibitörleri
Klaritromisin	Sisaprid	Pantoprazol
Eritromisin		Lansoprazol
	İmmünosupresifler	
Antiaritmikler	Siklosporin	Steroidler
	Takrolimus	Östradiol
Benzodiazepinler		Hidrokortizon
Alprazolam	Kalsiyum Kanal Blokörleri	Progesteron
Diazepam	Amlodipin	Testesteron
Midazolam	Diltiazem	
Triazolam	Verapamil	
		Diğerleri:
Klorfeniramin	Antihistaminikler	Alfentanil
Terfenadin	Astemizol	Buspiron
İndinavir	Klorfeniramin	Kodein
		Dapson
Nelfinavir	HMG CoA Redüktaz İn.	Metadon
Ritonavir	Atorvastatin	Propranolol
Sakuinavir	Serivastatin	Tamoksifen

Tablo 2.4. CYP3A4 geninde tanımlanmış olan aleller (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm> adresindeki tablo modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim aktivitesindeki değişiklik		Ref.
	cDNA	Gen		In vivo	In vitro	
CYP3A4*1A	yok	yok		Normal	Normal	[60]
CYP3A4*1B		-392A>G				[71]
						[70]
CYP3A4*1C		-444T>G				[72]
CYP3A4*1D		-62C>A				[72]
CYP3A4*1E		-369T>A				[73]
CYP3A4*1F		-747C>G				[73]
CYP3A4*1G		20230G>A				[74]
CYP3A4*1H		20230G>A; 26206C>A				[74]
CYP3A4*1J		6077A>G				[74]
CYP3A4*1K		-655A>G				[74]
CYP3A4*1L		-630A>G				[74]
CYP3A4*1M		-156C>A				[74]
CYP3A4*1N		14200T>G				[74]
CYP3A4*1P		15727G>A				[74]
CYP3A4*1Q		15809T>C				[74]
CYP3A4*1R		16775A>G				[74]
CYP3A4*1S		17815_17816delAT				[74]
CYP3A4*1T		26013T>C				[74]
CYP3A4*2	664T>C	15713T>C	S222P			[75]

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim aktivitesindeki değişiklik		Ref.
	cDNA	Gen		In vivo	In vitro	
<i>CYP3A4*3</i>	1334T>C	23171T>C	M445T			[75]
<i>CYP3A4*4</i>	352A>G	13871A>G	I118V			[76]
<i>CYP3A4*5</i>	653C>G	15702C>G	P218R			[76]
<i>CYP3A4*6</i>	830_831insA	17661_17662insA	277 Çerçeve kayması			[76]
<i>CYP3A4*7</i>	167G>A	6004G>A	G56D			[77]
<i>CYP3A4*8</i>	389G>A	13908G>A	R130Q		azalma	[77]
<i>CYP3A4*9</i>	508G>A	14292G>A	V170I			[77]
<i>CYP3A4*10</i>	520G>C	14304G>C	D174H			[77]
<i>CYP3A4*11</i>	1088C>T	21867C>T	T363M		azalma	[77] [77]
<i>CYP3A4*12</i>	1117C>T	21896C>T	L373F		azalma	[77]
<i>CYP3A4*13</i>	1247C>T	22026C>T	P416L		azalma	[77]
<i>CYP3A4*14</i>	44T>C	44 T>C	L15P			[78]
<i>CYP3A4*15A</i>	485G>A	14269G>A	R162Q			[78]
<i>CYP3A4*15B</i>	485G>A	-845_- 844insATGGAGTGA; -392A>G; 14269G>A	R162Q			[73]
<i>CYP3A4*16A</i>	554C>G	15603C>G	T185S		azalma	[78] [76]
<i>CYP3A4*16B</i>	554C>G	15603C>G; 20230G>A	T185S		azalma	[74] [79]
<i>CYP3A4*17</i>	566T>C	15615T>C	F189S		azalma	[80]
<i>CYP3A4*18A</i>	878T>C	20070T>C	L293P	azalma	artma	[80] [79]

Alel	Nükleotid değişikliği		Etki	Enzim aktivitesindeki değişiklik		Ref.
	cDNA	Gen		In vivo	In vitro	
<i>CYP3A4*18B</i>	878T>C	20070T>C; 20230G>A	L293P			[74]
<i>CYP3A4*19</i>	1399C>T	23237C>T; 20230G>A	P467S			[80]
<i>CYP3A4*20</i>	1461_1462insA	25889_25890insA	488 Çerçeve kayması		aktivite yok	[81]
<i>CYP3A4*21</i>	956A>G	20148A>G	Y319C			[82]
<i>CYP3A4*22</i>		15389C>T		azalma		[4] [83]
<i>CYP3A4*23</i>	484C>T	-392A>G; 14268C>T; 15753T>G; 20230G>A; 25721A>G	R162W			[84]
<i>CYP3A4*24</i>	600A>T	-392A>G; 15649A>T; 15753T>G; 20230G>A; 25721A>G	Q200H			[84]

CYP3A4 geninde tanımlanmış olan bu polimorfizmlerden bazıları klinik öneme sahiptir ve yapılan çalışmalarda gen düzeyindeki değişikliklerin gen ekspresyonu, enzim sentezi ve metabolizmaya olan etkisi araştırılmıştır.

*CYP3A4*1B* (rs2740574) alelinde promotör bölgesinin -290 pozisyonunda A>G baz değişikliği bulunmaktadır [85, 86]. *CYP3A4*1B* alelinin beyaz ırktaki sıklığı % 5,4 olarak bulunmuştur [4]. *CYP3A4*1B* alelinin ilaç ve diğer xenobiyotiklerin metabolizmasında değişikliği neden olduğu ve bazı hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. *CYP3A4*1B* alelinin sigaraya bağlı küçük hücreli akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir [87]. Benzer bir şekilde *CYP3A4*1B* aleli ile prostat kanseri ve yüksek klinik grade arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bunların dışında meme kanseri, lösemi, mide kanseri, kolorektal kanser de dahil olmak üzere diğer kanser türleriyle de ilişkili olduğu saptanmıştır [87-90].

*CYP3A4*1B* aleline sahip bireylerde nifedipin oksidasyonu ve karaciğerde enzim ekspresyonunda artış olmaktadır [71, 91-93].

*CYP3A4*1G* (rs2242480) alelinde 20239 pozisyonunda G>A baz değişikliği olmaktadır. Bu değişiklik sonucu enzim aktivitesinde artış gösterilmiştir. Yapılan çalışmada *R*-varfarin klerensinde artış olduğu saptanmıştır. *CYP3A4*1G* alelinin beyaz ırktaki sıklığı % 8,9 olarak bulunmuştur [94].

Yapılan bir çalışmada metadon tedavisi alan hastalarda yan etkiler ve yoksunluk sendromu belirtileriyle *CYP3A4*1G* aleli arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [95].

*CYP3A4*22* aleli (rs35599367) ise son yıllarda tanımlanmış olan ve klinik önemi araştırılan diğer bir *CYP3A4* varyantıdır. Bu alelde intron 6'da (rs35599367) C>T baz değişikliği olmaktadır. Bu alelin beyaz ırktaki sıklığı % 5-7 olarak bulunmuştur [4, 96, 97].

Wang ve diğ. yaptıkları bir çalışmada *CYP3A4*22* alelinin *CYP3A4* enzim ekspresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını ve *CYP3A4* ile metabolize olan ilaçlara yanıtın bir belirteci olabileceğini ifade etmişlerdir [4].

*CYP3A4*22* alelinin takrolimus metabolizmasını azalttığı belirtilmiştir ve bu nedenle organ nakli sonrası erken dönemde, supratrapötik takrolimus advers etki riskini artırdığı gösterilmiştir. *CYP3A4*22* alelinin pediatrik kalp nakli hastalarında takrolimus tedavisinin bireyselleştirilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir [98, 99].

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus ile yapılan bir çalışmada *CYP3A4*22* aleli ile nefrotoksisite gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. *CYP3A4*22* genotiplenmesi yapılarak kalsinörin inhibitörlerinin başlangıç dozunun belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir [83]. Benzer bir çalışmada siklosporin A ile tedavi edilen hastalarda kreatinin klerensinin *CYP3A4*22* alelini taşıyanlarda düştüğü ve *CYP3A4*22* alelinin gecikmiş greft fonksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmiştir [96].

2.4.3. CYP3A5 enzimi ve genetik polimorfizmleri

CYP3A ailesinin diğer önemli bir üyesi olan CYP3A5 enzimi 502 aminoasitlik bir proteindir. CYP3A5 enzimi çoğu insan karaciğer hücresinde tespit edilmekle beraber bazı insanlarda enzim ekspresyonunun olmadığı görülmüştür [5, 100-103]. Bu varyasyonun temelinde *CYP3A5*3* ve **6* alelleri sorumlu tutulmuştur [5, 72]. CYP3A5 enzimi sadece *CYP3A5*1* aleli olanlarda eksprese edilmektedir. Diğer *CYP3A5*3* ve **6* alellerinde ise "splicing defekt" ve protein yapısında bozulma gerçekleşmektedir. *CYP3A5* genindeki diğer varyantlar Tablo 2.5'te verilmiştir. Başka bir çalışmada ise çalışmaya katılanların % 10'unda CYP3A5 enzim ekspresyonunda ve aktivitesinde diğer bireylere kıyasla 7 kat artış tespit edilmiştir. Enzim aktivitesinin yüksek olduğu grup *CYP3A5*1* aleli taşıyanlar düşük aktiviteli bireyler *CYP3A5*3* aleli taşıdığı belirtilmiştir [72, 104].

Tablo 2.5. *CYP3A5* geninde tanımlanmış olan aleller (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a5.htm> adresindeki tablo modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Alel	Nükleotid değişikliği	Etki	Enzim aktivitesi		Ref.
			In vivo	In vitro	
<i>CYP3A5*1A</i>	Yok		Normal	Normal	[100]
<i>CYP3A5*1B</i>	-86G>A				[72]
<i>CYP3A5*1C</i>	-74C>T				[72]
<i>CYP3A5*1D</i>	31611C>T				[104]
<i>CYP3A5*1E</i>	17163G>T				[105]
<i>CYP3A5*2</i>	27289C>A	T398N			[101]
<i>CYP3A5*3A</i>	6986A>G; 31611C>T	Splicing defekt	Azalma	Azalma	[72] [106] [107]
<i>CYP3A5*3B</i>	3705C>T; 3709_3710insG ; 6986A>G; 31611C>T	H30Y; Splicing defekt		Azalma	[104]
<i>CYP3A5*3C</i>	6986A>G	Splicing defekt		Azalma	[104]
<i>CYP3A5*3D</i>	6986A>G; 7249T>G	Splicing defekt; L82R		Azalma	[108]
<i>CYP3A5*3E</i>	6986A>G; 27050A>G; 31611C>T	Splicing defekt		Azalma	[108]
<i>CYP3A5*3F</i>	6986A>G; 31551T>C; 31611C>T	Splicing defekt; I488T		Azalma	[105]
<i>CYP3A5*3G</i>	6986A>G; 12952T>C; 31611C>T	Splicing defekt		Azalma	[105]
<i>CYP3A5*3H</i>	6986A>G; 13108T>C; 31611C>T	Splicing defekt		Azalma	[105]
<i>CYP3A5*3I</i>	6986A>G; 16903A>G; 31611C>T	Splicing defekt		Azalma	[105]

Alel	Nükleotid değişikliği	Etki	Enzim aktivitesi		Ref.
			In vivo	In vitro	
<i>CYP3A5*3J</i>	6986A>G; 29782A>G; 31611C>T	Splicing defekt; I456V		Azalma	[105]
<i>CYP3A5*3K</i>	6986A>G; 29753T>C; 31611C>T	Splicing defekt; F446S		Azalma	[108]
<i>CYP3A5*3L</i>	3775A>G; 6986A>G	Y53C; Splicing defekt		Azalma	
<i>CYP3A5*4</i>	14665A>G	Q200R			[109]
<i>CYP3A5*5</i>	12952T>C	Splicing defekt			[109]
<i>CYP3A5*6</i>	14690G>A	Splicing defekt		Yok ya da azalma	[72]
<i>CYP3A5*7</i>	27131_27132in sT	346 Çerçeve kayması			[104]
<i>CYP3A5*8</i>	3699C>T	R28C		Azalma	[108]
<i>CYP3A5*9</i>	19386G>A	A337T		Azalma	[108]
<i>CYP3A5*3G</i>	6986A>G; 12952T>C; 31611C>T	Splicing defekt		Azalma	[105]
<i>CYP3A5*10</i>	CYP3A5*3K'e bak				
<i>CYP3A5*11</i>	CYP3A5*3L'e bak				

*CYP3A5*3* alelinde (rs776746) 6986 G>A nokta mutasyonu bulunmaktadır. Bu mutasyon sonucu gende “splicing defekt” olmakta ve *CYP3A5*1* alelinin taşımayanlarda enzim ekspresyonu gerçekleşmemektedir. *CYP3A5* enzimi bu enzimi eksprese edenlerde *CYP3A* enzimlerinin % 50’sini oluşturmaktadır ve sonuç olarak *CYP3A5* genindeki mutasyonlar *CYP3A* ilişkili ilaç klerensindeki farklılıklarda çok önemli rol oynayabilir. *CYP3A5*3* alelinin beyaz ırktaki sıklığı % 91 olarak bulunmuş ve diğer alellere kıyasla en fazla bulunan alel olarak tespit edilmiştir [5].

*CYP3A5*3* aleliyle ilgili çalışmalar özellikle takrolimus gibi immunsupresif ilaçların metabolizma ve klerensiyle olan ilişkisini araştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada takrolimus konsantrasyonunun *CYP3A5*3*3* bireylerde diğer bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada takrolimus farmakokinetiğindeki değişkenlikte *CYP3A5*3* aleli önemli rol oynadığı bulunmuştur. Takrolimus başlangıç dozunun ayarlanmasında *CYP3A5*3*, *6 ve *7 haplotiplerinin belirlenmesinin hastalara yararlı olabileceği düşünülmektedir [110-112].

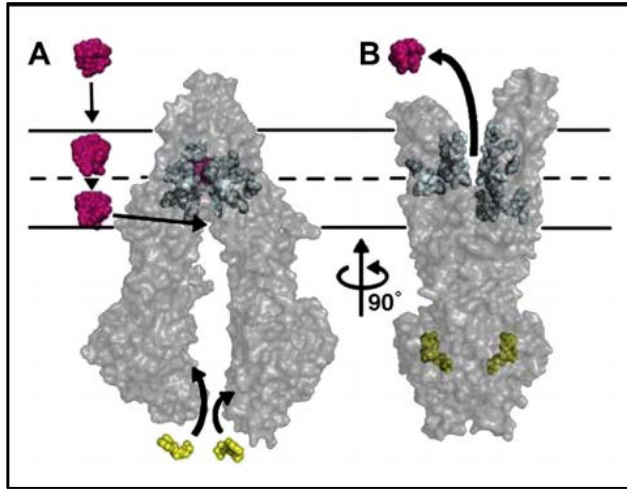
2.5. Çoklu ilaç direnci proteini (MDR1, ABCB1) ve genetik polimorfizmleri

Çoklu ilaç direnci proteini MDR1, diğer adıyla ABCB1 ilk olarak kolşisine dirençli hamster over hücrelerinde bulunmuştur. Bu proteini eksprese eden hücreler birden çok ilaca karşı direnç göstermektedir [113]. Daha sonraları bu transportör proteinin insanda kanser tedavisi direncinde de sorumlu olduğu belirtilmiştir [114].

MDR1, ABC (ATP binding cassette) süperfamilyasının ilk tanımlanan ve yapısı belirlenen bir üyesidir [115]. MDR1 insanlarda 7. kromozomun 7q21.12 bölgesindeki *MDR1* geninden eksprese edilmektedir [116]. MDR1 çoğu dokuda eksprese edilmekle beraber ince barsak, böbrek tübülleri, karaciğer hücreleri, adrenal hücreleri ve aynı zamanda kan-beyin bariyeri ve kan-testis bariyeri gibi yapılarda bulunmaktadır. Bulunduğu dokuları ksenobiyotiklerin etkisinden korumaktadır [117].

MDR1, 1280 aminoasitten oluşan substratlarını hücre dışına atan ATP bağımlı bir taşıyıcı proteindir [118]. Protein 6 transmembran ve bir ATP

bağlayıcı kısımdan (NBD) oluşan *N*-terminal kısım ve yine 6 transmembran ve bir ATP bağlayıcı kısımdan oluşan *C*-terminal kısım olmak üzere temelde 2 parçadan oluşmaktadır. Bu iki kısım hücre içine bakacak şekilde bir cep oluşturmaktadır. Bu cebe gelen moleküller, ATP bağlanması sonrası MDR1'de meydana gelen konformasyonel bir değişiklikle hücre dışına atılmaktadır (Şekil 2.6) [119].



Şekil 2.6. MDR1 transportörünün ksenobiyotikleri hücre dışına atarken göstermiş olduğu konformasyonel değişiklik ([120]'den alınmıştır).

Antineoplastikler, immünsüpresan ilaçlar, glikozidler, glukokortikoidler gibi daha birçok ilaç MDR1'in substratıdır. Bu substratların listesi Tablo 2.6'da verilmiştir.

MDR1 ilaç direncinde rol oynamasının yanında birçok organda fizyolojik görevleri yerine getirilmesinde de yardımcı olmaktadır (Tablo 2.7) [121].

MDR1 geninde birçok genetik varyasyon tespit edilmiştir. Bu gendeki polimorfizmlerin etkisi ilk defa *C3435T* polimorfizminin digoksin tedavisindeki etkisinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur [122]. Günümüz itibarıyla 50'den fazla polimorfizm tanımlanmış olup, bu polimorfizmlerin ilaç tedavisinde etkisi ve çeşitli ırklardaki sıklığı halen araştırılmaktadır (Tablo 2.8).

Tablo 2.6. MDR1 substratı olan ilaçlar

Antikanser ilaçlar	Antibiyotikler
Aktinomisin D	Eritromisin
Etoposid	Levofloksasin
Dosetaksel	Steroidler
Doksorubisin	Deksametason
Daunorubisin	
İrinotekan	Hipolipidemik ilaçlar
Mitomisin C	Atorvastatin
Mitoksantron	Lovastatin
Kardiyak ilaçlar	Kalsiyum kanal blokörleri ve metabolitleri
β -asetildigoksin	Diltiazem
α -metildigoksin	Verapamil
Dijitoksin	Mibefradil
Digoksin	D-617
Kinidin	D-620
HIV proteaz inhibitör	Antiemetik ilaçlar
İndinavir	Domperidon
Ritonavir	Ondansetron
Nelfinavir	
Siklosporin A	
İmmün baskılayıcılar	H₂ reseptör antagonistleri
Siklosporin A	Simetidin
Takrolimus	Ranitidin
β-blokörler	Diğer ilaçlar
Seliprolol	Kolşisin, Losartan, Fenitoin, Morfin
Taliprolol	Rifampin
Bunitrolol	

Tablo 2.7. MDR1 proteini eksprese eden dokular ve bu dokulardaki görevi

Doku	Lokalizasyon	Görev
İnce barsak ve Kolon	Hücrelerin apikal membranı	İlaçların intestinal lümenine atılması
Karaciğer	Hepatositlerin kanaliküler membranı	İlaçların safraya atılması
Böbrek	Proksimal tübül hücresinin apikal yüzeyi	İlaçların tübül lümenine atılması
Santral sinir sistemi	Endotel hücresi	SSS'nin ksenobiyotiklerden korunması
Testis	Kapiller damarın endotel hücresi	Kan-testis bariyeri
Plasenta	Trofoblast	Fetusun ksenobiyotiklerden korunması

Tablo 2.8. *MDR1* geninde tanımlanmış olan polimorfizmler ve bunların genotip frekansları

Lokasyon	Pozisyon	Alel	Etki	Alel frekansı(%)	Genotip	Genotip frekansı
Ekson 1b	exon1b/12	T		94,1	T/T	88,2
		C		5,9	T/C	11,8
					C/C	0,0
İntron 1	Exon2-1	G	Translasyon başlangıcı	91,0	G/G	82,0
		A		9,0	G/A	18
					A/A	0,0
Ekson 2	cDNA61	A	21 Asn 21 Asp	88,8	A/A	78,5
		G		11,2	A/G	20,6
					G/G	0,9
İntron 4	exon5-35	G		99,4	G/G	98,8
		C		0,6	G/C	1,2
					C/C	0,0
İntron 4	exon5-25	G		83,5	G/G	70,5
		T		16,5	G/T	26,0
					T/T	3,5
İntron 6	exon6 1 139	C		62,8	C/C	39,0
		T		37,2	C/T	47,5
					T/T	13,4
İntron 6	exon6 1 145	C		98,8	C/C	97,6
		T		1,2	C/T	2,4
					T/T	0,0
Ekson 7	cDNA548	A	183 Asn 183 Ser	98,6	A/A	
		G		1,4	A/G	
					G/G	
Ekson 11	cDNA1199	G	400 Ser 400 Asn	94,5	G/G	88,9
		A		5,5	G/A	11,1
					A/A	0,0
Ekson 12	cDNA1236	C	aa değişikliği yok	59,0	C/C	34,4
		T		41,0	C/T	49,2
					T/T	16,4

Lokasyon	Pozisyon	Alel	Etki	Alel frekansı(%)	Genotip	Genotip frekansı
İntron 12	exon12 144	C T		95,1 4,9	C/C C/T T/T	90,2 9,8 0,0
Ekson 13	cDNA1474	C T	492 Arg 492 Cys	98,6 1,4	C/C C/T T/T	
İntron 16	exon17-76	T A		53,8 46,2	T/T T/A A/A	28,4 50,8 20,8
İntron 17	exon 17 1 137	A G		99,4 0,6	A/A A/G G/G	98,8 1,2 0,0
Ekson 21	cDNA2677	G T A	893 Ala 893 Ser 893 Thr	56,5 41,6 1,9	G/G G/T T/T G/A T/A A/A	30,9 49,2 16,1 2,0 1,8 0,0
Ekson 24	cDNA2995	G* A	999 Ala 999 Thr		G/G G/A A/A	89,0 11,0 0,0
Ekson 26	cDNA3320	A C	1107 Gln 1107 Pro	99,8 1,2	A/A A/C C/C	99,6 0,4 0,0
Ekson 26	cDNA3396	C T	aa değişikliği yok	99,7 0,3	C/C C/T T/T	99,5 0,5 0,0
Ekson 26	cDNA3421	T A	1141 Ser 1141 Thr	99,7 0,3	T/T T/A A/A	
Ekson 26	cDNA3435	C T	aa değişikliği yok	46,1 53,9	C/C C/T T/T	20,8 50,5 28,6

MDR1 3435C>T: *MDR1* geninin 3435. pozisyonundaki sitozinin(C) timine(T) dönüşmesiyle gerçekleşir. 3435C>T (rs1045642) sessiz bir polimorfizm olması sebebiyle aminoasit değişimine neden olmaz. *MDR1* gen polimorfizmlerinden sıklığı en fazla olandır [123, 124].

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında yapılan bir çalışmada kolşisin tedavisiyle 3435C>T polimorfizminin ilişkili olduğu ve *TT* genotipli bireylerin kolşisin tedavisine daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir [125].

Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında *C3435T* polimorfizminin *MDR1* ekspresyonunu arttırdığı [126-128], Japonlarda yapılan bir çalışmada ise ekspresyonu azalttığı [129] gösterilmiştir.

MDR1 2677G>T/A: *MDR1* genindeki rs2032582 polimorfizmi 2677. pozisyonundaki guaninin (G), timine (T) veya adenine (A) dönüşmesiyle gerçekleşir. *G2677T* polimorfizminde *MDR1* proteininin 893. pozisyonundaki alanin serine dönüşürken, *G2677A* polimorfizminde alanin treonine dönüşür.

MDR1 1236C>T: *MDR1* genindeki rs1128503 polimorfizmi 1236. pozisyonundaki sitozinin (C) timine (T) dönüşmesiyle gerçekleşir. Bu polimorfizm de sessiz bir mutasyondur.

MDR1 genindeki 3435C>T, 2677G>T/A ve 1236C>T polimorfizmleri fonksiyonel önemi en fazla araştırılan polimorfizmlerdir. İmatinible tedavi edilen kronik myeloid lösemi hastalarında tedavi başarısı mutant hastalarda daha fazla bulunmuştur [130]. Antiretroviral tedavi gören AIDS hastalarında CD4 T hücre sayılarıyla *MDR1* genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilmiştir [131]. Bir meta analiz çalışmasında *MDR1* genotipinin takrolimus farmakokinetiği ile kesin bir korelasyonu olduğunu kanıtlamıştır [132].

H.P.'ye bağlı inflamasyonda *MDR1* genotipinin etkili olduğu gösterilmiştir [133]. Başka bir çalışmada *CYP2C19* ve *MDR1* genotipleri H.P. eradikasyonunda bağımsız belirleyiciler olabilecekleri öne sürülmektedir [36].

2.6. Hipotez

Pantoprazol metabolizmasında rol alan CYP 2C19, 3A4, 3A5 enzimleri ve ilaç transportörü MDR1'in genetik polimorfizmleri plazma pantoprazol konsantrasyonunu etkiler ve H.P. eradikasyon oranlarını değiştirir.

2.7. Amaç

Bu çalışmanın temel amacı peptik ülser tedavisinde kullanılan pantoprazolün metabolizma farklılığının H.P. eradikasyonuna etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmada Türk toplumunda sıklığı bilinmeyen *CYP3A4* *1G, *1B, *22 ve *CYP3A5* *3 alellerinin frekans hesaplanması,

CYP2C19 ve *CYP3A4* polimorfizmlerinin pantoprazol metabolizmasına etkilerinin belirlenmesi,

MDR1 polimorfizmlerinin plazma pantoprazol konsantrasyonuna etkisinin belirlenmesi,

CYP2C19, *CYP3A4-5* ve *MDR1* polimorfizmlerinin H.P. eradikasyonuna etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

3. YÖNTEMLER

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Yıldırım Beyazıt Dışkapı Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü tarafından yürütülmüştür.

Çalışmaya Ocak 2013-Mayıs 2013 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Endoskopi Ünitesi'nde dispeptik yakınmalarına yönelik yapılan özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve histopatolojik inceleme sonucunda H.P. gastriti tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışma öncesi tüm hastalara çalışmanın dizaynı ve amaçları konusunda bilgi verildi ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı (Ek 1).

Çalışma için gerekli etik kurul izini Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17.12.2012 tarihli ve Karar No: 06/28, Ek 2) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi proje desteği için gerekli etik kurul izni ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (25.09.2013 tarihli ve GO 131467-12 sayılı izin Ek 3). Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP Proje No: 013 D10 101 001).

Çalışma grubu

ÖGD ve histopatolojik inceleme sonucunda H.P. gastriti tanısı konulan 194 hastaya aç karna 40 mg pantoprazol oral olarak uygulandı. İlaç alımını takiben 3. saate 10 ml venöz kan alındı. Hastalara klinikte H.P. eradikasyonu için uygulanan ardışık tedavi verildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. H.P. gastriti tanısı konmuş hastaların 2 haftalık tedavi protokolü

1. Hafta	Doz	2. Hafta	Doz
Pantoprazol 40 mg tb	2X1	Pantoprazol 40 mg tb	2X1
Bizmut 300 mg tb	4X1	Bizmut 300 mg tb	4X1
Amoksisilin 1 g tb	2X1	Metronidazol 500 mg	3X1
		Tetrasiklin 500 mg	4X1

Alınan kan örneğinden pantoprazol düzeyi ölçüldü ve *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* ve *MDR1* polimorfizmleri analiz edildi. Kontrole gelen 105 hastada H.P. eradikasyonu araştırıldı.

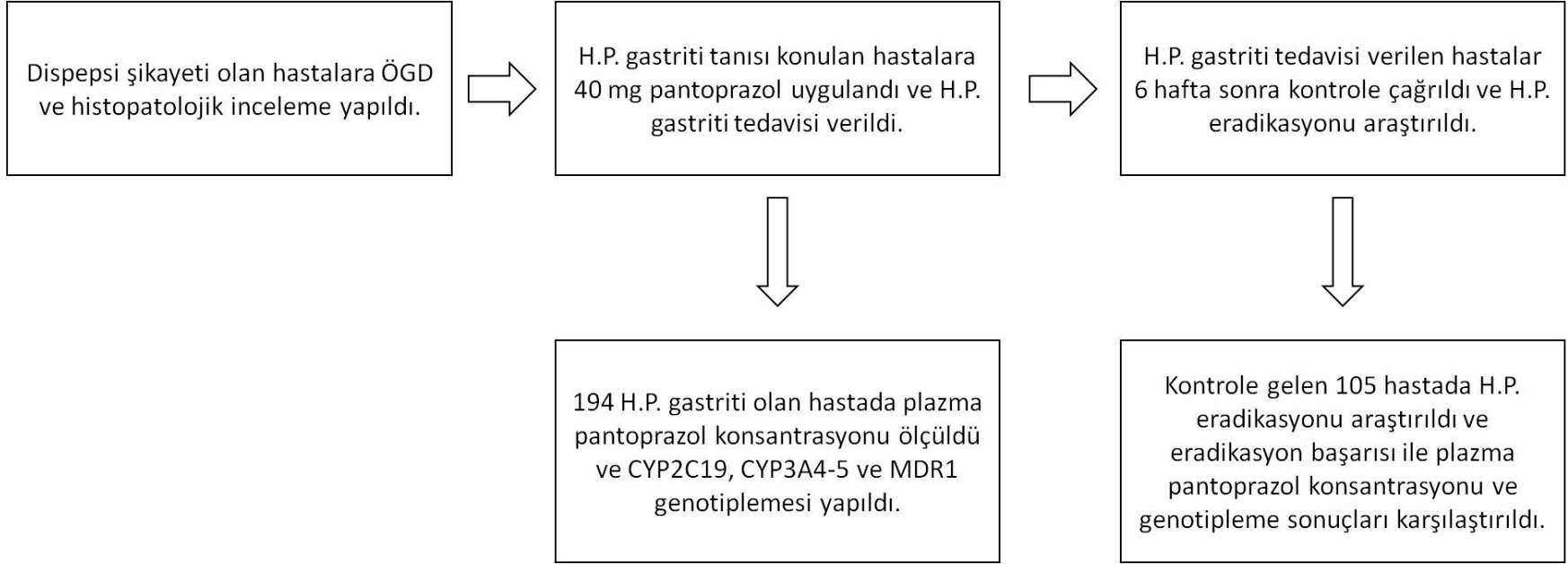
Çalışma dışı bırakma kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar,
- Gastrointestinal sistemle ilgili kanser öyküsü,
- Benign veya malign etyolojili mide çıkış darlığı,
- Hiatal herni varlığı,
- Organ nakli hastaları,
- Daha önce H.P. eradikasyon tedavisi alanlar,
- Böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar,
- Hastanın genel durumunun kötü olması,
- İlaç kinetiğini etkileyecek gastrointestinal sistemle ilgili cerrahi işlem öyküsü,
- PPI'ne karşı bilinen aşırı duyarlılık olması,
- Hamilelik şüphesi,
- Madde / ilaç bağımlılığı olması.

Çalışmaya katılan hastaların tüm bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık gibi demografik özellikleri, tanıları) her hasta için hazırlanan bilgi formlarına kaydedildi (Ek 4).

Hastalar 6 hafta sonra kontrole çağrıldı ve H.P. eradikasyonu gaitada H.P. antijenine bakılarak araştırıldı. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akım şeması

3.1. CYP2C19, CYP3A4-5 ve MDR1 Genetik Analizi

3.1.1. Genotipleme için kullanılan araç ve gereçler

DNA izolasyonu QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) ekstraksiyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. DNA izolasyonundan sonra yapılan polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) kullanılan deoksiribonükleotit karışımı (2 mM dATP, dGTP, dCTP ve dTTP), Taq polimeraz ve 10X tampon çözeltisi New England Biolabs (Frankfurt, Almanya)'dan alındı. Kullanılan bütün primerler ise Alpha DNA (Montreal, Kanada)'dan temin edildi. RFLP (Restriction fragment length polymorphism) işleminde *SmaI*, *BamHI*, *MnI*, *Mbol*, *BanI* ve *BsrI* enzimleri Fermentas (Burlington, Kanada) firmasından temin edildi. Amplifikasyon işlemi "2720 thermal cycler" cihazı (Applied Biosystems, ABD) kullanılarak yapıldı. PCR ve RFLP ürünlerinin fotoğraf kaydı ve analizi için Kodak Gel Logic görüntüleme sistemi (New York, ABD) cihazı kullanıldı.

3.1.2. Kan örneklerinin toplanması

H.P. gastriti tanısı alan hastalardan alınan venöz kan EDTA'lı ve biyokimya tüplere konuldu. EDTA'lı tüplere alınan örnekler DNA izolasyonu yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Hastalardan alınan kan örneklerinden yeterli miktarlarda alındı. Biyokimya analiz tüplerine alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra plazmaları alınarak 1,5 ml tüplere konuldu. Elde edilen plazma örnekleri pantoprazol düzeyleri HPLC yöntemi ile analiz edilene kadar -20°C'de saklandı.

3.1.3. DNA izolasyonu ve Genotipleme

EDTA'lı tüp içine alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu, QIAmp DNA Mini Kit kullanılarak yapıldı. İzolasyon işleminde 0,2 ml tam kan örneği proteinaz K ile 56°C'de 10 dakika inkübe edilerek proteinlerden arındırıldı. Daha sonra örnekler özel bir filtre bulunduran tüpler içinde çeşitli kimyasal tampon çözeltileri eklenerek santrifüj işlemlerinden geçirildi. Elde edilen DNA örnekleri, genotipleme yapılana kadar -20°C'de saklandı.

3.1.4. *CYP2C19*2, *3 ve *17, MDR1 C3435T, G2677T/A ve C1236T, CYP3A4*1B ve 1G* polimorfizmleri için genotipleme yöntemi

*CYP2C19*2, *3, *17, MDR1 C3435T, G2677T/A, C1236T ve CYP3A4*1B ve 1G* polimorfizmlerinin belirlenmesinde polimeraz zincir reaksiyonu ve enzim ile restriksiyon (PCR-RFLP) metodu ile gerçekleştirildi. Belirtilen genlerdeki tek nükleotid polimorfizmini içeren genomik bölgeler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. Kullanılan polimorfizmlere spesifik primer dizileri ve kesim enzimleri Tablo 3.2'de belirtilmiştir.

PCR tüpündeki son hacim 25 µL olarak çalışıldı. PCR bileşenleri, miktarları ve amplifikasyon şartları Tablo 3.3 ve Tablo 3.4'te belirtilmiştir.

Tüm polimorfizmler için 10 µL PCR ürünü RFLP işlemine tabi tutuldu. RFLP koşulları Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Analizi yapılan tüm polimorfizmlerde kesim sonrası elde edilen ürünler elektroforez ile etidyum bromür içeren % 3'lük agaroz jelde yürütülerek ayrıldı (Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4). Elektroforez sonrası agaroz jel mor ötesi (UV) ışık altında incelenerek fotoğraf çekilerek kaydedildi.

PCR sonrası ürünler kontaminasyon ve ürün kalitesi açısından % 1'lik agaroz jel elektroforezinde değerlendirildi.

3.1.5. *CYP3A4*22* polimorfizmi için genotipleme yöntemi

*CYP3A4*22* polimorfizmi belirlenmesinde Sanger Sekans metodu kullanılarak Sentegen firması (Ankara) tarafından yapılmıştır [134]. *CYP3A4*22* polimorfizmine spesifik sens ve antisens primer dizileri sırasıyla 5'-CTGAAGCACAGTGCTTACCCAT-3' ve 5'-GGTGCCAGTGATGCAGCT-3' olarak tasarlandı. *CYP3A4*22* polimorfizmini içeren genomik bölgeler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. PCR tüpündeki son hacim 25 µL olarak belirlendi. Reaksiyonda dNTP 100 pM, primerler 10 pmol, tampon çözeltisi 1X, Taq polimeraz (Thermo Burlington, Kanada) 2,5 Ü olarak kullanıldı. Amplifikasyon başlangıç denatürasyonu 94°C 5 dk, 35 döngü denatürasyon 94°C 30 sn, bağlanma 65°C 30 sn ve uzama 72°C 30 sn, son uzama ise 72°C 5 dk koşullarında gerçekleştirildi. PCR sonrası ürünler kontaminasyon ve ürün kalitesi açısından % 1'lik agaroz jel elektroforezinde değerlendirildi.

5 µL PCR ürününe 2 µL Exosap (GML Wallerau, İsviçre) enzimi eklendi. Safılaştırma işlemi 37°C'de 30 dk, 80°C'de 15 dk inkübe edilerek gerçekleştirildi. Bu basamaktan sonra sekans PCR işlemiyle gen bölgesi tekrar amplifiye edildi. PCR reaksiyon tüpündeki son hacim 10 µL olarak belirlendi. Reaksiyonda 2 µL safılaştırılmış PCR ürünü, 1 pmol sens primer, 2 µL BigDye enzimi (Applied Biosystems, ABD), 1X tampon çözeltisi kullanıldı. Amplifikasyon 96°C'de 1 dk başlangıç denatürasyonu, 25 döngü 96°C'de 15 sn denatürasyon, 50°C'de 15 sn bağlanma ve 60°C'de 4 dk uzama safhası koşullarında gerçekleştirildi.

Sekans cihazına örnekler yerleştirilmeden önce sekans PCR ürününün içindeki dNTP ve artık PCR ürünlerinin ayrıştırılması için Sephadex aşamasına geçildi. 1 gr Sephadex (GML Wallerau, İsviçre) 14 ml deiyonize su içinde iyice çözüldü. +4°C de saklandı. İçindeki maddenin porlu yapıya ulaşması için en az 1 saat beklendi. Sephadex iyice karıştırıldıktan sonra her kolon tüpüne 750 µl kondu. Kolon tüpleri 4800 devir/dk hızında 3 dk 4°C de santrifüj edildi. Toplama tüplerindeki su atılarak toplama tüpü içindeki sıvı uzaklaştırıldı. Örnekler yatay duran Sephadex tabakasına kondu. 4800 devir/dk hızında 3 dk +4°C de santrifüj edildi. 10 µl den az çıkan örneklerin üstü deiyonize su eklendi. Toplama kabındaki sıvının hepsi sekans tüplerine alındı ve sekans cihazına Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, ABD) yerleştirildi. Sekans sonuçları değerlendirildi ve 148. Konumdaki baz sitozin (C) ise yabancı tip, timin (T) ise mutant alel olarak belirlendi (Şekil 3.5).

3.1.6. CYP3A5*3 polimorfizmi için genotipleme yöntemi

CYP3A5 *3 genotiplemesi için Sequenom MassARRAY(®) (Bioscience, Hamburg, Germany) yöntemi kullanıldı [135]. Yöntemin temelinde CYP3A5*3 alelinin rs776746 numarası sisteme tanıtıldı ve PCR için gerekli primer dizileri tanımlandı. Sonra kütle spektrometrisi (MALDI-TOF) ile alel-özgü PCR ürünleri analiz edilerek genotipleme işlemi tamamlandı.

Tablo 3.2. *CYP2C19*, *MDR1* ve *CYP3A4* genotipleme için kullanılan primerler, kesim enzimleri, kesim ürünleri, kesim işleminin gerçekleştiği sıcaklık ve süresi

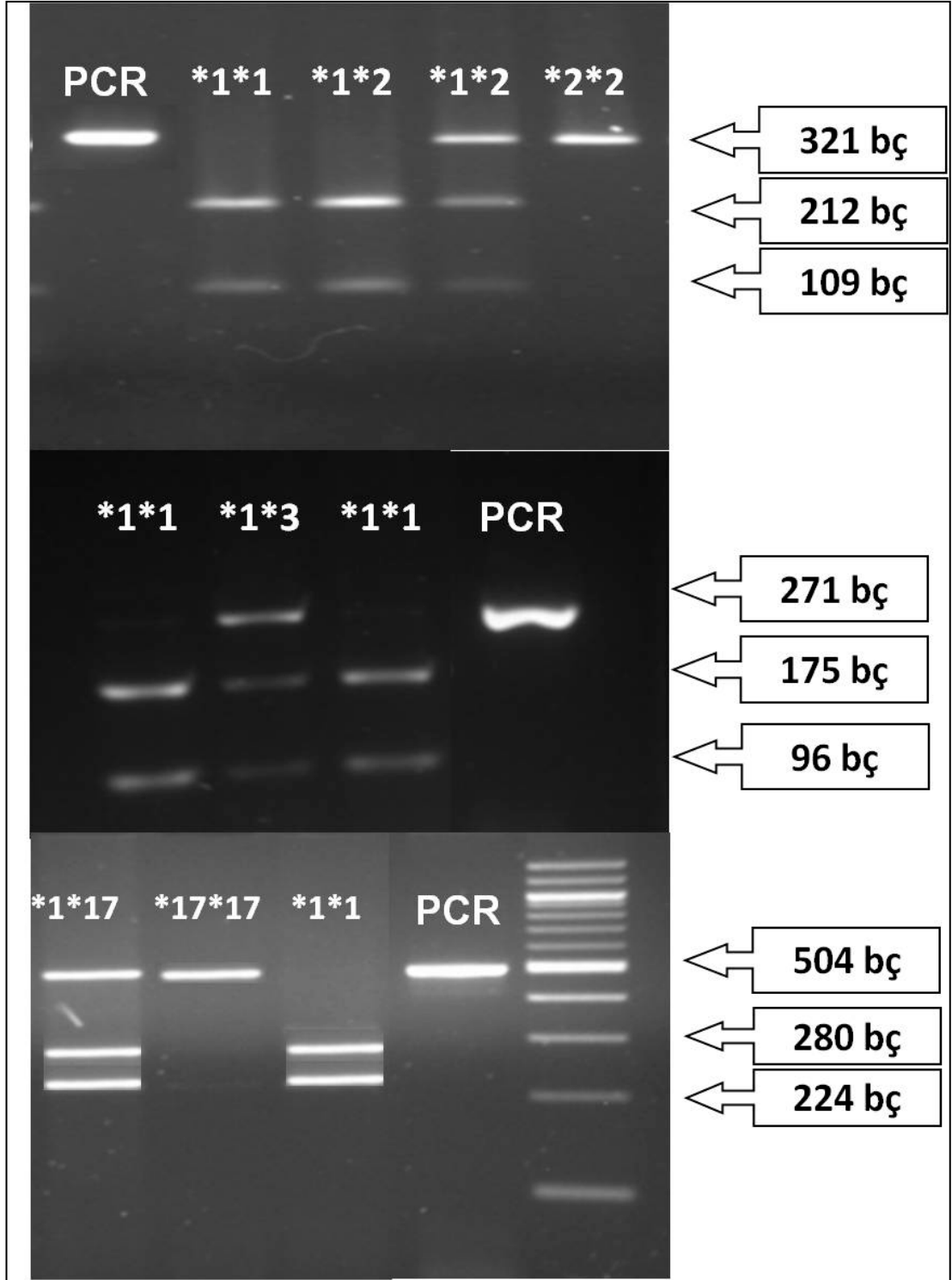
Polimorfizm	Primerler (Sens-Antisens)	Kesim Enzimi	İnkübasyon sıcaklığı ve süresi	PCR ürünü	Kesim Ürünü
<i>CYP2C19</i> *2	5'-ACA AAT ACA ATG AAA ATA TCA TG-3'	<i>Sma</i> I	25°C 16 sa	321 bç	212+109 bç *1
	5'-CTA ACA ACC AGA CTC ATA ATG-3'				321 bç *2
<i>CYP2C19</i> *3	5'-TGC ACG AGG TCC AGA GAT GC-3'	<i>Bam</i> HI	37°C 16 sa	271 bç	175+96 bç *1
	5'-GAT ACT ATG AAT TTG GGA CTT C-3'				271 bç *3
<i>CYP2C19</i> *17 (3402 C>T)	5'-AATAAAGATGACCTTGATCTGG-3	<i>Mnl</i> I	37°C 16 sa	484 bç	280+204 bç *1
	5'-GTCTCCTGAAGTGTCTGTAC-3'				484 bç *17
<i>MDR1</i> 3435 C>T	5'-TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG-3'	<i>Mbo</i> I	37°C 16 sa	197 bç	158+39 bç C
	5'-AAGGCATGTATGTTGGCCTC-3'				197 bç T
<i>MDR1</i> 2677 G>T	5'-TGCAGGCTATAGGTTCCA-3'	<i>Ban</i> I	37°C 16 sa	224 bç	198+26 bç G
	5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'				224 bç T
<i>MDR1</i> 2677 G>A	5'-TGC AGG CTA TAGGTT CCA GG-3'	<i>Bsr</i> I	64°C 5 sa	220 bç	220 bç G
	5'-GTT TGA CTC ACC TTC CCA G-3'				204+16 bç A
<i>CYP3A4</i> *1G	5'-CACCTGATGTCCAGCAGAACT-3'	<i>Rsa</i> I	37°C 1 sa	287 bç	217+70 bç *1
	5'-AATAGAAAGCAGATGAACCAGAGCC-3'				287 bç *1G

Tablo 3.3. *CYP2C19*, *CYP3A4* ve *MDR1* genotiplemesinde kullanılan reaksiyon koşulları

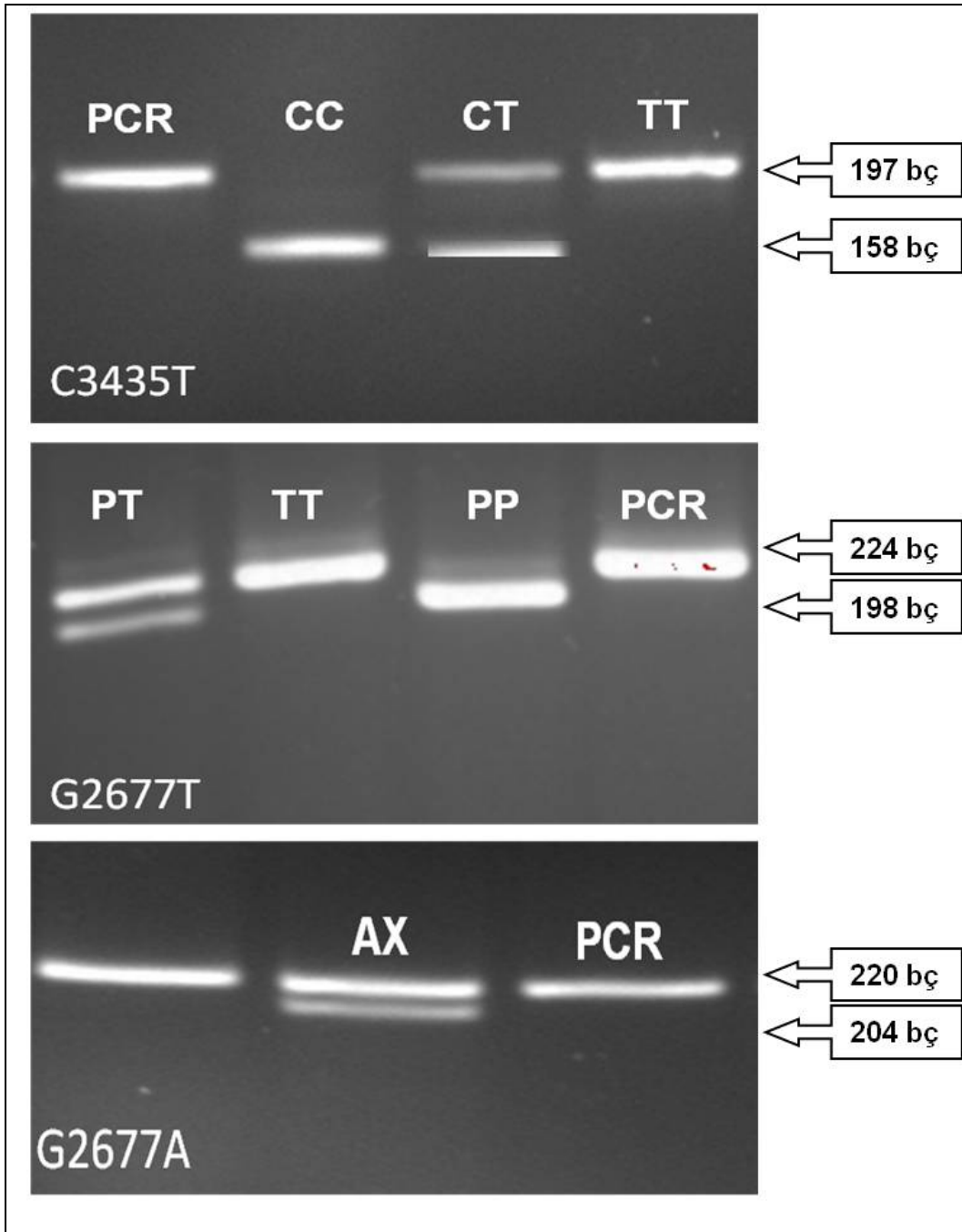
Polimorfizm	DNA	dNTP	Taq polimeraz	Tampon çözelti	primer
<i>2C19</i> *2-*3	100-200 ng	100 pM	2,5 U	1X	12,5 pmol
<i>2C19</i> *17	50-100 ng	100 pM	1,25 U	1X	10 pmol
<i>MDR1</i> 3435 C/T, 2677 G/T-A	100-200 ng	100 pM	2,5 U	1X	12,5 pmol
<i>CYP3A4</i> *1G	100-200 ng	100 pM	2,5 U	1X	10 pmol

Tablo 3.4. *CYP2C19*, *CYP3A4* ve *MDR1* genotiplemesindeki PCR amplifikasyon koşulları

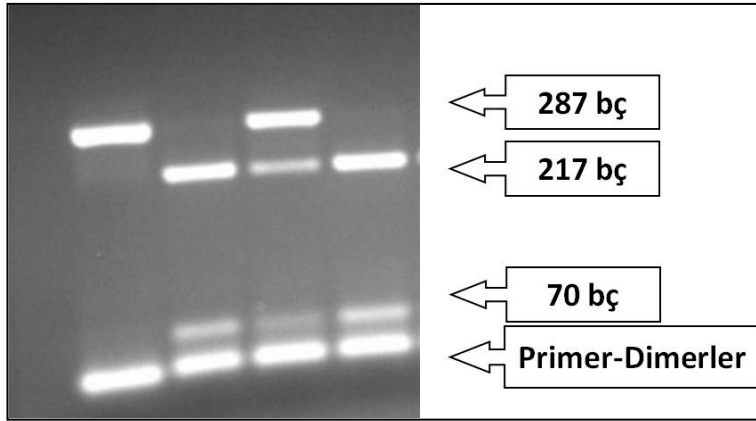
Polimorfizm	Başlangıç Denatürasyon	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Döngü sayısı	Son Uzama
<i>2C19</i> *2-*3	94°C 5 dk	94°C 20 sn	55° 30 sn	72° 20 sn	37	72° 5 dk
<i>2C19</i> *17	94°C 1 dk	94°C 30 sn	52° 30 sn	72° 30 sn	35	72° 7 dk
<i>MDR1</i> 3435 C/T, 2677 G/T-A	94°C 2 dk	94°C 30 sn	60° 30 sn	72° 30 sn	35	72° 7 dk
<i>CYP3A4</i> *1G	94°C 7 dk	94°C 30 sn	62° 60 sn	72° 60 sn	35	72° 5 dk



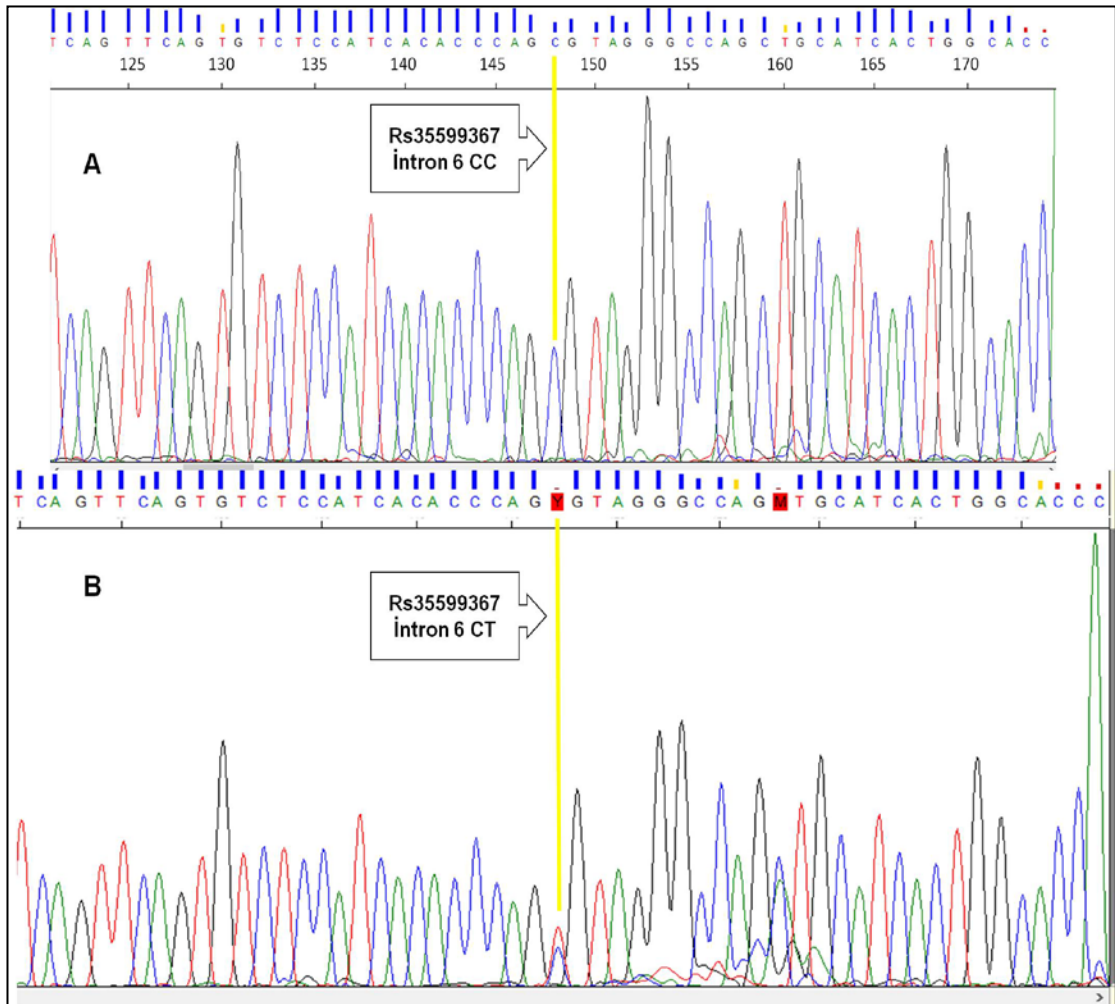
Şekil 3.2. CYP2C19 *2, *3 ve *17 polimorfizmlerinin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri (bç: baz çifti) .



Şekil 3.3. *MDR1* C3435T ve G2677T/A polimorfizmlerinin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri (bç: baz çifti, P: Pürin bazları (Adenin/Guanin), X: Guanin/Timin bazı)



Şekil 3.4. *CYP3A4*1G* polimorfizminin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüleri (bç: baz çifti).



Şekil 3.5. *CYP3A4*22* polimorfizminin sekans analiz sonucu (A: CC yani *1*1 genotipe sahip hasta, B: CT yani *1*22 genotipe sahip hasta).

3.2. Plazma pantoprazol konsantrasyonunun ölçümü

Pantoprazol plazma konsantrasyonları yüksek basınçlı sıvı kromatografi (high pressure liquid chromatography, HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Hastalara pantoprazol uygulanmasının 3. saatinde biyokimya analiz tüpleri içine alınan kan örnekleri santrifüj edilerek (5000 devir/dk, 5 dakika) plazma ayrıldı. Elde edilen plazma kromatografi işlemine kadar -20°C'de karanlıkta saklandı.

3.2.1. Kromatografi sistemi

HPLC için 'diode array ve multi wavelength dedektör, 'quaternary' pompa, termostatlı 'autosampler', kolon ısıtıcısı ve vakum degazörden oluşan Agilent Technologies 1200 serisi (Agilent Technologies, Waldbron, Almanya) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi sistemi kullanıldı. Analiz Agilent Eclipse XDB-C18 (5 mikrometre, 4,6x150 mm) kolonu kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin analizi 'ChemStation for LC Systems Release B.03.01.317'(Agilent Technologies, Waldbron, Almanya) yazılımı ile gerçekleştirildi.

3.2.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözeltiler

Pantoprazol AstraZeneca (Londra, İngiltere) ve iç standart olarak kullanılan lansoprazol Takeda Pharmaceutical (Osaka, Japonya) firmalarından temin edildi. HPLC sisteminde kullanılan metanol (Merck, Darmstadt, Almanya) ve asetonitril (J.T.Baker Inc., Philipsburg, NJ, ABD) HPLC analizine uygun standartlardaydı (Darmstadt, Almanya). Dietileter (Panreac, Barcelona, İspanya) ve diklorometan (Merck, Darmstadt, Almanya) plazma ekstraksiyonu için kullanıldı. NaH_2PO_4 ve Na_2HPO_4 Merck firmasından temin edildi. NaH_2PO_4 ve Na_2HPO_4 kullanılarak fosfat tamponu (pH=6) hazırlandı. Mobil faz olarak fosfat tamponu-asetonitril karışımı (70:30 hacim/hacim) olarak kullanıldı. HPLC sisteminde ve tüm çözeltilerde iki kez distile edilmiş deiyonize su kullanıldı (Simplicity 185 Water System, Millipore Corp., Bedford, MA, ABD).

3.2.3. Pantoprazol konsantrasyonunun ölçülmesi

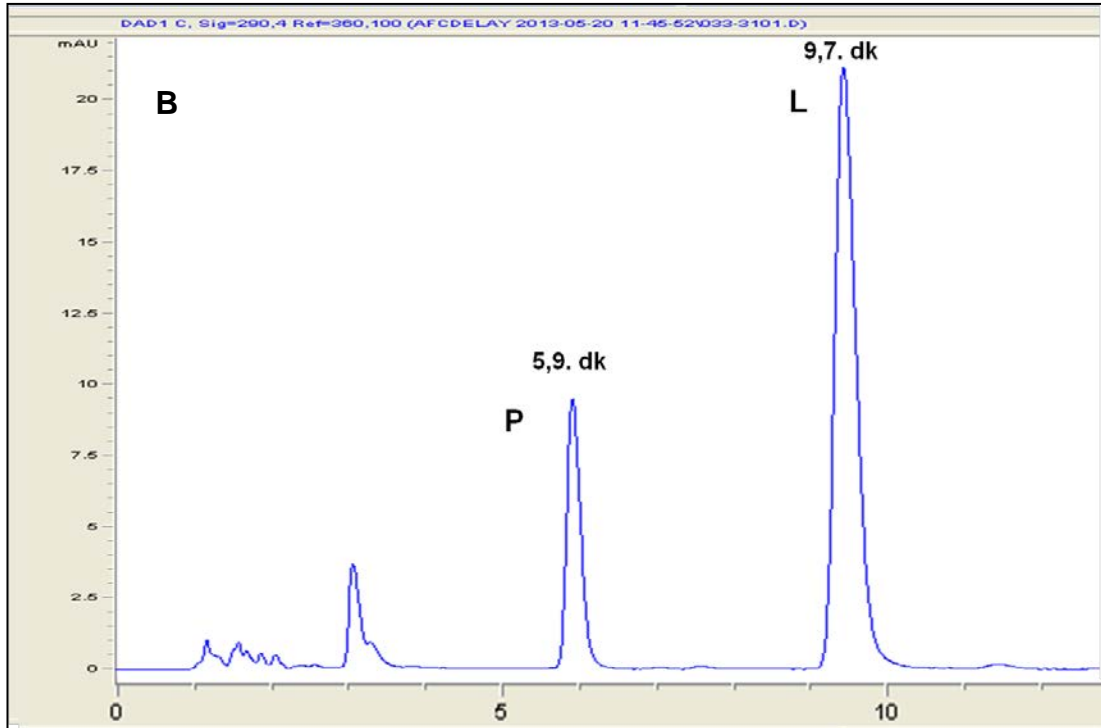
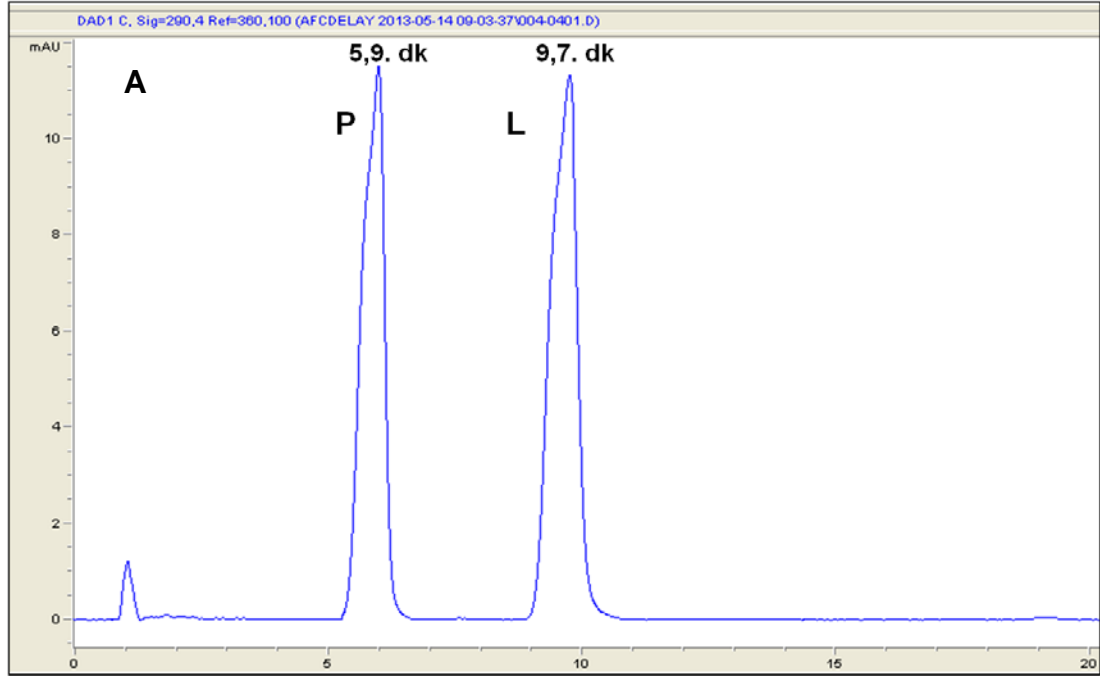
Pantoprazol ve lansoprazol için stok çözeltiler 1mg/ml olacak şekilde metanol içinde hazırlandı. Pantoprazol stok çözeltiden 10, 5, 2, 1 ve 0,5

$\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Standart eğriler ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerden elde edilen boş plazmalar içinde pantoprazol 10, 5, 2, 1 ve 0,5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlanması ve analiziyle elde edildi.

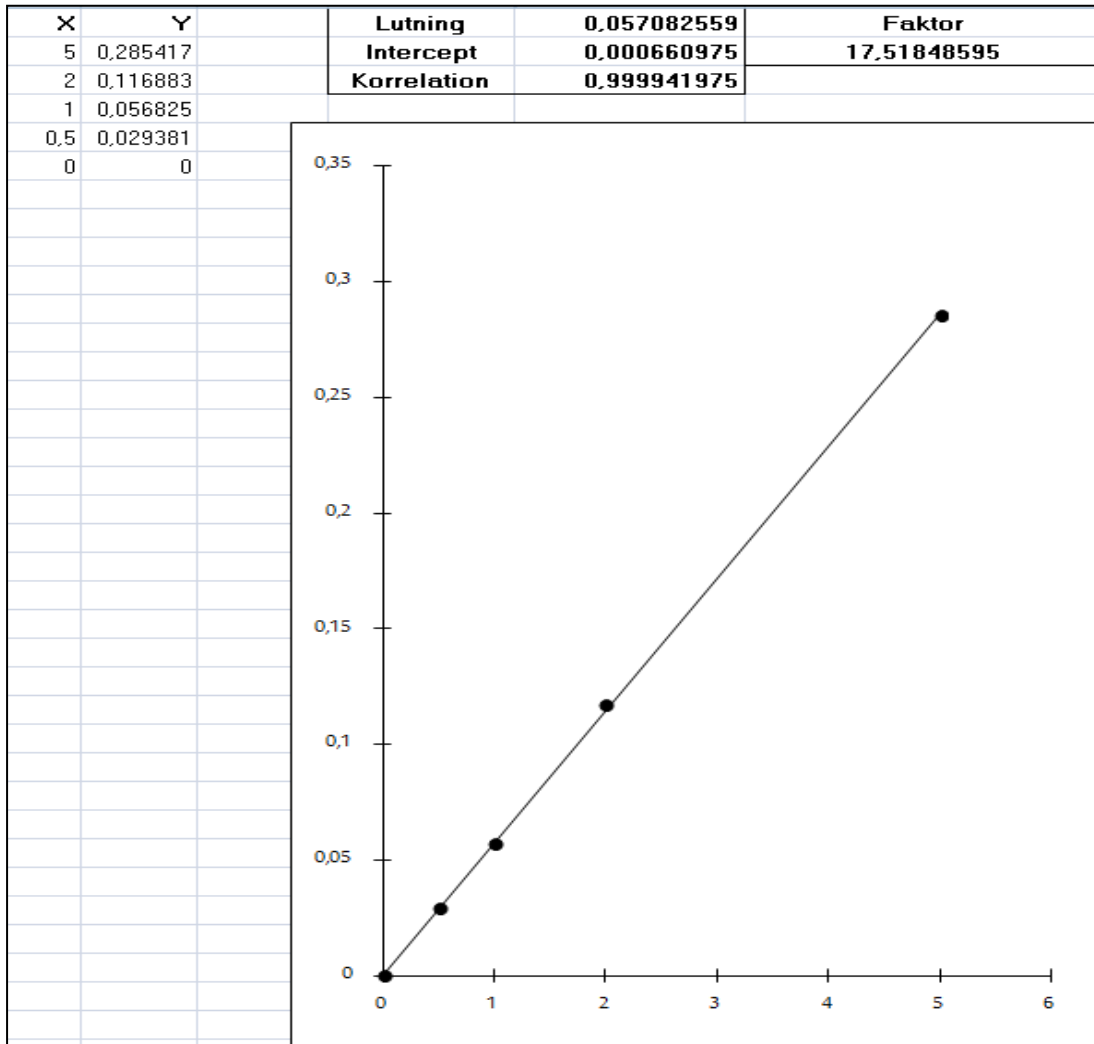
Gün içi farklılık boş plazmada pantoprazol 0,5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda olacak şekilde hazırlanmış 6'şar örneğin aynı gün içinde analiz edilmesiyle hesaplandı. Günler arası farklılık (coefficient of variation, CV) ise boş plazmada pantoprazol 5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda olacak şekilde hazırlanmış 6'şar örneğin 5 ayrı günde analiz edilmesiyle hesaplandı. Günler arası farklılık % 3.5 ve gün içi farklılık ise % 1 olarak hesaplandı.

HPLC işlemi 1,2 ml/dak akış hızında ve 40°C kolon sıcaklığında gerçekleştirildi. Her viyalden sisteme 40 μl enjeksiyon yapıldı ve toplam işlem süresi 15 dakika olarak belirlendi. Standart çözeltilerden 50 μl , boş plazmadan 450 μl ve 30 μl lansoprazol (100 $\mu\text{g/ml}$) eklendi. Örnekler 60 saniye boyunca vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı ve çeker ocak içinde ekstraksiyon çözücüsü olarak 4 ml dietileter-diklorometan karışımı (70:30, hacim/hacim) eklendi. Daha sonra 10 dakika yatay düzlemde sallandı (shaking). Takiben tüpler 4°C'de 5000x g'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüjün ardından çöken plazma içeriğinin üzerindeki çözücü plastik tüpe aktarılıp rotasyonel vakum konsantratör (Christ RVC 2-18, Osterode, Almanya) ve vakum pompası (Vacuubrand MZ 2C+AK+EK, Wertheim, Almanya) kullanılarak 40°C'de 20 dakikada buharlaştırıldı. Buharlaştırma sonrası plastik tüplere 200 μl mobil faz eklenerek karıştırıldı. Elde edilen çözelti HPLC viyallerine aktarıldı ve sisteme 40 μl enjekte edildi. 290 nm dalga boyunda pantoprazol ve lansoprazol doruklarının yükseklikleri ve alanları değerlendirildi (Şekil 3.6) ve standart eğri hesaplandı.

-20°C'de saklanan hasta plazma örnekleri oda sıcaklığında çözüldü. 500 μl plazmaya iç standart olarak 30 μl lansoprazol (100 $\mu\text{g/ml}$) eklendi ve standartlarla aynı protokol izlenerek doruk değerlerinin yükseklik ve alanları hesaplandı. Standart eğrisi üzerinden hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3.6. HPLC yöntemi kullanılarak standart (A) ve hasta (B) örneklerin pantoprazol ve lansoprazol doruklarının değerlendirilmesi (P: pantoprazol, L: lansoprazol)



Şekil 3.7. HPLC yöntemi kullanılarak değerlendirilen örneklerin standart eğrisi (X: standart örnekteki pantoprazol konsantrasyonu, Y: pantoprazol doruk değeri/ lansoprazol doruk değeri)

3.4. *Helicobacter pylori* eradikasyonunun araştırılması

H.P. eradikasyonu gaitada H.P. antijeni enzim immunoassay metodu ile kontrol edilmektedir. Bu yöntemle göre gaitaya monoklonal anti-H.P. antikoru ile peroksidaz ile konjuge edilmiş anti-H.P. antikoru karışımı uygulanır. Oluşan rengin yoğunluğuna göre pozitif, negatif veya belirlenmeyen olarak sınıflandırılır [136]. Metod H.P. antijeni saptanmasında %96 spesifite ve sensitiviteye sahiptir.

3.3. İstatistiksel analiz

CYP2C19, *MDR1* ve *CYP3A4-5* alel ve genotip frekanslarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Hasta grupları arasındaki ikili plazma ilaç konsantrasyonları karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Genetik alt gruplarda ise plazma ilaç konsantrasyonları karşılaştırılması tek yönlü ANOVA testi ile incelendi. ANOVA sonrası ikili karşılaştırmalar ise Tukey testi ile yapıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm ortalama standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel analiz için 'GraphPad Prism Version 6.01 for Windows'(San Diego, California, ABD) biyoistatistik programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara ait demografik bilgiler

Çalışmaya H.P. gastriti tanısı almış 194 hasta katıldı. Katılan hastaların 110'u kadın hasta, 84'ü erkek hastaydı. Hastaların 105'i tedavi sonrası kontrole geldi. Kontrole gelen hastaların 60'ı kadın, 45'i erkek hastaydı. Eradikasyon gruplarının demografik bilgileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

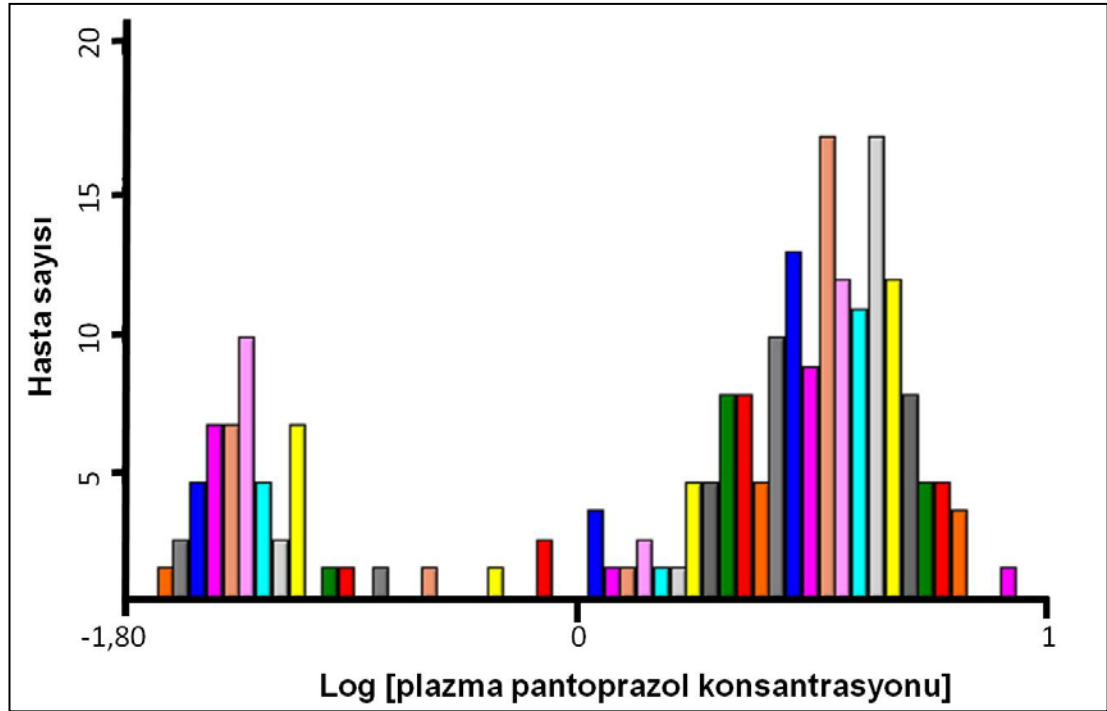
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgileri

Özellik		H.P. (-)	H.P. (+)	p
Cinsiyet	Kadın	51	9	>0,05
	Erkek	36	9	
Yaş(yıl)		45,5 ± 1,02	39,25 ± 1,02	>0,05
Boy (m)		1,67 ± 0,49	1,64 ± 0,82	>0,05
Kilo (kg)		79,75 ± 1,81	74,79 ± 1,14	>0,05
Beden kitle indeksi (kg/m ²)		28,3 ± 0,61	27,7 ± 0,42	>0,05

Hastaların demografik bilgileri karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi benzer dağılıma sahipti.

4.2. Hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonlarının karşılaştırılması

194 hastanın plazma pantoprazol konsantrasyonları bimodal dağılım göstermiştir. Tüm hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonu dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmektedir.

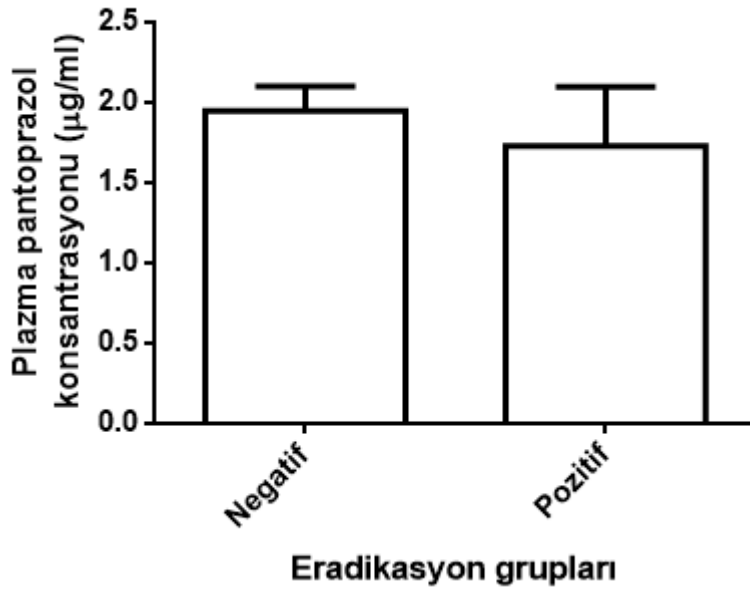


Şekil 4.1. 194 hastanın plazma pantoprazol konsantrasyonu dağılımı

194 hasta plazma pantoprazol konsantrasyonuna göre gruplandırıldığında pantoprazol konsantrasyonuna düşük olan ($\log[\text{plazma pantoprazol konsantrasyonu}] < 0$) grubun ($n=63$) *CYP2C19* *2-*3, *1 ve *17 alel sıklıkları sırasıyla %12,7, %67,5, %19,8 ve pantoprazol konsantrasyonuna yüksek olan ($\log[\text{plazma pantoprazol konsantrasyonu}] > 0$) grubun ($n=131$) alel sıklıkları ise sırasıyla %15,6, %66,8, %17,6'dı ($X^2=79,56$, $p<0,0001$).

4.2.1. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının eradikasyon sonuçlarıyla karşılaştırılması

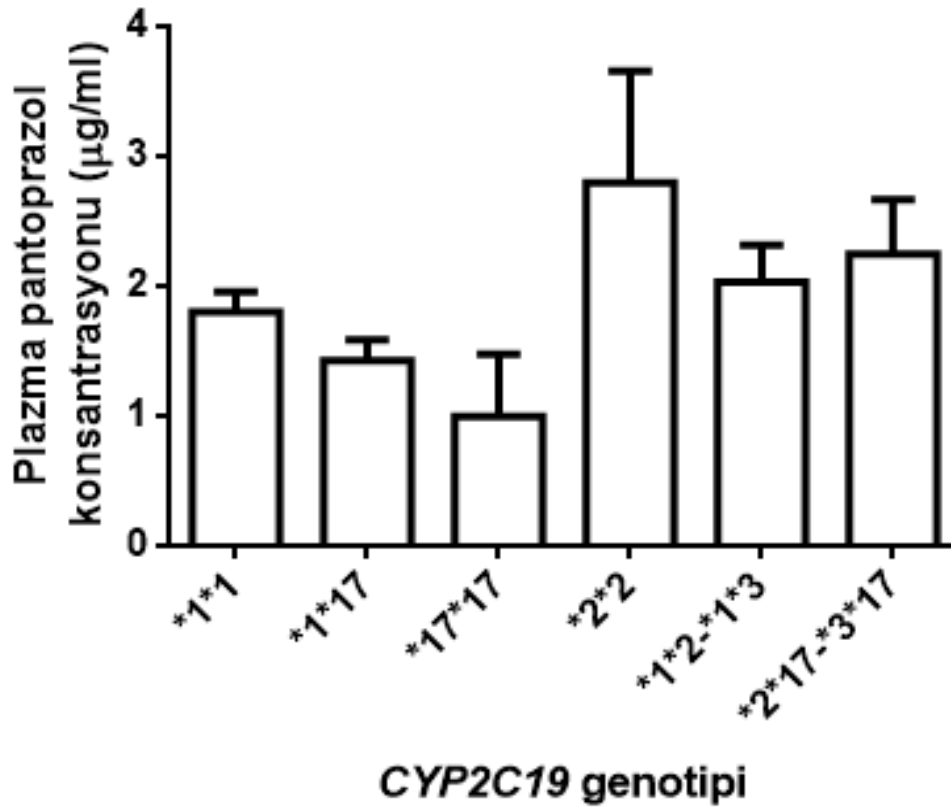
Tedavi sonrası H.P. eradikasyonu sonucuna göre hastalar gruplandırıldığında, H.P. (-) hastalardaki ($n=87$) plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,95 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, H.P. (+) hastalarda ($n=18$) ise $1,73 \pm 0,36$ $\mu\text{g/ml}$ bulundu ($p=0,45$). Grupların plazma pantoprazol konsantrasyonu Şekil 4.2'de gösterilmektedir.



Şekil 4.2. Tedavi sonrası eradikasyon sağlanan (H.P. negatif, n=87) ve sağlanamayan (H.P. pozitif, n=18) hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları (p=0,45).

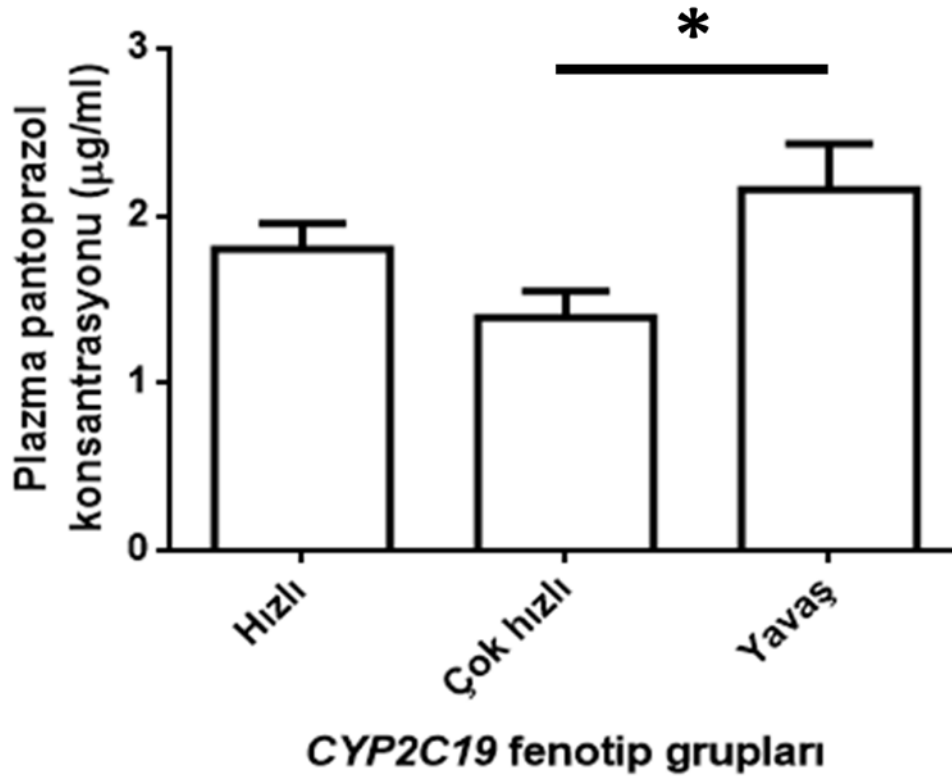
4.2.2. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının *CYP2C19* genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması

Plazma pantoprazol konsantrasyon ortalaması *CYP2C19* *1*1 genotipindeki hastalarda $1,80 \pm 0,15$ µg/ml iken, *CYP2C19* *17*17 genotipindeki hastalarda $1,0 \pm 0,48$ µg/ml ve *CYP2C19* *2*2 genotipe sahip hastalarda ise $2,80 \pm 0,85$ µg/ml olarak ölçüldü. Diğer genotip gruplarındaki plazma pantoprazol konsantrasyonu Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. 194 hastada *CYP2C19* genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları (*1*1 için n=90, *1*17 için n=49, *17*17 için n=4, *2*2 için n=6, *1*2-*1*3 için n=31, *2*17-*3*17 için n=14 ve p=0,18).

194 hasta öngörülen metabolizma hızlarına göre gruplandırıldığında, hızlı metabolizör (HM) (*CYP2C19**1*1), çok hızlı metabolizör (ÇHM) (*CYP2C19**1*17 ve *CYP2C19**17*17) ve yavaş metabolizör (YM) (*CYP2C19**1*2, *1*3 ve *2*2) gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları sırasıyla $1,80 \pm 0,15$; $1,39 \pm 0,15$; $2,16 \pm 0,27$ µg/ml olarak ölçüldü (ANOVA p=0,04). ÇHM ile YM bireyler arasındaki fark anlamlı bulundu (Şekil 4.4, p=0,03).



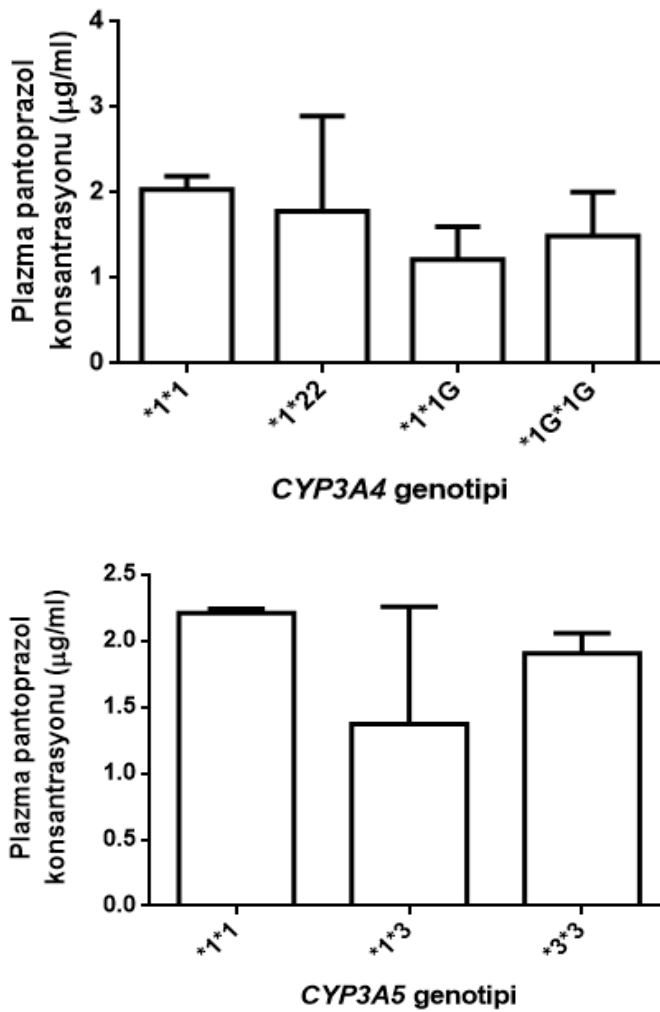
Şekil 4.4. Genotipe göre öngörülen fenotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları (Yavaş: *CYP2C19**1*2, *1*3 ve *2*2 genotipe sahip hastalar (n=37), Hızlı: *CYP2C19**1*1 genotipe sahip hastalar (n=90), çok hızlı: *CYP2C19**1*17 ve *CYP2C19**17*17 genotipe sahip hastalar(n=53). *: p=0.03).

*CYP2C19**2*17 (n=13) ve *CYP2C19**3*17 (n=1) genotipe sahip hastalar hangi gruba dahil edileceğine yönelik açık bir öngörü bilinmemektedir. Bu hastalardaki plazma pantoprazol konsantrasyonları sırasıyla $2,14 \pm 0,44$ ve $3,59 \mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü.

4.2.3. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının *CYP3A4* ve *CYP3A5* genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması

105 hasta *CYP3A4**22 ve *1G polimorfizmi için genotip gruplarına ayrıldığı zaman *1*1 genotipli hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $2,04 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$, *1*22 genotipli hastalarda $1,78 \pm 1,12 \mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü, *22*22 genotipe sahip hasta yoktu.

*1*1G genotipli hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,22 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, *1G*1G genotipli hastalarda $1,49 \pm 0,51$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü (ANOVA $p=0,31$). *1G aleli taşıyan hastalar gruplandırıldığında plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,29 \pm 0,31$ $\mu\text{g/ml}$ idi. *CYP3A5**3 polimorfizmi için genotip gruplarına ayrıldığı zaman *1*1 genotipli hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $2,21 \pm 0,03$ $\mu\text{g/ml}$, *1G*1G genotipli hastalarda $1,91 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü ($p=0,27$). *CYP3A4* ve *CYP3A5* genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

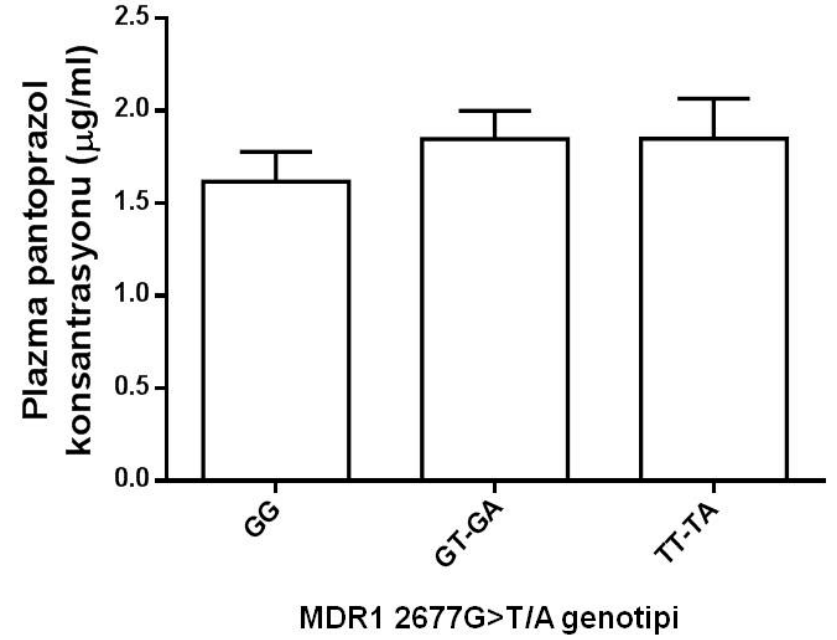
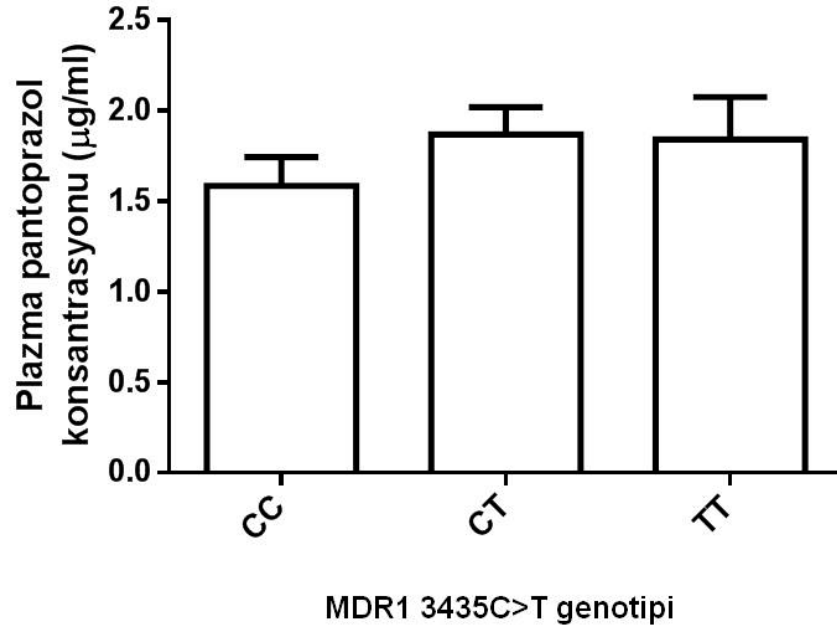


Şekil 4.5. *CYP3A4* ve *CYP3A5* genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları (*CYP3A4*'de *1*1 için $n=85$, *1*22 için $n=4$, *1*1G için $n=12$, *1G*1G için $n=4$ ve ANOVA $p=0,31$, *CYP3A5*'de *1*1 için $n=2$, *1*3 için $n=6$, *3*3 için $n=83$ ve ANOVA $p=0,27$).

4.2.4. Plazma pantoprazol konsantrasyonlarının *MDR1* genetik polimorfizm sonuçlarıyla karşılaştırılması

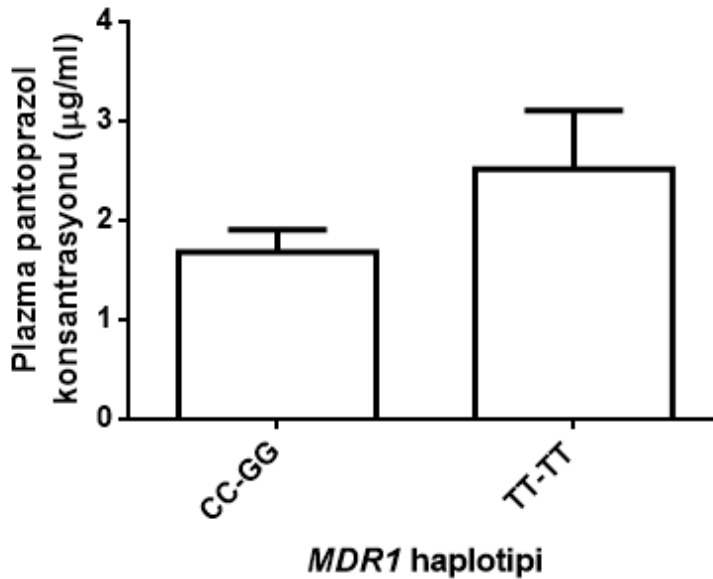
194 hasta *MDR1 3435 C/T* polimorfizmi için genotip gruplarına ayrıldığı zaman CC genotipli hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,59 \pm 0,15$ µg/ml, TT genotipli hastalarda $1,84 \pm 0,23$ µg/ml olarak ölçüldü ($p=0.74$).

MDR1 2677 G/T-A polimorfizmi için genotip gruplarına ayrıldığı zaman GG genotipli hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,62 \pm 0,16$ µg/ml, TT genotipli hastalarda $1,93 \pm 0,22$ µg/ml olarak ölçüldü ($p=0.54$). *MDR1* genotip gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları Şekil 4.6'de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. *MDR1* 3435 C>T ve 2677 G>T/A genotip gruplarındaki hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları (*MDR1* 3435 C>T'de CC için n=44, CT için n=100, TT için n=49 ve için p=0.74, *MDR1* 2677 G>T-A'da GG için n=42, GT-GA için n=93, TT-TA için n=58 ve için p=0.54).

Hastalar *MDR1* 3435 C/T ve *MDR1* 2677 G/T-A polimorfizmi için haplotip gruplarına ayrıldığında, *CYP2C19* *1*1, *MDR1* 3435 CC ve *MDR1* 2677 GG taşıyan hastalarda (n=17) plazma pantoprazol konsantrasyonu $1,68 \pm 0,22$ µg/ml iken *CYP2C19* *1*1, *MDR1* 3435 TT ve *MDR1* 2677 TT hastalarda (n=13) plazma pantoprazol konsantrasyonu $2,52 \pm 0,59$ µg/ml olarak ölçüldü (Şekil 4.7, p=0,18).



Şekil 4.7. *CYP2C19**1*1 hastalarda *MDR1* 3435C>T ve 2677G>T/A polimorfizmlerinin homozigot yabanıl tip ve homozigot mutant haplotip gruplarındaki plazma pantoprazol konsantrasyonları (CC-GG için n=17, TT-TT için n=13 ve p=0,15).

4.3. H.P. eradikasyon oranlarıyla ve genotip sonuçlarının karşılaştırılması

Kontrole gelen 105 hastadan 87'sinde H.P. antijen negatif (-), 18'inde pozitif (+) çıktı. Kontrole gelen hastaların eradikasyon oranı % 82.8 olarak hesaplandı. Kontrole gelen 60 kadın hastanın 51'inde (%85) eradikasyon sağlanırken 45 erkek hastanın 36'sında (%80) eradikasyon sağlanmıştır ($X^2=0,45$, p=0,50). Tüm hastaların *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* ve *MDR1* için genotiplenmesi yapıldı.

Genotip gruplarında eradikasyon oranı değerlendirildiğinde *CYP2C19* *1*1 (hızlı metabolizör) genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %82,2 (37/45) ve diğer *CYP2C19* genotipine göre öngörülmüş fenotip gruplarının eradikasyon oranları sırasıyla yavaş metabolizörlerde % 80 (19/23), ve çok hızlı metabolizörlerde % 86.6 idi (26/30) ($X^2=0,28$, $p=0,86$) (Şekil 4.8).

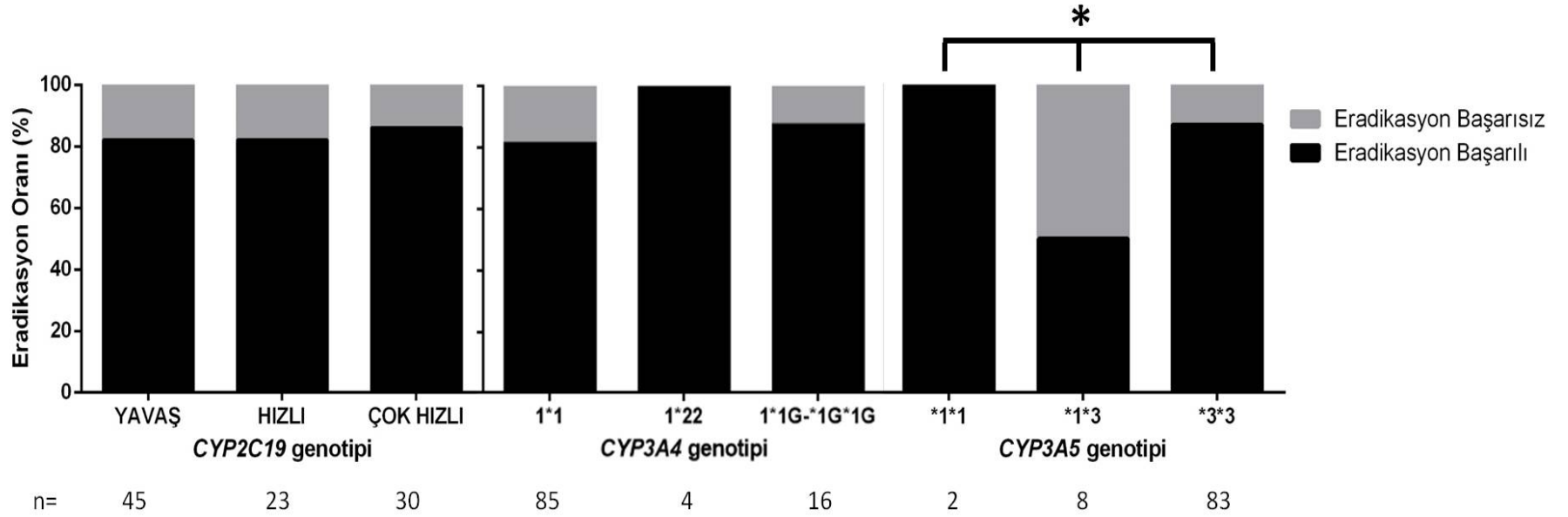
CYP3A4 *1*1 genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %81,2 (69/85), *1*22 genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %100(4/4), *1*1G genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %91,6 (11/12) ve *1G*1G genotipindeki hastaların eradikasyon oranı ise %75 (3/4) olarak hesaplandı ($X^2=1,82$, $p=0,60$) (Şekil 4.8).

CYP3A5 *1*1 genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %100 (2/2), *CYP3A5* *1*3 genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %76,9 (5/8) ve *CYP3A5* *3*3 genotipindeki hastaların eradikasyon oranı %87,9 (73/83) olarak hesaplandı ($X^2=6,92$, $p=0,03$) (Şekil 4.8).

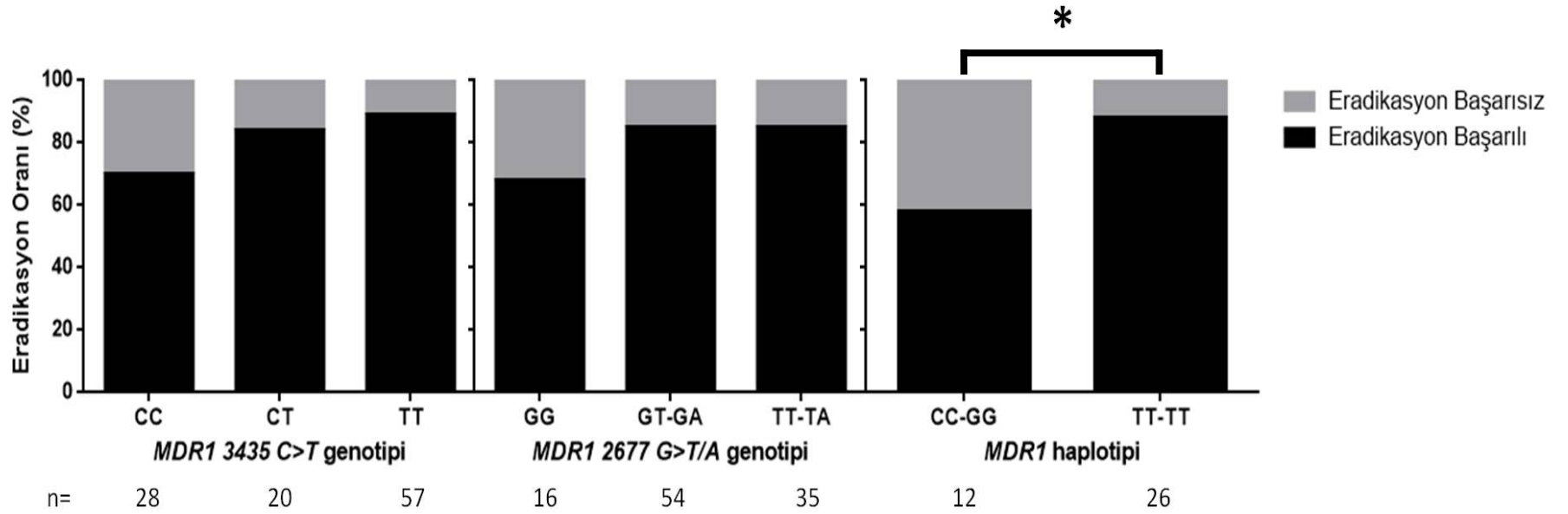
MDR1 3435C>T polimorfizminde CC, CT ve TT genotipindeki hastaların eradikasyon oranları sırasıyla % 70 (14/20), % 84,2 (48/57) ve % 89,2 (25/28) olarak hesaplandı ($X^2=3,21$, $p=0,20$) (Şekil 4.9).

MDR1 2677G>T/A polimorfizmi için GG, GT-GA ve TT-TA genotip gruplarındaki eradikasyon oranı sırasıyla % 68,7 (11/16), % 85,1 (46/54) ve % 85,7 (30/35) olarak hesaplandı ($X^2=2,64$, $p=0,26$).

MDR1 3435C>T ve 2677G>T-A polimorfizmlerinin homozigot yabancı tip ve homozigot mutant haplotip gruplarındaki eradikasyon oranları sırasıyla %58,3 (7/12), %88,4 (23/26) olarak hesaplandı ($X^2=4,48$, $p=0,01$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.8. *CYP2C19* genotipe göre öngörülen fenotip gruplarındaki ve *CYP3A4* ve *CYP3A5* genotip gruplarındaki H.P. eradikasyon oranlarının karşılaştırılması (Yavaş: *1*2, *1*3 ve *2*2 genotipe sahip hastalar, Hızlı: *1*1 genotipe sahip hastalar, çok hızlı: *1*17 ve *17*17 genotipe sahip hastalar, *CYP2C19* için $X^2=0.28$, $p=0.86$, *CYP3A4* için $X^2=1.82$, $p=0.60$ ve *CYP3A5* için $X^2=6.92$, *: $p=0.03$).



Şekil 4.9. *MDR1* 3435C>T, 2677G>T-A genotip ve haplotip gruplarındaki H.P. eradikasyon oranlarının karşılaştırılması (*MDR1* 3435C>T için $X^2=3,21$, $p=0,20$, 2677G>T/A için $X^2=2,64$, $p=0,26$ ve haplotip grupları için $X^2=4,48$, *: $p=0.01$).

105 hasta plazma pantoprazol konsantrasyonuna göre gruplandığında, pantoprazol konsantrasyonu düşük olan ($\log[\text{plazma pantoprazol konsantrasyonu}] < 0$) 29 kişinin 24'ünde (% 82,7) ve pantoprazol konsantrasyonu yüksek olan ($\log[\text{plazma pantoprazol konsantrasyonu}] > 0$) 76 hastanın 63'ünde (% 82,9) eradikasyon sağlanmıştır ($p=0,49$).

4.4. Tüm hasta grubundaki genotip ve alellerin değerlendirilmesi

Tüm hastaların *CYP2C19* ve *MDR1* için genotipleme yapıldı. Yabancıl tip alel olan *CYP2C19*1* alel sıklığı % 67 iken çok hızlı metabolizmadan sorumlu olan *CYP2C19*17* alel sıklığı % 18,3 olarak hesaplandı. Hasta grupları arasındaki genotip ve alel sıklıkları Tablo 4.2 gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta gruplarında *CYP2C19* alel ve genotiplerinin sıklıkları

	*1 n (%)	*2 n (%)	*3 n (%)	*17 n (%)
H.P. (-)	116 (66,6)	25 (14,4)	1 (0,6)	32 (18,4)
H.P. (+)	23 (63,9)	7 (19,4)	0 (0)	6 (16,7)
Genel	260 (67,0)	53 (13,7)	4 (1,0)	71 (18,3)

	*1*1 n (%)	*1*17 n (%)	*1*2 n (%)	*1*3 n (%)	*17*17 n (%)	*2*17 n (%)	*2*2 n (%)	*3*17 n (%)
H.P. (-)	37 (42,5)	25 (28,7)	16 (18,4)	1 (1,1)	1 (1,1)	5 (5,7)	2 (2,2)	0 (0)
H.P. (+)	8 (44,4)	4 (22,2)	3 (16,7)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	1 (5,5)	0 (0)
Genel	90 (46,4)	49 (25,3)	28 (14,4)	3 (1,5)	4 (2,1)	13 (6,7)	6 (3,1)	1 (0,5)

(Aleller için $X^2=0,79$, $p=0,85$ ve genotipler için $X^2=1,87$, $p=0,93$)

CYP3A4 alellerinin sıklıkları *1 aleli için %88,5, *22 aleli için %2 ve *1G aleli için %9,5 olarak hesaplandı. *CYP3A5* alellerinin sıklıkları ise *1 için %5,5 ve *3 için %94,5 olarak bulundu. *CYP3A4* genotipleri beraber değerlendirilmiştir. *22 ve *1G alelini aynı hastada bulunmamıştır. *CYP3A4* ve *CYP3A5* genotip ve alel sıklıkları Tablo 4.3, 4.4 ve 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta gruplarında *CYP3A4* genotiplerinin sıklıkları

	*1*1 n (%)	*1*22 n (%)	*1*1G n (%)	*1G*1G n (%)
H.P. (-)	69 (79.3)	4 (4.6)	11 (12.6)	3 (3.5)
H.P. (+)	16 (88.8)	0 (0)	1 (5.6)	1 (5.6)
Genel	85 (81)	4 (3.8)	12 (11.4)	4 (3.8)

$$X^2=1,82, p=0,60$$

Tablo 4.4. Hasta gruplarında *CYP3A4* alel sıklıkları

	*1 n (%)	* 22 n (%)	*1G n (%)
H.P. (-)	153(87.9)	4 (9.8)	17 (2.3)
H.P. (+)	33 (91.6)	0 (0)	3 (8.4)
Genel	186 (88.6)	4 (1.9)	20 (9.5)

$$X^2=0,93, p=0,62$$

Tablo 4.5. Hasta gruplarında *CYP3A5* genotip ve alel sıklıkları

	*1*1 n (%)	*1*3 n (%)	*3*3 n (%)
H.P. (-)	2 (2.6)	3 (3.8)	73 (93.6)
H.P. (+)	0 (0)	3 (23.1)	10 (76.9)
Genel	2 (2.2)	6 (6.6)	83 (91.2)

$$X^2=6,92, p=0,03$$

	*1 n (%)	*3 n (%)
H.P. (-)	7 (4.5)	149 (95.5)
H.P. (+)	3 (11.5)	23 (88.5)
Genel	10 (5.5)	172 (94.5)

$$X^2=2,13, p=0,07$$

MDR1 3435 C/T polimorfizmi için tüm hastalardaki C alel sıklığı % 48,7, T alel sıklığı % 51,3 olarak hesaplandı. *MDR1* 2677 G/T-A polimorfizminde G, T ve A alellerinin sıklıkları sırasıyla % 45,9, % 51,3 ve % 2,8 olarak bulundu. Hasta grupları arasındaki genotip ve alel sıklıkları Tablo 4.6 ve 4.7’te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta gruplarında *MDR1* genotip dağılımı

2677 G/A-T	GA	GG	GT	TA	TT
H.P. (-)	3 (3,4)	11 (12,6)	43 (49,4)	2 (2,3)	28 (32,2)
H.P. (+)	1 (5,6)	5 (27,8)	7 (38,9)	1 (5,6)	4 (22,2)
Genel	7 (3,6)	42 (21,8)	86 (44,6)	4 (2,1)	54 (28,0)

$$X^2=3,80, p=0,43$$

3435 C/T	CC	CT	TT
H.P. (-)	14 (16,1)	48 (55,2)	25 (28,7)
H.P. (+)	6 (33,3)	9 (50,0)	3 (16,7)
Genel	44 (22,8)	100 (51,8)	49 (25,4)

$$X^2=3,21, p=0,20$$

Tablo 4.7. Hasta gruplarında *MDR1* alel dağılımı

2677 G/A-T	G n (%)	A n (%)	T n (%)
H.P. (-)	68 (39.1)	5 (2.9)	101 (58)
H.P. (+)	18 (50)	2 (5.6)	16 (44.4)
Genel	177 (45.9)	11 (2.8)	198 (51.3)

$$X^2=2,50, p=0,28$$

3435 C/T	C n (%)	T n (%)
H.P. (-)	76 (43.7)	98 (56.3)
H.P. (+)	21 (58.3)	15 (41.7)
Genel	188 (48.7)	198 (51.3)

$$X^2=2,57, p=0,054$$

5. TARTIŞMA

Pantoprazol CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilir ve dağılımında MDR1 ilaç transportörü rol alır. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler pantoprazol farmakokinetiğini etkileyebilir. Bu tez çalışmasındaki hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonları bimodal dağılım gösterdi. Bu dağılım farklı metabolizma hızlarına sahip bireyleri içeren topluluklardaki dağılıma benzer bulunmuştur.

Pantoprazolün farmakokinetiğinin CYP2C19 polimorfizmleriyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanının (T_{maks}) ve maksimum plazma konsantrasyonunun (C_{maks}) değişmediği fakat yarılanma zamanının değiştiği gösterilmiştir [63].

Bizim çalışmamızda plazma pantoprazol konsantrasyonu CYP2C19 *1*1 için $1,80 \pm 0,15$ µg/ml değerindeyken, CYP2C19 *17*17 genotipe sahip hastalarda yaklaşık %45 daha düşük ve CYP2C19 *2*2 genotipe sahip hastalarda ise yaklaşık %55 daha fazla bulundu. Tüm hastalar öngörülen metabolizma hızlarına göre gruplandırıldığında, hızlı metabolizör (HM) (CYP2C19*1*1), çok hızlı metabolizör (ÇHM) (CYP2C19*1*17 ve CYP2C19*17*17) ve yavaş metabolizör (YM) (CYP2C19*1*2, *1*3 ve *2*2) gruplarının plazma pantoprazol konsantrasyonları karşılaştırıldığında ÇHM HM'den %37 daha düşük konsantrasyona sahipken YM HM'den %20 daha fazla konsantrasyona sahip olarak bulundu. ÇHM ile YM bireyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular CYP2C19 genetik polimorfizminin pantoprazol farmakokinetiğini etkilediğini göstermektedir.

Japonya'da yapılmış olan bir çalışmada ilk defa CYP2C19*17 aleli tanımlanmış ve bu alelin çok hızlı metabolizmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. CYP2C19*17 alelini taşıyanlar hastalarda PPI ve antidepresan tedavi yanıtının azaldığı bildirilmiştir [35].

Japonya'da 62 peptik ülser hastasında yapılan diğer bir çalışmada da, PPI ve amoksisilin tedavisi alan hastaların YM'deki H.P. eradikasyon oranının çok hızlı metabolizör (ÇHM) ve hızlı metabolizör (HM) gruplarına kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bu sonuçlar PPI'lerin metabolizmasındaki değişikliklere bağlanmıştır [7].

Farklı PPI'lerle yapılmış olan bir çalışmada *CYP2C19* genetik polimorfizminin mide asit inhibisyonunu etkilediği gösterilmiştir [137]. Ancak pantoprazol gibi diğer PPI'lerin metabolizmasındaki değişiklikler her zaman H.P. eradikasyonu ile uyumlu bulunmamıştır ve bu konuyla ilgili çelişkili bulgular vardır [137-140].

Bizim çalışmamızda *CYP2C19* genotipine göre öngörölmüş fenotip gruplarının eradikasyon oranları sırasıyla yavaş metabolizörlerde % 80, hızlı metabolizörlerde % 82.2 ve çok hızlı metabolizörlerde % 86.6 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında *CYP2C19* genetik polimorfizmleri pantoprazol metabolizmasını etkilemektedir fakat H.P. eradikasyonuna etkisi yoktur sonucuna ulaşmaktayız.

Pantoprazol metabolizmasında rol alan diğer bir enzim *CYP3A4*'tür. Karaciğerde *CYP3A4* geninin ekspresyonu ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkenlik (10 kattan ile 100 kata) göstermektedir ve bu değişkenlik ilaç farmakokinetiğini etkilemektedir [79, 83, 97, 98].

CYP3A4 genetik polimorfizmleriyle pantoprazol metabolizmasını inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Özellikle *CYP3A4* enzim aktivitesinin artışından sorumlu tutulan *1*B* ve *1*G* alellerinin ilaç klerensini ve gereksinimini artırdığı gösterilmiştir [91, 94] ve bu alellerin plazma pantoprazol konsantrasyonunu ve H.P. eradikasyonunu etkileyebileceği düşünüldü.

Çalışmamızda *CYP3A4* *1*G* aleli taşıyan hastaların (n=16) plazma pantoprazol konsantrasyonu, *CYP3A4* *1*1 genotipli hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonuna göre yaklaşık %58 daha düşük bulundu. *22 aleli taşıyan hastalarda (n=4) ise *CYP3A4* *1*1 genotipli hastalara göre %14 olarak ölçüldü. *1*G* aleli *CYP3A4* enzim aktivitesinin artışıyla ilişkili bulunmuştu ve çalışmamızda *1*G* aleli taşıyanların plazma pantoprazol konsantrasyonu daha düşük bulunması enzim aktivite artmasının bir göstergesi olabilir. Fakat genotip gruplarındaki bu fark anlamlı değildi.

H.P. eradikasyon oranları *CYP3A4* genotip gruplarında karşılaştırıldığında *1*1 genotipindeki hastaların H.P. eradikasyon oranları *1*22 hastalardan yaklaşık %18 daha düşük, *1*G* aleli taşıyan hastalarda ise

yaklaşık %5 daha düşük bulunmuştur. *22 aleli taşıyan hastalarda eradikasyon başarısı %100'dü ama bu oran yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

CYP3A5 enzimi direkt olarak pantoprazol metabolizmasında rol almamaktadır ama *CYP3A4 *1B* ile *CYP3A5 *1* alelleri arasında bağlı olma eşitsizliği söz konusudur [4]. *CYP3A5 *1* alelini taşıyan hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu *CYP3A5 *1* taşımayan hastalara kıyasla %20 daha düşük olarak ölçüldü. *1B alelinin CYP3A4 enzim aktivitesinin artışıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır [91] ve çalışmamızda *CYP3A4 *1B* ile bağlı olma eşitsizliği gösteren *CYP3A5 *1* aleli taşıyan hastaların plazma pantoprazol konsantrasyonunun yaklaşık %20 daha düşük olması bu ilişkiye bağlanabilir. Çünkü *CYP3A4 *1B* aleli CYP3A4 enzim ekspresyon artışı ile ilişkili bulunmuştur ve sonuç olarak pantoprazol metabolizmasında artış ile birlikte plazma pantoprazol konsantrasyonu düşmesi beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda eradikasyon oranları *CYP3A5 *1* aleli taşıyan hastalarda *CYP3A5 *3*3* genotipli hastalara kıyasla yaklaşık %29 daha düşük bulundu. Eradikasyon oranlarındaki bu fark *CYP3A5 *1* alelinin direkt etkisi olabileceği gibi *CYP3A4 *1B* alelinin de etkisi olabilir. *CYP3A4*1B* ve *CYP3A5*1* alelleri arasında bağlı olma eşitsizliği "linkage disequilibrium" olduğu için H.P. eradikasyonunu etkileyebileceği düşünülebilir. Ayrıca *CYP3A5 *1*1* genotipli 2 hastada da eradikasyon sağlanması dikkat çekicidir.

Ülkemizde *CYP3A4 *22*, *1G ve *CYP3A5 *3* alelleriyle ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu alellerin sıklıkları sırasıyla %2,3, %9,7 ve %95,5 olarak hesaplanmıştır. *CYP3A4 *22*, *1G ve *CYP3A5 *3* alellerinin beyaz ırktaki sıklıkları sırasıyla % 5-7, %8,9 ve % 91'dir [4, 5, 94, 97]. Bu sonuçlar literatürde rapor edilenlerle uyumludur.

MDR1 ile ilgili yapılan çalışmalarda H.P. eradikasyonuna genetik polimorfizmlerin etkisi araştırılmış ve *MDR1 3435 TT* hastaların eradikasyon oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bunun temelinde PPI'lerin metabolizmasındaki azalmanın neden olduğu sonucuna varılmıştır [36]. Ayrıca midedeki MDR1 ekspresyonu siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim

ekspresyonu ile orantılı olduğu ve *MDR1* genetik polimorfizmlerin H.P. ile ilişkili inflamasyonun ciddiyetiyle, atrofi ve metaplazi düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [141].

Bizim çalışmamızda *MDR1* haplotip gruplarına ayrıldığında, *CC-GG* hastalarda plazma pantoprazol konsantrasyonu *TT-TT* hastalara kıyasla %50 daha düşük ölçüldü. Ayrıca *CC-GG* genotipli hastalarda eradikasyon oranı, *TT-TT* genotipli hastalara kıyasla %35 daha düşüktü. Eradikasyon oranlarındaki bu anlamlı fark plazma pantoprazol konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Peptik ülser hastalarıyla yapılan bir çalışmada H.P.'ye bağlı inflamasyonda *MDR1* genotipinin etkili olduğu gösterilmiştir [133].

H.P. dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenlerinden biridir. Ülkemizde H.P.'nin yaklaşık prevalansı % 80'dir [142]. H.P. enfeksiyonu sadece peptik ülser değil aynı zamanda MALToma ve gastrik kanser gibi malign hastalıkların da gelişimini hızlandıran bir faktördür [16-19, 143]. Enfeksiyonun eradikasyonu ile uzun dönem semptomların önlenebileceği gibi peptik ülser, atrofik gastrit ve gastrik kanser gelişim riski de azalmış olacaktır [144].

H.P. eradikasyon tedavileri bir proton pompa inhibitörüyle amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, levofloksasin ve metranidazol gibi antibiyotiklerin kombinasyonunu içermektedir [145]. Bu kombinasyon tedavilerine rağmen birçok ülkede eradikasyon başarısı % 80 veya daha azdır [146, 147]. Bizim çalışmamızda ise eradikasyon başarısı % 82.8'dir. %17'lik bir grubun eradikasyon başarısızlığının temelinde genel olarak antibiyotik direnci suçlansa da dünya genelinde eradikasyon başarısızlığının % 100'e ulaşamamasının bazı genetik faktörlerle ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır [7, 148, 149].

Bu çalışmalardan çoğunluğu tedavi yanıtı üzerine yoğunlaşmaktadır ama bazı çalışmalar peptik ülser gelişiminin temelinde *CYP2C19* ve *MDR1* genetik polimorfizmlerinin rol aldığını göstermektedir [67, 141]. *CYP2C19* enziminin sadece ilaçların değil aynı zaman da prostaglandinler gibi sitoprotektif endojen maddelerin metabolizmasında rol alması bulunmaktadır ve enzim aktivitesini etkileyen genetik polimorfizmler doğal olarak peptik ülser

gelişimine katkıda bulunacaktır. Ayrıca MDR1 intestinal sistemde gelişen inflamasyonla ilişkilidir.

Bizim çalışmamızda *MDR1* genetik polimorfizmleriyle eradikasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Eradikasyon oranı *3435C>T* veya *2677G>T/A* genetik polimorfizmi olan hastalarda yabancı tip alel taşıyan hastalara kıyasla yaklaşık %25 daha yüksek olduğu ve polimorfik alel taşıyan hastaların tedaviye daha yatkın oldukları görüldü.

CYP2C19 genetik polimorfizmleriyle H.P. eradikasyonu arasında anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Tedavi sonrası *CYP2C19* genotipine göre öngörölmüş fenotip gruplarında eradikasyon oranları benzer bulundu.

H.P. eradikasyon tedavilerinin temelini oluşturan iki hedef vardır. Etkenin eradikasyonu ve semptomların giderilmesinde PPI'lerin de katkısı bulunmaktadır. PPI'ler doğrudan antimikrobiyal etki gösterebilmekte ve ortamın pH değerini yükseltmesi sonucu gereken antibiyotik miktarını azaltmaktadırlar. Bizim çalışmamızda eradikasyon başarısı sağlanmış grubun pantoprazol plazma konsantrasyonu başarısız gruba göre daha yüksek bulunmuştur fakat bu fark anlamlı değildir.

PPI günde iki doza çıkarıldığında asit inhibisyonunu % 66'dan % 80'e yükselmektedir ve genellikle H.P. eradikasyon tedavilerinde günde 2 doz PPI tercih edilmektedir günlük tek doz PPI alan hastalara kıyasla daha yüksek eradikasyon oranına sahiptirler. [16, 31]. Gastrik pH değerinin yükselmesi eradikasyon oranını artırmaktadır [150]. Yapılan çalışmalar PPI plazma konsantrasyonlarının *CYP2C19* genotipiyle ilişkili olduğunu göstermektedir ve eradikasyon oranlarında genetik polimorfizmlerle ilişkili olduğu bilinmektedir [151], bizim çalışmamızda iki grup arasındaki pantoprazol konsantrasyonlarının farklı olmasına rağmen eradikasyon oranı değişmemiştir.

Birçok ilaç MDR1'in substratıdır ve MDR1 genindeki değişiklikler ilaçların dağılımını, tedavi yanıtını ve istenmeyen yan etkilerin görülmesini etkileyebilmektedir. Özellikle kanser tedavisinde tedaviye direncin genetik temelinde rol almaktadır [152-156]. MDR1 fonksiyonu ya da ekspresyonundaki değişikliklerin gastrointestinal sistemin enflamatuvar

hastalıkların patojenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [133, 157]. Pantoprazol MDR1 substratıdır ve *MDR1* genindeki polimorfizmlerin plazma konsantrasyonları ve tedavi yanıtını etkilediği gösterilmiştir [7, 36, 39].

Bizim çalışmamızda *MDR1* genetik polimorfizmlerinin eradikasyon oranını etkilediği gösterilmiştir. *MDR1* yabancıl tip alel taşıyanların (*CC-GG*) homozigot mutant (*TT-TT*) genotipe sahip olan hastalara kıyasla yaklaşık %34 daha düşük eradikasyon oranına sahiptir. Haplotip grupları arasında eradikasyon oranlarındaki yüksek farkın etkenlerinden birisi de farklı pantoprazol konsantrasyonları olabilir.

Hem MDR1 hem de CYP2C19 enzimleri ksenobiyotiklerin ve endojen maddelerin metabolizmasında ve dağılımında rol alır. Gastrointestinal sistemdeki enflamasyonda bu enzimlerin aktivitesindeki değişiklikler etkili olmaktadır [67, 141]. Hastalıkların gelişmesine neden olabileceği gibi ilaç metabolizmasını değiştirerek de tedavi yanıtını etkileyebilmektedir.

Özellikle peptik ülser hastalığında *CYP2C19*17* taşıyanlarda prostaglandinlerin metabolizmasının artması hastalığın gelişmesinde rol alabilir. *MDR1 3435TT* ve *2677TT* genotipleri midedeki inflamasyona katkıda bulunmaktadır.

Pantoprazol konsantrasyonunun değişmesi tedavi yanıtını anlamlı bir şekilde etkilememiştir. PPI dozunun değişmesi asit inhibisyonunu anlamlı olarak değiştirmezken doz aralığının değişmesi asit inhibisyonunu daha çok etkilemektedir [31].

Pantoprazol metabolizmasında en çok rol alan CYP2C19 enzimideki metabolik değişiklikler pantoprazolün sadece yarılanma zamanını anlamlı olarak etkilemektedir [63]. Pantoprazolün vücutta kalış süresini *2 ve *3 alellerini taşıyan hastalarda uzarken, *17 aleli taşıyan hastalarda kısalmaktadır.

Plazma pantoprazol konsantrasyonlarına göre hastalar gruplandırıldığında log [plazma pantoprazol konsantrasyonu]<0 olan grubun ortalaması $-1,06 \pm 0,07$ ve log [plazma pantoprazol konsantrasyonu]>0 olan grubun ortalaması $0,37 \pm 0,02$ 'ydi. Grupların eradikasyon oranları arasında anlamlı bir fark

yoktu. Çalışmamızda eradikasyon oranının plazma pantoprazol konsantrasyonundan bağımsız olduğu gösterildi.

CYP2C19 genetik polimorfizmleri ve PPI'lerle yapılan çalışmalarda ek olarak plazma metabolit konsantrasyonu ölçülmekte ve metabolik oran hesaplanmaktadır. Fakat bizim çalışmamızda sadece pantoprazol konsantrasyonu bakılmıştır. Metabolik oranın hesaplanmış olması genetik polimorfizmler ile pantoprazol metabolizması arasındaki ilişkinin daha iyi bir göstergesi olabilir.

Benzer çalışmalarda hastalarda farklı olarak mide pH'sı ölçülmüş, endoskopik olarak ülser veya gastrit skorlaması yapılmış veya hastaların semptomları anketlerle değerlendirilmiştir [158-162]. Mide pH'sının ölçülmesi ve kontrol sonrası hastaların tekrar endoskopik olarak değerlendirilmesi çalışmayı zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda ise genotipleme sonuçları ve plazma pantoprazol konsantrasyonu H.P. eradikasyonu ile karşılaştırılmıştır. H.P. eradikasyonu hastalığın tedavisinde ana hedeflerden biridir ancak PPI'leri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi açıklamada eksik kalabilir.

Çalışmamızda *CYP2C19* *1, *2, *3, *17, *CYP3A4* *1, *1G, *22, *CYP3A5* *1, *3 ve *MDR1* 3435 C, 3435 T, 2677 G, 2677 T, 2677 A alelleri incelenmiş ve 9 farklı tek nokta mutasyonu (SNP) çalışılmıştır. Çok fazla SNP çalışılması alt genotip gruplarında n sayısının yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu sebep nedeniyle daha fazla örnekleme sahip çalışmalar genetik polimorfizmlerin H.P. eradikasyonuna etkisini daha iyi açıklayabilir.

Sonuç olarak plazma pantoprazol konsantrasyonu *CYP2C19* genetik polimorfizmlerinden etkilenmektedir. YM'lerin (*2 ve *3 aleli taşıyan) plazma pantoprazol konsantrasyonu ÇHM'lerinkinden (*17 aleli taşıyan) %54 daha yüksektir. Ama *CYP3A4*, *CYP3A5* ve *MDR1* genetik polimorfizmleriyle plazma pantoprazol konsantrasyonunu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. H.P. eradikasyonu *MDR1* ve *CYP3A5* genetik polimorfizmleriyle ilişkili bulunmuştur. Peptik ülser hastalığı ve tedavisinin *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* ve *MDR1* genetik polimorfizmleriyle ilişkisi fazla örnekleme sahip çalışmalarla incelenmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda plazma pantoprazol konsantrasyonu ile *CYP2C19* *2, *3 ve *17 alelleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. *CYP3A4* *1G, *22 ve *CYP3A5* *3 alelleriyle plazma pantoprazol konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Pantoprazol H.P. eradikasyonunun plazma pantoprazol konsantrasyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. H.P. eradikasyonunun *CYP3A5* *3 ve *MDR1* 3435C>T ve 2677G>T/A polimorfizmleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Toplumumuzda sıklıkları bilinmeyen *CYP3A4* *1G, *22, *CYP3A5* *3 alellerinin sıklıkları hesaplanmıştır ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte *CYP3A4**1B analizini çalışmamıza dahil edemedik. Bu analizin yapılacağı bir çalışma hem toplumumuzda bu alelin sıklığı hakkında bilgi verecektir hem de H.P. eradikasyonuna etkisini ortaya çıkarabilecektir.

Çalışmamızda peptik ülser hastalığı tedavi yanıtının *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* ve *MDR1* genetik polimorfizmleri ve plazma pantoprazol konsantrasyonlarıyla ilişkisini incelemeye H.P. eradikasyonu tedavi sonucu olarak kullanılmıştır. H.P. eradikasyonu peptik ülser iyileşmesi hakkında fikir verse de peptik ülser tedavi yanıtının direkt bir göstergesi değildir. Bu sebeple endoskopik olarak ülser iyileşmesinin ve mide pH'sının değerlendirildiği çalışmalar yapılması, genetik polimorfizmler ve plazma pantoprazol konsantrasyonlarıyla peptik ülser tedavi yanıtı ilişkisini ortaya koymada daha değerli olabilir.

REFERANSLAR

1. Katzung, B.G., *Basic and Clinical Pharmacology (11th Edition)*. Mc Graw Hill, 2009.
2. Evans, W.E. and M.V. Relling, *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*. Science, 1999. **286**(5439): p. 487-91.
3. Scott, S.A., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(2): p. 328-32.
4. Wang, D., et al., *Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs*. Pharmacogenomics J, 2011. **11**(4): p. 274-86.
5. van Schaik, R.H., et al., *CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians*. Clin Chem, 2002. **48**(10): p. 1668-71.
6. Haas, D.W., et al., *Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study*. J Infect Dis, 2005. **192**(11): p. 1931-42.
7. Furuta, T., et al., *Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of Helicobacter pylori infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of H. pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(5): p. 693-703.
8. Kodaira, C., et al., *Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(6): p. 593-600.
9. Kayaalp, S.O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (13. bs)*. Pelikan Yayıncılık LTD. ŞTİ., 2013.
10. Heitzmann, D. and R. Warth, *No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion*. Physiology (Bethesda), 2007. **22**: p. 335-41.
11. Sachs, G., et al., *A nonelectrogenic H⁺ pump in plasma membranes of hog stomach*. J Biol Chem, 1976. **251**(23): p. 7690-8.
12. Schubert, M.L. and D.A. Peura, *Control of gastric acid secretion in health and disease*. Gastroenterology, 2008. **134**(7): p. 1842-60.
13. Kopic, S., M. Murek, and J.P. Geibel, *Revisiting the parietal cell*. Am J Physiol Cell Physiol, 2010. **298**(1): p. C1-C10.
14. Vakil, N. and F. Megraud, *Eradication therapy for Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2007. **133**(3): p. 985-1001.
15. Smalley, W.E. and M.R. Griffin, *The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs*. Gastroenterol Clin North Am, 1996. **25**(2): p. 373-96.

16. Suerbaum, S. and P. Michetti, *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med, 2002. **347**(15): p. 1175-86.
17. Forman, D., *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996. **220**: p. 23-6.
18. Kikuchi, S., et al., *Serum anti-Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Cancer, 1995. **75**(12): p. 2789-93.
19. Dixon, M.F., *Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration*, in *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*, H.L.T. Mobley, G.L. Mendz, and S.L. Hazell, Editors. 2001, ASM Press: Washington (DC).
20. Pandey, R., et al., *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Asian Pac J Cancer Prev, 2010. **11**(3): p. 583-8.
21. *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet, 1983. **1**(8336): p. 1273-5.
22. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consens Statement, 1994. **12**(1): p. 1-23.
23. Misiewicz, J.J., et al., *One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicentre comparative study*. Lansoprazole Helicobacter Study Group. Gut, 1997. **41**(6): p. 735-9.
24. Catalano, F., et al., *Comparative treatment of Helicobacter pylori-positive duodenal ulcer using pantoprazole at low and high doses versus omeprazole in triple therapy*. Helicobacter, 1999. **4**(3): p. 178-84.
25. O'Connor, A., et al., *Treatment of Helicobacter pylori infection 2013*. Helicobacter, 2013. **18 Suppl 1**: p. 58-65.
26. Baron, J.H., *The history of acid inhibition*. Yale J Biol Med, 1994. **67**(3-4): p. 97-106.
27. Shin, J.M. and N. Kim, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors*. J Neurogastroenterol Motil, 2013. **19**(1): p. 25-35.
28. Sachs, G., J.M. Shin, and C.W. Howden, *Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23 Suppl 2**: p. 2-8.
29. Ward, R.M. and G.L. Kearns, *Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics*. Paediatr Drugs, 2013. **15**(2): p. 119-31.
30. Kearns, G.L. and H.S. Winter, *Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **37 Suppl 1**: p. S52-9.

31. Shin, J.M. and G. Sachs, *Pharmacology of proton pump inhibitors*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008. **10**(6): p. 528-34.
32. Bhurke, S.M., et al., *Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome*. *Pharmacotherapy*, 2012. **32**(9): p. 809-18.
33. Neubauer, H., et al., *Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel-a whole blood aggregometry study after coronary stenting*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010. **56**(1): p. 91-7.
34. Furuta, T., M. Sugimoto, and N. Shirai, *Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19*. *Mol Diagn Ther*, 2012. **16**(4): p. 223-34.
35. Sim, S.C., et al., *A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants*. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. **79**(1): p. 103-13.
36. Gawronska-Szklarz, B., et al., *Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with Helicobacter pylori infection*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. **61**(5-6): p. 375-9.
37. Omura, T., *Forty years of cytochrome P450*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. **266**(3): p. 690-8.
38. Shimada, T., et al., *Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994. **270**(1): p. 414-23.
39. Gumus, E., et al., *Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012. **68**(5): p. 629-36.
40. Romkes, M., et al., *Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily*. *Biochemistry*, 1991. **30**(13): p. 3247-55.
41. Richardson, T.H., et al., *A universal approach to the expression of human and rabbit cytochrome P450s of the 2C subfamily in Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys*, 1995. **323**(1): p. 87-96.
42. Blaisdell, J., et al., *Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19*. *Pharmacogenetics*, 2002. **12**(9): p. 703-11.
43. de Morais, S.M., et al., *The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans*. *J Biol Chem*, 1994. **269**(22): p. 15419-22.

44. Ibeanu, G.C., et al., *Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin.* J Pharmacol Exp Ther, 1998. **286**(3): p. 1490-5.
45. Fukushima-Uesaka, H., et al., *Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population.* Drug Metab Pharmacokinet, 2005. **20**(4): p. 300-7.
46. Lee, S.J., et al., *Identification of new CYP2C19 variants exhibiting decreased enzyme activity in the metabolism of S-mephenytoin and omeprazole.* Drug Metab Dispos, 2009. **37**(11): p. 2262-9.
47. De Morais, S.M., et al., *Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese.* Mol Pharmacol, 1994. **46**(4): p. 594-8.
48. Ferguson, R.J., et al., *A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin.* J Pharmacol Exp Ther, 1998. **284**(1): p. 356-61.
49. Scott, S.A., et al., *Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness.* Pharmacogenomics J, 2012. **12**(4): p. 297-305.
50. Xiao, Z.S., et al., *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.* J Pharmacol Exp Ther, 1997. **281**(1): p. 604-9.
51. Ibeanu, G.C., et al., *An additional defective allele, CYP2C19*5, contributes to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians.* Pharmacogenetics, 1998. **8**(2): p. 129-35.
52. Ibeanu, G.C., et al., *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 S-mephenytoin.* J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(2): p. 635-40.
53. Zhao, F., et al., *Novel CYP2C9 genetic variants in Asian subjects and their influence on maintenance warfarin dose.* Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(3): p. 210-9.
54. Morita, J., et al., *A novel single nucleotide polymorphism (SNP) of the CYP2C19 gene in a Japanese subject with lowered capacity of mephobarbital 4'-hydroxylation.* Drug Metab Pharmacokinet, 2004. **19**(3): p. 236-8.
55. Matimba, A., et al., *Novel variants of major drug-metabolising enzyme genes in diverse African populations and their predicted functional effects.* Hum Genomics, 2009. **3**(2): p. 169-90.

56. Zhou, Q., et al., *Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese*. Pharmacogenomics J, 2009. **9**(6): p. 380-94.
57. Drogemoller, B.I., et al., *Characterization of the genetic profile of CYP2C19 in two South African populations*. Pharmacogenomics, 2010. **11**(8): p. 1095-103.
58. Chua, E.W., et al., *Novel CYP2D6 and CYP2C19 variants identified in a patient with adverse reactions towards venlafaxine monotherapy and dual therapy with nortriptyline and fluoxetine*. Pharmacogenet Genomics, 2013. **23**(9): p. 494-7.
59. Hirota, T., S. Eguchi, and I. Ieiri, *Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs*. Drug Metab Pharmacokinet, 2013. **28**(1): p. 28-37.
60. Gonzalez, F.J., et al., *Human P450pcn1 - Sequence, Chromosome Localization, and Direct Evidence through Cdna Expression That P450pcn1 Is Nifedipine Oxidase*. DNA-a Journal of Molecular & Cellular Biology, 1988. **7**(2): p. 79-86.
61. Sukasem, C., et al., *CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors*. Pharmgenomics Pers Med, 2013. **6**: p. 85-91.
62. Collet, J.P., et al., *Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study*. Lancet, 2009. **373**(9660): p. 309-17.
63. Desta, Z., et al., *Rapid identification of the hepatic cytochrome P450 2C19 activity using a novel and noninvasive [¹³C]pantoprazole breath test*. J Pharmacol Exp Ther, 2009. **329**(1): p. 297-305.
64. Wang, H., et al., *Poor Metabolizers at the Cytochrome P450 2C19 Loci Is at Increased Risk of Developing Cancer in Asian Populations*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e73126.
65. Furuta, T., et al., *Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer*. Ann Intern Med, 1998. **129**(12): p. 1027-30.
66. Justenhoven, C., et al., *CYP2C19*17 is associated with decreased breast cancer risk*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **115**(2): p. 391-6.
67. Musumba, C.O., et al., *CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease*. Clin Pharmacol Ther, 2013. **93**(2): p. 195-203.
68. Cholerton, S., A.K. Daly, and J.R. Idle, *The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response*. Trends Pharmacol Sci, 1992. **13**(12): p. 434-9.

69. Lamba, J.K., et al., *Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002. **54**(10): p. 1271-94.
70. Westlind, A., et al., *Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. **259**(1): p. 201-5.
71. Rebbeck, T.R., et al., *Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(16): p. 1225-9.
72. Kuehl, P., et al., *Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression*. *Nat Genet*, 2001. **27**(4): p. 383-91.
73. Hamzeiy, H., et al., *Mutation analysis of the human CYP3A4 gene 5' regulatory region: population screening using non-radioactive SSCP*. *Mutat Res*, 2002. **500**(1-2): p. 103-10.
74. Fukushima-Uesaka, H., et al., *Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population*. *Hum Mutat*, 2004. **23**(1): p. 100.
75. Sata, F., et al., *CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity*. *Clin Pharmacol Ther*, 2000. **67**(1): p. 48-56.
76. Hsieh, K.P., et al., *Novel mutations of CYP3A4 in Chinese*. *Drug Metab Dispos*, 2001. **29**(3): p. 268-73.
77. Eiselt, R., et al., *Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants*. *Pharmacogenetics*, 2001. **11**(5): p. 447-58.
78. Lamba, J.K., et al., *Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations*. *Pharmacogenetics*, 2002. **12**(2): p. 121-32.
79. Murayama, N., et al., *CYP3A4 gene polymorphisms influence testosterone 6beta-hydroxylation*. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2002. **17**(2): p. 150-6.
80. Dai, D., et al., *Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001. **299**(3): p. 825-31.
81. Westlind-Johnsson, A., et al., *Identification and characterization of CYP3A4*20, a novel rare CYP3A4 allele without functional activity*. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. **79**(4): p. 339-49.
82. Zhou, Q., et al., *Analysis of CYP3A4 genetic polymorphisms in Han Chinese*. *J Hum Genet*, 2011. **56**(6): p. 415-22.

83. Elens, L., et al., *Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients*. Pharmacogenomics, 2011. **12**(10): p. 1383-96.
84. Drogemoller, B., et al., *Characterization of the genetic variation present in CYP3A4 in three South African populations*. Front Genet, 2013. **4**: p. 17.
85. Dally, H., et al., *The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose*. Pharmacogenetics, 2003. **13**(10): p. 607-18.
86. Zhou, L.P., et al., *CYP3A4*1B polymorphism and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis*. Tumour Biol, 2013. **34**(2): p. 649-60.
87. Bozina, N., V. Bradamante, and M. Lovric, *Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk*. Arh Hig Rada Toksikol, 2009. **60**(2): p. 217-42.
88. Ociepa-Zawal, M., et al., *Studies on CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A4 gene polymorphisms in breast cancer patients*. Ginekol Pol, 2009. **80**(11): p. 819-23.
89. Sarma, A.V., et al., *Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: the Flint Men's Health Study*. Prostate, 2008. **68**(3): p. 296-305.
90. Voso, M.T., et al., *Increased risk of acute myeloid leukaemia due to polymorphisms in detoxification and DNA repair enzymes*. Ann Oncol, 2007. **18**(9): p. 1523-8.
91. Amirimani, B., et al., *Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant*. Environ Mol Mutagen, 2003. **42**(4): p. 299-305.
92. Ando, Y., et al., *Re: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(18): p. 1587-90.
93. Felix, C.A., et al., *Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(22): p. 13176-81.
94. Lane, S., et al., *The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(1): p. 66-76.
95. Chen, C.H., et al., *Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients*. Pharmacogenomics, 2011. **12**(10): p. 1397-406.
96. Elens, L., et al., *The new CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with an increased risk of delayed graft function and worse renal function in cyclosporine-treated kidney transplant patients*. Pharmacogenet Genomics, 2012. **22**(5): p. 373-80.

97. Elens, L., et al., *CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy*. *Pharmacogenomics*, 2013. **14**(1): p. 47-62.
98. Elens, L., et al., *A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients*. *Clin Chem*, 2011. **57**(11): p. 1574-83.
99. Gijzen, V.M., et al., *CYP3A4*22 and CYP3A combined genotypes both correlate with tacrolimus disposition in pediatric heart transplant recipients*. *Pharmacogenomics*, 2013. **14**(9): p. 1027-36.
100. Aoyama, T., et al., *Cytochrome P-450 hPCN3, a novel cytochrome P-450 IIIA gene product that is differentially expressed in adult human liver. cDNA and deduced amino acid sequence and distinct specificities of cDNA-expressed hPCN1 and hPCN3 for the metabolism of steroid hormones and cyclosporine*. *J Biol Chem*, 1989. **264**(18): p. 10388-95.
101. Jounaidi, Y., et al., *Detection of CYP3A5 allelic variant: a candidate for the polymorphic expression of the protein?* *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. **221**(2): p. 466-70.
102. Paine, M.F., et al., *Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997. **283**(3): p. 1552-62.
103. Schuetz, J.D., D.T. Molowa, and P.S. Guzelian, *Characterization of a cDNA encoding a new member of the glucocorticoid-responsive cytochromes P450 in human liver*. *Arch Biochem Biophys*, 1989. **274**(2): p. 355-65.
104. Hustert, E., et al., *The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism*. *Pharmacogenetics*, 2001. **11**(9): p. 773-9.
105. Saeki, M., et al., *Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of CYP3A5 in a Japanese population*. *Hum Mutat*, 2003. **21**(6): p. 653.
106. Haufroid, V., et al., *The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients*. *Pharmacogenetics*, 2004. **14**(3): p. 147-54.
107. Josephson, F., et al., *CYP3A5 genotype has an impact on the metabolism of the HIV protease inhibitor saquinavir*. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. **81**(5): p. 708-12.
108. Lee, S.J., et al., *Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups*. *Pharmacogenetics*, 2003. **13**(8): p. 461-72.
109. Chou, F.C., S.J. Tzeng, and J.D. Huang, *Genetic polymorphism of cytochrome P450 3A5 in Chinese*. *Drug Metab Dispos*, 2001. **29**(9): p. 1205-9.

110. Hesselink, D.A., et al., *Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus*. Clin Pharmacol Ther, 2003. **74**(3): p. 245-54.
111. Jacobson, P.A., et al., *Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: results from a multicenter kidney transplant consortium*. Transplantation, 2011. **91**(3): p. 300-8.
112. Santoro, A., et al., *Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in Brazilian renal transplant patients*. Pharmacogenomics, 2011. **12**(9): p. 1293-303.
113. Juliano, R.L. and V. Ling, *A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants*. Biochim Biophys Acta, 1976. **455**(1): p. 152-62.
114. Roninson, I.B., et al., *Isolation of human mdr DNA sequences amplified in multidrug-resistant KB carcinoma cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(12): p. 4538-42.
115. Chen, C.J., et al., *Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the mdr1 (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells*. Cell, 1986. **47**(3): p. 381-9.
116. Fojo, A., et al., *Localization of multidrug resistance-associated DNA sequences to human chromosome 7*. Somat Cell Mol Genet, 1986. **12**(4): p. 415-20.
117. Thiebaut, F., et al., *Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(21): p. 7735-8.
118. Hamada, H. and T. Tsuruo, *Functional role for the 170- to 180-kDa glycoprotein specific to drug-resistant tumor cells as revealed by monoclonal antibodies*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(20): p. 7785-9.
119. Aller, S.G., et al., *Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding*. Science, 2009. **323**(5922): p. 1718-22.
120. Wessler, J.D., et al., *The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2495-502.
121. Giacomini, K.M., et al., *Membrane transporters in drug development*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(3): p. 215-36.
122. Sakaeda, T., T. Nakamura, and K. Okumura, *Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy*. Curr Top Med Chem, 2004. **4**(13): p. 1385-98.
123. Cascorbi, I., et al., *Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(3): p. 169-74.

124. Ameyaw, M.M., et al., *MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity*. Pharmacogenetics, 2001. **11**(3): p. 217-21.
125. Tufan, A., et al., *Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever*. Journal of Rheumatology, 2007. **34**(7): p. 1540-1544.
126. Johne, A., et al., *Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **72**(5): p. 584-94.
127. Hoffmeyer, S., et al., *Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(7): p. 3473-8.
128. Verstuyft, C., et al., *Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **58**(12): p. 809-12.
129. Nakamura, T., et al., *Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(4): p. 297-303.
130. Elghannam, D.M., et al., *Association of MDR1 gene polymorphism (G2677T) with imatinib response in Egyptian chronic myeloid leukemia patients*. Hematology, 2013.
131. Zhu, P., et al., *ABCB1 variation and treatment response in AIDS patients: initial results of the Henan cohort*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e55197.
132. Li, Y., et al., *Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients*. Transpl Immunol, 2012. **27**(1): p. 12-8.
133. Tahara, T., et al., *Influence of MDR1 polymorphism on H. pylori-related chronic gastritis*. Dig Dis Sci, 2011. **56**(1): p. 103-8.
134. Sanger, F., S. Nicklen, and A.R. Coulson, *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(12): p. 5463-7.
135. Bradic, M., J. Costa, and I.M. Chelo, *Genotyping with Sequenom*. Methods Mol Biol, 2011. **772**: p. 193-210.
136. Odaka, T., et al., *Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test for monitoring eradication therapy*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(3): p. 594-9.
137. Hunfeld, N.G., et al., *A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(7): p. 810-8.

138. Jinda, S., et al., *Personalized treatment in the eradication therapy for Helicobacter pylori*. Int J Mol Med, 2011. **27**(2): p. 255-61.
139. Pan, X., et al., *Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults*. Clin Ther, 2010. **32**(12): p. 2003-11.
140. Serrano, D., et al., *The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/- pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments*. Curr Drug Metab, 2012. **13**(9): p. 1303-12.
141. Nardone, G., et al., *Expression of COX-2, mPGE-synthase1, MDR-1 (P-gp), and Bcl-xL: a molecular pathway of H pylori-related gastric carcinogenesis*. J Pathol, 2004. **202**(3): p. 305-12.
142. Malfertheiner, P., et al., *Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet, 2011. **377**(9769): p. 905-13.
143. Olbe, L., et al., *Conceivable mechanisms by which Helicobacter pylori provokes duodenal ulcer disease*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2000. **14**(1): p. 1-12.
144. Malfertheiner, P., et al., *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report*. Gut, 2007. **56**(6): p. 772-81.
145. Chuah, S.K., et al., *A new look at anti-Helicobacter pylori therapy*. World Journal of Gastroenterology, 2011. **17**(35): p. 3971-3975.
146. Gisbert, J.P., R. Pajares, and J.M. Pajares, *Evolution of Helicobacter pylori therapy from a meta-analytical perspective*. Helicobacter, 2007. **12**: p. 50-58.
147. Graham, D.Y. and L. Fischbach, *Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance*. Gut, 2010. **59**(8): p. 1143-1153.
148. Sugimoto, M., Y. Yamaoka, and T. Furuta, *Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(10): p. 1188-200.
149. Sugimoto, M., T. Furuta, and Y. Yamaoka, *Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(11): p. 1725-32.
150. Fan, H.Y., et al., *Increasing gastric juice pH level prior to anti-Helicobacter pylori therapy may be beneficial to the healing of duodenal ulcers*. Exp Ther Med, 2013. **5**(3): p. 912-916.

151. Yang, J.C., et al., *Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori eradication*. Pharmacotherapy, 2011. **31**(3): p. 227-38.
152. Alsaif, A.A., et al., *Association of multiple drug resistance-1 gene polymorphism with multiple drug resistance in breast cancer patients from an ethnic Saudi Arabian population*. Cancer Epidemiol, 2013. **37**(5): p. 762-6.
153. Alzoubi, K.H., et al., *The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013. **51**(11): p. 880-7.
154. Gramer, I., M. Kessler, and J. Geyer, *Determination of MDR1 gene expression for prediction of chemotherapy tolerance and treatment outcome in dogs with lymphoma*. Vet Comp Oncol, 2013.
155. Kazancioglu, H.O., et al., *The role of MDR1 C3435T gene polymorphism on gingival hyperplasia in Turkish renal transplant patients treated with cyclosporine in the absence of calcium channel blockers*. Transplant Proc, 2013. **45**(6): p. 2233-7.
156. Timucin, M., et al., *Association Between ABCB1 (MDR1) Gene Polymorphism and Unresponsiveness Combined Therapy in Chronic Hepatitis C virus*. Hepat Mon, 2013. **13**(4): p. e7522.
157. Ho, G.T., F.M. Moodie, and J. Satsangi, *Multidrug resistance 1 gene (P-glycoprotein 170): an important determinant in gastrointestinal disease?* Gut, 2003. **52**(5): p. 759-66.
158. Hayato, S., et al., *Dose-response relationships of rabeprazole 5, 10, 20, and 40 mg once daily on suppression of gastric acid secretion through the night in healthy Japanese individuals with different CYP2C19 genotypes*. Eur J Clin Pharmacol, 2012. **68**(5): p. 579-88.
159. Sugimoto, M., et al., *Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes*. Clin Pharmacol Ther, 2005. **77**(4): p. 302-11.
160. Lee, Y.C., et al., *Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(8): p. 1286-92.
161. Ohkusa, T., et al., *Effect of CYP2C19 polymorphism on the safety and efficacy of omeprazole in Japanese patients with recurrent reflux oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(11): p. 1331-9.
162. Zendehdel, N., et al., *Role of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphisms in the therapeutic efficacy of omeprazole in Iranian patients with erosive reflux esophagitis*. Arch Iran Med, 2010. **13**(5): p. 406-12.

EKLER

Ek 1.

Bilgilendirilmiş onam formu:

Değerli Hastamız,

Sizde halk arasında iltihaplı gastrit olarak bilinen helicobakter pylori enfeksiyonu ile ilişkili gastrit teşhisi konulmuştur. **“Pantoprazol metabolizmasında sitokrom P450 enzimleri 2C19, 3A4, 3A5 ve ilaç transporteri MDR1’in genetik polimorfizmlerinin etkileri ve tedavi yanıtındaki önemi”** konulu çalışmamızda değerlendirmeye alınmanızı düşünmekteyiz. Bu çalışmada tedavinizi etkileyebilecek bazı genetik değişiklikler araştırılacaktır. Çalışmamızda sizden herhangi bir ücret talep edilemeyecektir ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. İsteddiğiniz anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilirsiniz, araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz. Çalışmada kullanılacak veriler sadece bu çalışma için kullanılacaktır. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi aksama olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceğinizi ayrıca size de bir ödeme yapılmayacağını belirtmek isteriz. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. İlave bir girişim söz konusu değildir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Melih Ö. Babaoğlu ve Dr. Akif Altınbaş tarafından Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güvence verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü

tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Dr. Melih Ö. Babaoğlu (0312 305 1086) ve Dr Akif Altınbaş'ı (0506 763 5323) arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir. Benden alınan kan ve örneklerinin, patolojik materyallerinin ve yapılan tüm görüntüleme tetkiklerinin daha sonra çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres/tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres/tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres/tel.

İmza

Ek 2.

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı:



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 17.12. 2012
KARAR NO : 06/28

Gastroenteroloji Kliniğinden Uz. Dr. Akif ALTINBAŞ' a ait "Pantoprazol Metabolizmasında Sitokrom P450 Enzimleri 2C19, 3A4, 3A5 ve İlaç Transporteri MDR1' in Genetik Polimorfizmlerini Etkileri ve Tedavi Yanıtındaki Önemi" konulu çalışma incelenmiş olup Etik Kurulu tarafından oybirliğiyle uygun görülmüştür.

Doç.Dr. Tuncay DELİBAŞI
Başkan

Doç.Dr. Muharrem DAĞLI
Başkan Yard.

Uz. Dr. S.Dinçer YETİŞ
Üye

Doç.Dr. Ö. Taylan AKKAYA
Üye

Doç.Dr. Güleser SAYLAM
Üye

Doç.Dr. Bahadır KÜLAH
Üye

Doç.Dr. Gönül ERDEN
Üye

Doç.Dr. Tevfik PINAR
Üye

Uz. Dr. M. Kürşat DERİCİ
Üye

Uz. Dr. Zeynep SEÇKİN AKKILIK
Üye

Dr. Ferda ALPAŞAN PINARLI
Üye

Av. Ayla VAR LAL
Üye

Doç. Dr. Ömer BAŞAR
Üye

Doç. Dr. Şenay KOZALLIK
Üye

SAĞLIK BAKANLIĞI
T.C. Sağlık Bakanlığı
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurulu

Ek 3.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

26 Eylül 2013

Sayı: 16969557 -922

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 25.09.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/16
Proje No : GO 13/467 (Değerlendirme Tarihi (04.09.2013))
Karar No : GO 13/467 - 12

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Melih Ö. BABAĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu Prof. Dr. Atilla BOZKURT, Prof. Dr. Ümit YAŞAR, Doç. Dr. İlhami YÜKSEL, Uzm. Dr. Serta KILINÇALP, Uzm. Dr. Akif ALTINBAŞ ve Dr. Said N. KALKIŞIM ile birlikte çalışacakları Dr. Ragıp Özgür KARACA'nın tezi olan GO 13/467 kayıt numaralı ve "Pantoprazol Metabolizmasında Sitokrom P450 Enzimleri 2C19, 3A4, 3A5 ve İlaç Transporteri MDRI'in Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri ve Tedavi Yanıtındaki Önemi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmenşüer (Üye) | İZİNLİ |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu (Üye) | 14. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

Ek 4.**Hasta Bilgi Formu:**

Hasta Bilgi Formu;

Hasta No:

Dosya No:

Tarih:

Adı		
Soyadı		
Doğum tarihi		
Yaşı		
Cinsiyeti	Bayan <input type="radio"/>	Erkek <input type="radio"/>
Boy (cm)		
Vücut ağırlığı (kg)		
Adresi		
Telefonu	Ev:	Cep:

Tıbbi Durumu:

Bilinen kronik hastalık	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>
Bilinen ilaç alerjisi	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>
Sürekli kullanılan ilaç	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>
Geçirilen cerrahi işlemler ve önemli hastalıklar	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>

	E	H
- Hamilelik şüphesi var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Çalışmaya başlamadan önce son bir hafta içerisinde proton pompa inhibitörü veya proton pompa inhibitörleri ile etkileşebilme potansiyeli olan başka bir ilaç kullanmış mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Gerekli onam formlarını imzalayarak çalışmaya katılmayı kendi rızası ile kabul etti mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Alışkanlıkları:

Sigara	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Miktar ve süre:
Alkol	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Miktar ve süre:
Çay	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Miktar ve süre:
Kahve	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Miktar ve süre:
Greyfurt suyu	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Miktar ve süre:
Uyguladığı özel diyet	Var <input type="radio"/>	Yok <input type="radio"/>	Diyetin özelliği ve süresi:
Diğer			

Tetkik sonuçları ve tanısı:

Hastanın tanısı	
Hastanın tedavi planı (ilaç, ilaç dozu, uygulama yolu)	

Fenotipleme için verilen ilaç ve dozu:

40 mg Pantoprazol:

Tarih	İlacın alındığı saat	Kan örneğinin alındığı saat