

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA BETA BLOKER
KULLANIMININ CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat BAYANTEMÜR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet AKBULUT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. Necati Dağlı _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. M. Necati DAĞLI ve Yrd. Doç. Dr. Murat KARA'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Ilgın KARACA, Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR ve Yrd. Doç. Dr. Hasan KORKMAZ 'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili annem, kardeşim ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine rağmen kardiyovasküler hastalıklar halen en önemli ölüm nedenidir. Yapılan çeşitli çalışmalara göre, bireyler ve toplumlar arasında, ksenobiyotik ve ilaç metabolizasyonunda farklılıklar vardır. Başta beta blokerler olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu olan CYP2D6 etkinliği bakımından yavaş metabolizör olan bireylerde, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığı daha yüksektir. CYP2D6 etkinliğinin yüksek olduğu ultra hızlı metabolizör bireylerde ise, ilaçların çabuk metabolize edilmeleri sonucu yetersiz tedavi söz konusu olabilmektedir. Dolayısıyla başta ilaç metabolize eden enzimlerde olmak üzere, ilaçların kinetiği ve/veya dinamiğinde rol oynayan gen polimorfizmlerinin aydınlatılması, koroner arter hastalığında farmakoterapinin başarısını önemli ölçüde arttıracaktır. Bu çalışmadaki esas amaç CYP2D6 gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığında beta bloker kullanımı arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2-3 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında DNA izolasyon kiti ile DNA izolasyonu yapıldı. CYP2D6 enzimini kodlayan gende polimorfizm olup olmadığı Real time PCR yöntemi kullanılarak belirlendi. Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 16.0 (statistical package for social sciences for Windows 16.0) programı kullanıldı.

Çalışmamızda hasta grubunda CYP2D6*7, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 için yavaş metabolizör fenotip sıklığı sırasıyla; %42, %2, %7 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sırasıyla; %30, %2, %7 bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında CYP2D6*7 polimorfizmi için anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Genotipler arasında kullanılan beta bloker dozu ile takip parametreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmamız, toplumun tamamını yansıtabilecek kadar geniş değilse de elde edilen sonuçlar bu alanda yapılacak diğer büyük boyuttaki çalışmalara öncülük edecektir. Türk populasyonunda biyodönüşüm enzimlerini kodlayan gen varyantlarının sıklığının belirlenmesi koroner arter hastalığı tedavisinde önemli

faydalar sağlayacaktır. Çalışma populasyonumuzda hasta grubunda CYP2D6*7 için mutant allel sıklığı %63 olarak bulunmuştur. Bu yüksek bir oran olup beta bloker kullanan hastalarda ilacın etki süresinin uzamasına ve yan etkilerde artışa neden olacaktır. Dolayısıyla kişiye özgü tedavi protokollerinde CYP2D6 polimorfizminin belirlenmesi koroner arter hastalığı tedavisinde ciddi etkinlik artışı ve yan etkilerin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Koroner arter hastalığı tedavisinde CYP2D6 polimorfizmine rutin bakılmasının klinik fayda sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Beta bloker, CYP2D6 gen polimorfizmi

ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF CYP2D6 GENE POLYMORPHISM AND BETA BLOCKER USAGE IN CORONARY ARTERY DISEASE

Cardiovascular diseases have increasing incidence and prevalence day by day. These diseases are leading cause of mortality and morbidity. Although important advances in, diagnosis and therapeutic interventions, cardiovascular diseases are still major cause of deaths. According to various studies, drug and xenobiotic metabolisms vary from patient to patient and from community to community. Beta blockers are major drugs for cardiovascular diseases and are being metabolised by CYP2D6 system. Drug side effects are more common among the patients with slow CYP2D6 metabolic activity. Insufficient therapy due to the fast metabolism of drugs are common among people with ultra fast CYP2D6 metabolic activity. Investigations of gene polymorphisms of drug metabolism systems are important; because they have effects on coronary artery disease pharmacotherapy. In this study we aimed to investigate the relationship between CYP2D6 gene polymorphism and beta blocker usage in coronary artery disease.

We isolated DNAs of patients from their 2-3 cc blood obtained in EDTA tubes in genetic laboratory. CYP2D6 gene polymorphism was determined by Real time PCR method. For the statistical analysis of this study we used SPSS 16.0 (statistical package for social sciences for Windows 16.0).

Slow metaboliser phenotype frequency in patient group for CYP2D6*7, CYP2D6*29 and CYP2D6*41 were 42%, 2%, 7% respectively. In control group these values were 30%, 2% and 7% respectively. There was significant difference between patient and control group for CYP2D6*7 polymorphism ($p < 0.05$). Beta blocker dose and follow-up parameters were not significantly different between genotypes ($p > 0.05$).

Although the population of this study is not as large as to reflect all population; but results of this study can be leader for large population studies. Determining the frequency of gene variants about biocycling enzymes of Turkish population can have contributions on coronary artery disease therapy. In this study mutant allele frequency for CYP2D6*7 in patient group was 63%. Determining the

CYP2D6 polymorphism in individualised therapy protocols will increase the therapeutic effectivity and decrease side effects in coronary artery disease. CYP2D6 polymorphism analysis in coronary artery disease therapy, can be offered according to this study.

Keywords: Coronary artery disease, Beta blocker, CYP2D6 gene polymorphism

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Koroner Arter Hastalığı	2
1.1.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	2
1.1.1.1. Değiştirilemez Ana Risk Faktörleri	3
1.1.1.2. Değiştirilebilir Ana Risk Faktörleri	3
1.1.1.3. Katkıda Bulunan Diğer Risk Faktörleri	3
1.1.2. Ateroskleroz	4
1.1.2.1. Aterosklerotik Lezyonun Makroskopik Yapısı	4
1.1.2.2. Aterosklerotik Lezyonun Histolojik Sınıflandırması	5
1.1.2.3. Aterosklerozun Oluşum Hipotezleri ve Patogenezi	5
1.2. Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri	7
1.2.1. Temel Farmakolojik Özellikleri	8
1.2.1.1. Selektiflik	9
1.2.1.2. İntrinsik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)	10
1.2.1.3. Lipofilik Olma ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar	10
1.2.1.4. Membran Stabilize Edici Etki	10
1.2.1.5. Hibrid Etkinlik	11
1.2.2. Beta Blokerlerin Klinikte Kullanılışı	12
1.2.2.1. Akut Miyokard Enfarktüsünde Kullanım (AMI)	12
1.2.2.2. AMI Sonrasında Sekonder Koruma	13
1.2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kullanım	13
1.2.2.4. Kronik, Stable İskemik Kalp Hastalığında Kullanım	13

1.2.2.5. Kronik Kalp Yetmezliğinde Kullanım	14
1.2.2.6. Aritmilerde Kullanımı	14
1.2.2.7. Ani Kardiyak Ölümün Önlenmesinde	14
1.2.2.8. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanım	16
1.2.2.9. Aort Diseksiyonunda Kullanım	16
1.2.3. Beta Blokerlerin Yan Etkileri	16
1.2.3.1. Kardiyovasküler	16
1.2.3.2. Metabolik	16
1.2.3.3. Pulmoner	16
1.2.3.4. Santral Sinir Sistemi	17
1.2.3.5. Seksüel Disfonksiyon	17
1.2.4. Beta Bloker Kullanımının Kontraendikasyonları	17
1.3.1. Ksenobiyotik Metabolizması	17
1.3.2. Sitokrom P450 Enzimleri	19
1.3.3. CYP2D6	22
1.3.3.1. CYP2D6'nın Moleküler Yapısı	22
1.3.3.2. CYP2D6'nın Kristal Yapısı	25
1.3.3.3. CYP2D6 Enziminin Substratları	26
1.3.3.4. CYP2D6 Enziminin İnhibitörleri ve Aktivatörleri	26
1.3.3.5. CYP2D6 Polimorfizmi	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	31
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	32
2.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	31
2.4. Kimyasal maddeler	31
2.5. Genomik DNA İzolasyonu	32
2.6. Genotipleme	33
2.7. İstatistiksel Değerlendirme	36
3. BULGULAR	37
4. TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	β_1 ve β_2 reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri	9
Tablo 2.	Beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması	11
Tablo 3.	Uzlaşma sınıflaması (ESC)	12
Tablo 4.	Kanıtların seviyesi (ESC)	12
Tablo 5.	AMI' de beta bloker kullanımı	13
Tablo 6.	Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı	13
Tablo 7.	ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı	13
Tablo 8.	Kronik, stable iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı	14
Tablo 9.	Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı	14
Tablo 10.	Aritmilerde beta bloker kullanımı	15
Tablo 11.	Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı	15
Tablo 12.	Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı	16
Tablo 13.	Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı	16
Tablo 14.	Faz I ve Faz II'de gerçekleşen reaksiyonlar	18
Tablo 15.	İnsanlarda bulunan CYP aileleri ve ana fonksiyonları	21
Tablo 16.	Hasta ve kontrol gruplarının demografik veriler yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 17.	Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 18.	CYP2D6*7, CYP2D6*19, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 polimorfizmleri genotip ve allel sıklıkları	38
Tablo 19.	Genotiplere göre SKB, DKB ve kalp hızı değişimlerinin ve beta bloker dozlarının karşılaştırılması	40
Tablo 20.	Genotiplere göre SKB, DKB ve kalp hızı başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Ateroskleroz gelişimindeki enflamatuvar mekanizma	6
Şekil 2.	Ksenobiyotik metabolizması	19
Şekil 3.	CYP2D6'nın sistematik adlandırması	20
Şekil 4.	CYP2D6 geninin *3 ve *4 polimorfik varyantlarının şematik gösterimi	23
Şekil 5.	CYP2D6'nın aktif bölgesinin gösterimi	26
Şekil 6.	Wild tip multicomponent plot görünümü	33
Şekil 7.	Wild tip amplification plot görünümü	34
Şekil 8.	Heterozigot tip multicomponent plot görünümü	34
Şekil 9.	Heterozigot tip amplification plot görünümü	35
Şekil 10.	Mutant tip multicomponent plot görünümü	35
Şekil 11.	Mutant tip amplification plot görünümü	36
Şekil 12.	CYP2D6*7 için genotip dağılımı	39
Şekil 13.	CYP2D6*29 için genotip dağılımı	39
Şekil 14.	CYP2D6*41 için genotip dağılımı	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AHA	: American Heart Association
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsu
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CI	: Güven Aralığı
CYP	: Sitokrom P450
CYP2D6	: Sitokrom P4502D6
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
EF	: Ejeksiyon Fraction
EM	: Hızlı Metabolizör
ESC	: European Society of Cardiology
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IM	: Orta Hızlı Metabolizör
İSE	: İntrensek Sempatomimetik Etki
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVEF	: Left Ventrikül Ejection Fraction
MAO	: Mono Amin Oksidaz
MPTP	: 1-Metil-4-Fenil-1, 2, 3, 6-Tetrahidropiridin
NHYA	: New York Heart Association
NNK	: 4- (Metilnitrosamin) -1- (3-Piridil) -1-Butanon
OR	: Odd's Oranı
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PCR	: Polymerase Change Reaction

PM	: Yavaş Metabolizör
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences programı
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
UM	: Ultra Hızlı Metabolizör
WPW	: Wolf Parkinson White

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmiştir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine rağmen kardiyovasküler hastalıklar halen en önemli ölüm nedenidir. Revaskülarizasyon teknikleri ve kullanılan malzemeler artmasına rağmen ilaç tedavisi halen en temel unsurdur. Yeni bulunan ilaçlarla mortalite ve morbiditede olumlu gelişmeler olsada; ilaçların etkinliğinin kişiye göre değişkenlik göstermesi, yetersiz doz kullanımı ve yan etkiler ciddi sıkıntılara neden olmaktadır.

Koroner arter hastalığının medikal tedavisinde kullanılan ilaçların etki ve yan etki profilinin optimal düzeyde olabilmesi için kullanılan ilaç dozlarının en etkin biçimde ayarlanmasının hayati önemi vardır. Yapılan çeşitli çalışmalara göre, bireyler ve toplumlar arasında, ksenobiyotik ve ilaç metabolizasyonunda farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (1). Bu farklılıkların önemli olduğu bir ilaç grubunda beta blokerlerdir. KAH tedavisinde kullanılan beta blokerlerden en etkin biçimde yararlanmak için optimal dozun belirlenmesi amacıyla bu ilaçların farmakogenetiği iyi bilinmelidir. İnsan genom projesinde elde edilen başarılar ve gelişen moleküler teknikler, farmakogenetik alanında yürütülen araştırmalara büyük bir ivme kazandırmıştır. Burada üzerinde dikkatle durulması gereken konu, çeşitli enzimleri, iyon kanallarını ve pek çok farklı reseptörü içeren hedef genlerdeki dizi farklılıklarının (polimorfizm) ilaçlara verilen yanıtta etkili olduğunun anlaşılması ve aynı zamanda bu polimorfizmlerin hızlı tarama metodları ile saptanmasını mümkün kılan teknolojilerin gelişmiş olmasıdır.

Farmakogenetik araştırmaları günümüzde iki ana alan üzerinde yoğunlaşmıştır. Birinci alanda yapılan çalışmalar, çeşitli hastalıklarla ilişkili olan genlerin ve gen ürünlerinin aydınlatılmasını ve böylece yeni ilaçlar için hedef olacak moleküllerin tanımlanmasını, ikinci alanda ise bireyin çeşitli ilaçlara verdiği yanıtın belirlenmesinde etkili olan genlerin allelik farklılıklarını tanımlamayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. Tüm polimorfizmlerin populasyon içinde oluşturduğu varyasyonlar; herhangi bir ilacın alınımı, taşınımı, yıkımı ve atılımı gibi her bir

basamağında etkili olan; reseptör, enzim ve taşınamadan sorumlu çok sayıda proteinin dahil olduğu sistemde olabilir. Dolayısıyla, ilacın veya etkenin, hedeflenen doğrultuda tedavi edici veya etkili olabilme özelliğinin standardizasyonundan ziyade, genotipe uygun şekilde verilmesi daha gerçekçi ve akılcıdır.

Bu çalışmadaki esas amaç CYP2D6 gen polimorfizmi ile KAH'da beta bloker kullanımı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. KAH tanısı olup beta bloker kullanan hastaların gen polimorfizmleri belirlenecek ve kalp hızı, kan basınçları gibi takip parametreleriyle genotipin kullanılan ilaç dozuyla ilişkisi araştırılacaktır. Genotiplerin belirlenmesiyle ileride klinik kullanıma girecek genetik test sayesinde kişiye özgü tedavi dozunun belirlenmesi ve yan etki profilinin en aza indirgenmesi sağlanacaktır.

1.1. Koroner Arter Hastalığı

Diğer yaygın bilinen isimleri koroner kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve koroner arterlerin aterosklerozudur. KAH, özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu ve ekonomik yüküdür (2). Bu yüzden nedenleri ve bunların nasıl önlenebileceği üzerine en fazla çalışma yapılan hastalıklardan birisidir.

Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneğinin 1990 yılında başlattığı Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verileri ile Türkiye'deki önemi değerlendirilmiştir. On yıllık takip sonucu ülke geneli için yıllık tüm nedenli ölüm oranı erkeklerde %12,3, kadınlarda %8 olarak hesaplanmıştır. Yıllık koroner mortalite ise erkeklerde %5,2, kadınlarda %3,2 bulunmuştur. Bu verilere göre nedenli ölümler arasında kalp hastalığı ilk sırayı almaktadır. İki milyona yaklaşan kalp hastası havuzuna, her yıl yaklaşık 90-100 bin yeni olgu katıldığı düşünülürse, koroner hastalıkların bir salgın gibi yayıldığı ve bu salgında koruyucu önlemlerin çok daha etkin biçimde alınması gerekliliği açıktır (3).

1.1.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Daha önce yapılan çalışmalarla KAH için yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, obezite ve ailesel öykü gibi risk faktörleri tanımlanmıştır (4-6).

Koroner arter hastalığı oluşumuna neden olduğu gösterilen risk faktörlerinin bazıları tedavi edilerek veya yaşam şekli düzenlenerek değiştirilebilirken; bazıları değiştirilemez faktörlerdir (7).

1.1.1.1. Değiştirilemez Ana Risk Faktörleri

Yaş: Koroner arter hastalığından ölen kişilerin %83'ten fazlası 65 yaş ve üzerindedir.

Cinsiyet: Erkekler kadınlara göre daha fazla risk altındadır. Menapoz sonrası kadınlardaki risk oranı artar ama erkeklerdeki kadar değildir.

Kalıtım: Aile öyküsünde kalp hastalığı olan bireylerde risk daha fazladır.

1.1.1.2. Değiştirilebilir Ana Risk Faktörleri

Sigara: Sigara içenler, içmeyenlere göre 2-4 kat daha fazla risk altındadır. Sigara içmek, koroner arter hastalığı olan hastalarda ani kardiyak ölüm için güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür.

Kan kolesterolü: Serum kolesterol düzeyi yüksekliği risk oranını artırır. Sigara içmek ve yüksek kan basıncı gibi diğer risk faktörlerinin varlığında ise bu oran daha da artar.

Kan basıncı: Yüksek kan basıncında kalbin iş yükü artar ve bu da KAH riskini artırır.

Fiziksel aktivite: Hareketten uzak bir yaşam şekli hastalık riskini artırır. Düzenli, orta seviyede bir aktivite ise kalp ve damar hastalıklarına karşı koruyucudur.

Obezite veya fazla kiloluluk: Diğer risk faktörleri olmasa bile fazla kilolu olmak kalp hastalığı gelişimini artırır.

Diabetes mellitus: Diyabet kalp hastalığı riskini ciddi biçimde artırır. Kan glukozunun yüksek düzeyi kontrol altına alınsa bile bu risk vardır ancak kötü kontrollü diyabetteki kadar yüksek değildir.

1.1.1.3. Katkıda Bulunan Diğer Risk Faktörleri:

Stres

Alkol

Bunların dışında çeşitli enflamasyon belirteçleri ile koroner arter hastalığı riski arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu belirteçler hücre adezyon molekülleri, sitokinler, aterosjenik enzimler ve C-reaktif proteindir (8).

Düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) apolipoprotein (a) 'nın eklenmesi ile oluşan Lipoprotein (a) 'nın yüksek düzeylerinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (9, 10).

Klinik çalışmalarla risk faktörlerinin tedavisinin hastalığı önlediği (birincil korunma) veya mevcut hastalığın ilerlemesini durdurduğu veya geriletmediği (ikincil koruma) gösterilmiştir.

1.1.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterleri etkileyen, intimada yama tarzında duvar kalınlaşmalarına neden olan ve arter lümenini daraltan kronik bir hastalıktır (11).

Ateroskleroz Yunanca kökenli bir terimdir ve lezyonun başlıca iki bileşenini yansıtır. *Athero* Yunanca'da lapa anlamında kullanılır. Aterosklerotik plağın tabanındaki nekrotik çekirdeğe karşılık gelir. *Sclerosis* ise sertleşme anlamında kullanılır. Plağın luminal kenarındaki fibrotik başlığa karşılık gelir (12).

Ateroskleroz ve onun sonuçları gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Bugüne kadarki artış oranı incelendiğinde ise tahminlere göre 2020 yılına kadar hastalıklardan ölümün başlıca nedeni olacaktır (13).

1.1.2.1. Aterosklerotik Lezyonun Makroskopik Yapısı

Aterosklerotik lezyonlar makroskopik olarak üç tiptir: Yağ çizgisi, fibröz plak ve komplike olmuş lezyon (14).

Ateroskleroz çok erken yaşlarda başlamaktadır. İlk başlangıç lezyonu, okside olmuş LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir (15, 16).

Daha sonra makrofajların dışında da lipit birikimi olur. Bu yapıya düz kas hücreleri ve fibroblastların eklenmesi ile beyaz renkte ve yüzeyden kabarık olan damar lümenini daraltabilen fibröz plak gelişir. Ardından hücre dışı kolesterol içeriğinin artması, kollajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülün de eklenmesi ile olgun aterom plağı oluşur (17).

İlerlemiş lezyonda aterosklerotik plak içinde kolesterol birikimi devam eder ve kalsifikasyon ile kanama komplike plağı oluşturur. Plak yüzeyindeki bozulma trombüs gelişimine neden olabilir ve sonuçta damar tıkanıklığına yol açabilir (18).

1.1.2.2. Aterosklerotik Lezyonun Histolojik Sınıflandırması

Geleneksel plak sınıflaması aşağıda görüldüğü gibidir (11, 19).

- Tip I : Köpük hücreli başlangıç lezyonu
- Tip II : Köpük hücre tabakalı yağ çizgisi
- Tip III : Hücre dışı lipit birikimli preaterom
- Tip IV : Hücre dışı lipitlerin birleşmesi ile oluşan lipit çekirdekli aterom plağı
- Tip V : Fibroaterom
- Tip VI : Yüzeysel bozukluğu, kanama veya trombüsü olan komplike plak
- Tip VII : Kalsifiye olmuş plak
- Tip VIII : Lipit çekirdeğı olmayan fibrotik plak

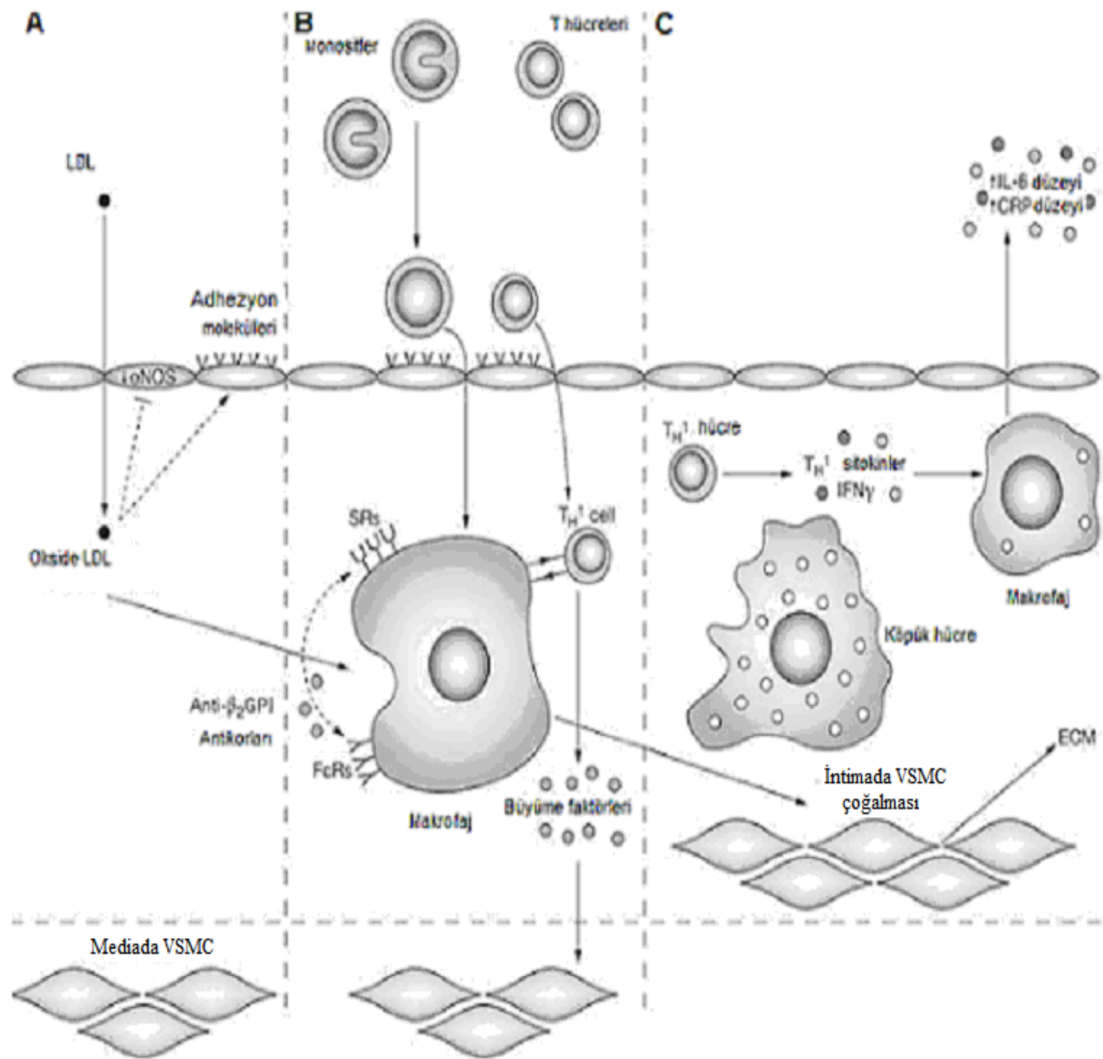
1.1.2.3. Aterosklerozun Oluşum Hipotezleri ve Patogenezi

Aterosklerozun gelişimi oldukça karmaşıktır ve çeşitli çevresel, genetik etkileşimleri de içeren çok faktörlü bir süreçtir (10). Aterosklerozun patogenezi için birçok hipotez öne sürülmüştür: Lipit hipotezi, hemodinamik hipotez, fibrin hipotezi, mezenkimal hipotez, hasara yanıt hipotezi (12).

Bunlardan en çok üzerinde durulanı hasara yanıt hipotezidir. Bu hipotezde aterosklerotik lezyonlar, damar endotel hücrelerinin yapısının bozulması ile sonuçlanan hasara yanıt olarak gelişen bir cevaptır. Hasar hafiftir ve yol açan nedenler kronik hiperlipidemi, enfeksiyon, enflamasyon, mekanik ve kimyasal faktörler olabilir. Ancak asıl etkili olanın düzensiz kan akımının endotel hücrelerinde oluşturduğu gerilim stresi olduğu düşünülmektedir. Hasar görmüş olan alanlarda endotel altı doku ortaya çıkmakta, trombositler bu alanlara yapışmakta ve makrofajlar toplanmakta lipoproteinler damar içine sızmakta, orta tabakada (*tunica media*) bulunan düz kas hücreleri intimaya göç etmekte ve orada çoğalmaktadır (20).

Aterosklerozun gelişiminde enflamatuvar bir mekanizma olduğu da düşünülmektedir (Şekil 1). Bu mekanizmada kompleman sisteminin önemli rolü vardır. Kompleman sistemi, plazmada inaktif olarak bulunan enzimlerin kademeli aktivasyonu ile enflamatuvar moleküllerin olduğu bir yoldur. LDL'nin okside olması ile oluşan okside LDL'nin de kompleman faktörlerinin üretilmelerine ve aktivasyonlarına yol açtığı ve bu yönüyle endotel işlevlerini bozan önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (21). Modifiye LDL adı da verilen okside LDL, lipoproteindeki

çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu apolipoprotein B-100'deki lizin kalıntılarının değişimi ile ortaya çıkar (22). Bu şekilde modifiye olan LDL, makrofajlar tarafından normal reseptörlerinden farklı olarak “çöpçü reseptörler” aracılığı ile çok daha hızlı bir şekilde tutulur. Okside LDL monositler için kemotaktiktir, monosit adezyonunu artırır, makrofaj motilitesini engelleyerek hasar alanında toplanmalarına ve dokuya tutunmalarına yol açar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasını uyarır, immunojenik ve sitotoksiktir (23-25).



(A) Erken süreçte oksidasyon ile LDL'nin yapısı değişir. Okside LDL endotel işlevlerinin bozulmasına katkıda bulunur (eNOS aktivitesi azalır) ve adezyon moleküllerinin sentezini artırır. (B) Dolaşımdaki monosit ve lenfositler endotel altı boşluğa göç eder. Okside olmuş LDL'yi alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür. (C) Büyüme faktörlerinin salınması ile mediadaki düz kas hücreleri intimaya göç eder ve çoğalır. Yardımcı T hücrelerinden sitokinler salınır ve bunlar IL-6 ve CRP salınmasını uyarır. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, ECM: Hücre dışı matris, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, FcRs: Fc Reseptör, IL-6: İnterlökin 6, IFNγ: İnterferon gama, SRs: Çöpçü reseptör, TH1: Timus yardımcı hücre-1, VSMC: Damar düz kas hücresi.

Şekil 1. Ateroskleroz gelişimindeki enflamatuvar mekanizma (26).

Koroner arter hastalığı, klinik yansıması ve komplikasyonlarıyla dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Ülkemizdeki KAH'nın prevalansı TEKHARF çalışmasının 1990 kesit taramasında, insidansı ise aynı araştırmanın 1998 yılına kadar olan izlemesinde araştırılmıştır. Veriler ülkemizde 1, 050, 000 koroner kalp hastasının bulunduğunu, yıllık KAH insidansının erkeklerde yüzbinde 840, kadınlarda 640 olduğunu göstermiştir. Ülke genelinde tüm ölümlerin %42'si KAH'na bağlıdır ve yıllık mortalitesi erişkin erkeklerde yüzbinde 510, kadınlarda 530 bulunmuştur (27). Görüldüğü gibi KAH toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. KAH komplikasyonlarıyla birlikte toplumumuzda da yaygın bir şekilde görülmekte, pahalı tanı ve tedavi yöntemleri gerektiren özellikleri nedeniyle bir sosyoekonomik problemdir.

Koroner arter hastalığı tedavisinde risk faktörlerinin tedavisi yanında ilaçlarda önemli bir yer tutmaktadır. KAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar aspirin, klopidoğrel, anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE), statinler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve beta blokerlerdir. Aspirin ve klopidoğrel oral antiplateletler olup vasküler mortalite, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan MI oranlarını azalmaktadırlar. ACE'leri remodelling üzerine etkilidir ve antihipertansiftirler. KKB'leri dirençli anjinası olan hastalarda tercih edilir, antihipertansif ve antiaritmiktirler. Statinler antienflamatuar, antitrombotik etkileri ile lipid düşürmenin yanında fayda sağlar. Beta blokerler antiiskemik, antihipertansif, antiaritmiktirler ve sol ventrikül duvar gerilimini azaltmaktadırlar. KAH'nın medikal tedavisinde kullanılan ilaçların etki ve yan etki profilinin optimal düzeyde olabilmesi için kullanılan ilaç dozlarının en etkin biçimde ayarlanması önemlidir. Yapılan çeşitli çalışmalara göre, bireyler ve populasyonlar arasında, ksenobiyotik ve ilaç metabolizasyonunda farklılıklar bulunduğu bildirilmektedir (1). Bu farklılıkların önemli olduğu bir ilaç grubunda beta blokerlerdir.

1.2. Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri, beta-adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya izoproterenol ve diğer beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetif bir şekilde antagonize ederler (28, 29). Başta kalp olmak üzere çeşitli organ ve

yapılarda, sempatik sinir tonusunu azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle, bu tonusun derecesi ile orantılı bir ölçüde, tesir ve yan tesirlere neden olurlar. İstirahat halindeki normal bir kimsede sempatoadrenal tonus düşük olduğundan bu durumdaki etkileri fazla belirgin olmaz. Kalbin çalışması ile ilgili olaylarda sempatoadrenal sistemin ve beta-reseptörlerin önemi nedeniyle bu ilaçların kalp üzerinde belirgin etkileri vardır. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salıverilen nörotransmitter noradrenalin'in ve adrenal medulladan salıverilen esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler (29).

Beta-reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerdir.

Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir. β_1 -reseptörler üzerinde; adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ve adrenal medulladan salıverilen adrenalin'in etki gücü eşittir veya bazı yerlerde adrenalin biraz daha güçlü etki gösterir. β_2 -reseptörler üzerinde ise noradrenalin' in etki gücü, adrenalin' inki orana oranla oldukça düşüktür. Bu nedenle adrenalin güçlü bronkodilatör etki gösterdiği halde noradrenalin bu bakımdan pek güçlü değildir. Fakat kalp üzerinde ikisi de güçlü stimulan etki yaparlar. İzoproterenol'un β_2 -reseptörler üzerindeki etkinliği adrenalin'inkinden 100-1000 kez daha güçlüdür (29, 30). β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar gösterilmiştir (Tablo 1) (29, 31). Bu fonksiyonların bilinmesi, onların blokajı ile ortaya çıkacak tesirleri kestirebilmek için gereklidir (29, 30).

1.2.1. Temel Farmakolojik Özellikleri

Beta blokerlerin, çeşitli efektör hücrelerde beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan, organ düzeyindeki etkiler, ortak özelliklerinin esasını oluştururlar. Bunlar arasında klinik kullanılışı ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Beta blokerler 5 temel özellikleri ile benzerlikler veya farklılıklar gösterirler (29).

Tablo 1. β_1 ve β_2 reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri (30)

Doku	Reseptör	Etki
Kalp		
SA node	β_1, β_2	Kalp hızı artar
AV node	β_1, β_2	İletim hızı artar
Atriyum	β_1, β_2	Kontraktilite artar
Ventrikül	β_1, β_2	Kontraktilite artar, ileti hızı ve idiyoventriküler pacemaker otomasitesi artar
Arter	β_2	Vazodilatasyon
Ven	β_2	Vazodilatasyon
İskelet kası	β_2	Vazodilatasyon, kontraktilite artışı Glikojenoliz, K^+ uptake artar
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz ve glukoneogenez
Pankreas (β hücreleri)	β_2	İnsulin ve glukagon sekresyonu
Yağ dokusu	β_1	Lipoliz
Bronş	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek	β_1	Renin salınımı
Safra kesesi ve duktus	β_2	Relaksasyon
Mesane ve detrusor kası	β_2	Relaksasyon
Uterus	β_2	Relaksasyon
Gastrointestinal	β_2	Relaksasyon
Sinir uçları	β_2	Noradrenalin salınımı
Paratiroid bezi	β_1, β_2	Parathormon sekresyonu
Tiroid bezi	β_2	T4 $\rightarrow$ T3 dönüşümü

1.2.1.1. Selektiflik

β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösteren ve her ikisini de aynı derecede bloke eden ilaçlara selektif olmayan (non-selektif) ilaçlar denir (29, 30). Propranolol, karteolol, pindolol, penbutolol, timolol, nadolol, penbutolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokerlerdir.

Buna karşılık, bisoprolol, atenolol, asebutilol, betaksolol, metoprolol, nebivolol β_1 -reseptörlere karşı, β_2 -reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı, mutad dozlarda β_2 -reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri (bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve metabolik etkiler gibi)

belirgin bir derecede oluşturmaksızın, kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar. Bu ilaçlara ise selektif (kardiyoselektif) beta blokerler denir (29, 30). β_2 -reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır (α -metilpropranolol, ICI 118551 ve metoksamin türevi nizatopropilmetoksamin, butoksamin ve dimetilizatopropilmetoksamin gibi). Ancak selektif β_2 -blokerlerinin terapötik bakımından bir değeri yoktur (29).

1.2.1.2. İntrinsik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)

Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta-reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler (29, 30). Bu niteliğe sahip bir beta blokerin net etkisi sadece intrinsik sempatomimetik etkisinin gücüne değil, fakat çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine de bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse, böyle bir ilacın bloker etkisi üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse veya organlarda sempatektomi yapılmışsa sempatomimetik etki gözükür, bloker etki maskelenir. İSE' si en yüksek olan beta-bloker pindolol'dur; diğer İSE'li ilaçlar, asebutilol, karteolol ve seliprolol'dur (29, 30).

1.2.1.3. Lipofilik Olma ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar

Başta propranolol olmak üzere, beta bloker ilaçların çoğu fazla lipofiliktir (29). Asebutilol, alprenolol, karvedilol, metoprolol, oksprenolol, timolol gibi beta-blokerler lipofiliklerdir. Bu ilaçlar karaciğerde metabolize olurlar. Atenolol, betaksolol, bisoprolol, karteolol, nadolol, seliprolol, sotalol gibi beta blokerler hidrofiliklerdir. Böbrek yoluyla elimine olurlar, karaciğerde ilk geçiş etkisi göstermezler (29, 30). Hidrofilik ilaçlar, beyine az oranda geçtikleri için SSS yan etkileri oldukça azdır.

1.2.1.4. Membran Stabilize Edici Etki

Propranolol ve diğer bazı beta-blokerler, eksitabl hücrelerin sitoplazma membrandaki Na⁺ kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler (29). Lokal anesteziik veya başka bir deyimle kinidin benzeri etki ile ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür.

1.2.1.5. Hibrid Etkinlik

Son yıllarda, beta bloker etkilerine ilave olarak; kardiyovasküler hastalıkların tedavisi bakımından yararlı olan diğer tür etkileri de olan beta-blokerler tasarlanıp geliştirilmiştir. Seliprolol'un β_1 antagonist etkilerine ilave olarak β_2 agonist etki ve α_2 antagonist etkileri vardır. Akut etki olarak periferik damar rezistansında artma değil azalma oluşturur. Karvedilol' un α_1 adrenerjik bloker etkileri de vardır (29). Nebivolol' un NO aracılığıyla vazodilatör etkileri bulunmaktadır (29, 32-36).

Selektif beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılmaları, beta adrenerjik reseptör blokerleri üzerine yapılan dökümanlarda varılan uzlaşma (ESC) ile sağlanmıştır (Tablo 2) (30).

Tablo 2. Betablokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması (30)

β -Bloker	İSA	Lipid çözünürlüğü	Periferal	i.v	Ortalama günlük oral doz
vazodilatasyon					
I. Non-selektif ($\beta_1 + \beta_2$) adrenerjik antagonistler					
Karteolol	+	Düşük			2.5-20 mg günde bir/iki doz
Nadolol	0	Düşük			40-320 mg günlük bir doz
Penbutolol	+	Orta			20-80 mg günde bir /iki doz
Pindolol	++	Yüksek			10-40 mg günlük iki doz
Propranolol	0	Yüksek		+	40-180 mg günlük iki doz
Sotalol	0	Düşük		+	
Timolol	0	Yüksek			5-40 mg günlük iki doz
II. Selektif β_1 adrenerjik antagonistler					
Asebutolol	+	Orta			200-800 mg günde bir/ iki doz
Atenolol	0	Düşük		+	25-100 mg günlük bir doz
Betaksolol	0	Orta			5-20 mg günlük bir doz
Bisoprolol	0	Orta			2.5-10 mg günlük bir doz
Seliprolol	+	Orta	+		200-600 mg günlük bir doz
Esmolol	0	Düşük		+	Sadece i.v.
Metoprolol	0	Yüksek		+	50-100 mg günde bir /iki doz
Nebivolol	0		+		2.5-5 mg günlük bir doz
III. α_1 and β- adrenerjik antagonistler					
Busindolol	+	Orta	+		25-100 mg günlük iki doz
Karvedilol	0	Orta	+		3.125-50 mg günlük iki doz
Labetalol	+	Düşük	+		200-800 mg günlük iki doz

1.2.2. Beta Blokerlerin Klinikte Kullanılışı

Guideline'lar ve uzmanlar tarafından kabul edilmiş dökümanlar ile belirli tanıların veya teropatik prosedürlerin, riskleri ve faydalarının belirlenmesi için konuyla ilgili tüm yayınlanan dökümanlar düzenlenmiştir (30).

The European Society of Cardiology tarafından oluşturulan komitede (The ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) guideline'lar ve üzerinde uzlaşma sağlanmış dökümanlar panellerle tartışılmıştır (30).

Klinikte uygulanan tedavi veya prosedürün faydalarının ve etkinliğinin delillerle karşılaştırılarak tartışılmış ve uzlaşmaya varılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Uzlaşma sınıflaması (ESC) (30)

Sınıf I	Prosedürün/tedavinin faydalı, kullanılabilir ve efektif olduğuna dair deliller ve/veya genel kabul bulunması
Sınıf II	Prosedürün/tedavinin faydası veya etkisi hakkında görüş ayrılığının olması veya delillerde ihtilaf olması
Sınıf IIa	Delillerin veya görüşlerin ağırlığı faydalı ve etkili olduğu yönünde
Sınıf IIb	Faydanın ve etkinin, delillerle ve görüşlerle daha az olduğunun tespit edilmesi
Sınıf III	Delillerin ve yaygın görüşün, tedavinin faydalı ve etkili olmayacağı bazı vakalarda zararlı olabileceği

Verilerin klinik çalışma prosedürlerine göre değerlendirilmesiyle kanıt seviyeleri belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Kanıtların seviyesi (ESC) (30)

A	Veriler multiple randomize klinik çalışmalara veya meta analizlere dayanmakta
B	Veriler tek randomize klinik çalışmalara veya non randomize klinik çalışmalara dayanmakta
C	Uzmanların görüş birliğine veya küçük çalışmalara dayanmakta

1.2.2.1. Akut Miyokard Enfarktüsünde Kullanım (AMI)

Beta blokerler, iskemik ağrının azaltılması, hipertansiyonun ve sinüs taşikardisinin kontrolünü sağlayarak faydalı etkileri olur (Tablo 5) (30).

Tablo 5. AMI’ de beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
i.v. kullanım		
İskemik ağrıdan kurtarma		B
Sinüs taşikardisinin ve hipertansiyonun kontrolü		B
Ani kardiyak ölümden primer koruma		B
İnatçı ventriküler taşikardi		C
Supraventriküler taşiaritmiler		C
Enfarkt alanın sınırlanması	IIa	A
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	IIb	A
Oral kullanım		
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	1	A

1.2.2.2. AMI Sonrasında Sekonder Koruma

Oral beta bloker ajanların, kontraendikasyonu olmayan tüm hastalarda, AMI sonrasında uzun süre kullanımının faydaları olduğuna dair delilleri vardır (Tablo 6) (30).

Tablo 6. Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	I	A
Survivin düzelmesi	I	A
Reenfarktüsü önleme	I	A
Ani kardiyak ölümün primer önlenmesi	I	A
Geç ventriküler taşiaritmilerin önlenmesi/tedavisi	IIa	B

1.2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kullanım

Beta-bloker ilaçlar; ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda, iskeminin kontrolü, MI önlenmesi ile klinikte tedavi sağlamaktadırlar (Tablo 7) (30).

Tablo 7. ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
İskeminin azalmasında erken fayda	1	B
MI önlemede erken fayda	1	B
Uzun dönemde ikincil koruma	數	B

1.2.2.4. Kronik, Stable İskemik Kalp Hastalığında Kullanım

Kronik stable iskemik kalp hastalığında uzun dönem beta bloker kullanımı; enfarktüs oluşumunu önler ve iskeminin kontrolünü sağlayarak survi’yi uzatır (Tablo 8) (29, 30).

Tablo 8. Kronik, stable iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Önceden enfarktüs varsa		
Survi düzelmesi	I	A
Reenfarktüs azalması	I	A
Iskeminin önlenmesi	I	A
Önceden enfarktüs yoksa		
Survi düzelmesi	I	C
Reenfarktüs azalması	I	B
Iskeminin önlenmesi		

1.2.2.5. Kronik Kalp Yetmezliğinde Kullanım

Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş konjestif kalp yetmezlikli hastalarda beta bloker kullanımında görüş birliği oluşmuştur (Tablo 9) (29, 30).

Tablo 9. Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Semptomatik kalp yetmezlikli ve düşük LVEF' lu tüm stable hastalar, fonksiyonel kapasite II-IV (NYHA)	I	A
MI sonrasında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu semptomları yok	1	A
MI öncesinde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu semptomları yok	1	B
Sistolik fonksiyonların korunduğu kronik kalp yetmezliği	IIa	C
MI sonrası akut kompanse kalp yetmezliği	IIa	B
Akut dekompanse kalp yetmezliği sonrası stable hastalar	I	A

1.2.2.6. Aritmilerde Kullanımı

Akut miyokard infarktüsü sonrası ve akut kalp yetmezliği sonrasındaki sinüse dönmüş ritim bozukluklarının önlenmesinde kullanımı konusunda görüş birliği oluşmuştur (Tablo 10) (30).

1.2.2.7. Ani Kardiak Ölümün Önlenmesinde

Beta bloker tedavisiyle ani kardiak ölümün azaltılmasında faydalı etkileri olduğu yolunda deliller vardır (Tablo 11) (30).

Tablo 10. Aritmilerde beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Sinus taşikardisi	I	C
Fokal atrial taşikardi, kardiyoversiyon için	IIa	C
Fokal atrial taşikardi, rekürrens önlenmesi için	I	B
Atrioventriküler nodal resiprokal taşikardi	I	C
Fokal junctional taşikardi	IIa	C
Non-paroksizmal junctional taşikardi	IIa	C
Semptomatik WPW aritmileri	IIa	C
Atrial flutter hız kontrolü, tolerans zayıfsa	IIa	C
Atrial flutter hız kontrolü, tolerans iyiye	I	C
Atrial fibrillasyon (ESC/AHA)		
Önleme (AMI sonrası, akut kalp yetmezliği sonrası, cerrahi sonrası, sinüs ritmine döndükten sonra)	I	A
Kalp hızının kronik kontrolü	I	B
Kalp hızının akut kontrolü	I	A
Sinüs ritmine döndürme	IIa	B
Kalp hızının kontrolü için digoksin ile kombinasyonu	IIa	A
Kalp yetmezliğinde kalp hızının akut kontrolü	IIb	C
AMI (i.v.) sonrası erken dönemde aritmilerin kontrolü	I	A
AMI sonrası geç dönemde aritmilerin kontrolü	I	A
AMI ve akut kalp yetmezliği sonrası ani kardiyak ölümün önlenmesi	I	A

Tablo 11. Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı (30)

Hastalık	Endikasyon	Sınıf	Kanıt
AMI	Primer önleme	I	A
Post-MI	Sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetmezliği varlığında primer önleme	I	A
Post-MI	MI sırasında ve sonrasında primer önleme	I	A
Post-MI	Resiste edilmiş VT/VF, spontan ısrarlı VT	IIa	C
Kalp yetmezliği	Primer veya sekonder önleme	I	A
Dilate kardiomyopati	Primer veya sekonder önleme	I	B
Miyokardial bridging	Primer önleme	IIa	C
Uzun QT sendromu	Semptomatik primer önleme	I	B
Uzun QT sendromu	β blokerler + ICD ile sekonder önleme	I	C
Uzun QT sendromu	Asemtomatik primer önleme	IIa	C
Katekolaminerjik VT	Primer veya sekonder önleme	IIa	C
RV kardiomyopati	Primer önleme	IIb	C
Implantable defibrilatörlü hastalar	Sekonder önleme	IIa	C

1.2.2.8. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanım

Hipertansiyon tedavisi beta bloker ilaçların endikasyon alanlarındandır. Hipertansif acillerde beta blokerler i.v. olarak kullanılabilirler (Tablo 12) (29, 30).

Tablo 12. Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kan basıncı kontrolü	1	A
MI sonrasında iskemi, taşiaritmi	1	A

1.2.2.9. Aort Diseksiyonunda Kullanım

Aort diseksiyonu şüphesi olan ya da tanısı konulan hastalarda beta bloker kullanımı kan basıncını ve damar duvar gerilimini (shear stres) düşürmesi açısından önemlidir (Tablo 13) (29, 30).

Tablo 13. Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı (30)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kan basıncını düşürme	1	C

1.2.3. Beta Blokerlerin Yan Etkileri

1.2.3.1. Kardiyovasküler

Beta bloker ilaçlar kalp hızını, iletimi azaltırlar ve AV node'da refrakter periyodu uzatırlar. Böylece bradikardi ve AV blok gelişebilir (29, 30). Kalp yetmezliği gelişme eğilimi olan hastalar haricinde beta bloker kullanımı ile kalp yetmezliği gelişebilir (29). Periferik arter hastalığı olanlarda semptomları arttırabilirler.

1.2.3.2. Metabolik

Diabetes mellitus olan hastalarda hipoglisemi semptomlarını baskırlar. Glukoz toleransı azaltır. Glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerini pankreasta insülin salgılanmasını ve dokuların insüline duyarlılığını azaltarak gösterirler. Uzun süre kullanıldıklarında beta bloker ilaçların lipid profili üzerine olumsuz etkileri olur (29, 30).

1.2.3.3. Pulmoner

Hava yolu direncini arttırarak, astmalı ve kronik obstrüktif hastalarda astım nöbetine girmelerine neden olurlar. Kardioselektif beta blokerlerde bu etki azdır (29, 30).

1.2.3.4. Santral Sinir Sistemi

Yorgunluk, baş ağrısı, uyku düzensizlikleri, depresyon ve hafızanın bozulması görülebilir. Bu etkiler hidrofilik ilaçlarda daha az görülür (29, 30).

1.2.3.5. Seksüel Disfonksiyon

Bazı hastalarda beta bloker ilaçların kullanımı sonrasında, libidonun azalması veya impotans gelişebilir (29, 30).

1.2.4. Beta Bloker Kullanımının Kontraendikasyonları

Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon, hasta sinüs sendromu, 2-3. derece AV blok, ciddi dekompanse kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında kesin kontraendikasyon mevcuttur. Periferik arter hastalığı, bronkospastik aktivitenin eşlik etmediği akciğer hastalığı olan olgularda, beta bloker kullanımı gerekiyorsa nisbi kontraendikasyondan bahsedilir. Ayrıca insülin bağımlı DM' lu olgularda beta bloker kullanırken dikkatli olunması gerekmektedir (29, 30). KAH tedavisinde kullanılan beta blokerlerden en etkin biçimde yararlanmak için optimal dozun belirlenmesi amacıyla bu ilaçların farmakogenetiği iyi bilinmelidir.

1.3.1. Ksenobiyotik Metabolizması

Ksenobiyotikler canlı organizmalar tarafından üretilmeyen, vücuda dışarıdan alınan yabancı kimyasallardır. Başlıca ksenobiyotikler arasında ilaçlar, böcek öldürücüler, anestetikler, petrol ürünleri, diyet ve sigara dumanı içerisinde yer alan karsinojenler sayılabilir (37, 38). Canlı organizmalar çevre kaynaklı çok ve çeşitli sayıdaki ksenobiyotiklere maruz kalırlar. Bu kimyasalların çoğu lipofilik bileşiklerdir ve uzaklaştırılmadıkları sürece hücrelerde kolaylıkla birikip çok çabuk toksik ya da letal konsantrasyonlara ulaşabilirler. Böyle bir birikimi engellemek için organizmalar ksenobiyotikleri suda çözünen ve vücuttan kolaylıkla uzaklaştırılabilen bileşikler haline dönüştürerek elimine eden enzimatik yollar geliştirmişlerdir.

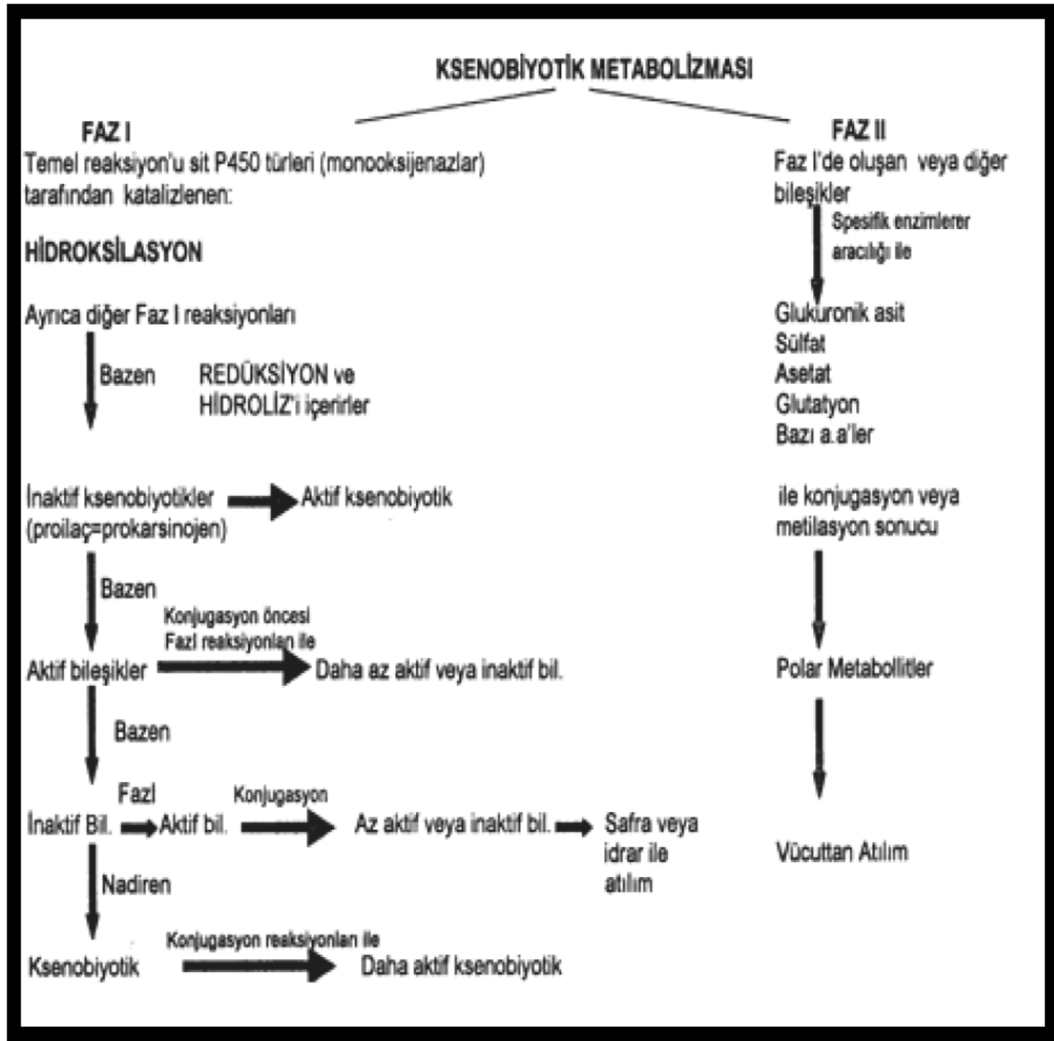
Ksenobiyotiklerin enzimatik detoksifikasyonu iki faz da gerçekleştirilir. Faz I ve faz II reaksiyonlarıyla lipofilik ve nonpolar özellikteki ksenobiyotikler, suda çözünebilen, daha az toksik ve hücrelerden daha kolay uzaklaştırılabilen ürünlere dönüştürülür. Faz I reaksiyonları sitokrom P450 enzimleri tarafından katalizlenirken, faz II reaksiyonları N-asetil transferaz, glutatyon S-transferaz, aldehit dehidrogenaz, sülfotransferaz, tiopürin metiltransferaz ve epoksit hidrolaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlarla gerçekleşir (39).

Kanserojen olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve diğer bazı bileşikler, vücutta karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından epoksid türevlerine dönüştürülür. Lipofilik ve son derece elektrofilik olan epoksidler, DNA, RNA gibi makromoleküllerin nükleofilik gruplarına kovalent bağlarla bağlanarak onları ariller, alkiller ve böylece yapılarını bozarlar. Epoksidler genelde çok kısa ömürlü ara metabolitler olmalarına rağmen, reaktivlikleri nedeni ile ksenobiyotiklerin ve bazı zehirli maddelerin karsinojenik, mutajenik, teratojenik, hepatotoksik ve diğer bazı toksik etkilerinden sorumludur (40). Karsinojenlerin, metabolik aktivasyonu, faz I enzimleri tarafından hidroliz, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları aracılığı ile yürütülmektedir. Faz II enzimleri, faz I reaksiyonları sonucu aktive olan ara ürünlerin detoksifikasyonuna katılırlar (Tablo 14).

Tablo 14. Faz I ve Faz II’de gerçekleşen reaksiyonlar (39)

Faz I reaksiyonları			Faz II reaksiyonları
Oksidasyon	Redüksiyon	Hidroliz	Konjugasyon
Aromatik halka hidroksilasyonu (AHH)	Azo ve nitro grubu-amin dönüşüm reaksiyonları	Hidroliz	Glukuronik asitle birleşme
Alifatik hidroksilasyon (yan zincir oksitlenmesi)			Glutatyon konjugasyonu
N-,O-,S- dealkilasyon			N-,O-,S- metilasyon
Desülfürasyon	Nitro grubu - hidroksilamin dönüşüm reaksiyonları	Dekarboksillenme	Sülfat konjugasyonu
N-, S- oksidasyon (sülfidril oluşumu)			
N- hidroksilasyon			
a -metilli aminlerin oksidatif deaminasyonu	Aldehid-alkol dönüşüm reaksiyonları	Glikozidlerin hidrolizi	Asetilasyon
			Aminoasitlerle birleşme

Faz II enzimleri glukuronidasyon, sülfasyon, asetilasyon, metilasyon ve glutatyon ile konjugasyon gibi reaksiyonlar ile aktive türevleri, nonreaktif ve suda çözünebilen ürünler haline getirip safra ve idrarla atılımını sağlayan reaksiyonları katalizler (Şekil 2).



Şekil 2. Ksenobiyotik metabolizması (38)

1.3.2. Sitokrom P450 Enzimleri

Karaciğerin oksidasyon yapan mikrozomal enzimleri, sitokrom P450 enzimleri (karma fonksiyonlu oksidazlar veya monooksijenazlar) olarak adlandırılır. İnsanda bulunan CYP enzim sistemi; ksenobiyotiklerin metabolizmasında, terapötik maddeleri inaktif veya aktif etmede, steroidler, safra asitleri, prostaglandinler ve lökotrienler gibi çeşitli endobiyotiklerin biyosentezinde ve yağda çözünen vitaminlerin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (41).

Sitokrom P450 enzimleri CYP1A2, 2C8, 2C9/10, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4 gibi alt-aileleri içeren büyük bir enzim ailesidir. Son yıllarda geliştirilen adlandırma sistemine göre CYP2D6 kısaltmasında CYP; sitokrom P450'yi, 2 rakamı; aile numarasını, D harfi; alt-aileyi ve en sondaki 6 rakam ise izoenzimi göstermektedir.

Sitokrom P450 2D6*M×N; gen duplikasyonlarını ifade eder. N harfi ise, kopya sayısını gösterir (Şekil 3) (42).



Şekil 3. CYP2D6'nın sistematik adlandırması (42)

Genotip ve genler italik olarak yazılırken enzim normal şekilde yazılır. Aynı aile içindeki genler %40, aynı alt-aile içindeki genler ise %55 oranında aminoasit dizilim benzerliği gösterir (41).

İnsanda ilaç metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 izoenzimleri: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4'dür. Bunlardan CYP3A4 ilaçların yaklaşık %50–55, CYP2D6 %25, CYP2C grubu %15'inin, CYP1A2 ve CYP2E1 ise toplam %5'e yakın bir bölümünün metabolizmasına katkıda bulunmaktadır (41).

Her bir sitokrom P450 enzimi, ayrı bir genle kodlanır ve farklı canlı türlerinde 500'e yakın farklı CYP geni saptanmıştır (43). İnsanlarda 17 farklı alt grubu ve en az 53 farklı CYP geni ile 24 pseudogeni bulunmaktadır. CYP 1-3 alt grupları genellikle ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol oynarken, diğer alt gruplar önemli endojen bileşiklerin metabolizmasında rol oynamaktadır. CYP 1-3 alt grupları içindeki bazı enzimler steroid hormonları ve araşidonik asit gibi endojen bileşiklerin metabolizmasında da etkilidir (Tablo 15) (44).

Tablo 15. İnsanlarda bulunan CYP aileleri ve ana fonksiyonları (44)

CYP ailesi	Başlıca fonksiyonu
CYP1	Ksenobiyotik metabolizması
CYP2	Ksenobiyotik metabolizması Araşidonik asid metabolizması
CYP3	Ksenobiyotik ve steroid metabolizması
CYP4	Yağ asidi metabolizması
CYP5	Tromboksan sentezi
CYP7	Kolesterol 7 α -hidroksilasyon
CYP8	Prostasiklin sentezi
CYP11	Steroid 11 β -hidroksilasyon Aldosteron sentezi
CYP17	Steroid 17 α -hidroksilasyon
CYP21	Steroid 21-hidroksilasyon
CYP24	Steroid 24-hidroksilasyon
CYP26	Retinoik asid hidroksilasyon
CYP27	Steroid 27-hidroksilasyon
CYP39	Bilinmiyor

Bu enzimler membran bağlıdır ve çoğunlukla endoplazmik retikulumda lokalizedir. Bazı CYP enzimleri mitokondri iç membranında da bulunmaktadır. İnsan dokularındaki CYP ekspresyonları en fazla karaciğer olmak üzere, değişen miktarlarda ince bağırsak, beyin, akciğer, adrenal bez, böbrek, plasenta ve lenfositlerde gerçekleşmektedir (45).

Sitokrom P450 enzimleri, 300'den fazla aminoasit içeren, moleküler ağırlıkları 48 kD ile 56 kD arasında değişen ve aminoasit dizilimi bakımından farklılık gösteren hemoproteinlerdir (41). CYP enzimleri isimlerini, 450 nm dalga boyunda karbonmonoksit bağli formunun optik absorpsiyon piki oluşturmaları nedeniyle almışlardır. Enzimin aktif noktası demir iyonudur. Bu nokta oksitlenmiş (Fe³⁺) durumunda iken substratı bağlar, böylece enzim substrat ile kompleks yapar (45). Bundan sonra NADPH-sitokrom P450 redüktaz enziminin aracılığı ile NADPH'dan bir elektron, enzim-substrat kompleksine transfer edilir. Böylece kompleks indirgenir (Fe³⁺-Fe²⁺ haline geçer). İndirgenmiş enzim-substrat kompleksi moleküler oksijenle birleşir ve bunun ardından ikinci bir elektron transferi ile kompleks daha da indirgenir. İkinci elektron büyük olasılıkla sitokrom-b5

üzerinden NADH tarafından verilir ve bu olayı NADH-sitokrom-b5 redüktaz enzimi katalizler. Sonuçta ‘enzim-substrat-oksijen’ kompleksi; su, oksitlenmiş substrat ve oksitlenmiş durumdaki serbest sitokrom P450 enzimine ayrışır (41, 45).

1.3.3. CYP2D6

1.3.3.1. CYP2D6’nın Moleküler Yapısı

Genetik polimorfizm gösteren CYP2D6 enzimi, CYP2D alt-ailesine ait; 1 geni ve 4 pseudogeni bulunmaktadır. CYP2D6 (E.C.1.14.14.1.) gen kümesi, 22. (22q13.1) kromozomun uzun kolu üzerinde CYP2D8P, CYP2D7P/CYP2D7AP ve CYP2D7BP pseudogenleriyle (inaktive edici mutasyonları içerirler) birlikte yer almaktadır (46). CYP2D6 geni 4.3 kb (4381 bp) uzunluğunda olup 7 intronla ayrılmış 9 exon içerir ve 497 amino asit (55.769 Da) içeren bir proteini kodlar (47).

Genotipleme çalışmalarıyla, CYP2D6 lokusunun 70’den fazla varyant alleli olduğu ve bunlardan en azından 15 tanesinin fonksiyonel olmayan gen ürünlerini kodladığı saptanmıştır (48). Defektif allellerin, gen delesyonu sonucu pseudogenlerle ve tek baz mutasyonlarıyla meydana gelen çerçeve kayması, missense, nonsense ya da splice-site mutasyonlarıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bu alleller normal genden farklılık göstermekte ve enzimin etkinliğini önemli oranda değiştirmektedir. Sonuçta; ilaç toksisitesinden, kanser ve bazı hastalıklara olan yatkınlıktan sorumlu olabilen; yavaş, orta, hızlı ya da ultra hızlı metabolizör fenotipleri meydana gelmektedir (41).

Sitokrom P450D6*3 allelinin, 2637. pozisyonunda meydana gelen 1 bp delesyon (tek nükleotid A), exon 5 de çerçeve kayması mutasyonuna sebep olur. CYP2D6*4 allelinin, G1934. pozisyonunda, intron 3’ün son nukleotidinde (intron 3 ve exon 4 bağlantı bölgesi), G bazının A bazı ile yer değiştirmesi sonucu, splicing hatası meydana gelir. Her iki değişimle de enzim aktivitesini kaybeder (Şekil 4) (49, 50).



Şekil 4. CYP2D6 geninin *3 ve *4 polimorfik varyantlarının şematik gösterimi (51)

Sitokrom P450D6 allelleri fonksiyonel ve nonfonksiyonel alleller olmak üzere iki gruba ayrılır. Fonksiyonel alleller de kendi içinde normal, azalan ve artan fonksiyon gösterenler olmak üzere 3'e ayrılır (52).

Nonfonksiyonel alleller (CYP2D6 *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42); fonksiyonel bir protein ürünü kodlayamadıklarından, CYP2D6 enzimi aktivite göstermez. Nonfonksiyonel allellerin homozigot olarak varlığı total enzim aktivitesinin kaybolmasına neden olur. Bu allelleri taşıyanlar, yavaş metabolizörler (PM) olarak adlandırılır. Nonfonksiyonel allellerin oluşum prensibi farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır. Çeşitli allellerde meydana gelen tek baz çiftlik mutasyonların veya insersiyon/delesyonların; okuma çerçevesini veya doğru splicing'in oluşumunu aksatabileceği ya da yarıda kesebileceği, bu durumunda olgunlaşmamış protein ürünlerinin oluşmasıyla sonuçlanabileceği, çok az sayıda allelin tamamlanmış, eksiksiz bir proteini kodlayabildiği fakat bu proteinin de nonfonksiyonel olarak meydana geldiği, Evert ve ark. (51)'nin 1997 yılında yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (CYP2D6*12, *14, *18). Yapılan diğer bir çalışmada, en azından 3 tane allelin geniş kromozom delesyonları sonucu oluştuğu, bu oluşumunda CYP2D6 geninin tümünün delesyonuyla sonuçlandığı, Gaedigk ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmayla

rapor edilmiştir. Ayrıca bu durumun CYP2D6/CYP2D7 hibrid genlerinin okuma çerçevesini bozmasından kaynaklı oluşabileceği de ileri sürülmüştür (53).

Beyaz ırk'da en sık rastlanan nonfonksiyonel allellinin CYP2D6*4 olduğu ve bu allelin tüm allellerle kıyaslandığında %20, yavaş metabolizörler içinde kıyaslandığında ise %90'lık bir dilime sahip olduğu belirlenmiştir. Asya ve Avusturalya populasyonlarında, CYP2D6*4 allel sıklığının %1 veya daha az olduğu saptanırken, Afrikalılar ve Afrikalı-Amerikalılarda bu oranın %6-%7 olduğu bildirilmiştir (54, 55).

Fonksiyonel alleller (CYP2D6*9, *10, *17, *36, *41) grubu içerisinde yer alan ve azalan enzim aktivitesiyle ilişkili olan CYP2D6*9, ilk defa IM fenotipine sahip kişilerde karakterize edilmiştir. Daha sonra bu allelin 281. kodon bakımından eksik olduğu ve enzimatik olarak fonksiyonel olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırk'da bu allel %1-2 sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir. C100T mutasyonunun Pro34Ser dönüşümüne yol açtığı, bu değişiminde fonksiyonel CYP2D6*10, *36 ve *37 allellerinin oluşumuna neden olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Beyaz ırk'da CYP2D6*10 alleli %2 ve tüm IM fenotipine sahip bireylerde ise bu allelin %10-20 sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Asyalılarda ve dünyada en fazla görülen allelin, CYP2D6 *10 olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla, doğulu toplumlarda, CYP2D6*10 allel sıklığının %50'lerin üzerinde olduğu belirlenmiştir. CYP2D6*17 allelinin de, CYP2D6 aktivitesini azalttığı fakat diğer 42 allele kıyasla substrata daha yüksek bir affinite gösterdiği belirlenmiştir. CYP2D6*2 olarak adlandırılıp sonradan CYP2D6*41 olarak değiştirilen *41 allelinde, -1584 C>G polimorfizminin yanı sıra, 2988G>A polimorfizminde intron 6 bölgesinde meydana geldiği, yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Yeni çalışmalarda bu allelin oluşum sürecinde alternatif splicing'inde rol oynayabileceği fikri üzerinde durulmaktadır. CYP2D6*41 alleli tüm populasyonların %8'ini oluştururken, beyaz ırk'da IM fenotipine sahip bireylerin %50'sini oluşturmaktadır (52).

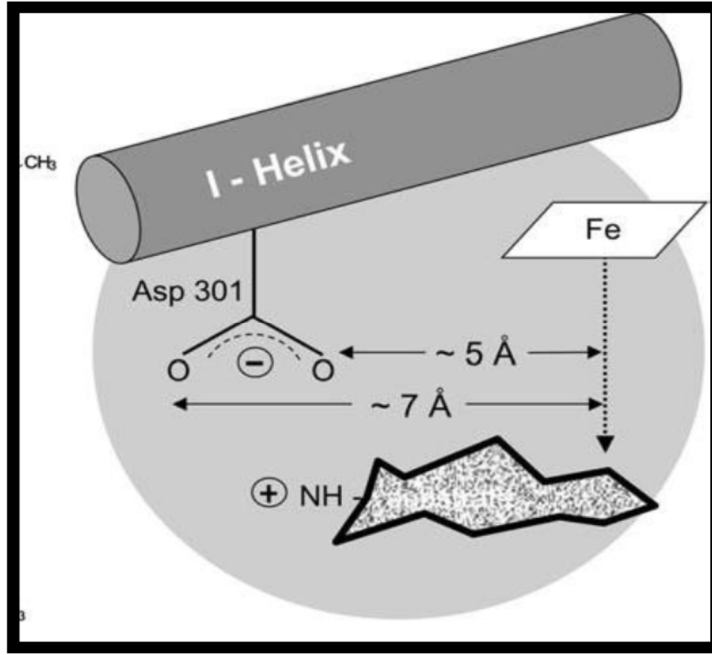
Fonksiyonel allel grubunun bir diğer üyesi olan ve artan enzim aktivitesi gösteren allellerden (CYP2D6*1xN, *2xN, *35xN), CYP2D6xN allelleri (UM), Batı Avrupa populasyonunda %1-2'lik bir dağılım gösterirken, Etiyopyalılarda, Suudi

Arabistanlılarda ve İspanyollarda bu dağılımın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fonksiyonel allel grubunun son üyesi olan ve normal fonksiyon gösteren alleller ise CYP2D6*1, *2, *33 ve *35 allelleridir (56 -59).

Özetleyecek olursak, CYP2D6 allellerinin frekans dağılımları, etnik farklılık gösterir. Başlıca üç mutasyona uğramış allel, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, beyazlarda yavaş metabolizör allellerin %90-95'ini oluşturur (47, 60). Beyazlarda en sık gözlenen CYP2D6*4 alleli olmasına karşın doğulular da en sık CYP2D6*10 alleli gözlenmektedir. CYP2D6 gen duplikasyonu frekansının ise Araplar ve Etiyopyalı zencilerde, beyazlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56, 60).

1.3.3.2. CYP2D6'nın Kristal Yapısı

Sitokrom P450_{2D6}, bilinen ilaçların en az %25'inin metabolizmasında görev alan bir hemoproteindir. CYP2D6'nın substratları protonlanabilen temel bir nitrojen atomuna ve aromatik halkaya sahiptir. Bu nitrojen atomunun hidroksilasyon bölgesine olan uzaklığı 5-7 Å° arasındadır (47, 52). İnsanda bulunan CYP2D6'nın kristal yapısı detaylı bir şekilde araştırılmıştır. CYP2D6'nın, hem grubu üzerinde yer alan iyi tanımlanmış bir aktif merkeze ve substratın tanımlanıp nitrojene bağlanmasında görev alan aminoasit kalıntılarına (Asp 301, Glu 216, Ser 304, Thr 309, Valin 370, Phe 483 ve Phe 120) sahip olduğu görülmüştür. Kristal yapının detaylı bir biçimde incelenmesiyle; substratın bağlanmasında görevli aminoasit kalıntıları olan Asp 301, Glu 216, Ser 304, Thr 309, Valin 370, Phe 483 ve Phe 120'nin, kristal yapı üzerinde nasıl hareket ettikleri daha iyi anlaşılmıştır (Şekil 5) (47, 52, 61). Günümüzde yeni substratların keşfi için, Farmakabhor modelleri geliştirilmektedir. Bu substrat modelleri, aktif bölgede yer alan temel nitrojenle, asidik amino asit arasında oluşan iyon çifti baz alınarak tasarlanmaktadır. İyi bir substrat modeli yeterli kararlılık ve doğrulukta olmalıdır (47, 52, 61).



Şekil 5. CYP2D6'nın aktif bölgesinin gösterimi (47, 52, 61)

1.3.3.3. CYP2D6 Enziminin Substratları

Sitokrom P450D6 enzimi (debrisoquin 4-hidroksilaz) debrisoquini metabolize etmesinin yanı sıra; SSRI'lar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri), antidiabetikler, antiöstrojenler, antihipertansifler, antiemetikler, antihistaminikler, antipsikotikler (nöroleptikler), beta adrenerjik blokörler, kalsiyum kanal antagonistleri, MAO (monoamin oksidaz) inhibitörleri ve vazodilatörler gibi en az 80 farklı ilacın metabolizmasında da rol oynar (51, 62).

Sitokrom P450D6 enzimi substrat olarak çevresel karsinojenleri ve toksik maddeleri de kullanmaktadır. Bu çevresel karsinojenik ajanlar arasında; bütadien, alkiloksikumarin, nitrozamin, PAH (polisiklik aromatik hidrokarbon) ve aromatik aminler yer almaktadır (63). Özellikle tütün dumanında bulunan, güçlü prekarsinojenik bir bileşik olan NNK (4- (Metilnitrosamin) -1- (3-piridil) -1-butanon) 'nın aktivasyon sürecinde, CYP2D6 birincil öneme sahiptir (64).

1.3.3.4 CYP2D6 Enziminin İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Sitokrom P450D6 enziminin çok sayıda inhibitörü tanımlanmıştır. Bu inhibitörler arasında yeralan quinidin, CYP2D6'nın en güçlü inhibitörüdür. Quinin ise, quinidinin diastereoizomeridir ve quinidin'den yüzlerce kez daha az inhibitör etkiye sahiptir (46). Fluoksetin, norfluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram,

fluoksamin, maklobemid ve propafenon adlı ilaçlar da CYP2D6'nın diğer güçlü inhibitörleri arasında yer almaktadır (50, 65).

Sitokrom P4502D6 enzimi CYP enzim ailesinin birçok üyesinden farklı olarak, klasik enzim indükleyicilerinden etkilenmez (fenobarbital vb.). CYP indükleyicilerinden olan rifampisin tedavisiyle, sparteinin klirensinin sadece %30'luk bir oranda arttığı, fakat metabolik oranda önemli bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (46). Bireylerin CYP2D6 aktivitesinin yaşla değişmediği, kadın ve erkekler arasında farklı olmadığı bulunmuştur. Oral kontraseptif kullanımının (66, 67) ve influenza veya pnömokok aşısı (68, 69) uygulaması gibi çevresel etkenlerin, CYP2D6 aktivitesini etkilemediği bulunmuştur. Menstrual siklus sırasında, luteal faz preovulasyon fazla karşılaştırıldığında debrisoquinin metabolik oranında kayda değer olmayan bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Ağır sigara içenlerde ve overektomide minör çapta enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. Bunun yanısıra hamileliğin, CYP2D6 aktivitesini önemli ölçüde etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, hamilelik sırasında kullanılan beta adrenerjik blokör ilaçlardan metoprololun ve analjezik ilaçlardan olan dekstromethorphanın metabolizmalarında belirgin bir artış tespit edilmiştir (46).

1.3.3.5. CYP2D6 Polimorfizmi

Genetik polimorfizm, bir populasyonda farklı allellere bağlı genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir (70, 71).

Sitokrom P4502D6 polimorfizmi ilk kez debrisoquin adlı guanidin türevi antihipertansif ilacın etkilerine duyarlılığın bireyler arasında ileri derecede değişkenlik gösterdiğinin bulunması üzerine yapılan kinetik incelemeler sonucu ortaya çıkarılmıştır (72). Sitokrom P4502D6 ailesi debrisoquin-4 hidroksilaz aktivitesi gösterir ve debrisoquin 4-hidroksidebrisoquin'e oksitlenir. Bu tür polimorfizmin incelenmesi için dekstromethorphan ve spartein de test maddesi olarak kullanılabilir (72).

Biyotransformasyonda rol alan enzimlerin aktivitelerine bağlı olarak ilaç oksidasyonunda kişisel farklılıklar ortaya çıkmaktadır. CYP izoenzimlerinin ekspresyon ve aktivitelerinde kişiler arasında büyük farklılık görülebilmekte ve bu durum sözkonusu enzim sistemi ile biyotransformasyona uğrayan ilaçların etkilerinde ciddi değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişkenliğin başlıca

nedenleri CYP enzim ailesindeki genetik polimorfizm, fizyolojik durum (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, gebelik), patolojik durumlar, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerdir. CYP enzimlerinin metabolik aktivitelerinin büyük oranda genetik olarak belirlendiği ve neredeyse bütün izoformlar için genetik polimorfizm olduğu gösterilmiştir. Enzimi kodlayan gendeki mutasyon, CYP izoformlarının allellik varyantlarına neden olmaktadır. Bütün mutasyonlar fonksiyonel olarak önem taşımamakla birlikte enzim aktivitesinin yüksek, düşük veya hiç olmamasına ya da enzim yokluğuna neden olabilmektedir (48, 65). CYP2D6 enziminin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotipe yavaş metabolizör (PM), normal olduğu fenotipe ise hızlı metabolizör (EM) adı verilir. Yavaş metabolizörler CYP2D6 gen fonksiyonu bakımından eksik oldukları için, CYP2D6 substratlarını daha düşük seviyede metabolize ederler ve ilaç etkileşimlerine bağlı risk oluşumları daha yüksek sıklıkta görülür (48, 65). Orta hızlı metabolizörler de, yavaş metabolizörler gibi ilaç etkileşimine bağlı yan etkilere maruz kalırlar. Birden fazla gen kopyası taşıyan bireyler (UM) ilaçları daha hızlı bir şekilde metabolize ettiklerinden, ilaçlar beklenen plazma düzeyine ulaşamazlar ve istenilen ilaç dozajı elde edilememiş olur. Bu nedenle ilaç dozunun arttırılması gerekir. CYP2D6 enzimindeki eksiklik ilaç tedavilerinin verimliliğinin azalmasına sebep olur (73).

1.3.3.6. Farklı Fenotiplerin Klinik Açısından Önemi

Türk popülasyonunda CYP2D6 etkinliği bakımından yaklaşık %2 PM ve %8 UM olduğu göz önüne alınırsa, popülasyonun %10 kadarı ya ilaç yan etkilerine daha fazla maruz kalır ya da yetersiz ilaç tedavisi bakımından risk altındadır (48). Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan antianjinal bir ilaç olan Perhexilin'nin monohidroksilasyonu sadece CYP2D6 tarafından katalizlenmektedir.

Yavaş metabolizör fenotipine sahip bireylerin monohidroksilasyon aktivitesinin, EM fenotipine sahip bireylere göre 100 kat daha düşük olduğu tespit edilmiştir. PM'lerin Perhexilin ile tedavisi sonucunda hepatotoksisite ve periferik nöropati gibi klinik bulgularla karşılaşmıştır (47, 74).

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde CYP2D6'nın substratı olan çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Yeni kullanıma giren antidepresan ilaçlardan biri olan venlafaksin, CYP2D6 üzerinden metabolize edilmektedir ve bu ilaçları kullanan PM bireylerde kardiyovasküler toksisitenin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (75).

Psikiyatri hastalarında PM'lerde ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler daha fazla meydana gelebilmektedir ve bazen yanlılıkla depresyon belirtileri olarak yorumlanıp ilaç dozunun daha da arttırılmasıyla, giderek kötüye giden bir tabloyla karşılaşılabilir. UM hastalarda ise, uygulanan ilaç dozlarının yetersiz kaldığı düşünülerek, başka ilaçlarla tedavi yoluna gidilebilir ve bu da gereksiz yere hem hastanın tedavisini geciktirmekte hem de tedavinin maliyetini arttırmaktadır (47, 48). Bu nedenlerle, antidepresanlar ya da antipsikotikler gibi psikiyatride sıklıkla kullanılan ilaçlarla hastanın tedavisine başlanmadan önce, hastanın CYP2D6 bakımından genotip ve/veya fenotipinin tayin edilmesinin çok önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Sitokrom P450 polimorfizmi ile ağrı tedavisi arasındaki en önemli yan etkiler, CYP2D6 substratları olan kodein ve tramadol tedavisi sırasında gözlenmiştir. Kodein μ -opioid reseptörlerine, morfine göre 200 kat daha düşük affinite gösterir ve bu yüzden oluşan klinik etki büyük ölçüde morfinin O-demetilizasyonuna bağlıdır. Kodein tedavisiyle ağrı etkisinin giderilmesinde CYP2D6 aktivitesinin önemi Sundberg ve Benjamin. (47) tarafından gösterilmiş ve UM'lerin kodeini morfine çok yüksek düzeyde metabolize ettikleri saptanmıştır. Sonuç olarak bu bireylerde istenmeyen yan etkilerle karşılaşıldığı tespit edilmiştir. Örneğin annenin bebeğini emzirmesi sırasında, UM bir anneye morfin uygulanırsa, morfin hızlı bir şekilde kodeine dönüşür ve annenin plasma düzeyinde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu durumun, ani bebek ölümlerine sebep olabileceği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (47, 73). Tramadol ise bebeklerde ağrının giderilmesinde terapötik olarak kullanılan güçlü analjezik bir ilaçtır. Tramadol, CYP2D6 tarafından metabolize edilerek O-demetil tramadola dönüştürülmektedir. Tramadolun analjezik gücü morfinin %10'u kadardır. PM'lerin, tramadolun analjezik etkisine EM'lere göre daha düşük düzeyde cevap verdikleri saptanmıştır. Tramadolun istenmeyen yan etkilerine, Çinlilerde CYP2D6*10 allelindeki kısmi defekten dolayı daha sık rastlanmaktadır (47, 73).

Metil fenil tetrahidropiridin (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin) güçlü bir nörotoksindir. CYP2D6 MPTP (1-metil-4-fenil, 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridin)'yi substrat olarak kullanır ve MPTP'nin %40'luk hepatik metabolizmasından sorumludur (74). CYP2D6 geni bakımından PM'lerin MPTP'nin nöral toksisitesine

yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır. Bu yatkınlık sebebiyle parkinson hastalığıyla ilişkili olabileceği dűřűnűlmektedir (74). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada CYP2D6*4 polimorfik varyantının Parkinson hastalığı için bir risk faktűrű olduğu fakat alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir rolű olduğu tespit edilmiştir (76). Teh ve ark. (74) yaptıkları bir çalışmada ise aynı şekilde CYP2D6 geni bakımından PM'lerin parkinson hastalığına yakalanma riskinin 2.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, CYP2D6 substratları ile yapılan tedavinin (perfenazin, haloperidol ve tioridazin vb.) parkinson hastalarında aşırı sakinliğe ve uyku haline sebep olduğu raporlanmıştır (47).

Bu çalışmadaki esas amaç CYP2D6 gen polimorfizmi ile KAH'da beta bloker kullanımı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Yapılan esitli çalışmalara gűre, bu enzimin, genetik polimorfizm gűsterdigi, buna bağlı olarak, bireyler ve populusyonlar arasında, ksenobiyotik ve ilaç metabolizasyonunda farklılıklar bulunduğu bildirilmektedir (1). KAH tanısı olup beta bloker kullanan hastaların gen polimorfizmleri belirlenecek ve kalp hızı, kan basınçları gibi takip parametreleriyle genotipin kullanılan ilaç dozuyla ilişkisi araştırılacaktır. Genotiplerin belirlenmesiyle ileride klinik kullanıma girecek genetik test sayesinde kişiye űzgű tedavi dozunun belirlenmesi ve yan etki profilinin en aza indirgenmesi sağlanacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri KAH tanılı 50 hasta (beta bloker kullanan) ve 50 normal koroner anatomili sağlıklı kontrol grubu (beta bloker kullanmayan) alındı. Daha sonra ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Multibl PCR yöntemi ile ilgili gen bölge mutasyonları çalışıldı.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2-3 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında DNA izolasyon kiti (PureLink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20 derecede saklandı. Ayrıca alınan kan örnekleri aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında OLUMPUS 2700 marka otoanalizör ile incelendi. Örneklerden rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, insülin, tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit) analizleri yapılarak sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

2.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Steril pipetler (5 ml, 10 ml)
- Steril mikrosantrifüj tüpleri (1, 5 ml, 0, 5 ml, 0, 2 ml)
- Çeşitli ebatlarda erlen, beher, cam pipet ve mezürler (Teknik cam)
- Mikro santrifüj (Eppendorf 5415C)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (Hettich EBA 3S)
- Otomatik pipetler (P10, P20, P200, P1000, Gilson)
- Otomatik pipet uçları (Sarı, mavi, beyaz, Rainin)
- pH metre (Jenco 672 Digital)
- Vorteks (Nuvemix NVM)
- Su banyosu (Memmert WB-10)
- Derin dondurucu (Vestel)
- PureLink toplama tüpleriyle beraber döndürme sütunları

- PureLink toplama tüpleri (2.0 ml)
- PureLink genomik DNA bağlama kabı
- PureLink genomik DNA yıkama kabı
- 96 derince kap
- Folyo bant

2.4. Kimyasal Maddeler

- PureLink™ genomik lizis/bağlayıcı tampon
- PureLink™ genomik parçalayıcı tampon
- PureLink™ genomik yıkama tamponu 1
- PureLink™ genomik yıkama tamponu 2
- PureLink™ genomik elüsyon tamponu (10 mM Tris-HCL, pH 9.0, 0.1 mM EDTA)
- 50 mM Tris-HCL, pH 8.0, 10 mM EDTA içinde RNAaz A (20 mg/ml)
- Saklama tamponu içinde Proteinaz K (20 mg/ml) (tescilli)

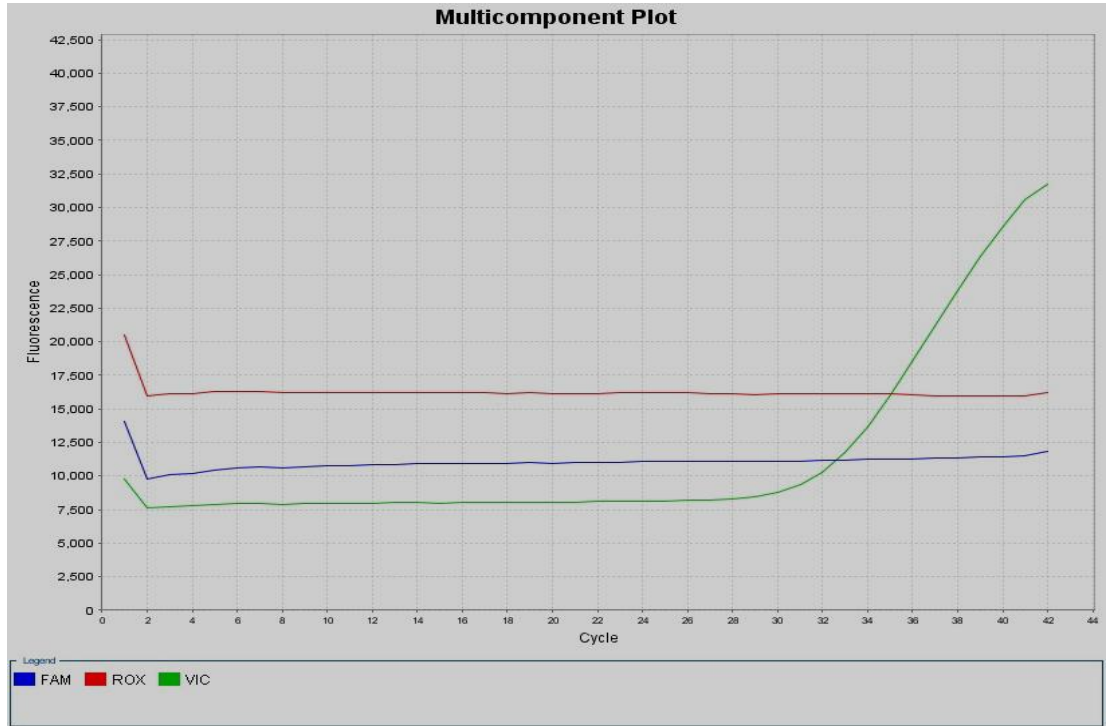
2.5. Genomik DNA İzolasyonu (İnvitrogen™ PureLink™ genomik DNA kitleri)

- 55 °C’de sıcak su hazırlandı.
- Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan örneği koyuldu.
- 20 µl Proteinaz K eklendi.
- 20 µl RNAaz eklendi.
- 10–15 sn vortekslendikten sonra 2 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- 200 µl lizis tamponu eklenip karıştırıldıktan sonra 10-15 sn vortekslendi.
- Karışım 55 °C’de 10 dk bekletildi.
- Ependorflardaki karışım döndürme sütunlarına aktarıldı.
- 10000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı.
- 500 µl yıkama tamponu 1 eklendi.
- 10000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı.

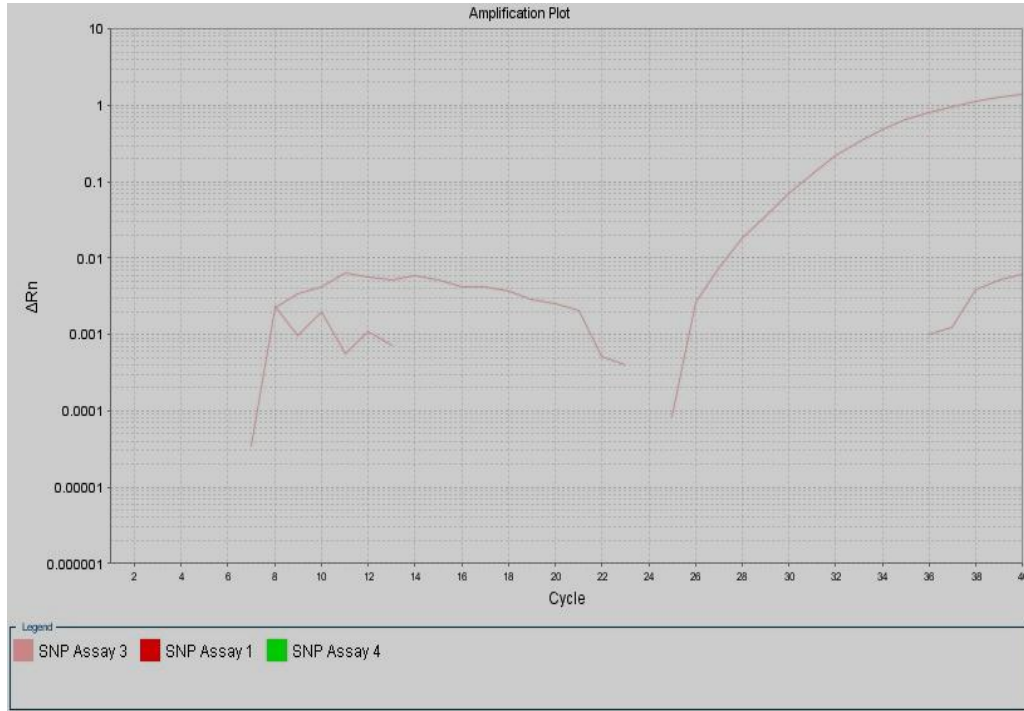
- 500 µl yıkama tamponu 2 eklendi.
- 15000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atılıp yerine 1, 5 µl’lik mikrosantrifüj tüpü eklendi.
- 500 µl elüsyon tamponu eklendi.
- Oda sıcaklığında 1 dk beklendikten sonra 15000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.

2.6. Genotipleme

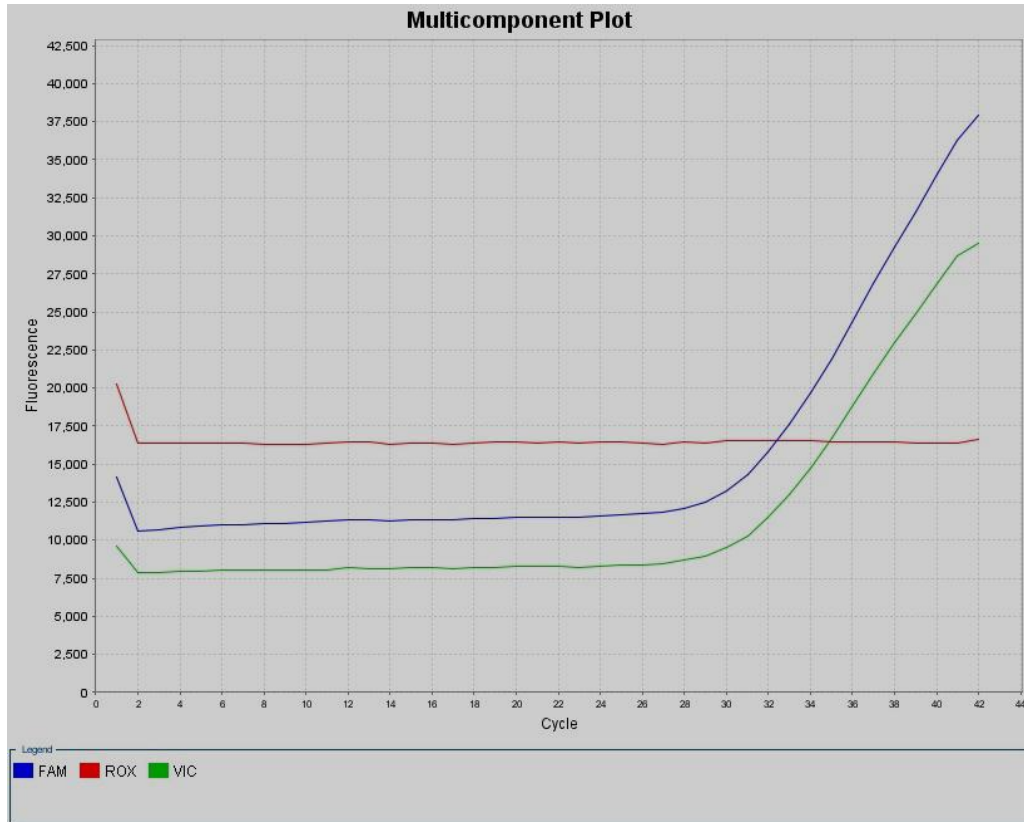
Sitokrom P4502D6 enzimini kodlayan gende polimorfizm olup olmadığı Real time PCR yöntemi (Invitrogen™ PureLink™ genomik DNA kitleri) kullanılarak belirlendi. Wild (normal), heterozigot ve mutant tipe göre multicomponent ve amplification plot görünümeler elde edildi (Şekil 6- 11).



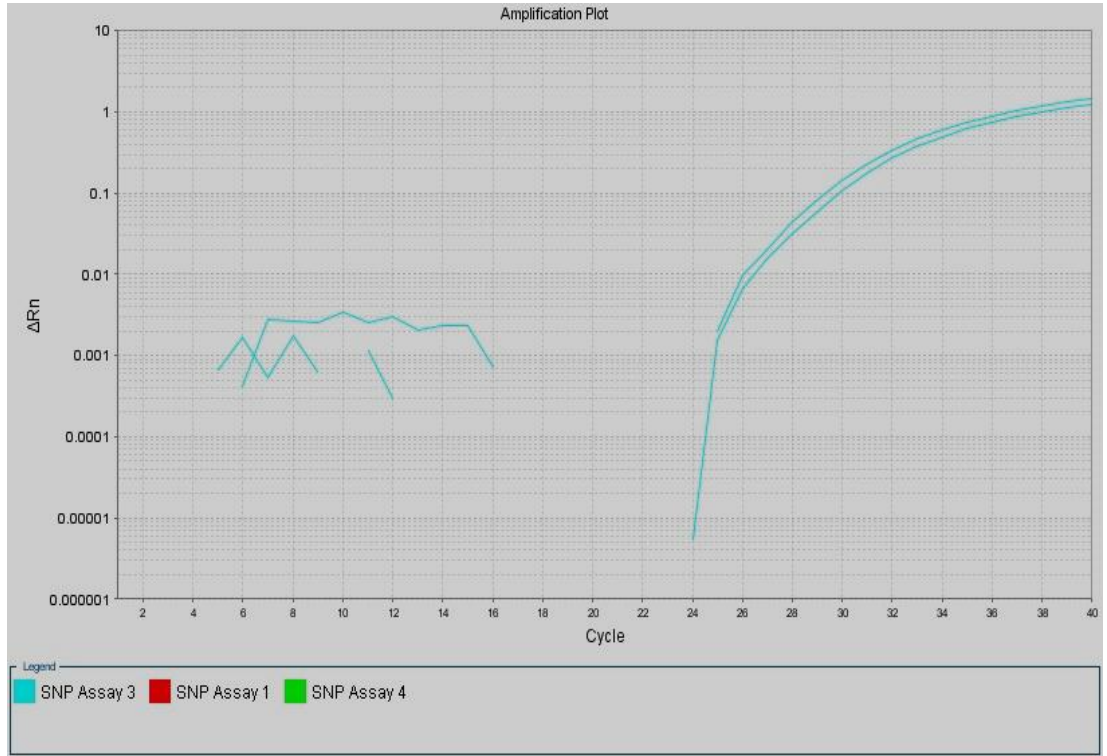
Şekil 6. Wild tip multicomponent plot görünümü



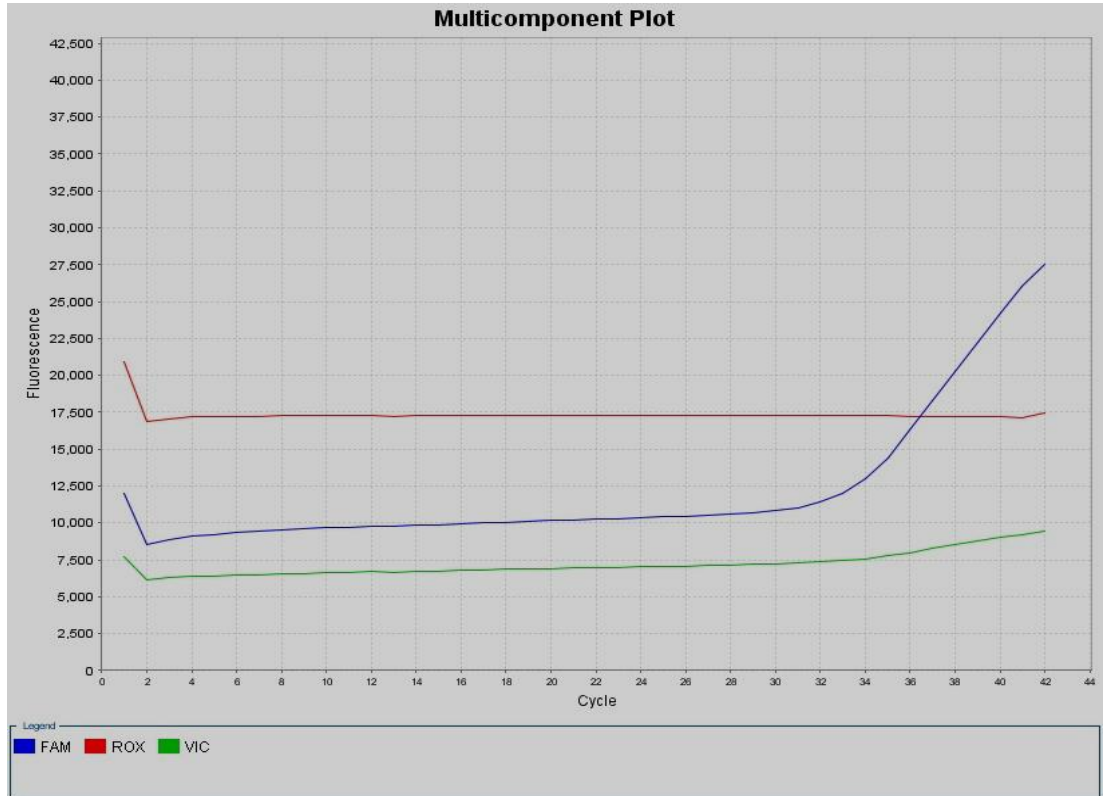
Şekil 7. Wild tip amplification plot görünümü



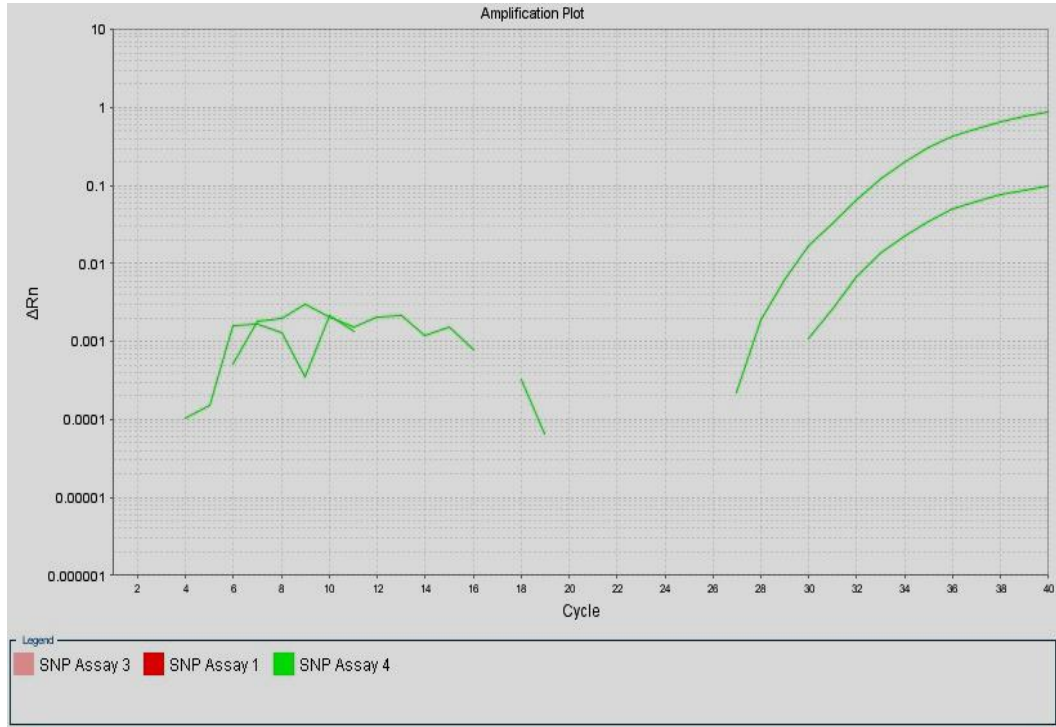
Şekil 8. Heterozigot tip multicomponent plot görünümü



Şekil 9. Heterozigot tip amplification plot görünümü



Şekil 10. Mutant tip multicomponent plot görünümü



Şekil 11. Mutant tip amplification plot görünümü

2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 16.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken kategorik değişkenler için Ki-Kare analizi ve parametrik değişkenler için indepentend T-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Bağımsız değişkenleri kendi aralarında ve bağımlı değişken üzerindeki etkilerini değerlendirmek için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri KAH tanılı 50 hasta (beta bloker kullanan) [yaş ortalaması 65.88 ± 11.26 yıl; %66' sı (n=33) erkek; %34' ü (n=17) kadın] ve 50 normal koroner anatomili sağlıklı kontrol grubu (beta bloker kullanmayan) [yaş ortalaması 33.56 ± 9.14 yıl; %62'si (n=31) erkek; %38' si (n=19) kadın] alındı. Gruplar karşılaştırıldığında yaş, diabetes mellitus ve hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının demografik veriler yönünden karşılaştırılması

Özellik	H (n=50)	K (n=50)	p
Yaş ortalaması (yıl)	65.88 ± 11.26	33.56 ± 9.14	<0.001*
Cinsiyet (kadın/erkek %)	34/66	38/62	0.677*
Diabetes mellitus (var/yok %)	24/76	0/100	<0.001*
Hipertansiyon (var/yok %)	44/56	0/100	<0.001*
Sigara (var/yok %)	28/72	38/62	0.288*

*: Ki-Kare testi

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması

Özellik	H (n=50)	K (n=50)	p
BMI (kg/m ²)	27.40 ± 4.15	24.50 ± 4.17	0.001*
SKB (mmHg)	122.90 ± 19.22	110.20 ± 11.51	<0.001*
DKB (mmHg)	76.40 ± 13.59	73.60 ± 8.98	0.227*
Kalp hızı (atım/dk)	76.88 ± 13.69	79.74 ± 12.53	0.279*
Hemoglobin (g/dl)	13.34 ± 1.71	14.63 ± 1.46	<0.001*
Hematokrit (%)	40.75 ± 5.45	43.86 ± 3.75	0.001*
Total kolesterol (mg/dl)	171.86 ± 41.78	171.02 ± 37.22	0.916*
LDL (mg/dl)	109.19 ± 40.73	98.90 ± 32.45	0.166*
HDL (mg/dl)	35.38 ± 10.98	33.36 ± 10.23	0.344*
Trigliserit (mg/dl)	125.46 ± 51.83	160.84 ± 86.43	0.015*
Glikoz (mg/dl)	134.78 ± 73.27	83.86 ± 17.34	<0.001*
Üre (mg/dl)	43.54 ± 17.98	28.54 ± 7.90	<0.001*
Kreatinin (mg/dl)	0.94 ± 0.32	0.77 ± 0.18	0.002*
Sodyum (mmol/l)	137.72 ± 2.22	139.78 ± 1.52	<0.001*
Potasyum (meq/l)	4.24 ± 0.70	4.06 ± 0.26	0.097*
İnsülin (μU/ml)	28.51 ± 33.11	38.28 ± 11.03	0.195*

*: İndependent-T testi, BMI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; diastolik kan basıncı, kalp hızı, total kolesterol, LDL, HDL, potasyum ve insülin düzeyleri arasında istatistiki olarak

anlamli bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 17). Hasta grubunda vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, trigliserit, glikoz, üre ve kreatinin; kontrol grubunda ise hemoglobin, hematokrit ve sodyum anlamli düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 17).

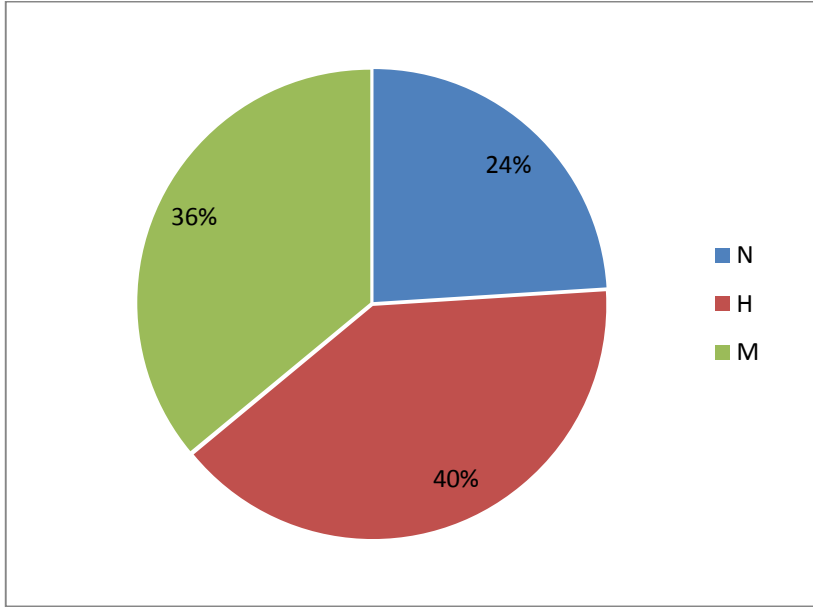
Hasta grubunda CYP2D6*7 polimorfizmi için mutant allel sayısı anlamli düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 18). Diğer polimorfizmler için istatistiki olarak anlamli bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 18).CYP2D6*19 için bütün alleller normal genotipte olduğundan değerlendirme dışı bırakıldı.

Tablo 18. CYP2D6*7, CYP2D6*19, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 polimorfizmleri genotip ve allel sıklıkları

Polimorfizmler	Genotip/allel	H (n=50)	K (n=50)	p
rs5030656 (CYP2D6*7)	AA, n (%)	8 (16)	16 (32)	0.152* 0.047* (OR: 1, 09, CI: 1.01-
	AG, n (%)	21 (42)	19 (38)	
	GG, n (%)	21 (42)	15 (30)	
	A, n (%)	37 (37)	51 (51)	
	G, n (%)	63 (63)	49 (49)	
rs61736512 (G>A) (CYP2D6*19)	AA, n (%)	50 (100)	50 (100)	
	AG, n (%)	-	-	
	GG, n (%)	-	-	
	A, n (%)	100 (100)	100 (100)	
	G, n (%)	-	-	
rs2837725 (G>A) (CYP2D6*29)	AA, n (%)	40 (80)	41 (82)	0.447* 0.824* (OR: 0.91, CI: 0.38-2.16)
	AG, n (%)	9 (18)	6 (12)	
	GG, n (%)	1 (2)	3 (6)	
	A, n (%)	89 (89)	88 (88)	
	G, n (%)	11 (11)	12 (12)	
rs5030867 (A>C) (CYP2D6*41)	AA, n (%)	35 (70)	34 (68)	0.964* 0.866* OR: 0.94, CI: 0.49-1.83)
	AG, n (%)	8 (16)	9 (18)	
	GG, n (%)	7 (14)	7 (14)	
	A, n (%)	78 (78)	77 (77)	
	G, n (%)	22 (22)	23 (23)	

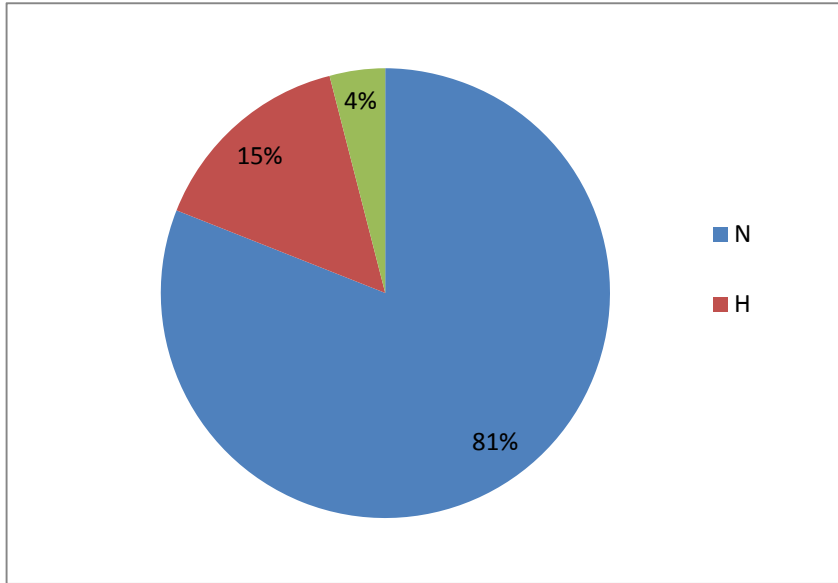
*:Ki-Kare testi, H; Hasta, K; Kontrol, OR; Odds oranı, CI; Güven aralığı. AA: Normal (hızlı metabolizör), AG: Heterozigot (orta hızlı metabolizör), GG: Mutant (yavaş metabolizör).

Sitokrom P4502D6*7, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 için genotip dağılımları aşağıda gösterilmiştir (Şekil 12-14).



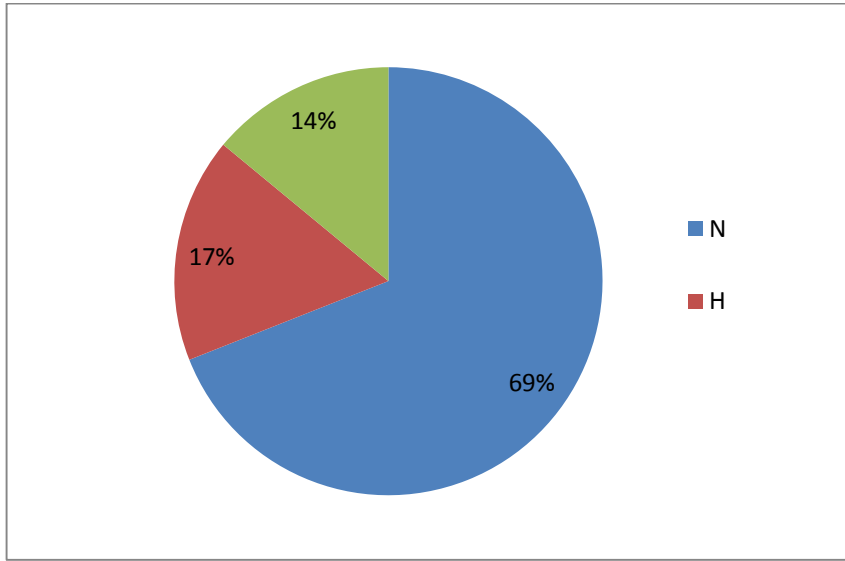
N: Normal, H: Heterozigot, M: Mutant

Şekil 12. CYP2D6*7 için genotip dağılımı



N: Normal, H: Heterozigot, M: Mutant

Şekil 13. CYP2D6*29 için genotip dağılımı



N: Normal, H: Heterozigot, M: Mutant

Şekil 14. CYP2D6*41 için genotip dağılımı

Genotipler arasında sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp hızı değişimleri ve beta bloker dozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Genotiplere göre SKB, DKB ve kalp hızı değişimlerinin ve beta bloker dozlarının karşılaştırılması

	CYP2D6*7			CYP2D6*29		CYP2D6*41		
	N	H	M	N	H	N	H	M
Δ SKB	17.50 $\pm$ 10.35	15.71 $\pm$ 16.97	16.19 $\pm$ 19.80	16.50 $\pm$ 16.68	15.00 $\pm$ 19.72	14.71 $\pm$ 19.09	16.87 $\pm$ 11.93	22.85 $\pm$ 9.94
	3.75 $\pm$ 16.63	5.95 $\pm$ 15.21	5.00 $\pm$ 13.96	5.25 $\pm$ 14.76	5.00 $\pm$ 14.90	4.14 $\pm$ 15.02	8.12 $\pm$ 18.11	7.14 $\pm$ 8.09
Δ DKB	-14.75 $\pm$ 9.37	-6.57 $\pm$ 14.98	-10.76 $\pm$ 10.54	-9.47 $\pm$ 12.65	-10.30 $\pm$ 12.97	-12.22 $\pm$ 11.36	-5.87 $\pm$ 12.32	-1.00 $\pm$ 15.47
	46.87 $\pm$ 2.47	36.90 $\pm$ 1.27	44.04 $\pm$ 2.22	43.12 $\pm$ 20.40	35.00 $\pm$ 12.90	44.28 $\pm$ 2.10	40.62 $\pm$ 12.93	28.57 $\pm$ 9.44
Δ Kalp hızı								
Beta blokerdozu								

$p>0.05$, istatistiksel olarak anlamlı değil. CYP2D6*29 için mutant fenotipe sahip bir hasta heterozigot gruba dahil edildi. N: Normal, H: Heterozigot, M: Mutant, Δ SKB: Sistolik kan basıncı değişimi, Δ DKB: Diastolik kan basıncı değişimi, Δ Kalp hızı: Kalp hızı değişimi.

Sitokrom P450D6*29 heterozigot genotip dışında her üç polimorfizmde de kontrol sistolik kan basınçları başlangıca göre anlamlı şekilde düştü ($p<0.05$) (Tablo 20). CYP2D6*29 heterozigot genotip için kontrol diastolik kan basınçları başlangıca

göre anlamlı şekilde düştü ($p<0.05$) (Tablo 20). CYP2D6*29 heterozigot ve CYP2D6*41 heterozigot ve mutant genotip dışında kontrol kalp hızları başlangıca göre anlamlı şekilde arttı ($p<0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Genotiplere göre SKB, DKB ve kalp hızı başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması

	CYP2D6*7			CYP2D6*29		CYP2D6*41		
	N	H	M	N	H	N	H	M
SKB	132.50 ±	121.90 ±	120.24 ±	123.75±	115.00 ±	121.43±	125.00±	127.86±
	9.63	19.52	21.12	18.07	20.61	17.30	30.11	14.67
SKB kontrol	115.00 ±	106.19 ±	104.05 ±	107.25±	99.44 ±	106.71±	108.12±	105.00 ±
	7.55	22.79	21.17	18.07	21.85	22.02	22.02	13.22
p	0.012*	0.002*	0.006*	<0.001*	0.056*	0.001*	0.017*	0.018*
DKB	77.50 ±	77.85 ±	74.52 ±	76.37 ±	71.66±	75.85 ±	76.25 ±	79.28 ±
	11.95	14.45	13.68	12.45	10.60	11.91	22.16	10.96
DKB kontrol	73.75 ±	71.90 ±	69.52 ±	71.12±	65.55±	71.71 ±	68.12 ±	72.14 ±
	10.93	11.12	19.03	11.40	17.40	16.44	12.51	6.98
p	0.774*	0.104*	0.103*	0.044*	0.291*	0.128*	0.236*	0.079*
Kalp hızı	77.12 ±	75.47 ±	78.19 ±	76.52 ±	74.77±	77.31±	80.75±	70.28 ±
	14.61	15.86	11.37	13.52	10.73	14.15	13.81	10.16
Kalp hızı kontrol	91.87 ±	82.04 ±	88.95 ±	86.00±	86.22±	89.54±	86.62 ±	71.28 ±
	13.85	17.91	13.09	15.78	14.50	14.46	16.82	12.39
p	0.017*	0.130*	0.001*	<0.001*	0.042*	<0.001*	0.207*	0.735*

*: Wilcoxon testi, N: Normal, H: Heterozigot, M: Mutant, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı.

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmiştir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine rağmen kardiyovasküler hastalıklar halen en önemli ölüm nedenidir. Revaskularizasyon teknikleri ve kullanılan malzemeler artmasına rağmen ilaç tedavisi halen en temel unsurdur. Yeni bulunan ilaçlarla mortalite ve morbiditede olumlu gelişmeler olsada; ilaçların etkinliğinin kişiye göre değişkenlik göstermesi, yetersiz doz kullanımı ve yan etkiler ciddi sıkıntılara neden olmaktadır.

Koroner arter hastalığının medikal tedavisinde kullanılan ilaçların etki ve yan etki profilinin optimal düzeyde olabilmesi için kullanılan ilaç dozlarının en etkin biçimde ayarlanmasının hayati önemi vardır. Yapılan çeşitli çalışmalara göre, bireyler ve toplumlar arasında, ksenobiyotik ve ilaç metabolizasyonunda farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (1). Bu farklılıkların önemli olduğu bir ilaç grubunda beta blokerlerdir. KAH tedavisinde kullanılan beta blokerlerden en etkin biçimde yararlanmak için optimal dozun belirlenmesi amacıyla bu ilaçların farmakogenetiği iyi bilinmelidir. İnsan genom projesinde elde edilen başarılar ve gelişen moleküler teknikler, farmakogenetik alanında yürütülen araştırmalara büyük bir ivme kazandırmıştır. Burada üzerinde dikkatle durulması gereken konu, çeşitli enzimleri, iyon kanallarını ve pek çok farklı reseptörü içeren hedef genlerdeki dizi farklılıklarının (polimorfizm) ilaçlara verilen yanıtta etkili olduğunun anlaşılması ve aynı zamanda bu polimorfizmlerin hızlı tarama metodları ile saptanmasını mümkün kılan teknolojilerin gelişmiş olmasıdır.

Farmakogenetik araştırmaları günümüzde iki ana alan üzerinde yoğunlaşmıştır. Birinci alanda yapılan çalışmalar, çeşitli hastalıklarla ilişkili olan genlerin ve gen ürünlerinin aydınlatılmasını ve böylece yeni ilaçlar için hedef olacak moleküllerin tanımlanmasını, ikinci alanda ise bireyin çeşitli ilaçlara verdiği yanıtın belirlenmesinde etkili olan genlerin allelik farklılıklarını tanımlamayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. Tüm polimorfizmlerin populasyon içinde oluşturduğu varyasyonlar; herhangi bir ilacın alınımı, taşınımı, yıkımı ve atılımı gibi her bir

basamağında etkili olan; reseptör, enzim ve taşınamadan sorumlu çok sayıda proteinin dahil olduğu sistemde olabilir. Dolayısıyla, ilacın veya etkenin, hedeflenen doğrultuda tedavi edici veya etkili olabilme özelliğinin standardizasyonundan ziyade, genotipe uygun şekilde verilmesi daha gerçekçi ve akılcıdır.

Günümüzde, çok sayıda ilacın metabolize edilmesinde etkisi olduğu saptanmış enzim, reseptör, kanal ve transport protein polimorfizmlerinin çeşitli etnik gruplarda farklı allel ve genotip frekansları ile temsil edildikleri ve tedavi amaçlı ilaç kullanımında farklı cevapların alınmasından sorumlu olabilecekleri gösterilmiştir. Bunlar arasında bizim çalışmamızda yer alan CYP2D6 enzimi çok önemli bir paya sahiptir, çünkü daha öncede bahsettiğimiz gibi ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizmasından sorumludur. İlaçların metabolizmasından sorumlu CYP2D6 enziminin polimorfizimlerine bağlı olarak enzim etkinliğinin bireyler arası ve toplumlar arası değişkenlik göstermesi, yetersiz ilaç tedavisi ya da ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Başta beta blokerler olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu olan CYP2D6 etkinliği bakımından PM olan bireylerde, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığı daha yüksektir. CYP2D6 etkinliğinin yüksek olduğu UM bireylerde ise, ilaçların çabuk metabolize edilmeleri sonucu yetersiz tedavi söz konusu olabilmektedir. Dolayısıyla başta ilaç metabolize eden enzimlerde olmak üzere, ilaçların kinetiği ve/veya dinamiğinde rol oynayan gen polimorfizmlerinin aydınlatılması, KAH'da farmakoterapinin başarısını önemli ölçüde arttıracaktır. İlaç tedavisine başlamadan önce yapılacak farmakogenetik testler sonucunda, yan etkileri ortadan kaldırması ve en etkin doz için hastaya özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca ileri moleküler teknikler kullanarak gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi ile hastada o anda hangi genlerin aktive olduğu saptanabilir ve tedaviden yararlanabilecek ya da yan etki gelişebilecek bireyler önceden belirlenebilir (48, 77). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda CYP2D6 polimorfizmi ile tümör tipleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Aydın ve ark. (78) 2006 yılında, Türk populasyonunda, CYP2D6 geninin allel sıklıklarını akut myeloblastik (AML) ve akut lenfoblastik lösemili (ALL) pediatrik ve yetişkin hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda araştırmışlardır. CYP2D6*4 için PM fenotip sıklığı %2.4 bulunmuştur.

Biyotransformasyon enzimlerini kodlayan genlerde meydana gelen değişikliklerin hematolojik neoplazi riskini değiştirebileceğini düşünen Lemos ve ark. (79), 1999 yılında yaptıkları çalışmada, CYP2D6'nın temel genetik polimorfizimleri ile hematolojik neoplazi riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 160 hasta ve 128 kontrol üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada CYP2D6*4 genotiplendirilmiştir. Lösemi hastalarında, CYP2D6 EM genotipinin kontrollere kıyasla daha yüksek bir sıklıkta bulunduğu saptanmış (%76, 6-%57) ve EM genotipinin lösemi riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Meme kanserlerinde de CYP2D6 polimorfizimleri etken olarak gösterilmiştir (80). Çinlilerde yapılan bir çalışmada, CYP2D6*10 polimorfizmi ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Meme kanserli 286 kadın ile 305 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı bu çalışmada 188 T/T genotipini taşıyanlarda meme kanseri için istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hafif derecede risk artışı olduğu bulunmuştur. Bu risk artışının postmenapozal kadınlarda biraz daha fazla olduğu görülmüştür (80). CYP2D6 polimorfizimlerinin aday gösterildiği hastalıklardan bir diğeri de mesane kanseridir. CYP2D6*4 G1934A polimorfizmi ile mesane kanseri arasındaki ilişki, Kuzey Hindistan'da mesane kanserli 100 hasta ve 76 kontrol grubu kullanılarak araştırılmıştır (64). Çalışmada CYP2D6 G1934A polimorfizmi ile mesane kanseri arasında belirli bir ilişki bulunamamıştır (81). Beyaz ırk'da Laforest (64)'nın yaptıkları bir çalışmada, CYP2D6*3, *4, *5, *16 ve CYP2D6*2N_x2 genotip sıklıkları ile akciğer kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda, akciğer dokularında, CYP2D6 mRNA'nın varlığı gösterilmiştir. Akciğer kanserli hastalar arasında UM, EM, HEM ve PM genotip sıklıkları sırasıyla; %2,7, %52, %39,9, %5,4, kontroller arasında ise sırasıyla; %4,7, %62,6, %26,3, %6,4 olarak bulunmuştur. En sık CYP2D6*4 alleleline rastlanılmıştır. Vakaların %37,8'nin ve kontrollerin %26,9'unun bu alleli taşıdığı tespit edilmiştir. CYP2D6 PM fenotipine sahip kişilerdeki akciğer kanseri riski, EM ve UM fenotiplerine sahip kişilerle kıyaslandığında, sonuç farklı bulunmamıştır (64).

Sitokrom P4502D6 ile yapılan çalışmalar genelde tümör ile ilişkisi üzerine olup ilaç etkinliği ve yan etki profilini belirlemek amacıyla bu gen polimorfizmi pek araştırılmamıştır. Ayrıca günümüzün en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan KAH'da kullanılan ilaçların farmakogenetiği ile ilgili de çok az sayıda veri

bulunmaktadır. KAH'da mortalite ve morbiditede çok önemli azalmalara neden olan beta blokerler ile CYP2D6 gen polimorfizmi ile ilgili de literatürde çok az sayıda bilgi vardır. Halbuki beta blokerlerin farklı toplumlarda farklı doz aralıklarında etkinliğinin çıktığı bilinmektedir. Hatta klinik tecrübelerle göre aynı toplumda bile kişisel farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla bu kadar önemli bir ilacın etkinliğini artırmak ve yan etki profilini azaltmak tedavide ana hedeflerimizden olmalıdır. Beta blokerlerin kişiye özgü etkinliğini artırmak ve yan etki profilini azaltmak amacıyla daha önceden çalışılmayan CYP2D6*7, CYP2D6*19, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 gen polimorfizmlerini çalıştık. Çalışmamızda hasta grubunda CYP2D6*7, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 için PM fenotip sıklığı sırasıyla; %42, %2, %7 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sırasıyla; %30, %2, %7 bulunmuştur (Tablo 18). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında CYP2D6*7 polimorfizmi için anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 18). Genotipler arasında kullanılan beta bloker dozu ile takip parametreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 19). Çalışılan polimorfizmlere benzer herhangi bir literatür olmadığından kıyaslama yapılamamıştır. Ancak hasta ve kontrol grubunda CYP2D6*19, CYP2D6*29 ve CYP2D6*41 polimorfizmlerinin benzer olması ve hasta grubunda CYP2D6*7 polimorfizminin ise istatistiksel olarak anlamlı çıkması beta bloker kullanımında önemli yeni bilgiler verecektir. Yani CYP2D6*7 polimorfizmi olan bireylerde beta blokerler yavaş metabolize olacağından daha düşük dozlarda etkin tedavi sağlanacak ve yüksek dozlarda oluşabilecek yan etkilerden kaçınılmış olacaktır. Ayrıca bu polimorfizm olmayan kişilerde de daha yüksek dozlara çıkılarak daha etkin tedavi sağlanmış olacaktır.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı hasta sayısının toplumu yansıtacak büyüklükte olmamasıdır. Çalışmamız, toplumun tamamını yansıtabilecek kadar geniş değilse de elde edilecek sonuçlar bu alanda yapılacak diğer büyük boyuttaki çalışmalara öncülük edecektir. Türk popülasyonunda biyodönüşüm enzimlerini kodlayan gen varyantlarının sıklığının belirlenmesi KAH tedavisinde önemli faydalar sağlayacaktır. Çalışma popülasyonumuzda hasta grubunda CYP2D6*7 için mutant allel sıklığı %63 olarak bulunmuştur. Bu yüksek bir oran olup beta bloker kullanan hastalarda ilacın etki süresinin uzamasına ve yan etkilerde artışa neden olacaktır. Dolayısıyla kişiye özgü tedavi protokollerinde CYP2D6 polimorfizminin

belirlenmesi KAH tedavisinde ciddi etkinlik artışı ve yan etkilerin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. KAH tedavisinde CYP2D6 polimorfizmine rutin bakılmasının klinik fayda sağlayacağı kanısındayız. Toplumumuzda KAH tedavisinde CYP2D6 polimorfizmini değerlendiren bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

5. KAYNAKLAR

1. Meyer UA. Cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact* 2012; 27: 1-2.
2. Beaglehole R, Ebrahim S, Reddy S, Voüte J, Leeder S. Prevention of chronic diseases: a call to action. *Lancet* 2007; 370: 2152-2157.
3. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-19.
4. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957; 47: 4-24.
5. Gotto AM. Interactions of the major risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1986; 80: 48-55.
6. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995; 92: 3350-3360.
7. American Heart Association. Erişim tarihi: 25/11/2007. (<http://www.americanheart.org/presenter.html?İdent>).
8. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-294.
9. Pati U, Nirumpa P. Lipoprotein (a), atherosclerosis and apolipoprotein (a) gene polymorphism. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 87-92.
10. Liu AC, Lawn RM, Verstuyft JG, Rubin EM. Human apolipoprotein A-I prevents atherosclerosis associated with apolipoprotein[a] in transgenic mice. *J Lipid Res* 1994; 35: 2263-2266.
11. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 1368-1373.
12. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology* 2001; 52: 89-98.

13. Witztum JL. Thematic reviews on the pathogenesis of atherosclerosis J Lipid Res 2004; 45: 991-992.
14. Gerrity RG, Antonov AS. The pathogenesis of atherosclerosis. Diabetologia 1997; 40: 108-110.
15. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 441-448.
16. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1885-1894.
17. Yalçın R, Emri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner arter hastalığı. Gazi Tıp Dergisi 2006; 17: 1-33.
18. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1512-1531.
19. American Heart Association. Erişim tarihi 29/11/2007.
(<http://www.americanheart.org/presenter>).
20. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. Am J Pathol 1977; 86: 675-684.
21. Hergenç G. Role of Complement system in atherosclerosis. Türk Kardiyol Dern 2004; 32: 8-37.
22. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clin Chim Acta 2006; 367: 36-47.
23. Harats D, Shaish A, George J, Mulkins M, Kurihara H, Levkovitz H, Sigal E. Overexpression of 15-Lipoxygenase in vascular endothelium accelerates early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice arteriosclerosis. Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2100-2105.

24. Luc G, Fruchart JC. Oxidation of lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 206-209.
25. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low density lipoprotein oxidation by nitric oxide. *FEBS Lett* 1993; 334: 170-174.
26. Haque S, Bruce IN. Therapy Insight: Systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 423-430.
27. Türk Halkında Kalp Kökenli Ölümmler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi, 200: 11-15.
28. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji. 9. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 2000: 493-517.
29. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji 9. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 2000: 545-61.
30. Sendon JL, Swedberg K, McMurray J. Expert consensus document on β adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
31. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 13-16.
32. Breeders MAW, Doevendans PA, Bekkers CAM. Nebivolol: a third generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release. *Circulation* 2000; 102: 677-684.
33. Bowman J, Chen CPL, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199-204.
34. Van De Water A, Janssens W, Neuten JV, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 11: 552-563.
35. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhur G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9269.

36. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE. Nebivolol vasodilates human fore arm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO- dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1067-1071.
37. Pınarbaşı H. Bir Türk Populasyonunda GSTM1 Polimorfizmi ve Akciğer Kanseri İlişkisi. Doktora Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, 2002.
38. Murray KR. Harper'in Biyokimyası: Zenobiyotiklerin Metabolizması. 1996: 799-806.
39. Ingelman-Sundberg M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol Lett* 2001; 120: 259-268.
40. Indulski JA, Lutz W. Metabolic Genotype in Relation to Individual Susceptibility to Environmental Carcinogens. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 71-85.
41. Kayaalp O. İlaçların biyotransformasyonu; Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San 1994; 1: 92-129.
42. Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes, *J Biol Chem* 1990; 5; 265: 17209-17214.
43. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
44. Hukkanen J. Xenobiotic metabolizing cytochrome P450 enzymes in human lung. *Department Pharmacol Toxicol* 2000; 20: 224-230.
45. Raunio H, Pasanen M, Hakkola J, Pelkonen O. Expression of extrahepatic cytochrome P450 in humans. *Department Pharmacol Toxicol* 1995; 8: 10-26.
46. Benny K, Abraham C. Genetic polymorphism of CYP2D6. In *J Pharmacol* 2001; 33: 147-169.

47. Sundberg-Ingelman M, Benjamin M. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6 -13.
48. Aynacıoğlu AS. Psikiyatrik hastalıkların ilaçlarla tedavisinde farmakogenetiğin önemi. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4: 249-252.
49. Krajinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnett D. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Am Soc Hematol* 1999; 93: 1496-1501.
50. Labuda D, Krajinovic M, Richer C, Skoll A, Sinnett H. Rapid detection of CYP1A1, CYP2D6 and NAT variants by multiplex polymerase chain reaction and allele-specific oligonucleotide assay. *Analytical Biochemistry* 1999; 275: 84-92.
51. Evert B, Eichelbaum M, Haubruck H, Zanger UM. Functional properties of CYP2D6*1 (wild-type) and CYP2D6*7, Expresses by recombinant baculovirus in insect cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997; 355: 309-318.
52. Ulrich M, Zanger, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's. Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37.
53. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 943-950.
54. Leathart JB, London SJ, Steward A, Adams JD, Idle JR, Daly AK. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 529-541.
55. Griese EU, Asante Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 715-723.
56. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 516-520.

57. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalance of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 265-269.
58. Ingelman-Sundberg M, Oscarsson M, Lellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342-349.
59. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population; allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60, 284-295.
60. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 441-446.
61. Rowland P, Frank E, Martin G, Smyth J, Vaughan R, Amanda K. Crystal structure of human cytochrome P450 2D6. *J Biol Chem* 2006; 281; 7614-7622.
62. Herken H, Aynacıoğlu Ş, Esgü K, Viriit O. Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P450 2D6 Yavaş ve Ultra Hızlı Metabolizör Sıklıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 83-88.
63. Kawanishi C, Agren H. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultra rapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse: a pilot study. *Pharmacogenetics* 2004; 59: 803- 807.
64. Laforest L. CYP2D6 gene polymorphism in Caucasian smokers: lung cancer susceptibility and phenotype–genotype relationships. *Eur J Can* 2000; 36: 1825-1832.
65. Yüksel N. Sitokrom P450 enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri* 2001; 5: 16.
66. Kallio J, Lindberg R, Huupponen R, Iisalo E. Debrisoquine oxidation in Finnish population: the effect of oral contraceptives on the metabolic ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 791-795.
67. Ayesb R. Stability of the debrisoquin metabolic ratio to immunoperturbation by influenza and pneumococcus vaccines. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25; 141-142.

68. Eichelbaum M, Reetz KP, Schmidt EK, Zekorn C. Genetic polymorphism of spartein metabolism. *Xenobiotica* 1986; 16: 465-481
69. Kishimoto W, Hiroi T, Shiraishi M, Osada M, Imaoka S, Kominami S, Igarashi T. Cytochrome P4502D catalyze steroid 21-Hydroxylation in the brain. *Endocrinology* 2007; 145: 699-705.
70. Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö. Renkli genetik atlası. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul: Polimorfizm, 2000: 156-160.
71. Yılmaz M. Pre-eklamps, Eklamps ve HELLP Sendromu Riski ve İnsan Mikrozomal Epoksid Hidrolaz Geni Ekzon-4 Polimorfizminin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Sivas: C.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 2005.
72. Basci E, Brosen K, Bozkurt A, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. Smephenytoin, spartaine and debrisoquine oxydation, genetic polymorphisms in a Turkish population, *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 463–465.
73. Ingelman-Sundberg, M, Sarah C, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of CYP2D6 polymorphisms on drug therapies; pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics Volume* 2007; 116: 496-526.
74. Teh KL, Zilfaalil BA, Marina I, Rosemi BS, Ismail R. Genetic polymorphism of CYP2D6 in patients with cardiovascular disease-a cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 559-564.
75. Klinberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochen Biophys* 2004; 75: 376-386.
76. Woo SI, Kim JW, Seo HG, Park CH, Han SH, Kim SH, et al. CYP2D6*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 373-377.
77. Sayitoglu M. Kanser Tedavisinde Farmakogenetik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007: 27.

78. Aydın M, Hatirnaz O, Erensoy N, Özbek U. Roles of CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 and GSTM1, genes in the susceptibility to acute leukemias. *Am J Hematol* 2006; 8: 162-70.
79. Lemos MC, Cabrita FJ, Silva HA, Vivan M, Plácido F, Regateiro FJ. Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and NAT2 and susceptibility to haematological neoplasias. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1225-9.
80. LiH, Feng L, Xu Y, Yao L, Ouyang T, Li J, et al. The association of CYP2D6 *10 polymorphism with breast cancer risk and clinico-pathologic characteristics in Chinese women. *Acta Oncol* 2006; 45: 597-601.
81. Sobti RC, Bardran AI, Sharma S. Genetic polymorphisms of CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 bladder cancer risk in North India. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005; 156: 68-73.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bingöl’de doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Elazığ’da tamamladım. 2002 yılında girdiğim Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2008 yılında mezun oldum. Ocak 2009 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.