

## **CYP2C19**

Polimorfik

Çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumlu.

Örn. Protein pompası inhibitörleri (Omeprazol), antiepileptikler (S-Fenitoin) (Diğerleri için Listeye bakınız).

Çok sayıda SNP mutasyonları saptanmıştır.

Bu mutasyonlar enzim aktivitesinde azalmalara neden olmaktadır.

Sıklık: Beyaz ırkta % 3-5 , Türklerde %1 . Doğulularda 15-20

Bu mutant genlere sahip bireylerde bu ilaçların kendilerinin mi yoksa metabolitlerinin mi etkili oluşuna göre yararlanma değişecektir.

Örn.

Lepra, çoklu miyeloma ve prostat kanserine karşı kullanılır. Bu CYP ile aktive olur. Dolayısıyla mutant genlere sahip hastalarda enzim aktivitesi yavaşlayacağından etkisi azalacaktır.

## **CYP2D6- (22. Kromozomda bulunur)**

Polimorfik-İlk ve en çok çalışılan CYP.

Çok sayıda ilacın ve diğer kimyasalların metabolizmasından sorumlu.

Mutasyonlar- SNP ve gen duplikasyonu şeklindedir.

Substratları arasında Beta blokerlerve antidepresanlar gibi ilaçlar bulunmaktadır. (Diğerleri için Listeye bakınız).

AntineoplastikTamoksifenin aktivasyonu bu CYP ile olur.

Genellikle SNP'ler enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. **PM**

Normal geni taşıyanlar :**EM**

Duplikasyonlar ise enzim aktivitesinin artmasına neden olur:**URM**

Bu durumda hastanın hangi mutasyona sahip olmasına göre ilaca yanıtı değişebilmektedir.

### **Enzim aktivitesinde azalamaya neden olan SNP'lerin sıklığı ; PM**

Beyaz ırkta % 3-5

Doğulularda % 1

Türkiye'de % 1.5

URP sıklığı:

Arap ülkelerinde, Kuzey Doğu Afrika ülkelerinde ve Türkiye'de görülmektedir.

Türkiye'de % 8.7

PM'lerdeki ilacın plazma düzeyi EM'lerinkinden 10 kat daha fazla olabilmektedir.

URP'lerRM'lerim aldığı ilaç dozundan 20 kat daha fazla alması gerekmektedir.

URP'lerEM'lerin aldığı ilaç dozunun birkaç mislini almaları gerekmektedir.

### **ANTİPSİKOTİKLERDE**

Şizofreniler için kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Kontrol edilemeyen bu yan etkilerin en önemlisi Tardivediskenesias (TDs)'dir. İstem dışı dudak, yüz, kol ve bacak hareketleridir. İlaç alınmaya başladıktan sonra 1 yıl veya daha sonra ortaya çıkmaktadır. 10 yıl içinde kullananların yarısında bu TD görülmektedir. Nedeni tam olarak bilinememekle bu ilaçların nörolojik hasara neden olduğu düşünülmektedir.

Dolayısıyla CY2D6 polimorfizmi olan hastalarda (yavaş metabolize olmasından dolayı) bu yan etkinin görülme olasılığı daha yüksektir.

Bu durumda bu tip hastalarda CYP2D6 ile metabolize olmayan ilaçlar seçilmelidir. Bu durumda risperidon gibi.

### **TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR (TSA)LAR**

Depresyonda kullanılan ilaçlar. Ancak SSRI' (Serotonin re-uptake inhibitörleri) bunların yerini almaya başlamıştır.

Bu ilaçların önemli yan etkileri var. Örn. Atropin benzeri etkiler( ağız kuruluğu kabızlık vd.). Hasta yanıt vermediğinde doz arttırabilmektedir. TI dardır bu ilaçların ve ölümler oluşabilmektedir. PM hastalarda bu yan etkiler daha belirginleşmede ve TI dar olduğu için yavaş metabolizma toksisiteyi arttırabilmektedir.

URM ???

## BETA-BLOKERLER

Bu ilaçların var olan etkileri PM'lerde ortaya çıkışı daha kuvvetli olmakta. Örn. Bronkospazm, kalp problemleri, başağrıları, seksüel fonksiyon bozuklukları, depresyon.

URM ???

## SSRI

Anti depresan olarak kullanılan bu ilaçlardan Fluoksetin (Prozac) bu CYP ile N-demetilasyona uğrayarak norfluoksetine dönüşür. Bu da bu CYP'in inhibitörüdür.

PM hastalar bu ilaçlardan ve TSA ile birlikte kullanmaları durumunda yan etkilerden daha fazla etkilenirler

## ANTIARİTMİKLER

Flekainid, mexiletin ve enkainid kalp üzerine etkileri doza bağlı olarak güçlüdür. Dolayısıyla PM hastalarda ilacın yeterince metabolize olamaması antiaritmii düzeltmesi yerine aritmii arttırıcı yönde olacaktır.

URM'lı hastalarda doz yetmeyebilir ??

## OPIAT ANALJEZİKLERİ

Bu ilaçlar arasında kodein, fentanil ve propoksifen bulunmaktadır. Kodein ise ön ilaç olup O-demetilasyon ile morfine dönüşür. Bu da CYP2D6 ile olmaktadır. PM lerde bu ilaç yeterince analjezik etkisini gösteremeyecektir. Fentanil ise CY2D6 ile metabolize edilip inaktive olur. Dolayısıyla PM lerde bu ilacın etkisi daha etkili olacaktır. Dozun azaltılması gerekecektir.

**URM hastalarda Durum ne olabilir ???**

**CYP3A- (7. Kromozomda bulunur)**

Karaciğer ve diğer organlarda bulunurlar

## **CYP3A4**

Polimorfik. Ancak fonksiyonel olan ve klinik açıdan önemli SNP'ler henüz tam anlamıyla saptanamamıştır.

Bu CYP ile metabolize olan çok sayıda klinikte kullanılan ilaç bulunmaktadır. Örn. Makrolit antibiyotikler, Kalsiyum kanal blokerleri, Kolesterol düşürücüler (Tüm ilaçlar için listeye bakınız).

### **CYP3A5**

Polimorfik. Fonksiyonel olanları var. SNP şeklinde mutasyon. Beyaz ırkın %20-30'unda ya yok ya da yavaş çalışmaktadır.

Ancak klinikte ilaçların metabolizması üzerine bunların etkisi görülmemekte zira CYP3A4 ile 3A5'in substratları örtüşmekte ve metabolizmayı A5'in olmadığı yerde 3A4 yürütüyor görünmektedir.