

BÖLÜM 29

SİTOKROM P450 POLİMORFİZMLERİ VE İLAÇ METABOLİZMASI

Güluzar GÜVEN¹
Ayşegül Zeynep MİRZA²
Gül ÖZBEY³

GİRİŞ

Hemoprotein süperfamilyasında yer alan sitokrom P450 (CYP450) enzimleri, hem endojen bileşiklerin hem de ksenobiyotiklerin metabolizmalarında önemli fonksiyonlara sahiptir ¹. İnsanlarda CYP450 enzimlerini kodlayan 57 fonksiyonel ve 58 psödo gen tanımlanmıştır. Sekans benzerliklerine göre 18 familya ve 44 subfamilyaya ayrılan CYP450 genlerinin kodladığı CYP450 enzimleri safra asitleri, eikozanoidler ve steroidler gibi endojen bileşiklerin metabolizmalarında yer alırlar ². CYP450 enzim ailesinde birçok enzim bulunmakla birlikte, ilaçların metabolizmasında CYP1, CYP2 ve CYP3 familyaları önem taşımaktadır (Tablo 1). Klinikte kullanılan ilaçların önemli bir kısmının CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmelerinin yanı sıra ³, tek bir CYP450 enzimi tarafından metabolize edilen çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Bu nedenle, CYP450 enzimlerinin aktivitelerini etkileyen intrinsik ve ekstrinsik faktörler ilaçların farmakokinetik özelliklerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 gibi bazı CYP enzimleri için enzim aktivitesindeki değişkenlik büyük oranda genetik farklılıklarla açıklanırken, CYP1A2, CYP3A4 gibi diğer bazı CYP450 enzimleri için bu oran çok daha düşüktür ⁴. Bu kitap bölümünde, ilaç metabolizmasında yer alan CYP450 enzimlerinin farmakogenetiği ve ilaçların klinik kullanımları üzerindeki etkileri ile ilgili güncel bilgilerin bir özeti sunulmuştur.

¹ Arş. Gör., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., guluzarguven1@gmail.com

² Arş. Gör., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., aysegul.a.zeynepmirza@gmail.com

³ Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., gulozbey@gmail.com

Tablo 1. İlaç Metabolize Eden CYP450 Enzimleri ve CYP450 Enzimlerini Kodlayan Genlere Ait Özellikler

CYP450 Enzimi	Genin Lokasyonu	Genetik Varyasyonun Önemi
CYP1A2	15q24.1	±
CYP2A6	19q13.2	+
CYP2B6	19q13.2	+
CYP2C8	10q23.33	+
CYP2C9	10q23.33	++
CYP2C19	10q23.33	++
CYP2D6	22q13.2	++
CYP2E1	10q26.3	±
CYP2J2	1p32.1	±
CYP3A4	7q22.1	±
CYP3A5	7q22.1	++

CYP450 ENZİMLERİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP450 enzimleri genetik olarak çok fazla varyasyon gösterirler. Bu varyasyonlar, yaygın rastlanan tek nükleotid polimorfizmleri (TNP), genomdaki nükleotid eklenmeleri ya da eksilmeleri şeklindeki insersiyon-delesyonlar (indel) ya da genomdaki daha büyük eklenmeler ya da eksilmeler olarak tanımlanabilen kopya sayı varyasyonları (KSV) olmak üzere üçe ayrılabilir. CYP450 genlerine ait varyantlar yıldız (*) allel terminolojisi ile tanımlanır. *1 alleli toplumun büyük bir kısmında görülen yabancıl tip alleli temsil ederken, varyant alleller yavaş ya da hızlı metabolizör fenotiplerine neden olan allelleri temsil ederler ⁵ (Tablo 2).

CYP1A2 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP1 familyasının üyesi olan CYP1A2, CYP1A1 ve CYP1B1 genleriyle birlikte 15. kromozom üzerinde bulunur. Bu genin ekspresyonu aril hidrokarbon reseptör yolağı üstünden regüle edilir. Karaciğerde bol miktarda eksprese edilen CYP1A2 enzimi ⁶, CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilen ve klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık %10'unun metabolizmasında rol oynar ⁷. CYP1A2 enziminin aksine, CYP1A1 ve CYP1B1 ekspresyonu çoğunlukla ekstrahepatiktir ve ilaç metabolizmasında daha az öneme sahiptir. CYP1A2 ago-

melatin, kafein, klozapin, duloksetin, propranolol, tizanidin ve zolmitriptan gibi ksenobiyotiklerin yanı sıra melatonin ve estradiol gibi bazı endojen bileşiklerin metabolizmasında da yer alır. CYP1A2 aktivitesi çevresel faktörlerden büyük oranda etkilenmektedir. Sigara veya gıdalarda bulunan bazı maddeler aril hidrokarbon reseptör yoluyla üzerinden CYP1A2 aktivitesini belirgin olarak artırabilir. Aksine, oral kontraseptifler, florokinolonlar ve fluvoksamin CYP1A2 enzimini klinik olarak önemli derecede inhibe edebilir.

Tablo 2. CYP450 enzimlerine Ait Genotip-Fenotip Örnekleri

Fenotip	Varyant Genotipler			
	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A5
ÇHM, HM	-	*17/*17 *1/*17	(*1/*1)xN (*1/*2)xN (*2/*2)xN	-
NM	*1/*1	*1/*1	*1/*1 *1/*2 *1/*4 *1/*5 *1/*9 *1/*41 *2/*2 *41/*41	*1/*1
OM	*1/*2 *1/*3	*1/*2 *1/*3 *2/*17	*4/*41 *5/*9 *4/*10	*1/*3
YM	*2/*2 *2/*3 *3/*3	*2/*2 *2/*3 *3/*3	*4/*4 (*4/*4)xN *3/*4 *5/*5 *5/*6	*3/*3

ÇHM, çok hızlı metabolizör; HM, hızlı metabolizör; OM, orta metabolizör; YM, yavaş metabolizör; xN, kopya sayısı varyasyonu.

CYP1A2 enziminin fonksiyonunu etkileyen birkaç TNP tanımlanmakla birlikte, bunlar enzim aktivitesindeki değişkenliği kısmen açıklayabilmektedir⁸. Birçok popülasyonda yüksek bir frekansa sahip CYP1A2*1F aleli (rs762551, c.-163C>A) dahil olmak üzere en yaygın varyantlar 5' bölgesinde bulunur⁹. Sinonim olmayan varyantlar (CYP1A2*2'den *21'e kadar olan) ise nadir görülür. Kafeinin paraksantine N3-demetilasyonu sadece CYP1A2 tarafından katalize

edildiğinden, CYP1A2 aktivitesini araştırmak için sıklıkla kafein kullanılır ¹⁰. Genom çapındaki çalışmalarda CYP1A2 ve aril hidrokarbon reseptörü, artmış kahve tüketimi ile ilişkili bulunmuştur ¹¹⁻¹³. CYP1A2*1F aleli birçok çalışmada CYP1A2'nin indüklenabilirliğinde artma ile ilişkilendirilmiştir ¹⁴. Ancak CYP1A2 aktivitesini etkileyen genetik varyasyonlar, sigara ve oral kontraseptif kullanımı gibi çevresel faktörler tarafından maskelenbildiğinden dolayı, çalışmaların sonuçları incelenen popülasyonun çevresel özelliklerine bağlı olarak değişebilir ¹⁵. Ek olarak, yalnızca tek varyantları içeren ilk çalışmalarda, birkaç varyant içeren daha kompleks haplotipler göz ardı edilmiştir. Sonuç olarak bugün ulaşılabilen mevcut kanıtlar, CYP1A2 genotipine dayalı ilaç dozlamayı yapılmasını desteklememektedir.

CYP2A6 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2A6, toplam hepatik mikrozomal CYP450 enzim içeriğinin yaklaşık %4'ünü oluşturmasının yanısıra, akciğerler, trakea gibi karaciğer dışındaki bazı dokularda da eksprese edilir ¹⁶. Diğer CYP enzimleriyle karşılaştırıldığında, CYP2A6 üzerindeki substrat bağlayan bölge daha küçük, hidrofobik özelliktedir ¹⁷. Kumarin, letrozol, nikotin ve tegafurun metabolizmasında önemli bir role sahip olan CYP2A6, artemisinin, efavirenz, halotan, pilokarpin ve valproik asit gibi ilaçların da metabolizmasına katılmaktadır.

Varyasyonların oldukça fazla görüldüğü CYP2A6 genine ait bugüne kadar tanımlanmış 40'tan fazla allel tanımlanmıştır. CYP2A6'ya ait varyant alleller arasında TNP'ler (CYP2A6*2, *6), gen delesyonları (*4A-H), CYP2A7 ile birleşen bir hibrit geni (*3, *12A-C) ve gen konversiyonları (*1B1-17) bulunmaktadır ¹⁸. Zayıf metabolizör ve çok hızlı metabolizör arasında değişen CYP2A6 fenotipleri, CYP2A6 genotipine bakılarak ön görülebilmekle birlikte, CYP2A6 varyant allellerinin etkileri substrata spesifik olduğundan, CYP2A6 geninin çok fazla varyasyon içeren kompleks yapısı ve kullanılan genotipleme yöntemlerindeki sınırlılıklar nedeniyle varyant alleller yabancı tip olarak belirlenebilmektedir ¹⁹. Ek olarak, CYP2A6 varyant alellerin dağılımı popülasyonlar arasında da büyük farklılıklar göstermektedir ²⁰.

CYP2A6 enzim hızının yavaşlaması ile kategorize CYP2A6*9 alleli tüm popülasyonlarda yaygın olarak görülürken (minör allel sıklıkları Afrikalılarda %8, Doğu Asyalılarda %23), CYP2A6*17, CYP2A6*23, CYP2A6*25 ve CYP2A6*28 allelleri yalnızca Afrikalılarda ve CYP2A6*7, CYP2A6*19 allelleri ise

yalnızca Doğu Asyalılarda bulunmaktadır. Avrupalılarda, CYP2A6 fonksiyonunun azalmasına yol açan en yaygın varyant aleller CYP2A6*9 (minör allel sıklığı %11) ve CYP2A6*35 (minör allel sıklığı %15)'tir. Nikotinin kotinine dönüştürülmesi büyük oranda CYP2A6 aktivitesi ile ilişkili olduğundan nikotin metabolizmasındaki bireyler arası varyasyonlar büyük oranda CYP2A6 varyasyonları ile açıklanmaktadır^{21,22}. Birçok çalışmada azalmış nikotin metabolizmasıyla ilişkili CYP2A6 varyant alelleri normal metabolizörlere (NM'ler) göre, sigara içiciliği için daha düşük risk, tüketilen sigara miktarının daha az olması ve daha yüksek sigarayı bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir^{23,24}.

CYP2A6, tegafurun 5-fluorourasil'e biyoaktivasyonunda rol oynar. Bazı çalışmalarda CYP2A6'nın genetik varyasyonu tegafur metabolizmasının ve klinik sonuçların değişmesi ile ilişkilendirilmekle birlikte^{25,26}, diğer çalışmaların sonuçları ilk çalışmaları doğrulamamaktadır²⁷. Sonuçlardaki farklılıkların nedeni, kanser tipinin ve verilen kombinasyon tedavisinin farklı olması ile açıklanmaktadır. CYP2A6 için yavaş metabolizör alelleri, başka bir antikanser ilaç olan letrozolün artan plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiş^{28,29}, ancak CYP2A6 genotipinin letrozolün etkinliği ve yan etkileri üzerinde etkisinin olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. CYP2A6 varyantları, efavirenz ve valproik asitin eliminasyonuna katılan başka enzimler olmasına karşın, bu ilaçların farmakokinetiğini de değiştirebilmektedir²⁷.

CYP2B6 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2A6'ya benzer şekilde, CYP2B6'nın ekspresyonu da oldukça değişken olmasına karşın toplam hepatik mikrozomal CYP450 içeriğinin sadece küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır^{14,17}. Kromozom 19'da birbirine yakın konumda bulunan CYP2B6 ve CYP2A6'nın ekspresyon düzeyleri korelasyon göstermektedir³⁰. CYP2B6 karaciğere ek olarak beyinde de eksprese edilir³¹. CYP2B6 enzimi bupropion, siklofosamid, efavirenz, metadon ve nevirapinin metabolizmasında da rol oynar³². CYP2B6'ya ait 38 varyant tanımlanmıştır. En yaygın olarak çalışılan allel, Avrupalılarda %3, Afrikalılarda %6, Doğu Asyalılarda %3, Güney Asyalılarda %16 ve Amerikalılarda %3 minör allel sıklığı ile bulunan ve azalmış enzim ekspresyonu ile sonuçlanan CYP2B6*6'dır⁹. Tüm büyük popülasyonlarda en yaygın varyant alel CYP2B6*9 olmasına karşın, işlevsel önemi CYP2B6*6'ya göre daha azdır. CYP2B6 fonksiyonunu arttıran aleller de bulunmaktadır (CYP2B6*4, CYP2B6*22).

Büyük oranda CYP2B6 tarafından metabolize edilen reverse transkriptaz inhibitörü efavirenzin yan etkileri ile, azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili CYP2B6*6 alleli arasında korelasyon olduğu gösterilmekle birlikte ³³, bu bulgular diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır. İlginç olarak, efavirenz için minör bir metabolik yolak olan CYP2A6 enzimi için CYP2A6*9 varyantı ile birlikte CYP2B6 için yavaş metabolizörler alleli taşıyan bireylerde efavirenzin plazma konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür ³⁴. Kanıtlar, efavirenzin genotipe dayalı dozlam için potansiyel bir aday olduğunu göstermektedir. CYP2B6*6 varyantı CYP2B6 tarafından aktive edilen bir ön ilaç olan bupropionun metabolizmasında azalma ile de ilişkilendirilmiştir. CYP2B6*6 alelinin sigaranın bırakılmasında bupropionun etkinliği üzerindeki etkisi, tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda gösterilmiştir ³⁵.

CYP2C ENZİMLERİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2C alt ailesi, yüksek derecede homoloji gösteren dört genden oluşur. Genler; kromozom 10q23.33 üzerinde sentromerden telomere doğru CYP2C18–CYP2C19–CYP2C9–CYP2C8 sırasıyla yer almaktadır. Karaciğerde CYP2C18'e ait mRNA yüksek oranda eksprese edilmesine rağmen, proteine dönüşüm oranı düşüktür ³⁶. Diğer CYP2C enzimleri karaciğerde CYP2C9>-CYP2C8>CYP2C19 sırasıyla ve daha az oranda da ince bağırsakta eksprese edilir⁶. CYP2C enzimlerinin aktiviteleri, çevresel faktörlerden büyük oranda etkilenmektedir. Rifampisin ve hiperforin gibi çeşitli ksenobiyotikler, hepatositlerde CYP2C genlerinin transkripsiyonel ekspresyonunu indükleyerek CYP2C substratlarının metabolizmasını artırabilir. CYP2C enzimlerinin indüksiyonunda ilaçlarla aktive olan nükleer reseptörler yer almaktadır ²¹. Birçok ilaç, CYP2C enzimlerinin geri dönüşümlü veya zamana bağlı inhibitörleri olarak işlev görebilir. CYP2C8 enzimi klopidogrel ve gemfibrozil, CYP2C9 enzimi flukonazol ve mikonazol, CYP2C19 enzimi ise fluvoksamin ve omeprazol ile inhibe edilirler.

CYP2C8 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

Son yıllarda ilaç metabolize eden CYP enzimleri arasında CYP2C8 önem kazanmıştır ³⁷. CYP2C8 enzimi amodiakin, dazabuvir, imatinib, paklitaksel, loperamid, montelukast, pioglitazon, repaglinid ve roziglitazon dahil olmak üzere birçok ilacı metabolize etmektedir.

CYP2C8 geninde onlarca TNP, kısa delesyon ve ekleme bölgeleri varyantları vardır. CYP2C8'e ait on dört varyant allel belirlenmiştir. İnsanlardaki CYP2C8 nonsinonim varyantlarının çoğunu CYP2C8*2, *3 ve *4 alelleri oluşturur⁹. CYP2C8*2 (c.805A>T, p.Ile269Phe; rs11572103) varyantı, Afrika kökenli bireylerde %10 ile %37 arasında değişen bir allel frekansına sahip olmakla birlikte, çoğu Asya, Avrupa ve Amerikan popülasyonlarında oldukça nadirdir veya yoktur. İki nonsinonim varyanttan oluşan CYP2C8*2, CYP2C8*3 ile bağlantı dengesizliği içindedir³⁸. Avrupa kökenli bireylerde, CYP2C8*3 alel frekansı yaklaşık olarak %11⁹, Güney Asya ve Amerikan popülasyonlarında ise allel sıklığı sırasıyla %4 ve %7 iken, Afrika popülasyonlarında sıklık oldukça değişken olmakla birlikte genellikle çok düşüktür. CYP2C8*3 gibi, CYP2C8*4 aleli de Avrupa'da diğer popülasyonlara göre daha yaygın olup çoğu popülasyonda sıklığı CYP2C8*3'ün sıklığından yaklaşık iki kat daha düşüktür.

CYP2C8 farmakogenetiğinin klinik önemi sınırlıdır³⁷. Çoğu in vitro çalışma, CYP2C8*2, *3 ve *4 alellerinin orta derecede azalmış CYP2C8 fonksiyonuna neden olduğunu ileri sürmekle birlikte, serivastatinin metabolizmasıyla *3 ve *4 alelleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar in vitro çalışmaları doğrulamamaktadır³⁹. Klinik çalışmalarda, *3 alelinin taşıyıcıları için CYP2C8 aktivitesinin arttığı ileri sürmektedir. CYP2C8*1/*3 genotipine sahip bireylerin, CYP2C8*1/*1 genotipine sahip bireylerden repaglinid için %40-50 daha düşük eğri altında kalan alan değerine sahip olduğu gösterilmiştir³⁷. Ek olarak, roziglitazon veya pioglitazonun eğri altında kalan alan değerleri, CYP2C8*3 taşıyıcılarında CYP2C8*1 taşıyıcılarına göre yaklaşık %20-40 daha düşük bulunmuştur. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yapılan iki çalışmada CYP2C8*3 genotipi roziglitazon tedavisine glisemik yanıtın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir⁴⁰. Bir diğer çalışmada, CYP2C8*3 taşıyıcılarında, CYP2C8*1/*1 bireylere göre daha yüksek imatinib metabolik oranı olduğu gösterilmiştir⁴¹.

Repaglinid ve tiazolidindionlarla ilgili klinik bulguların aksine, CYP2C8*3 aleli, azalmış paklitaksel klerensi ve paklitakselin neden olduğu nörotoksisite veya miyelosupresyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir^{37,42}. Bu nedenle, CYP2C8*3'ün ilaç metabolizması üzerindeki etkisinin substrata bağlı olabileceği görülmektedir. Literatürdeki kanıtlara dayanarak CYP2C8*2 ve *4 alellerinin, CYP2C8 substratlarının farmakokinetiği üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. *5, *7 ve *11 gibi aktif olmayan CYP2C8 alelleri nadirdir⁹, ancak olgu raporlarında, nadir görülen alellerin de advers reaksiyon riskini önemli ölçüde artırabileceği gösterilmiştir³⁷. CYP2C8 için genotipe dayalı dozlamla ilgili literatürde fikir birliği bulunmamaktadır.

CYP2C9 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2C9, substrat sayısı açısından en önemli CYP enzimlerinden olup, CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların yaklaşık %15'inin metabolizmasına katkıda bulunmaktadır^{19,24}. CYP2C9'un substratları arasında varfarin (S-izomeri), asenokumarol, fenitoin, losartan, fluvastatin, bosentan, sülfonilürelere ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar yer almaktadır.

İki nonsinonim polimorfizm olan rs1799853 (c.430C>T, s.Arg144Cys) ve rs1057910 (c.1075A>C, p.Ile359Leu), sırasıyla CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 alellerini tanımlar. CYP2C9 enziminde fonksiyon kaybına neden olan CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 alelleri, küresel olarak en yaygın CYP2C9 varyantlarıdır. CYP2C9 geninin düzenleyici ve kodlayıcı bölgelerinde yer alan 60 CYP2C9 varyantı arasında CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 alelleri dışında yaygın görülen ve enzim aktivitesinde azalma ile sonuçlanan CYP2C9*5, CYP2C9*6, CYP2C9*11, CYP2C9*12 ve CYP2C9*13 allelleri de bulunmaktadır⁴³

Avrupalılarda CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 allel frekansları %6 ile %12 arasında olup, CYP2C9*2 alleli Amerikalılarda (%7), Güney Asyalılarda (%5) ve Afrikalılarda (%2) yaygın görülmesine karşın Doğu Asyalılarda oldukça nadirdir. CYP2C9*3 alleli ise Güney Asyalılarda (%11) oldukça yaygınken, Doğu Asyalılarda ve Amerikalılarda (%3-4) daha az sıklıkta görülür. CYP2C9*3, CYP2C9 aracılı intrinsik klerenste %80'den fazla azalma ile ilişkilendirilirken, CYP2C9*2'nin etkisi genellikle daha azdır ve substrata bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir⁴³. İlginç olarak, Afrikalılarda CYP2C9*8 ve CYP2C9*9 alleli (%6 ve %8), *2 ve *3 allellere göre daha yaygın olmakla birlikte Avrupalılarda nadirdir⁹. Afrikalılarda Avrupalılara göre CYP2C9*5, CYP2C9*6 ve CYP2C9*11 allelleri daha yaygındır. CYP2C9*14 alleli ise Güney Asyalılarda daha yaygındır.

CYP2C9*3, CYP2C9 aracılı intrinsik klerenste %80'den fazla azalma ile ilişkilendirilirken, CYP2C9*2'nin etkisi genellikle daha azdır ve substrata bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir⁴³. İlginç olarak, Afrikalılarda CYP2C9*8 ve CYP2C9*9 alleli (%6 ve %8), *2 ve *3 allellere göre daha yaygın olmakla birlikte Avrupalılarda nadirdir⁹. Afrikalılarda Avrupalılara göre CYP2C9*5, CYP2C9*6 ve CYP2C9*11 allelleri daha yaygındır. CYP2C9*14 alleli ise Güney Asyalılarda daha yaygındır. Genotiplere göre bireyler; normal (*1/*1), orta (bir azalmış fonksiyon alelini taşıyanlar) veya zayıf (iki azalmış fonksiyon alelini taşıyan) olarak sınıflandırılabilir. (Tablo 2). Avrupalıların yaklaşık %30'u orta ve %4'ü ise zayıf metabolizör olup, bu fenotiplerin sıklıkları diğer popülasyonlarda daha düşüktür (Tablo 3).

CYP2C9 aktivitesindeki genetik varyasyonlara en duyarlı ilaçlardan olan varfarinin S-izomerinin neredeyse hepsi sadece CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilir ⁴⁴. Sonuç olarak S-varfarinin oral klerensi CYP2C9 için zayıf metabolizörlerde %70-85 ve orta metabolizörlerde yaklaşık %40 azalmaktadır. Azalmış olan S-varfarin klerensi, yarı-ömrün uzamasına neden olduğundan, varfarin dozunun azaltılması gerekir. Özellikle zayıf metabolizörlerde varfarin tedavisi sırasında kanama riskinde artış görülür ⁴⁵. Varfarin dozunun ayarlanmasında CYP2C9 varyantları dışında, başka faktörler de rol oynamaktadır; K vitamini epoksit redüktaz kompleksi alt birim 1 (VKORC1) ve CYP4F2 genotipleri, hastanın yaşı, vücut ağırlığı, sigara içme durumu ve birlikte kullanılan bazı ilaçlar. Tüm faktörler göz önüne alınarak varfarin dozunun ayarlanmasında çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Geniş hasta popülasyonu üzerinde yaklaşık 10 yıl Gage ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilk algoritma ⁴⁶ daha sonra modifiye edilerek güncellenmiş ve web tabanlı veri sistemi olarak kullanıma sunulmuştur (www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx). Varfarin dışında, CYP2C9 genotipi, diğer kumarinlerin (asenokumarol ve fenpropionun) farmakokinetiğini de etkilemektedir.

Tablo 3. CYP2C9, CYP2C19 Ve CYP2D6 Fenotiplerinin Sıklıkları

Enzim	YM	OM	NM	HM/ÇHM	Diğer
CYP2C9					
Afrikanlı	%1.8	%23	%75	-	-
Avrupalı	% 4.0	%32	%64	-	-
Doğu Asyalı	% 0.1	%6.6	%93	-	-
Güney Asyalı	% 4.5	% 33	%62	-	-
Amerikalı	% 1.2	%20	%79	-	-
CYP2C19					
Afrikanlı	%4.8	%24	%17	%16	%38
Avrupalı	%2.5	%27	%39	%32	%0.0
Doğu Asyalı	%14	%47	%37	%1.7	%0.2
Güney Asyalı	%12	%46	%23	%19	%0.0
Amerikalı	% 2.3	%26	%47	%24	%0.0
CYP2D6					
Afrikanlı	%1.9	%13	%72	%4.5	%9.2
Avrupalı	% 6.1	%7.2	75%	%3.3	%8.5
Doğu Asyalı	% 0.9	%8.7	%86	%1.2	%3.7
Güney Asyalı	%1.3	%6.3	%89	%2.8	%0.4
Amerikalı	%3.7	%4.5	%81	%4.8	%5.8

ÇHM, çok hızlı metabolizör; HM, hızlı metabolizör; OM, orta metabolizör; YM, yavaş metabolizör.

Antikoagülanlara ek olarak, CYP2C9*2 ve *3 allelleri, özellikle tolbutamid ve glipizid olmak üzere sülfonilürelerin klerensini de önemli ölçüde azaltabilir⁴⁷. Klinik çalışmalarda ve vaka raporlarında CYP2C9 varyant allel taşıyıcılarının sülfonilürelerin hipoglisemik etkisine karşı daha duyarlı olduklarından dolayı, hipoglisemi risklerinin daha fazla olabileceğini gösterilmiştir⁴⁸. Ek olarak, CYP2C9 varyant allellerinin selekoksib, ibuprofen⁴³ ve flurbiprofen dahil olmak üzere birçok nonsteroid antiinflamatuar ilacın hem farmakokinetik özelliklerini hem de gastrointestinal kanama riskini önemli ölçüde değiştirebileceği gösterilmiştir⁴⁹.

Fenitoin terapötik indeksi dar, 0. derece kinetikle elimine olan ve metabolizma hızının CYP2C9 aktivitesine bağımlı bir antiepileptik ilaçtır⁴⁸. Hem CYP2C9*2 hem de CYP2C9*3 allelini taşıyanlarda fenitoin klerensi azaldığı, yabancı tip allel taşıyanlara göre fenitoinin idame dozlarının heterozigot CYP2C9*2/CYP2C9*3 allellerini taşıyanlarda yaklaşık %30, homozigot CYP2C9*2/CYP2C9*3 allellerini taşıyanlarda ise %30-50 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CYP2C9 için zayıf metabolizörlerin doza bağlı fenitoin toksisitesi açısından yüksek risk altında oldukları da vaka raporlarıyla gösterilmiştir. Bu nedenle, uluslararası kılavuzlar fonksiyon azalması ile karakterize CYP2C9 allelini taşıyan hastalarda, fenitoinin başlangıç dozlarının %25-50 oranında düşürülmesini, terapötik ilaç izlemi yapılmasını ya da klinik yanıtla izlenerek idame dozlarının ayarlanmasını önermektedir⁴⁸.

CYP2C19 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2C19 benzodiazepinler, proton pompa inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve vorikonazol gibi birçok ilacın metabolizmasına katılan ve bir ön ilaç olan klopidogrel'in metabolik aktivasyonunu sağlayan bir CYP450 enzimidir. CYP2C19, şimdiye kadar tanımlanmış 35 haplotip ile oldukça değişken bir enzimdir. Enzim fonksiyonunun kaybına neden olan en yaygın allel, Afrikalılar ve Avrupalılarda %18 ve Asya popülasyonlarında %30'un üzerindeki allel sıklığıyla CYP2C19*2'dir⁹. Enzim fonksiyonunun kaybına neden olan diğer allellerden (*3-8) Doğu Asyalılarda yaklaşık %7 minör allel sıklığına sahip CYP2C19*3 dışında oldukça nadirdir. Diğer yandan, enzim fonksiyonunun artması ile karakterize CYP2C19*17 allel taşıyıcılarında, CYP2C19 transkripsiyonunun GATA4 bağlanmasına bağlı olarak arttığı düşünülmektedir⁵⁰. CYP2C19*17 sıklığı, Avrupalılar ve Afrika-

lılarda yaygın (minör allel sıklığı %23), Amerikalılarda ve Güney Asyalılarda daha nadir olup (minör allel sıklığı %12-14), Doğu Asyalılarda neredeyse hiç görülmemektedir. Yani, toplumdaki CYP2C19 fenotipinin yavaş metabolizör ile çok hızlı metabolizör arasında değiştiğini söyleyebiliriz.

CYP2C19, farmakogenetik önemi iyi bilinen bir CYP450 enzimidir. Örneğin klopidogrel, CYP2C19'un da dahil olduğu birçok CYP450 enzimlerini içeren iki ardışık oksidatif basamakla aktive edilen bir ön ilaçtır⁵¹. Yapılan çalışmalarda, CYP2C19 için zayıf metabolizörlerde normal metabolizörlere göre klopidogrel biyoaktivasyonunun ve aktif klopidogrel metabolit seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir⁵². Ek olarak, literatürde perkütan koroner girişim geçirmiş akut koroner sendrom hastalarında, CYP2C19 genotipinin klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur⁵³. Yapılan bir meta-analizde klopidogrel tedavisi alan inme veya geçici iskemik atak hastalarında CYP2C19 genotipine bağlı vasküler olay geçirme riski, koroner arter hastalığı olanlarla benzer bulunmakla birlikte, klopidogrel monoterapisi ile tedavi edilen inme hastalarında ise riskin daha belirgin olduğu görülmüştür⁵⁴. Diğer yandan, bazı çalışmalarda CYP2C19 enzim hızında artma ile karakterize CYP2C19*17 alleli artan kanama riski ile ilişkilendirilmiştir⁵⁵. Mevcut kanıtlara dayanarak, CYP2C19 enzimi için orta ve zayıf metabolizörlerin klopidogrel yerine alternatif bir antitrombotik ilaç ile tedavi edilmesi önerilmektedir⁵².

Literatürde CYP2C19 tarafından metabolize edilen trisiklik antidepresanların ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin CYP2C19 genotipinden etkilendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır⁵⁶. Tersiyer amin yapıdaki trisiklik antidepresanlar, CYP2C19 tarafından farmakolojik olarak aktif sekonder aminlere demetillendikten sonra, hem tersiyer aminler hem de sekonder aminler, CYP2D6 enzimi tarafından daha az aktif hidroksi metabolitlerine metabolize edilirler. Tersiyer aminler daha güçlü serotonerjik aktiviteye sahipken, sekonder aminler daha belirgin noradrenerjik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle CYP2C19 aktivitesindeki değişiklikler tersiyer amin yapısındaki trisiklik antidepresanların oluşturduğu klinik yanıtta serotonerjik/noradrenerjik oranı değiştirebilir⁵⁷. Tersiyer amin yapısındaki trisiklik antidepresanlar için, CYP2C19 enziminin hem zayıf hem de çok hızlı/hızlı metabolizör fenotiplerinde suboptimal klinik yanıt riski olduğundan, uluslararası kılavuzlarda bu bireylerde CYP2C19 tarafından metabolize edilmeyen diğer trisiklik antidepresanların kullanılması önerilmektedir⁵⁶. Ayrıca CYP2C19 tarafından metabolize edilen

selektif serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, esitalopram ve sertralin) ve özellikle de sitalopram ve esitalopram için önerilen normal dozlarda bile, hızlı metabolizör fenotipi terapötik yanıtta azalma, yavaş metabolizör fenotipi ise yan etki riskinde artma ile ilişkilidir ⁵⁸.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen çoğu proton pompa inhibitörü ve farmakokinetik özellikleri CYP2C19 fenotipinden etkilenir ⁵⁹. CYP2C19 için hem orta metabolizörler yavaş metabolizörler, normal metabolizörlerlere göre daha yüksek plazma ilaç konsantrasyonları ve Helikobakter pilori eradikasyon tedavisinde daha yüksek başarı oranlarına sahiptir ⁶⁰. Buna karşın, CYP2C19 için hızlı metabolizörler tedaviye yanıt vermeme riski taşırlar ve uluslararası kılavuzlarda hızlı metabolizörlerde Helikobakter pilori eradikasyonunda esomeprazol, lansoprazol, omeprazol ve pantoprazol için doz artırımı önerilmektedir ⁶¹. Ayrıca triazol grubunda yer alan bir antifungal olan vorikonazol CYP2C19 tarafından metabolize edildiğinden, CYP2C19 için hızlı/çok hızlı metabolizörlerde subterapötik plazma ilaç konsantrasyonu riski nedeniyle, yavaş metabolizörlerde ise yan etki riski nedeniyle CYP2C19 tarafından metabolize edilmeyen bir başka antifungal ilaç seçilmesi önerilir ⁶².

CYP2D6 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP2D6 enzimi, karaciğerdeki CYP450 enzimlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaya karşın ⁹, klinik kullanımdaki ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizmasından sorumludur ⁶³. CYP2D6 substratları arasında, trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin), diğer psikiyatrik ilaçlar (venlafaksin, aripiprazol, risperidon, atomoksetin), opioidler (kodein, tramadol, oksikodon), antiemetikler (ondansetron, tropisetron), primakin, tamoksifen ve kardiyovasküler ilaçlar (metoprolol, timolol, propafenon) yer almaktadır. CYP2D6 enzimi fluoksetin, paroksetin, terbinafin ve moklobemid gibi birçok ilaç tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilmektedir. CYP2D6'nın indüklenemez olduğu düşünülse de, literatürde CYP2D6'nın transkripsiyonel regülasyonunun değişebileceğini göstermektedir ⁶⁴.

CYP2D6 geni, 22q13.1 kromozom üzerinde, nonfonksiyonel psödojenler olan CYP2D7 ve CYP2D8'in yakınında bulunur. Oldukça polimorfik olan CYP2D6 lokusunda kopya sayısı varyasyonlarında bulunduğu 100'den fazla varyant vardır. Bu varyasyonlar enzim aktivitesinin azalması, artması, tamamen kaybı ya da normal kalması ile bireyler ya da popülasyonlar arasındaki yavaş

metabolizörden çok hızlı metabolizör fenotipine kadar büyük farklılıklarla sonuçlanır (Tablo 3). CYP2D6 genotipleri ile, aktivite skoru sistemi kullanılarak fenotipler öngörülebilir (Tablo 2) ^{65,66}.

CYP2D6 allellerinin frekansları popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Normal CYP2D6 enzim aktivitesi ile karakterize CYP2D6*2 alleli ve inaktif CYP2D6 enzimi ile karakterize CYP2D6*4 (rs3892097, *splicing defect*) alleli, Avrupa, Afrika, Güney Asya ve Amerika popülasyonlarında sırasıyla %27–36 ve %12–16 allel frekanslarıyla görülür ⁹. İnaktif CYP2D6 enzimi ile sonuçlanan CYP2D6*3 (%4) ve CYP2D6*6 (%2) allelleri sadece Avrupa kökenli bireylerde bulunurken, azalmış CYP2D6 enzim aktivitesi ile karakterize CYP2D6*10 alleli Afrika, Güney Asya ve Doğu Asya popülasyonlarında bulunur. CYP2D6*10 alleli Doğu Asya popülasyonunda en yaygın CYP2D6 allelidir (%59). CYP2D6*14 alleli ise %2 allel frekansı ile sadece Doğu Asya popülasyonlarında bulunur. CYP2D6*17 (%20), CYP2D6*29 (%9) ve CYP2D6*43 (%2) ise Afrika haplotipleridir. Artmış CYP2D6 enzim aktivitesi ile sonuçlanan CYP2D6*1xN ve CYP2D6*2xN kopya sayı varyasyonları, Avrupalılarda ve Asyalılarda %1-2 sıklığında görülür. Ancak bazı Afrika popülasyonlarında daha yaygın olup sıklığı %29'a kadar çıkabilir. Finlandiyalılar gibi bazı küçük Avrupa popülasyonlarda sıklığı artabilmektedir (%7) ⁶⁷. CYP2D6 delesyonlarının (CYP2D6*5) sıklığı ise %1 ile %7 arasında değişmektedir ⁶⁵.

Zayıf bir opioid analjezik olan ve CYP2D6 tarafından morfine metabolize edilen kodeinin opioid etkisi CYP2D6 aktivitesine bağlıdır ⁶⁸. Kodeinin analjezik etkileri ve biyoaktivasyonu zayıf metabolizörlerde belirgin olarak azalmakta, hızlı metabolizörlerde ise artmaktadır ⁶⁹. CYP2D6 için hızlı metabolizörlerde standart kodein dozlarını takiben ciddi veya yaşamı tehdit eden advers etkilerin bildirildiği vaka raporları bulunmaktadır. Sonuç olarak, uluslararası kılavuzlar yavaş ve hızlı metabolizörlerde alternatif analjeziklerin kullanılmasını önermekte, CYP2D6 için hızlı metabolizörlerde kodeinin kontrendike kabul etmektedir. Kodeine ek olarak, tramadol, hidrokodon ve oksikodon gibi opioid analjezikler de CYP2D6 enzimi ile O-demetilasyona uğrayarak morfine dönüştürüldüğünden, CYP2D6 için yavaş ve hızlı metabolizörlerde tramadol kullanımı sırasında tedavi başarısızlığı ile karşılaşma riski daha fazla olabilir ⁷⁰. Yine de, CYP2D6'ya ait genetik varyasyonların, oksikodon ve hidromorfon gibi ilaçların analjezik etkinliği ve toksisiteyi üzerindeki etkileri daha düşüktür.

Trisiklik antidepresanların neredeyse hepsi CYP2D6 tarafından daha az aktif ve hidroksillenmiş metabolitlerine dönüştürülürler⁵⁶. Bu nedenle, trisiklik antidepresanların metabolik klerenslerinde CYP2D6 genotipine bağlı farklılıklar fazladır. Klinik çalışmalarda hızlı metabolizörlerin trisiklik antidepresanların özellikle de amitriptilin ve nortriptilin standart dozlarında sistemik dolaşımında yeterli ilaç konsantrasyonlarına ulaşamadıkları, yavaş metabolizörlerin ise supratherapötik ilaç konsantrasyonlarına ulaştığı gösterilmiştir. Terapötik yanıtızsızlık veya yan etkilerin tolere edilememesi risklerinden dolayı uluslararası kılavuzlar CYP2D6 için yavaş ya da hızlı metabolizörlerde trisiklik antidepresan kullanımından kaçınılmasını önermektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden fluoksetin, fluvoksamin ve paroksetin CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir⁷¹. CYP2D6 için hızlı metabolizörlerin çok düşük veya saptanamayan düzeyde plazma paroksetin konsantrasyonları nedeniyle tedavi yanıtında azalma riski oluşturdukları, bu nedenle de hızlı metabolizörlerde alternatif bir antidepresan seçilmesi gerektiği önerilmektedir. CYP2D6 için yavaş metabolizörler ise normal metabolizörlere kıyasla daha yüksek plazma fluvoksamin ve paroksetin konsantrasyonları oluşturabildiklerinden, alternatif antidepresanlar kullanılamıyorsa yavaş metabolizörlerde dozlarının %30-50 oranında azaltılması önerilmektedir. Fluoksetin kendisi farmakolojik olarak aktif olmakla birlikte, CYP2D6 enzimi tarafından majör aktif metaboliti olan R-norfluoksetine dönüştürülür. CYP2D6 için yavaş metabolizörler normal metabolizörlere kıyasla, daha yüksek fluoksetin seviyeleri ve daha düşük norfluoksetin seviyeleri oluşturmalarına karşın, aktif ilaç fraksiyonunun sabit kalması nedeniyle klinik olarak anlamlı bir fark görülmeyebilir.

Antiemetik olarak kullanılan 5-hidroksitriptamin reseptör antagonistlerinden ondansetron ve tropisetronun büyük oranda CYP2D6 tarafından inaktif metabolitlere dönüştürülürler⁷². Farmakokinetik verilere dayanarak tropisetronun metabolizması ve klerensinin büyük oranda CYP2D6 fenotipine bağlı iken, ondansetronun CYP2D6 fenotiplerinden orta düzeyde etkilendiği gösterilmiştir. Literatürde ondansetron ve tropisetron kullanan CYP2D6 hızlı metabolizörlerin antiemetik yanıtta azalma riski altında olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle uluslararası kılavuzlar CYP2D6 hızlı metabolizörlerde alternatif bir antiemetik ilacın seçilmesi gerektiğini önermektedir.

Tamoksifen meme kanserinin tedavisinde kullanılan anti-östrojenik bir ilaçtır. CYP2D6 tarafından 4-hidroksitamoksifen ve endoksifene dönüştürülerek biyoaktivasyona uğrar ⁷³. Tamoksifenin erken dönem meme kanserinde adjuvan olarak kullanımı sırasında, CYP2D6 için yavaş metabolizörlerde normal metabolizörlerle kıyaslandığında daha düşük endoksifen konsantrasyonları ve daha yüksek kanser nüksü riski görülmüştür. Bu nedenle uluslararası kılavuzlar CYP2D6 için yavaş metabolizörlerde tamoksifen yerinde alternatif bir hormonal tedavi kullanılmasını önermektedir.

CYP3A ENZİMLERİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP3A alt ailesi, kromozom 7q22.1 üzerinde yer alan CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 olmak üzere dört genden oluşur. CYP3A4 ve CYP3A5 erişkin karaciğerinde bol miktarda eksprese edilirken diğer iki izoformun ekspresyonu çok daha düşüktür ⁶. Bununla birlikte, fetal karaciğerde toplam mikrozomal CYP protein içeriğinin yaklaşık %50'sini CYP3A7 enzimi oluşturmaktadır. CYP3A4, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokörleri, siklosporin, makrolid antibiyotikler, opioidler, statinler gibi birçok ilacın ve hatta klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık %50'si ile birlikte steroid hormonlarının metabolizmasını katalizler ²⁰. CYP3A4, eritromisin, greyfurt suyu, ketokonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi birçok ksenobiyotik tarafından inhibe edilmesinin yanı sıra, PXR ve CAR ligandları tarafından da indüklenebilmektedir. CYP3A5, yapısal olarak CYP3A4'e çok benzediğinden iki enzim arasında örtüşen bir substrat seçiciliği bulunmaktadır.

CYP3A4 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP3A4 aktivitesi oldukça değişken olmakla birlikte, CYP3A4 gen varyantları bu değişkenliğe çok az katkıda bulunmaktadır ⁷⁴. Şimdiye kadar CYP3A4 aktivitesinde varyasyona neden olabilecek en olası varyant Avrupalılarda %5 ve Amerikalılarda yaklaşık %3 minör allel sıklığı ile intronik CYP3A4*22 varyantı olarak kabul edilmekle birlikte, diğer birçok popülasyonda nadirdir ⁹. CYP3A4*22 varyantının karaciğerde azalmış CYP3A4 mRNA ekspresyonu ve düşük statin dozu gereksinimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ⁷⁵ ve bu bulgular daha sonra diğer çalışmalarda doğrulanmıştır ⁷⁴. Diğer yandan, bir başka CYP3A4 varyantı olan CYP3A4*1B'nin, CYP3A5*1 ile bağlantı dengesizliği içinde olabileceği ancak CYP3A4 üzerinde işlevsel bir etkisi olmadığı görülmüştür

⁷⁶. Birçok nonsinonim eksonik varyanta ek olarak CYP3A4 enzim aktivitesinin tamamen kaybı ile sonuçlanan CYP3A4*20 ve CYP3A4*26 varyantları da tanımlanmıştır ^{77,78}. Bu allellerin sıklığı oldukça düşüktür, örneğin İspanyol popülasyonunda CYP3A4*20, allel frekansı %1.2'dir ⁷⁹. CYP3A4*22 varyantının, siklosporin, eritromisin, sunitinib, tamoksifen ve ketiapin gibi birçok CYP3A4 substratının metabolizmasında azalmaya neden olduğu bilinmektedir ⁷⁴. Ancak şimdiye kadar CYP3A4 enzimine ilişkin herhangi bir kılavuzd genotipe dayalı doz önerisi sunulmamıştır.

CYP3A5 ENZİMİ VE GENETİK VARYASYONLAR

CYP3A5'in substrat selektivitesi, CYP3A4'ünkiyle örtüşmekte ve fonksiyonel CYP3A5 enzimine sahip bireylerde CYP3A5 enzimi, CYP3A4'ün toplam metabolik aktivitesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır ⁸⁰. En yaygın ve en iyi çalışılmış fonksiyonel olmayan varyant allel CYP3A5*3'tür ⁸¹. Bu allel, Amerikalılar (%80), Avrupalılar (%94), Doğu Asyalılar (%71) ve Güney Asyalılar'da (%67) oldukça yaygındır ⁹. Allel sıklığının ekvatordan uzaklaşınca arttığı ve Afrikalılarda (%17) diğer popülasyonlara göre oldukça nadir görüldüğü bildirilmiştir ⁸². Diğer nonfonksiyonel aleller (CYP3A5*6 ve *7) daha nadir görülmekle birlikte Afrika popülasyonlarında daha sıktır (sırasıyla %15 ve %10) ⁹.

CYP3A5 varyasyonunun klinik etkileri için en güçlü kanıt organ transplantasyonunda en yaygın olarak kullanılan immünosupresif ilaçlardan biri olan takrolimustur. Çalışmalarda takrolimusun kan konsantrasyonları ile CYP3A5 genotipi ilişkilendirilmiş, CYP3A5 eksprese edenlerde, eksprese etmeyenlere göre takrolimus klerensinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir ⁸³. Terapötik ilaç izlemi takrolimus tedavisinde uygulanmakta ve araştırmalarda CYP3A5 genotiplemesinin tedavi başlangıcında hedeflenen plazma takrolimus konsantrasyonlarının sağlanmasında faydalı olabileceği gösterilmiştir. Karaciğer nakli hastalarında CYP3A5 hem alıcının hem de donörün genotipleri takrolimus klerensini etkileyebilmekle birlikte, genotiplerin farklı olduğu donör ve alıcılarda genotiplerin nispi önemine ilişkin kanıtlar şu an için yetersizdir.

CYP3A5 enzimleri tarafından metabolize edilen statinlerle ilgili CYP3A5 genotipine dair kanıtlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda CYP3A5 ekspresyonu normal olan hastaların, enzim ekspresyonu olmayanlara göre statin tedavisine daha zayıf LDL yanıtı alındığı, diğer çalışmalarda ise CYP3A5 ekspresyonunun olmadığı hastalarda statin yanıtının azaldığı gösterilmiştir ⁸⁴.

CYP3A5*3'ün statinle indüklenen miyopati ile ilişkili olduğuna dair çok az çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada, CYP3A5*3/*3 genotipine sahip hastalarda CYP3A5*1/*3 genotipine sahip olanlara göre atorvastatin ile indüklenen miyalji ile birlikte daha yüksek kreatin kinaz seviyeleri olduğu gösterilmiştir¹⁷. Ek olarak, CYP3A enzimleri tarafından metabolize edilen sunitinib ve vincristin kullanımı sırasında, CYP3A5 genotipi ile tedaviye bağlı toksisite arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir^{85,86}. Bununla birlikte, literatürde yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle, takrolimus ve CYP3A5 enzimi için bugüne kadar yayımlanmış genotipe dayalı doz önerisi mevcut değildir.

SONUÇ

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ilaç metabolize eden CYP450 enzimlerine ait genetik farklılıkların ve genotip-fenotip ilişkilerinin yanı sıra klinik önemlerinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Son yıllarda önemli kabul edebileceğimiz bazı gelişmeler arasında yaygın ve fonksiyonel olarak etkin bazı CYP450 varyantlarının tanımlanması, Avrupa kökenli olmayan bireylerde yaygın olan CYP450 varyantlarının tanımlanması, nadir görülen ve fonksiyon kaybı oluşturan CYP450 varyantlarının öneminin anlaşılması, tüm popülasyonlarda ilaçların farmakolojik özelliklerini önemli oranlarda etkileyebilen ve ilaç başlanmadan önce kullanılacak farmakogenetik varyantların belirlenmesi, spesifik ilaçlarla ilgili farmakogenetik yaklaşımların klinik faydalarının ayrıntılı olarak belirlenmesi ve belki de en önemlisi ilaca özgü kanıta dayalı sistematik farmakogenetik kılavuzların yayımlanması sayılabilir.

Teknolojik gelişmelerle CYP450 enzimlerinin farmakogenetiğinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, geleneksel genotiplendirmeden büyük ölçekli ekzom ve genom dizileme çağına doğru hızlı bir değişim olmuştur. Bu değişim, halihazırda bildirilen nadir, eşanlı olmayan CYP450 varyantlarının sayısını binlere çıkarmıştır. Klinik önemi henüz tanımlanmamış olan bazı varyantların, ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli etkileri olabileceğinden farmakogenetik analizler ile tedavinin bireyselleştirilmesi sırasında önemli zorluklar yaşanmaktadır. Çok sayıda nadir varyantın klinik önemini anlamada önemli ilerleme kaydetmek için çeşitli hesaplama yaklaşımlarının ve büyük ölçekli fonksiyonel analizlerin iyileştirilmesi gerekmektedir. Çünkü bu varyantların her birini tek tek klinik olarak araştırmak mümkün olmayacaktır.

Tüm bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen, farmakogenetik bilgilerin klinik rutine dahil edilmesi yavaş yavaş gerçekleşmektedir. Şimdiye kadar dünyaya çapında sadece birkaç hastane klinik rutinde büyük ölçekli genotiplemeyi kullanmaktadır. Yavaş ilerlemenin nedenleri arasında organizasyonel, etik, yasal ve finansal konular da yer almaktadır. Bazen farmakogenetik analizlerden kaçınmak için algılanan veya bilinen daha güvenilir bir klinik etkiye sahip alternatif ilaçlar tercih edilmektedir.

Gelecekte, farmakogenlerin ve varyantlarının keşfi ve karakterizasyonu devam edecek ve farmakogenetik kılavuzlarının oluşturulması ve güncellenmesi için çalışmalar sürececektir. Ek olarak, uygun şekilde tasarlanmış klinik deneylerde CYP genotiplemesinin klinik faydasının ve pratikliğinin aydınlatılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, farmakogenetik kılavuzlarının tedavi rutinlerine dahil edilmesi, klinikte alınan kararları desteklemek için farmakogenetik bilgilerinin kullanımının etkin olması için elektronik tıbbi kayıtların ve bunların ara yüzlerinin yanı sıra hesaplama yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Genetik farklılıklara ek olarak, CYP450 fenotiplerinin hastalıklar ve ilaç etkileşimleri gibi diğer birçok bireysel faktör tarafından değişebildiği de akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SMG, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*. 2004;14(1):1-18. doi:10.1097/00008571-200401000-00001
2. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9340):1155-1162. doi:10.1016/S0140-6736(02)11203-7
3. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008;392(6):1093-1108. doi:10.1007/s00216-008-2291-6
4. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
5. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401. doi:10.1002/cpt.910
6. Zhang H-F, Wang H-H, Gao N, et al. Physiological Content and Intrinsic Activities of 10 Cytochrome P450 Isoforms in Human Normal Liver Microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):83-93. doi:10.1124/jpet.116.233635
7. Zhou S-F, Wang B, Yang L-P, Liu J-P. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev*. 2010;42(2):268-354. doi:10.3109/03602530903286476

8. Gunes A, Dahl M-L. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008;9(5):625-637. doi:10.2217/14622416.9.5.625
9. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688-700. doi:10.1002/cpt.690
10. Fuhr U, Rost KL, Engelhardt R, et al. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations. *Pharmacogenetics*. 1996;6(2):159-176. doi:10.1097/00008571-199604000-00003
11. Amin N, Byrne E, Johnson J, et al. Genome-wide association analysis of coffee drinking suggests association with CYP1A1/CYP1A2 and NRCAM. *Mol Psychiatry*. 2012;17(11):1116-1129. doi:10.1038/mp.2011.101
12. Coffee and Caffeine Genetics Consortium, Cornelis MC, Byrne EM, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Mol Psychiatry*. 2015;20(5):647-656. doi:10.1038/mp.2014.107
13. Cornelis MC, Monda KL, Yu K, et al. Genome-wide meta-analysis identifies regions on 7p21 (AHR) and 15q24 (CYP1A2) as determinants of habitual caffeine consumption. *PLoS Genet*. 2011;7(4):e1002033. doi:10.1371/journal.pgen.1002033
14. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(4):445-449. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x
15. Matthaei J, Tzvetkov M V, Strube J, et al. Heritability of Caffeine Metabolism: Environmental Effects Masking Genetic Effects on CYP1A2 Activity but Not on NAT2. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(6):606-616. doi:10.1002/cpt.444
16. Di YM, Chow VD-W, Yang L-P, Zhou S-F. Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6. *Curr Drug Metab*. 2009;10(7):754-780. doi:10.2174/138920009789895507
17. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):415-421. doi:10.1097/01213011-200506000-00007
18. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
19. Michalski SG, Bruelheide H, Durka W. Phylogenetic turnover during subtropical forest succession across environmental and phylogenetic scales. *Ecol Evol*. 2017;7(24):11079-11091. doi:10.1002/ece3.3564
20. Zhou S-F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2008;9(4):310-322. doi:10.2174/138920008784220664
21. Chen Y, Goldstein JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab*. 2009;10(6):567-578. doi:10.2174/138920009789375397
22. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79-115. doi:10.1124/pr.57.1.3
23. McDonagh EM, Wassenaar C, David SP, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P-450, family 2, subfamily A, polypeptide 6. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(9):695-708. doi:10.1097/FPC.0b013e3283540217
24. Ray R, Tyndale RF, Lerman C. Nicotine dependence pharmacogenetics: role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. *J Neurogenet*. 2009;23(3):252-261. doi:10.1080/01677060802572887

25. Kaida Y, Intui N, Suda T, Nakamura H, Watanabe H, Chida K. The CYP2A6*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(4):589-594. doi:10.1038/sj.clpt.6100484
26. Park SR, Kong S-Y, Nam B-H, et al. CYP2A6 and ERCC1 polymorphisms correlate with efficacy of S-1 plus cisplatin in metastatic gastric cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;104(7):1126-1134. doi:10.1038/bjc.2011.24
27. Tanner J-A, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 Activity and Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2017;7(4). doi:10.3390/jpm7040018
28. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT, et al. Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(5):693-700. doi:10.1038/clpt.2011.174
29. Tani H, Shitara Y, Horie T. Population pharmacokinetic analysis of letrozole in Japanese postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(10):1017-1025. doi:10.1007/s00228-011-1042-3
30. Al Koudsi N, Tyndale RF. Hepatic CYP2B6 is altered by genetic, physiologic, and environmental factors but plays little role in nicotine metabolism. *Xenobiotica.* 2010;40(6):381-392. doi:10.3109/00498251003713958
31. Miksys S, Tyndale RF. The unique regulation of brain cytochrome P450 2 (CYP2) family enzymes by drugs and genetics. *Drug Metab Rev.* 2004;36(2):313-333. doi:10.1081/dmr-120034149
32. Wang H, Tompkins LM. CYP2B6: new insights into a historically overlooked cytochrome P450 isozyme. *Curr Drug Metab.* 2008;9(7):598-610. doi:10.2174/138920008785821710
33. Vo TT, Varghese Gupta S. Role of Cytochrome P450 2B6 Pharmacogenomics in Determining Efavirenz-Mediated Central Nervous System Toxicity, Treatment Outcomes, and Dosage Adjustments in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy.* 2016;36(12):1245-1254. doi:10.1002/phar.1852
34. Haas DW, Kwara A, Richardson DM, et al. Secondary metabolism pathway polymorphisms and plasma efavirenz concentrations in HIV-infected adults with CYP2B6 slow metabolizer genotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2175-2182. doi:10.1093/jac/dku110
35. Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetic Optimization of Smoking Cessation Treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(1):55-66. doi:10.1016/j.tips.2016.09.006
36. Läßle F, von Richter O, Fromm MF, et al. Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics.* 2003;13(9):565-575. doi:10.1097/00008571-200309000-00005
37. Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):168-241. doi:10.1124/pr.115.011411
38. Yasar U, Lundgren S, Eliasson E, et al. Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;299(1):25-28. doi:10.1016/s0006-291x(02)02592-5
39. Kaspera R, Naraharisetti SB, Tamraz B, et al. Cerivastatin in vitro metabolism by CYP2C8 variants found in patients experiencing rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(10):619-629. doi:10.1097/FPC.0b013e32833ecace
40. Dawed AY, Donnelly L, Tavendale R, et al. CYP2C8 and SLC01B1 Variants and Therapeutic Response to Thiazolidinediones in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1902-1908. doi:10.2337/dc15-2464
41. Barratt DT, Cox HK, Menelaou A, et al. CYP2C8 Genotype Significantly Alters Imatinib Metabolism in Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):977-985. doi:10.1007/s40262-016-0494-0

42. Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H, et al. Impact of CYP2C8*3 on paclitaxel clearance: a population pharmacokinetic and pharmacogenomic study in 93 patients with ovarian cancer. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(2):113-120. doi:10.1038/tpj.2010.19
43. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med.* 2017;8(1). doi:10.3390/jpm8010001
44. Baker WL, Johnson SG. Pharmacogenetics and oral antithrombotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;27:38-42. doi:10.1016/j.coph.2016.01.008
45. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8):e44064. doi:10.1371/journal.pone.0044064
46. Popp LW. [Endoscopic hernioplasty. Transcutaneous aqua dissection of the hernia sack and pre-peritoneal prosthetic coverage of the abdominal wall defect]. *Chirurg.* 1991;62(4):336-339.
47. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(1):1-16. doi:10.1016/j.clpt.2004.08.009
48. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(5):542-548. doi:10.1038/clpt.2014.159
49. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(2):66-73. doi:10.1097/FPC.0000000000000186
50. Liang Q, Wiese RJ, Bueno OF, Dai YS, Markham BE, Molkentin JD. The transcription factor GATA4 is activated by extracellular signal-regulated kinase 1- and 2-mediated phosphorylation of serine 105 in cardiomyocytes. *Mol Cell Biol.* 2001;21(21):7460-7469. doi:10.1128/MCB.21.21.7460-7469.2001
51. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(1):92-99. doi:10.1124/dmd.109.029132
52. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317-323. doi:10.1038/clpt.2013.105
53. Mega JL, Simon T, Collet J-P, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(16):1821-1830. doi:10.1001/jama.2010.1543
54. Tornio A, Flynn R, Morant S, et al. Investigating Real-World Clopidogrel Pharmacogenetics in Stroke Using a Bioresource Linked to Electronic Medical Records. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):281-286. doi:10.1002/cpt.780
55. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512-518. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194
56. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37-44. doi:10.1002/cpt.597
57. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007;151(6):737-748. doi:10.1038/sj.bjp.0707253
58. Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry.* 2018;175(5):463-470. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17050550

59. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1027-1030. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00006
60. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2008;13(6):532-541. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x
61. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(5):781-787. doi:10.1038/sj.clpt.6100507
62. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):45-51. doi:10.1002/cpt.583
63. He Z-X, Chen X-W, Zhou Z-W, Zhou S-F. Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug Metab Rev.* 2015;47(4):470-519. doi:10.3109/03602532.2015.1101131
64. Pan X, Ning M, Jeong H. Transcriptional Regulation of CYP2D6 Expression. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(1):42-48. doi:10.1124/dmd.116.072249
65. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* 2017;19(1):69-76. doi:10.1038/gim.2016.80
66. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234-242. doi:10.1038/sj.clpt.6100406
67. Pietarinen P, Tornio A, Niemi M. High Frequency of CYP2D6 Ultrarapid Metabolizer Genotype in the Finnish Population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119(3):291-296. doi:10.1111/bcpt.12590
68. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376-382. doi:10.1038/clpt.2013.254
69. Somogyi AA, Collier JK, Barratt DT. Pharmacogenetics of opioid response. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(2):125-127. doi:10.1002/cpt.23
70. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics.* 2015;135(3):e753-5. doi:10.1542/peds.2014-2673
71. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-134. doi:10.1002/cpt.147
72. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):213-218. doi:10.1002/cpt.598
73. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):770-777. doi:10.1002/cpt.1007
74. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340-348. doi:10.1038/clpt.2014.129
75. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(4):274-286. doi:10.1038/tpj.2010.28

76. García-Martín E, Martínez C, Pizarro RM, et al. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(3):196-204. doi:10.1067/mcp.2002.121371
77. Werk AN, Lefeldt S, Bruckmueller H, et al. Identification and characterization of a defective CYP3A4 genotype in a kidney transplant patient with severely diminished tacrolimus clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):416-422. doi:10.1038/clpt.2013.210
78. Westlind-Johnsson A, Hermann R, Huennemeyer A, et al. Identification and characterization of CYP3A4*20, a novel rare CYP3A4 allele without functional activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(4):339-349. doi:10.1016/j.clpt.2005.11.015
79. Apellániz-Ruiz M, Inglada-Pérez L, Naranjo MEG, et al. High frequency and founder effect of the CYP3A4*20 loss-of-function allele in the Spanish population classifies CYP3A4 as a polymorphic enzyme. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(3):288-292. doi:10.1038/tpj.2014.67
80. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27(4):383-391. doi:10.1038/86882
81. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(7):555-558. doi:10.1097/FPC.0b013e328351d47f
82. Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, Yang L, Roe BA, Di Rienzo A. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1059-1069. doi:10.1086/426406
83. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(1):19-24. doi:10.1002/cpt.113
84. Willrich MA V, Hirata MH, Genvigir FD V, et al. CYP3A53A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta.* 2008;398(1-2):15-20. doi:10.1016/j.cca.2008.07.032
85. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):361-367. doi:10.1002/pbc.22845
86. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-García LJ, et al. Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1143-1150. doi:10.1016/S1470-2045(11)70266-2