



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**BULANTI KUSMA ŞİKAYETİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARIN TEDAVİSİNDE METOKLOPRAMİD
ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Ali KANTAR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent ERDUR

DENİZLİ – 2020



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**BULANTI KUSMA ŞİKAYETİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARIN TEDAVİSİNDE METOKLOPRAMİD
ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Ali KANTAR**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ERDUR**

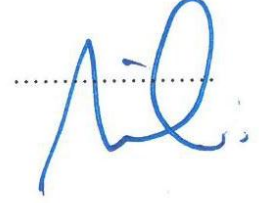
Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07.03.2018 tarih ve 2018TIPF029 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2020

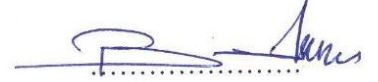
TEZ ONAY FORMU

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Ahmet Ali KANTAR tarafından yapılan “**Bulantı Kusma Şikayeti İle Acil Servise Başvuran Hastaların Tedavisinde Metoklopramid Etkinliğinin CYP2D6 Gen Polimorfizmi İle İlişkisi**” başlıklı tez çalışması 08.01.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

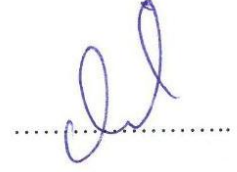
BAŞKAN Prof. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER
(Pamukkale Üniversitesi)



ÜYE Prof. Dr. Bülent ERDUR
(Pamukkale Üniversitesi)



ÜYE Prof. Dr. Önder TOMRUK
(Süleyman Demirel Üniversitesi)



Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı


Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam süresince beni destekleyen, bilgisi ve tecrübesiyle bana ilham veren, tezimin ve eğitimimin her aşamasında büyük emeği olan Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. Bülent ERDUR'a,

Her konuda yardımlarını esirgmeden destek veren, çalışmada büyük katkı sahibi olan Sayın Doç. Dr. Aylin KÖSELER'e,

Akademisyenliği ve kişiliği ile her zaman örnek olan, asistanlık sürem boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD 'daki hocalarım Prof. Dr İbrahim TÜRKCÜER'e, Dr. Öğr. Üyesi Atakan YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Mert ÖZEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat SEYİT'e,

Tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D.'nda görevli meslektaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni hep destekleyen annem Ayşe, babam Mustafa KANTAR, başarılarımda en büyük emeğin sahibi sevgili eşim Taliha GÜÇLÜ KANTAR'a,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Ahmet Ali KANTAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEZ ONAY FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gastrointestinal Sistemin Anatomisi.....	3
2.1.1. Ağız Boşluğu	3
2.1.2. Dil	3
2.1.3. Tükürük Bezleri	3
2.1.4. Farenks	3
2.1.5. Özofagus	4
2.1.6. Mide	4
2.1.7. İnce barsak	5
2.1.8. Kalın barsak	6
2.2. Bulantı Kusmanın Fizyopatolojisi	7
2.2.1. Etyoloji.....	8
2.2.2. Risk Faktörleri	9
2.2.3. ASBK İle İlişkili Etmenler	10
2.2.4. ASBK İle İlişkisiz Etmenler	10
2.2.5. Metoklopramid.....	10
2.3. CYP2D Gen Ailesi.....	13
2.3.1. CYP2D Lokusunun Evrimi.....	13
2.3.2. CYP2D6 Enzimi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Arastırmanın Tipi.....	18

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı	18
3.3 Etik Kurul İzni	18
3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü	18
3.5 Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi.....	19
3.7. Hariç Tutulma Kriterleri	19
3.8. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	19
3.9. Araştırmanın Veri Kaynakları.....	20
3.10. Araştırmanın İnsan Gücü	21
3.11. Araştırmanın Bütçesi	21
3.12. İstatiksel Yöntem	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

ASBK	: Ameliyat Sonrası Bulantı Kusma
CTZ	: <i>Chemoreceptor Trigger Zone</i>
CYP	: Sitokrom P450 enzimi
D2-R	: Dopamin Reseptörünü
EM	: <i>Extensive Metaboliser</i>
IM	: <i>Intermediate Metaboliser</i>
NTS	: <i>Nucleus Tractus Solitarius</i>
Ort.	: Ortalama
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PM	: <i>Poor Metaboliser</i>
s.s.	: Standart Sapma
UM	: Ultrarapid Metabolizer
VAS	: Visual Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	ASBK'nın oluşum yolları şeması. (17)	9
Şekil 2.	Metoklopramidin Kimyasal Yapısı	11
Şekil 3.	CYP2D lokusunda bulunan genler (7). CYP2D8P ve CYP2D7P genleri psödo genler ve CYP2D6 geninden oluşmaktadır.....	13
Şekil 4.	İnsan CYP2D lokusunun evrimi; diğer CYP genleri X işareti ile gösterilmiştir (37).	14
Şekil 6.	Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı	23
Şekil 7.	Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması	24
Şekil 8.	Hastaların VAS Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi	25
Şekil 9.	Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Dağılımı	26
Şekil 10.	Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Kombinasyonları	27
Şekil 11.	Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları.....	28
Şekil 12.	Hastaların genotiplerine göre VAS değişimleri	30

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında Cinsiyet Dağılımı	23
Tablo 2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması	24
Tablo 3. Hastaların Başlangıç Klinik bulguları	24
Tablo 4. Hastaların VAS Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi	25
Tablo 5. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Dağılımı	26
Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları.....	27
Tablo 7. Gen gruplarına göre VAS değişimi	29
Tablo 8. Vaka ve Kontrol Gruplarının Korelasyonu	31

ÖZET

BULANTI KUSMA ŞİKAYETİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE METOKLOPRAMİD ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

Acil servise başvuran hastaların bir bölümü bulantı ve kusma semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Metoklopramid, santral ve periferik etkili bir antiemetiktir. Gastrointestinal sistem motilitesini artırmakta ve mide boşalmasını hızlandırmaktadır. Çalışmamızda acil servise bulantı kusma yakınmasıyla başvuran hastaların semptomatik tedavisinde kullanılan metoklopramidin etkinliğinin, CYP2D6 gen polimorfizmi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda acil servisimize travmaya bağlı olmayan ve bulantı-kusma şikayetiyle başvuran 200 hasta ve kontrol grubu olarak şikayeti olmayan sağlıklı 100 kişi ile yapıldı. Her hastaya intravenöz yoldan 10 mg Metoklopramid (Metpamid) uygulandı. Hastaların 0-15-30-60.dk VAS skorları kaydedildi. Sosyodemografik özellikler, fizyolojik özellikler (SPO₂, kan basıncı, vb.) kayıt altına alındı.

Araştırmada yer alan hasta grubu 106 (%53) kadın, 94 (%47) erkekten oluşmaktadır. Vaka grubu yaş ortalaması 35,72 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 57,05 yıl olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 125,31 mmHg (98-155), diyastolik kan basıncı 64,24 mmHg 'dür (44-96). Hasta grubunun nabızı ise 80,76 mmHg'dır (60-116). Hastaların başlangıçtaki VAS değerleri ortalama 7,38'dir. Metoklopramid uygulandıktan 15 dakika sonra hastaların VAS değer ortalamaları 4,89'a, 30. dakikada 2,85'e ve 60. dakikada ise 2,20'ye düşmüştür. *1/*1 alleli vaka grubundaki 112 (%56) kişide mevcutken, kontrol grubundaki hiçbir hastada yoktur ve toplamda 112 (%37.3) kişide vardır. *1/*2 alleli vaka grubundaki 66 (%33) kişide, kontrol grubunda 64 (%64) kişide ve toplamda 130 (%43.3) kişide mevcuttur. Vaka grubunda 22 (%11) kişi, kontrol grubunda 36 (%36) kişi ve toplamda 58 (%19.3) kişi bu iki allellerden hiçbirine sahip değildir. *1/*1 ve *1/*2 allellerinin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermiştir (p=0,000). Hastalarda en fazla *1/*2 alleleline rastlanılmıştır. Daha sonra 1/*1 alleli gelmektedir.

*1/*3 alleli vaka grubunda 1 (%0.5) kişide ve toplamda 1 (%0.3) kişide mevcuttur. *1/*4 alleli vaka grubunda 16 (%8) kişide, kontrol grubunda 3 (%3) kişide ve toplamda 19 (%6.3) kişide mevcuttur. *1/*10 alleli vaka grubunda 16 (%8) kişide ve toplamda 16 (%5.3) kişide mevcuttur. Hastaların *1/*10 alleline sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ($p=0,0001$). Hastalarda *1/*4 alleline sahip hastaların VAS değişimleri zaman aralıklarına göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). *1/*10 alleline sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.81 iken 15. dakikada 6.44'e, 30. dakikada 5.44'e, 60. dakikada 4.56'ya düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.022$). CYP2D6*1/*2, CYP2D6*1/*3, CYP2D6*1/*4 gen varlığı ile cinsiyet arasında korelasyon ilişkisi bulunmaz iken CYP2D6*1/*10 gen varlığı ile cinsiyet arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. VAS 30 ile CYP2D6*1/*2 gen varlığı arasında negatif, CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*10 gen varlıkları arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda acil servise bulantı ve kusma semptomlarıyla akut ya da kronik yakınma ile başvuran hastaların tedavisinde, aynı doz ve sürede uygulanan metoklopramid etkinliğinin, bireylerin sahip olduğu genetik polimorfizme göre değiştiği gösterilmiştir. 0-15. dakikalar arasında CYP2D6 *1/*1 ve *1/*2 genotipinde hızlı bir azalma gösterirken diğer formlarda azalma daha az görülmüştür. CYP2D6*1/*3 genotipine sahip 1 hasta olduğundan, metoklopramidin bulantı ve kusma kontrolündeki etkisinde bu genotipin değerlendirilmesi yapılamamıştır. Kişiyeye özgün tedavi protokollerinde genetik yapının biliniyor olması, ilacın etkinliği ve doz ayarlamaları konusunda katkı sağlayacaktır. Ülkemizde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bulantı ve Kusma, Metoklopramid, CYP2D6, Polimorfizm, Acil Servis

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF CYP2D6 GENE WITH METOCLOPRAMIDE ACTIVITY ON THE TREATMENT OF PATIENTS ADMITTING TO ER WITH NAUSEA AND VOMITTING COMPLAINTS

Part of patients admitting to emergency service are faced with nausea and vomiting symptoms. Metoclopramide is an antiemetic with central and peripheral activity. It raises the gastrointestinal system motility and accelerates the gastric emptying. In our study, it is intended to examine the relationship of metoclopramide activity which is administered to the patients admitting to emergency service for the treatment of the symptoms of nausea and vomiting and the polymorphism of CYP2D6 gene.

This study has been performed with 200 patients with non-trauma dependent nausea and vomiting complaints admitted to the ER Service of the Medical Faculty of Pamukkale University and 100 healthy persons without complaints as control group. 10 mg metoclopramide was administered to each patient intravenously. 0-15-30-60 min. VAS scores of each patient were recorded. Sociodemographic features, physiological features (SPO₂, blood pressure, etc.) were also recorded.

The patient group consists of 106 (53%) women and 94 (47%) men. The age average of the case group was observed as 35.72 and the age averages of the control group as 57.05. The average of the systolic blood pressure of the patients is 125.31 (98-155), the diastolic blood pressure is 64.24 (44-96). The throb/pulse of the patient group is 80.76 (60-116). The average VAS value of the patients is 7.38 at the beginning. 15 minutes after metoclopramide application the patients' VAS averages dropped to 4.89, at 30th minute to 2.85 and at 60th minute to 2.20. The *1/*1 allele was existing in 112 (56%) people in the case group and not-existent in the control group, and in 112 (37.3%) people in total. The *1/*2 allele existed in 66 (33%) in the case group, in 64 (64%) people in control group and in 130 (43.3%) in total. 22 (11%) people in the case group, 36 (36%) people in the control group and 58 (19.3%) people in total don't have any of these alleles. The existence of *1/*1 and *1/*2 alleles showed a difference between the groups (p=0.000). In case of patients mostly the *1/*2 has been found followed by the 1/*1 allele.

The *1/*3 allele exists in 1 (0.5%) in the case group and in 1 (0.3%) in total. The *1/*4 allele exists in 16 (8%) people in the case group, in 3 (3%) people in the control group and in 19 (6.3%) people in total. The *1/*10 allele exists 16 (8%) people in the case group and in 16 (5.3%) in total. The ownership of the *1/*10 allele of the patients differed in case of the gender ($p=0.0001$). The changes in the VAS values of the patient having the *1/*4 allele didn't differ in time scales ($p>0.05$). While the VAS change on patients having the *1/*10 allele was 7.81 on basic, it dropped to 6.44 in the 15th minute, to 5.44 in the 30th minute and to 4.56 in the 60th minute, and showed a statistically significantly difference ($p=0.022$). While there was no correlation between the existence of CYP2D6*1/*2, CYP2D6*1/*3, CYP2D6*1/*4 genes and gender, a weak positive correlation has been found between the existence of CYP2D6*1/*10 gene and gender. A negative correlation between VAS 30 and the existence of CYP2D6*1/*2 gene, and a positive correlation with the existence of CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*10 genes has been found.

At the end of our study, it has been showed that the metoclopramide activity which is applied in same doses and time, in the treatment of patients with acute or chronicle complaints with nausea and vomiting symptoms, varies according the individuals' genetical polymorphism. While the decrease of CYP2D6 *1/*1 and *1/*2 genotypes within the 0-15th minutes is rapidly, the decrease was not slower in the other forms. While there was only one patient having CYP2D6*1/*3 genotype, there could no evaluation could be performed of this genotype on metoclopramide-controlled effects of nausea and vomiting. Knowledge of the genetical structure on individual treatment protocols, would contribute to the efficiency and dose adjustment of the medicine. There is a need on more studies on this topic in our country.

Keywords: Nausea and Vomiting, Metoclopramide, CYP2D6, Polymorphism, Emergency Service

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servise başvuran hastaların bir bölümü bulantı ve kusma semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Metoklopramid, santral ve periferik etkili bir antiemetiktir. Gastrointestinal sistem motilitesini artırmakta ve mide boşalmasını hızlandırmaktadır. Ayrıca kan beyin engelini aşarak ekstrapiramidal sisteme ait hareket bozuklukları gibi yan etkiler oluşturabilmektedir (1) . Bu etkisini dopamin reseptörünü (D2-R) bloke ederek ve mide kasında bulunan asetilkolin reseptörlerini stimüle ederek gösterir (2). Metoklopramid ile tedavi edilenlerin %0.5-1 'inde akut distonik reaksiyonlar gelişirken bu oran çocuk ve yaşlılarda %25'e kadar artmaktadır (3, 4).

Metoklopramid, hepatic sitokrom P450 enzimi subgrup CYP2D6 tarafından inhibe edilmektedir. İlaçların indüklediği ekstrapiramidal semptomlar, enzim aktivitesinde kayba yol açan, CYP2D6 gen bölgesinde genetik polimorfizmin olduğu hastalarda daha sık görülmektedir. Akut distonik reaksiyonlar, lokal hipertoni, akut diskinezi, okülogrik kriz, tortikolis, dizartri, trismus, nöroleptik malign sendrom, blefarospazm ve parkinsonizm şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (5, 6). Ekstrapiramidal semptomlar açısından riskli olan kişilerde metoklopramidten daha iyi bir alternatif olmadığında, bu ilacı kullanmadan önce nonfonksiyonel CYP2D6 araştırılabilir (3).

Genetik durumlar bazı ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkiler ve monogenik geçiş gösterir. İlaç etkisinin bireyler arasında değişiklik göstermesine yol açan bu durumların bir kısmı polimorfizmler, bir kısmı da nadir fenotipler olarak tanımlanır. Genetik polimorfizm, normal popülasyonda en az iki fenotipin bulunduğu ve bu fenotiplerden birisinin frekansının %1'den fazla olduğu monogenik bir özelliktir (7).

İlaçların farmakokinetiğinde genetik faktörlere bağlı değişiklikler özellikle ilaç metabolizmasında ortaya çıkar. İlaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotipe yavaş metabolizör, normal olduğu fenotipe ise hızlı metabolizör denir. Yavaş metabolizörlerde ilaç eliminasyon hızı azalır, genellikle ilacın etkisi şiddetlenir ve toksik belirtiler ortaya çıkabilir. İlaç eliminasyon hızının genetik yapıya göre değişmesinin ana nedeni, ilaç

metabolizmasında rol alan enzimlerin sentez hızının ve niteliğinin genetik polimorfizm göstermesidir (8).

Bizim çalışmamızın amacı acil servise bulantı kusma yakınmasıyla başvuran hastaların semptomatik tedavisinde kullanılan metoklopramidin etkinliğinin, CYP2D6 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Sistemin Anatomisi

2.1.1. Ağız Boşluğu

Sindirim sisteminin birinci parçasını yapan ağız boşluğu önde dudaklar yan taraflarda yanaklar üste sert ve yumuşak damak altta dil ve diyafragma oris denilen kas ve zarlardan yapılmış yumuşak bir duvarla sınırlanan bir boşluktur. İçyüzünün her tarafı mukoza ile örtülmüştür. Arkada ağız boşluğu açıktır ve farenksin ağız parçası ile birleşir. Ağız boşluğu diş ve alveoler kavislerle ikiye ayrılır, kavislerin dışında kalan kısım vestibulum oris, içinde kalan ve büyük olan kısım cavum oris proprium adını alır. Ağız boşluğunun üst duvarı sert ve yumuşak damak olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Yumuşak damak sert damağın devamıdır, kas ve zardan yapılmış olup mukoza ile örtülüdür, ağız boşluğunu farenksten kısmen ayıran eksik bir perde şeklindedir (15).

2.1.2. Dil

Dil ağız boşluğunda bulunan çizgili kaslardan yapılmış ve serbest yüzleri mukoza ile örtülü organdır. Kasların çokluğu yapışma yerlerinin ve kas liflerinin yönlerinin çok çeşitli olması, liflerin kasılması ve esnemesini kolaylaştıran yağ dokusunun bolluğu dilin çok çeşitli hareketler yapabilmesini sağlamaktadır. Ağız kapalı olduğunda dil bütün ağız boşluğunu doldurur (15).

2.1.3. Tükrük Bezleri

Ağız boşluğunda mukoza altında bulunan salgılarını bu boşluğa akıtan glandula labiales, buccales, linguales ve palatinae adı verilen birçok küçük tükrük bezi mevcuttur. Ayrıca salgılarını ağız boşluğuna akıtan 3 çift büyük tükrük bezi vardır bunlar glandula parotis, glandula submandibularis, glandula sublingualistir (15).

2.1.4. Farenks

Farenks sindirim sisteminin ikinci parçası olup ağız boşluğundan sonra gelir. Farenksin arka ve yan taraflarında kas ve zarlardan yapılmış kendi duvarları vardır. Farenks burun ve ağız boşlukları ve larinksin arkasında boyun vertebralalarının önünde

basis cranii'den, 6. boyun vertebraşı yüksekliğine ve krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanır. Uzunluğu 12-14 cm kadardır. Aşağı doğru gittikçe daralan farenksin en dar yeri özofagus ile birleştiği kısımdır. Farenks üç kısıma ayrılır. Burun boşluğu ile ilgili olan en üst kısım nasofarenks, ağız boşluğuna ağılan ortadaki kısım orofarenks, en altta bulunan ve larinkse ağılan kısmına larengofarenks adları verilir. Farenks kasları çizgili kaslardır (15).

2.1.5. Özofagus

Sindirim kanalının farenksten sonra gelen kısmı olup farenksten gelen maddeleri mideye ileten bir yoldur. Krikoid kıkırdağın alt kenarı aynı zamanda 6. boyun omurgası seviyesinde başlar, 11. torakal vertebra yüksekliğinde mide ile birleşir. Uzunluğu 25-30 cm kadardır. Diş kavislerinden mideye kadar olan mesafenin uzunluğu yaklaşık 40-45 cm' dir. Boş özofagusun genişliği 1-1,5 cm, dolu olduğunda 2,5-3 cm kadardır. Normal olarak üç yerde darlık gösterir ve buraları daha az genişletilebilir. Üst darlık özofagusun başlangıcında farenksin hemen altında bulunur burası özofagusun en dar yeridir ve buradan 14-15' mm den büyük çapı olan aletler geçmez. İkinci darlık sol bronkusla özofagusun çaprazlaştığı yüksekliktedir. Üçüncü darlık kardiadan 3 cm kadar yukarıda yani özofagusun diafragmayı geçtiği yerdedir. Özofagusun en geniş kısmı 2. ve 3. darlıklar arasında kalan kısımdır. Özofagus diafragmanın arka kısmında omurganın ve hiatus aorticusun solunda bulunan ve hiatus oesophageus denilen delikten geçerek karın boşluğuna girer. Özofagusun abdominal kısmı 2-3 cm uzunluğundadır. Özofagus duvarları 4 tabakadan yapılmıştır: Tunica mukoza, tela submucoza, tunica muscularis ve adventisya. Kalın ve sağlam olan mukoza çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan tabaka ile örtülüdür. Mukoza ve submukozada bulunan bezlerin müköz salgısı özofagusun iç yüzünü daimi olarak kaygan tutmaktadır. Özofagusun boyun kısmında kas tabakaları çizgili kaslardan yapılmıştır. Göğüs parçasının yukarı kısmında araya düz kas lifleri karışır, aşağı kısmında ise yalnız düz kas lifleri bulunur. Özofagus duvarındaki iki kas tabakası arasında ve tela submukozada sinirler yerleşmiştir (9).

2.1.6. Mide

Mide sindirim sisteminin en geniş kısmı olup özofagus ile duodenum arasında bulunur. Mide şekil, büyüklük, durum ve komşuluk bakımından çok büyük

değişiklikler gösteren bir organdır. Kardiala denilen yukarıdaki delik, mideyi özofagus ile, pylor adı verilen aşağıdaki delik, duodenum ile birleştirir. Pylor yüksekliğinde midenin sirküler kas tabakası çok kalınlaşır ve musculus sphincter pylori adı verilen kas meydana getirir. Pylorun iç yüzünde aynı yükseklikte mukoza bir kabartı yapar. Musculus sphincter pylori ve bu mukoza kabartısı beraber valvula pylori adı verilen sağlam bir kapak meydana getirirler. Midenin sağında kardiala ile pylor arasında uzanan ve kurvatura ventriküli minor adı verilen sağ kenar vardır midenin sol kenarı konveks olup uzunluğu ve doğrultusu midede bulunan maddenin miktarına, midenin genişleme derecesine ve gövdenin durumuna göre çok değişiktir. Boş mide bütün olarak sol hipokondrium ve epigastrium bölgelerinde ve pilor hariç orta çizginin solunda bulunur. Önden arkaya basık, dar ve düz bir boru şeklinde olup şekli bir barsak parçasını andırır. Fundus ventriculi denilen mide kısmında ise her zaman çok az hava bulunur. Midenin korpus kısmı küçük kurvaturdaki incisura angularis kadar uzanır. Midenin korpusu ve duodenum 1. parçası arasında kalan distal parçasına canalis pyloricus, daha geniş olan proksimal parçasına antrum pyloricum denir. Yapısal olarak tunica serosa, muscularis ve mucosa olarak üç tabakadan yapılmıştır (10).

2.1.7. İnce barsak

Sindirim kanalının mideden sonra gelen ve kalın barsağa kadar uzanan kısmına incebarsak denir. Uzunluğu canlı insanda 4-5 m kadardır. Genişliği yukarı kısımlarda 4-5 cm, aşağı kısımlarında 2-2.5 cm kadardır. Yukarıda valva pylori ile mideden, aşağıda valva ileocaecalis ile kalın barsaktan ayrılmıştır. Bu kapaklardan birincisi ince barsakta bulunan maddelerin mideye, ikincisi kalın barsakta maddelerin ince barsağa geçmesine engel olur. İnce barsak üçe ayrılır: Duodenum, jejunum, ileum. Duodenum kısa olup karnın arka duvarına yapışmıştır ve az hareket eder. Uzunluğu 20-25 cm, genişliği 3-3.5 cm kadardır. Duodenumun dört bölümü vardır. İkinci parçasına koledok ve pankreas kanalı vasıtası ile safra ve pankreas salgıları boşalır. Duvarında Brünner bezleri ve diğer intestinal salgı bezleri ve Liberkühn bezleri vardır. Jejunum ile ileum arasında belli bir sınır yoktur. İnce barsağın duodenumdan sonra gelen kısmının 2/5 yukarı parçası jejunum, 3/5 aşağı parçası ileum olarak kabul edilmektedir. İnce barsağın geniş iç yüzeye sahip olması iç yüzünü örten mukozanın meydana getirdiği plikalar ve burada bulunan 0.5-1 mm yüksekliğinde villi intestinales denilen milyonlarca küçük kabartılar aracılığı ile sağlanmıştır. Jejunum ileuma göre daha geniş

ve duvarları daha kalındır. İç yüzeyde ise jejunum da plicae circularisler ileuma göre daha sık ve daha yüksek, villuslar kısa fakat daha kalındır. Duvar yapısı tunica mucosa, tunica submucosa, tunica muscularis, tunica serosa olarak dört tabakadan oluşur (11, 12).

2.1.8. Kalın barsak

İleumdan sonra gelen ve anüse kadar uzanan sindirim kanalı bölümüdür. İleum ile caecum arasında valva ileocaecalis denilen bir kapak vardır. Kalın barsak karın boşluğunun yan, üst ve alt kısımlarında yer almıştır ve bu şekilde ortadada bulunan ince barsak kıvrımlarını içine alan bir çerçeve meydana getirir. Uzunluğu 130-150 cm genişliği çeşitli parçalarında 3-8 cm kadardır. Dış yüzünde kalın barsağın uzunluğuna paralel 3 tane şerit vardır. Taenia coli adı verilen bu şeritler barsağın dıştaki longitudinal kas tabakasını yapan kas liflerinin bir araya toplanarak sıklaşmasından meydana gelmiştir. Bu nedenle barsak duvarının tenyalar arasında kalan kısmında çıkıntı ve kabartılar meydana gelmiştir. Bunlara haustra coli denir. Kalın barsak appendiks vermiformis, colon ascendens, colon transversum, colon descendens, colon sigmoideum ve rectum olmak üzere 6 kısma ayrılır. Kalın ve ince barsağın birleştiği yerde valva ileocaecalis denilen bir kapak vardır. Bu ince barsağın kısmen kalın barsağın içine sokulmasıyla meydana gelmiştir. Kalın barsağın valva ileocaecalisin altında kalan parçasına caecum denir. Uzunluğu 6-7 cm genişliği 7-8 cm olup kalın barsağın en geniş kısmıdır. Tenialar çekumun arka yüzünün iç tarafında birleşirler. Appendiks vermiformis caecum dibinin tam ortasından çıkar ve aşağıya doğru uzanır. Appendiks vermiformis solucan şeklinde olup valva ileocaecalisin arkasında üç tenyanın birleştiği yerden çıkar. Uzunluğu yaklaşık 7-12 mm, genişliği 5-7 mm'dir. Boşluğu kısmen veya tamamen kapalı olabilir.

Colon ascendens ileumun caecumla birleştiği yerden başlar yukarıya ve arkaya doğru uzanarak karaciğerin altında sola döner ve fleksura coli dekstrayı meydana getirir. Uzunluğu 15-21 cm'dir. Colon transversum, fleksura coli dekstradan dalağa kadar uzanır ve burada aşağıya doğru bükülerek fleksura coli sinistra'yı meydana getirir. Uzunluğu 40-50 cm arasındadır. Çok kısa bir mezokolon ile duodenumun 2. parçasına ve pankreasa yapışmış olduğundan az hareket eder. Colon descendens, fleksura coli sinistradan fossa iliaca sinistraya kadar devam eder, burada colon sigmoideum ile devam eder. Uzunluğu 20-30 cm dir, colon ascendensden daha dardır.

Colon sigmoideum psoas kasının iç kenarından başlar ve 3. sakral vertebra yüksekliğinde rektum ile uzanır. Colon sigmoideum'un rektumla birleştiği yerde bir darlık vardır. Aşağı kısmında tenyalar incelmeye başlar, rektuma yakın kısımda ise yok olur. Yine duvarı 4 tabakadan meydana gelir. Mukozasında salgı bezleri bulunur.

Rektum kalın barsağın en son parçasıdır. Yukarıda 3. sakral vertebra hizasından başlayarak, aşağıda anüs ile dışarıya açılır. Rektumun doğrultusu düz değildir. Önce os Sacrum ve os Coccygis' in iç yüzünün konkavlığını takip ederek konveksliği arkaya bakan eğrilik yapar, centrum tendineum yüksekliğinde arkaya ve aşağıya doğru bükülerek konveksliği öne bakan ikinci bir eğrilik yapar. Rektumun pelvis içinde kalan kısmı yaklaşık 12-14 cm'dir. Anal parçası ise 2.5-3.5 cm kadar olup, anüs ile sonlanır. İç yüzünde plicae transversae recti denen plikalar bulunur. Ayrıca uzunluğuna paralel 8-10 mukoza plikası columna anales adını alır. Alt uçları birleşerek valva anales adını alır. Anüsün kapanmasını üç kas sağlar: M. sphincter ani internus, M. sphincter ani eksternus ve M. levator ani. M. sphincter internus düz kas liflerinin kalınlaşmasından meydana gelir ve otonom sinir sistemi tarafından idare edilir. Eksternus kası ise çizgili kaslardan yapılmış olup isteğimize göre çalışır (9, 13).

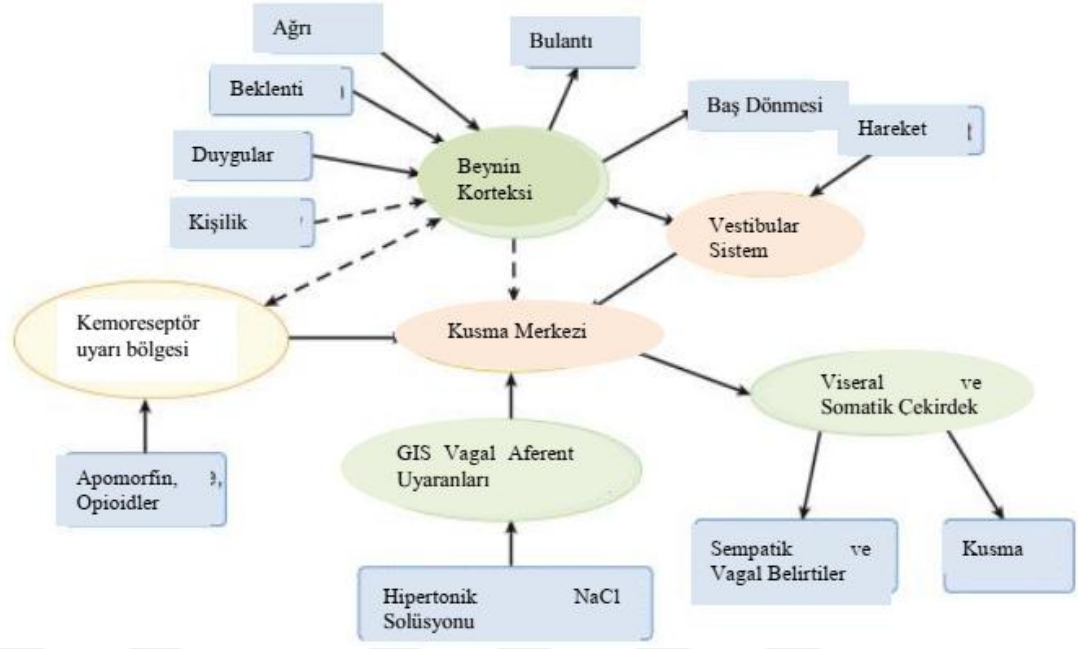
2.2. Bulantı Kusmanın Fیزیopatolojisi

Herhangi bir nedenle gelişen bulantı kusmanın fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Beyinde bir kusma merkezi bulunduğu bilinmektedir. Ancak, bu merkez bulantı kusmayı kontrol eden tek mekanizma değildir. Bugüne dek anlaşılanlara göre karmaşık ve çok aşamalı bu süreç, beyin kökünü, medulla oblongatayı, kemoreseptör uyarı merkezini ve nükleus traktus solitarius denen (chemoreceptor trigger zone; CTZ, nucleus tractus solitarius;NTS) dokuları içermektedir. CTZ ve NTS, 4. ventrikülün postrema bölgesinde ve ponsun alt kısmında bulunur (14). CTZ kan beyin bariyerine sahiptir ve bu nedenle gastrointestinal sistemin vagal uyarılarından, emetojenik toksinlerle, metabolitlerle ve kanda ve serebrospinal sıvıda bulunabilen ilaçlarla uyarı alır. NTS ise vestibular ve limbik sistemden gelen vagal uyarıları alır. CTZ, NTS' ye sinirsel uyarı yansıtır, bu uyarı rostral çekirdeği, ambiguous çekirdeği, ventral respiratory hücreleri ve dorsal motor çekirdeği uyarak kusmayı uyarır (14-16).

Bulanti kusmanın uyarılmasında pek çok nörotransmitter yol kullanıldığı belirtilmektedir. Gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücreler serotonin salgılar ve vagal sinir, CTZ ile 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile iletişim kurar. CTZ’nda NTS ile öncelikli olarak D₂ (dopamin-2) aracılığı ile iletişim kurar. Equilibrumdaki değişiklikleri algılayan vestibular sistem de NTS ile histamin-1 (H₁) ve acetylcholine (mACh) aracılığı ile iletişim kurar. Nedensel olmayan veya anksiyete kaynaklı bulanti kusmanın ise serebral korteksin çeşitli nöroreseptörler ve NTS ile doğrudan iletişim kurarak sebep olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle 5HTT₃, D₂, NK₁, H₁ ve mACh reseptörlerine etkili olan ilaçlar antiemetik olarak geliştirilmiştir. Bu ilaçların kullanımında da ne yazık ki bulanti kusma tamamen engellenememiş veya tam olarak ortadan kaldırılamamıştır ve günümüzde kullanılan antiemetikler yalnızca hastaların %20-30 unda etkili olabilmektedir. Bulanti kusma açısından yüksek riskli hastalarda farklı reseptörlere yönelik ilaçların kombine kullanımının güvenli olduğu belirtilmektedir (14).

2.2.1. Etyoloji

Bulanti kusmanın etyolojisi de patofizyolojisi gibi, tam olarak anlaşılmamıştır, bu nedenle ameliyat sonrası bulanti kusma etyolojisi de tahminlerden ibarettir. Bulanti kusmanın, çeşitli periferik organlarla veya santral geçiş yollarındaki reseptörlerle uyarılabildiği bilinmektedir (17). ASBK’nın opioid, volatil anestetikler, anksiyete, ilaç yan etkileri, hareket, ekstübasyon, uzamış açlık, glisemik dengesizlik, elektrolit dengesizliği, cerrahi fizyolojik stres ve mide mukozasının incilmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (14, 18).



Şekil 1. ASBK'nın oluşum yolları şeması. (17)

2.2.2. Risk Faktörleri

Bulantı kusma gelişmesi açısından risk gruplarının belirlenmesine yönelik en güncel önerilerde iki tür değerlendirmeden söz edilmektedir. Bunlar Apfel ölçeği veya Koivuranta ASBK risk ölçekleridir. Bu değerlendirmelerin kapsamında, risk oluşturan, genç yaş, kadın cinsiyet, sigara içmeme, daha önce ASBK deneyimi, taşıt tutma durumu, anksiyete, volatil anesteziğin kullanım süresi/ameliyat süresi, ameliyat ve cerrahi manupilasyonun büyüklüğü gibi durumlar ele alınmıştır. Anestezi ve cerrahi rehberlerinde, bu risk etmenlerinin kanıt düzeyi yüksek olmasa da, ASBK profilaksisi sağlanabilmesi veya yönetimine katkı sağlaması açısından kullanımı önerilmiştir. Bu ölçekler kullanılırken göz önüne alınması gereken noktalardan biri; kadın cinsiyete yönelik çalışmaların jinekolojik ameliyatlardan üzerinden incelenmesi ve bu nedenle de kanıt düzeyine ilişkin tartışmaların sürmesidir (15, 19-21).

Sigara içme durumunun ise, bulantı kusma merkezi üzerinde dopamin serotonin reseptörlerindeki değişime bağlı olarak bir baskılayıcı etki oluşturduğu ve bu nedenle ASBK'yı azaltan etkisi olduğunu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. Ancak kesin etyoloji bilinmediğinden buna yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekliliği bildirilmektedir (15, 21-23).

2.2.3. ASBK İle İlişkili Etmenler

Literatürde, risk faktörlerinin, diğer bir deyişle ilişkisi kanıtlanmış etmenlerin rastlantısal veya sıradan olgulardan ayrılmasının, ASBK tedavisine ve önlenmesine ışık tutacağı ifade edilmektedir. Örneğin kadın cinsiyetinin bazı emetojenik uyarılara daha hassas olduğu bilinmektedir. Ancak sadece ameliyat türüne göre değerlendirildiğinde jinekolojik ameliyatların risk faktörü olduğu düşünülebilir. Ancak farklı ameliyat türleri, aynı cinsiyette, antiemetik kullanımı da değerlendirildiğinde farklı bir sonuçla karşılaşmak mümkündür. ASBK'nın çok yönlü (hastanın yaşı cinsiyeti, geçmiş deneyimleri gibi) bir olgu olduğunun sürekli göz önünde bulundurulması gerekmektedir (15, 16).

2.2.4. ASBK İle İlişkisiz Etmenler

Literatürde, tam olarak ilişkisi kanıtlanmamış pek çok etken ASBK ile bağdaştırılmıştır. Bu tartışmalı etkenlerden biri obezitedir ve çelişkili sonuçların verildiği çalışmalar bulunmaktadır (20, 24). Menstrual siklus günü, ventilasyon maskesi, hasta transportu sırasındaki hız ve ani dönüşler ve hatta Ay'ın durumu bile tartışılmış ancak geçerli olarak araştırılmamıştır (25).

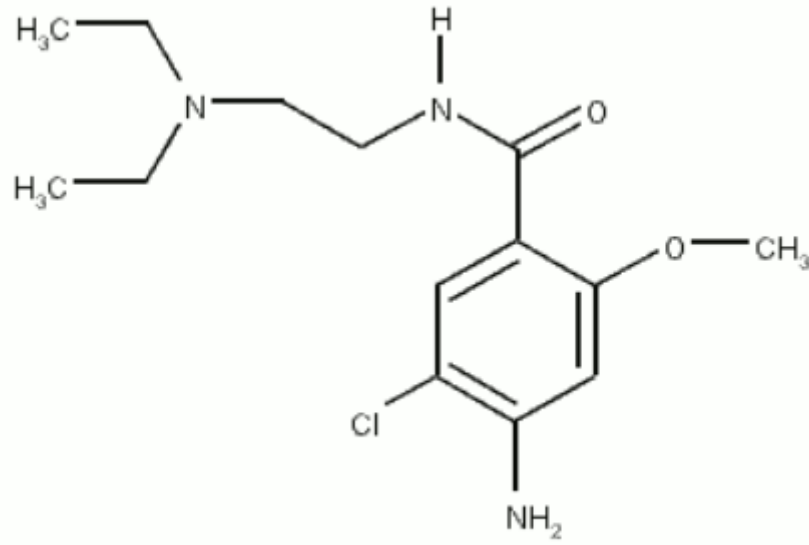
2.2.5. Metoklopramid

Metoklopramid 1960'lı yılların başlarında, dopamin antagonisti olarak geliştirilmiştir (26). Yaygın klinik kullanıma girmesi ise 1968'de gebelikte bulantı ve kusma tedavisi için olmuştur. Yapısı bir lokal anesteziik ilaç olan prokainamidin benzen halkasına 5-chloro ve 2 methoxy aryl grubu eklenmesiyle oluşturulur (Şekil 2) (26). Metoklopramidin antiemetik ve prokinetik özelliklerini açıklamak için 4 farklı mekanizma öne sürülmüştür.

- 10 mg metoklopramidin 10 mcg kg-1 atropin ile oluşturulmuş vagotomiye rağmen, barsaklar üzerine dirençli etkileri, metoklopramid ile intramural kolinerjik nöronların direk aktivasyonu olduğu,
- Apomorfinin kemoreseptör trigger zone (CTZ)'u uyarmasıyla oluşturulmuş yapay kusmaların beraberinde gastrik boşalma olmasa bile metoklopramid ile fenotiyazinler kadar iyi geri döndürülebilmesi merkezi sinir sisteminde dopaminerjik blokaj etkisi (D2) olduğunu,

- Gastrointestinal kanalda belirlenmiş dopamin reseptörlerinin (otonom sinir sisteminin spesifik inhibitör nörotransmiteri) blokajı ile gastrik boşalmanın artması ile, metoklopramidin özefagusa ve mideye olan etkilerinin dopaminin prekürsörü levodopa ile bir dereceye kadar geri döndürülebilmesi ile aynı mekanizma olduğu,
- Alt özefagus sfinkteri metoklopramid kullanılarak kontrakte edilmiş izole domuz midesinde, sodyum kanal blokeri tetrodotoksin ve heksametonyum ile relaksasyon sağlanınca, postgangliyonik asetilkolin salınımının gastrointestinal etkilerden sorumlu olduğunu düşündürmüş, ama bu mekanizmaların hiçbirinin doğruluğu tam gösterilememiştir.

Muhtemelen bu öne sürülen mekanizmaların hepsi, etkide kısmen de olsa sorumludur.



Şekil 2. Metoklopramidin Kimyasal Yapısı

Metoklopramid en fazla dopamin (D2) ve serotonin (5-HT2) reseptör subtiplerine karşı antagonist ilgi gösterir. Ayrıca D1, α 2 ve 5-HT3 antagonisti, 5-HT1 ve 5-HT4 parsiyel agonistidir (27). Metoklopramidin klinik kullanımında bu reseptör etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Metoklopramidin klinik kullanımına baktığımızda; genel anestezi indüksiyonunda kullanılan bir hipnotik ajan olan propofol ile kombine edildiğinde, onun intravenöz injeksiyonunda oluşan ağrıyı azalttığı belirlenmiştir (28).

Metoklopramid, bir dopaminerjik antagonist olup, dopaminerjik blokaja bağlı karakteristik santral sinir sistemi etkilerinin çoğuna neden olur. Metoklopramid uygulamasına bağlı en önemli etkiler kusmanın ortadan kaldırılması ve hiperprolaktinemidir. Metoklopramidin antipsikotik etkisi olmamakla beraber özellikle yüksek dozlarda önemli ekstrapramidal semptomlar, anksiyete ve depresyona yol açabilir. Metoklopramidin bunların dışında baş dönmesi ve sersemlik gibi diğer yan etkileride mevcuttur.

Gastrointestinal sistemde metoklopramid, özefagustan proksimal ince barsağa kadar olan kısımda düz kas motilitesini artırır, mide boşalmasını ve barsak içeriğinin duodenumdan ileoçekal valve geçişini hızlandırır. Antrumdaki kontraksiyonları artırırken, midenin yukarı kısmındaki relaksasyonu azaltır. Bu nedenle de tüm bu etkilerin kombinasyonu ile midenin boşalmasını hızlandırır ve duodenum ve mideden özefagusa reflüyü azaltır.

Metoklopramidin prokinetik etkisinin hücrel mekanizmalarının ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi metoklopramid bir dopaminerjik antagonisttir ve dopaminerjik agonistlerin sistemik ya da lokal uygulamalarına bağlı gastrointestinal etkileri ortadan kaldırır. Metoklopramidin prokinetik etkisinin atropin ve diğer antimuskarinik ajanlar ile bloke edilebilmesi nedeniyle mezenterik nöronlardan asetilkolin salınımına neden olarak bu etkileri oluşturduğu düşünülmektedir. Metoklopramidin asetilkoline yanıtta artışa yol açarak da bu etkileri oluşturması olasıdır.

Metoklopramid oral ve intravenöz yolla verildiğinde hızla ve tam olarak absorbe olur. Kan beyin bariyerini ve plesentayı hızla geçer. %30'dan fazlası değişmeden idrarla atılır ve glukuronik asit veya sülfat ile bağlanarak safra ve idrardan elimine edilir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir. Bulantı kusma , gastrik hipomotilitenin medikal tedavisi yanında, diabetik gastroparazi, özefagial reflü, kemoterapiye bağlı emezis kontrolünde de kullanılır (29).

En sık görülen yan etkileri uyuşukluk, ağız kuruluğu, konstipasyon veya diyare, halsizlik ve ciltte alerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir. Akatizi şeklindeki diskinezi i.v metoklopramid enjeksiyonundan sonra sık görülür (30). Metoklopramid, anestezi uygulamalarında kullanılan antiemetik ajanların başında yer almaktadır. Metoklopramidin etkisinin sonlanması, başlıca plazma kolinesteraz enzimi ile olmaktadır (31). Araştırmalar metoklopramidin plazma kolinesteraz aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir (32). Buna bağlı olarak süksinilkolin ve mivakuryumun etki süresini doza bağımlı olarak uzattığı ortaya konmuştur (33, 34).

2.3. CYP2D Gen Ailesi

CYP ailesi, 13 alt gruptan oluşur; 16 normal ve 16 psödo gene sahiptir (35). CYP2D gen ailesi oldukça homolog olan CYP2D8P ile CYP2D7P psödo genleri ile CYP2D6 geninden oluşmaktadır (Şekil 3). Bu ailenin bir üyesi olan CYP2D6 geni 22q13.1 kromozom bölgesine lokalizedir. Bu genin ürünü olarak 2 izoformu vardır: Birinci izoformu 9 ekzon ve 497 amino asitten oluşurken, ikinci izoformu ise 8 ekzon ve 446 amino asitten oluşmaktadır (36).



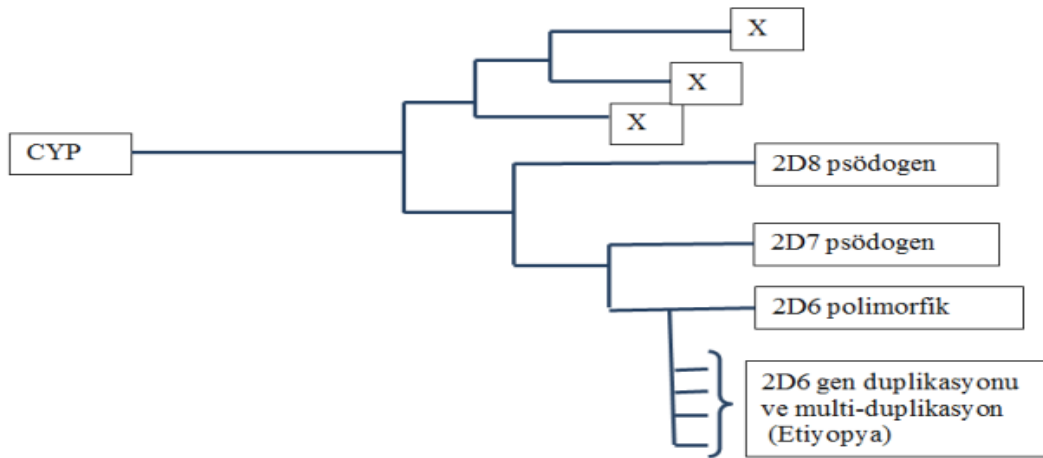
Şekil 3. CYP2D lokusunda bulunan genler (7). CYP2D8P ve CYP2D7P genleri psödo genler ve CYP2D6 geninden oluşmaktadır.

2.3.1. CYP2D Lokusunun Evrimi

İnsanlarda kemirgenlerdeki gelişimin aksine, lokusta bulunan 3 gen elimine edilmiştir. İkisinde (CYP2D7P ve CYP2D8P) tam inaktivasyon ve birinde (CYP2D6) parsiyel inaktivasyon gelişmiştir. Etiyopya’da ise bu lokusun Beyaz ırkla karşılaştırıldığında farklı şekilde evrimleşmiş olduğu görülmüştür. Buradaki bireylerde CYP2D6 lokusunda birden çok gen kopyası içeren alleller oluşmuştur. Bu durumun, nüfusun muhtemelen diyet kaynaklı bir seleksiyon baskısına uğraması

sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (37). Duplikasyon, organizma için direkt bir avantaj sağlıyorsa, o tür içinde yaygınlaşabilmektedir. CYP2D6'nın, bu baskıya uğramış ve hayatta kalma, kısmen de besinlerdeki bileşiklere karşı gösterilen adaptasyona bağlı evrimleşmiş olduğu düşünülmüştür (38). Benzer bir durum böceklerde de görülebilmektedir; izokinolin salgılayan senite kaktüsü ile beslenen *Drosophila Mett*'lerde genetik bir yanıt olarak CYP28 ve CYP6 enziminin aşırı indüksiyonu izlenebilmektedir. Buna karşın, *Drosophila melanogaster* CYP aracılı metabolize edilmesi gereken besinlere adaptasyon gösteremediği için bu ortamda yaşayamamaktadır. Etiyopya örneğinde, CYP2D6 indüklenebilir bir enzim olmadığı için indüksiyon aracılığı ile besinlere adaptasyonu mümkün olmamıştır. Çözüm olarak, rekombinasyon yerine gen kopya sayısı artışı ile yeni alelleri evrimleştirerek adapte olmuş eksik veya inaktif allelleri taşıyan bireylerin yerine duplike ya da multiduplike olan bireyler seçilmiştir (37).

CYP enzimleri yüksek oranda ortak baz dizilimi içermektedir. Yüksek oranda benzer dizilime sahip olmaları ve yüksek oranda polimorfizm göstermeleri, bu enzimlerin ortak bir kökenden kaynaklandıklarını düşündürmektedir. Adlandırılmalarında ve gruplandırılmalarında da enzimlerin bu özelliklerinden faydalanılmıştır. Bu şekilde gruplandırıldıklarında aynı grupta yer alan enzimler daha yüksek oranda ortak baz dizilimine sahip olmaktadır. Gruplar da benzerliklerine göre sınıflandırılmışlardır. Gruplar birbirlerinden uzaklaştıkça benzerlik azalmaktadır (37). (İnsan CYP2D lokusunun evrimi Şekil 4.'te gösterilmiştir).



Şekil 4. İnsan CYP2D lokusunun evrimi; diğer CYP genleri X işareti ile gösterilmiştir (37).

2.3.2. CYP2D6 Enzimi

CYP2D6 enzimi; İsveç'te Folke Sjöqvists Laboratuvarı, Londra'da Bob Smith ve ark. ve Bonn'da Michel Eichelbaum tarafından yapılan eş zamanlı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (7).

Klinikte kullanılan ilaçların %20-25'i CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilmektedir ve yine klinikte kullanılan ilaçların %50'sinin farmakokinetiğini belirgin olarak etkilemektedir. CYP2D6 substratı olan ilaçlarla tedavi edilenlerin yaklaşık %30-40 kadarında CYP2D6 genotiplemesinin yararlı olduğu kabul edilmektedir. Bu oran klinikte kullanılan ilaçların %7-10'una karşılık gelmektedir (7).

CYP2D6 enzimi karaciğer CYP enzimlerinin yaklaşık %2-4 gibi çok küçük bir bölümünü oluşturmakla birlikte, polimorfizm açısından üzerine en çok çalışma yapılan CYP enzimidir. Kişiler arasında enzim aktivitesi yönünden geniş bir çeşitlilik gösterir. Farklı etnik gruplar arasında CYP2D6 allelleri oldukça geniş bir yelpazede bulunmaktadır. Bu nedenle zayıf metabolize ediciler (poor metaboliser; PM), orta düzeyde metabolize ediciler (intermediate metabolizer ;IM); hızlı metabolize ediciler (extensive metabolizer; EM) ve aşırı hızlı metabolize ediciler (ultrarapid metabolizer; UM) olarak bireyler gruplandırıldığında farklı toplumlarda farklı oranlarda dağılım gözlenebilmektedir (39). Beyaz ırkta, PM oranı %5-10 civarındadır (40). Klinik olarak PM durumunda olanların kan ilaç seviyelerinin 3-11 kat daha yüksek seviyede olduğu bilinmektedir (7).

CYP2D6'nın enzimatik reaksiyon sırasında gösterdiği aktivite substrata bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin CYP2D6*17'nin azalmış fonksiyone aktiviteden sorumlu olduğu görülmüştür. Bazı ilaçları örnek vermek gerekirse CYP2D6 ile metabolize olan dekstrometorfan, risperidon, kodein ve haloperidol'ün CYP2D6 ile metabolizması sırasında kişiler arasında büyük değişiklikler görülebildiği bildirilmiştir. Klinik sonuçlar CYP2D6 polimorfizminin hem ilaç yan etkilerine hem de değişmiş ilaç yanıtına neden olduğunu göstermiştir. CYP2D6 polimorfizminden etkilenen ilaçlar CYP2D6 ile ya aktif forma dönüşürler ya da atılımları için CYP2D6'ya ihtiyaç duyarlar. Örneğin; enkainidin metabolitleri daha potenttir. Bu durum EM'lerde PM'lere göre kalp kasının gevşeme probleminin elektrokardiyogram bulgusu olan QRS uzamasının daha sık görülmesine neden olmaktadır. Propafonise

metabolitlerine göre daha potent bir beta blokerdir. PM'lerde bu ilacın birikimi gözlenebilir ve bu özelliğinden dolayı propafonise, PM'lerde EM'lere göre daha düşük dozlarda etkinlik gösterebilmektedir. Flakainid ise, esas olarak böbreklerden atılan bir moleküldür. Hem R- hem de S-flakainid eşit güçte birer sodyum kanal inhibitörüdür. Bu nedenle CYP2D6 fenotipinin flakainid cevabında etkisi minimumdur. CYP2D6'nın metaprolol etkisi karvedilol, propranolol ve timolole etkisinden çok daha belirgin olduğu için diğer beta-blokerlere göre metaprolol üzerinde CYP polimorfizminin etkisi daha belirgin olacağı düşünülebilir (39).

CYP2D6 enzim sistemi 70'in üzerinde ilacı metabolize ettiği için klinik olarak önemli bir enzimdir ve bu nedenle, belkide üzerinde en çok çalışılmıştır (7, 41). Opiatlar, nöroleptikler, beta blokerler CYP2D6 enziminin başlıca substratlarıdır (41). CYP2D6 enzim sistemine substrat olan 48'den fazla ilaç tespit edilmiştir. CYP2D6 bilinen tüm ilaçların %25'inin metabolizmasından sorumludur (7).

Genotip-fenotip uyumu bize, genetik testlere dayanarak fenotipi tahmin edebilme şansı verebilmektedir. Bu bilgiyle optimal farmakoterapiye ulaşma imkanını sağlanabileceği düşünülmektedir. Genotip-fenotip, gen konsantrasyon ve gen-doz ilişkisi tam olarak netleşmediği için CYP2D6 genotiplendirmesi rutin klinik testler arasında yer almamaktadır. CYP2D6 bağımlı ilaçlarla ilgili prospektif çalışmalarının artması, geniş toplumlarda genotip-fenotip çalışmalarının yapılabilmesini mümkün kılacaktır (39).

Çok sayıda aktif allele sahip kişiler ilaçları daha az sayıda allele sahip kişilere göre daha hızlı metabolize ettikleri için bu kişilerde kullanılan standart ilaç dozu ile istenilen etkiye ulaşamayabilmektedir. Aktif CYP2D6 allelleri eksik olan bireylerde ise ilgili substratların daha yavaş metabolize edilmeleri sonucunda başta entoksikasyon gibi birçok advers ilaç reaksiyonu ile karşılaşılabilir. Bu ilaçların kullanımını daha güvenli hale getirebilmek için, ilaçların klirensini belirlemede metabolizmalarından sorumlu CYP2D6 enzimi genotiplendirmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Terapötik indeksi nisbeten dar olan ve kan düzeylerinde oldukça belirgin kişisel farklılıklar görülen antidepresanlar (desigramin, fluvoksamin, meksiletin, mianserin, nortriptilin, piroksenin), nöroleptikler (perfenazin ve zuklopentiksol) ve kompetitif muskarinik reseptör antagonisti tolterodine gibi ilaçları kullanması gereken olgularda CYP2D6 enzim genotiplendirmesinin tedavide

kullanılacak dozun belirlenmesinde büyük kolaylık sağlayabileceği düşünülmektedir (42). Bazı yayınlarda da, hastalara standart bir dozun verilmesi yerine metabolizma hızlarına göre ayarlanmış dozlarının verilmesi önerilmiştir. Bu yönde yapılan bir çalışmada bildirilen yeni doz önerileri sunulmuştur.

Sitokrom P450 enzimleri piyasada satılan ilaçların %40-45'inin metabolizmasından ve yine bu ilaçların faz 1 ile metabolize olanlarının % 70-80' inin metabolizmasından sorumludur (7). CYP450 enzimleri: Alınan ilacın aktif veya inaktif forma dönüşüm oranını ile ilaç ve metabolitlerinin vücutta ulaşacakları konsantrasyon miktarını, ayrıca ilaçların ve metabolitlerinin eliminasyon oranını belirlemektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Arastırmanın Tipi

Araştırma kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışmadır.

3.2 Arastırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, acil servise bulantı kusma şikayetiyle başvuran hastalarda metoklopramid verilen hastalarda bulantı-kusmaya yanıtı ile CYP2D6 geninin polimorfizmini değerlendirmek amacıyla prospektif olarak planlandı. Bu araştırma etik kurul onayını takiben 07.03.2018 tarihi ile 14.08.2019 tarihleri arasında yürütüldü.

3.3 Etik Kurul İzni

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.03.2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülüp 07.03.2018 tarih ve 60116787-020/17139 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirildi.

3.4 Arastırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışma 07.03.2018 ile 14.08.2019 tarihleri arasındaki dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yaklaşık 120 000 erişkin hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat kıdemli olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi bulundu.

Yapılan güç analizi sonucunda, metoklopramid tedavisi alan hasta grubunda %30, kontrol grubunda % 5 polimorfizm saptama öngörüsüyle % 80 güç ve % 95 güven aralığında her bir grup için en az 100 kişiye ulaşılması hesaplanmıştır. Çalışmaya 300 kişi alındığında (hasta grubu için 200, kontrol grubu için 100) %95 güvenle % 80 güç elde edileceği hesaplanmıştır.

3.5 Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi

Çalışmaya acil servisimize bulantı veya kusma şikayetiyle başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam veren ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri olgular dahil edildi.

3.6. Dahil Etme Kriteri

Hasta grubu: 18 yaş ve üstü bulantı kusma şikayetiyle acil servise başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar (n=200).

Kontrol grubu: 18 yaş ve üstü çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı erişkinler (n=100).

3.7. Hariç Tutulma Kriterleri

Hasta grubu :

- Epilepsi öyküsü olan ve antiepileptik ilaç kullanımı olanlar,
- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olanlar,
- Travmaya sekonder bulantı kusması olanlar,
- Gebeler,
- Diyabetes mellitus tanısı olanlar,
- Alkol alımına bağlı bulantı kusma yakınması olanlar,
- Metoklopramid veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar,
- Okuma yazma bilmeyenler,
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.8. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

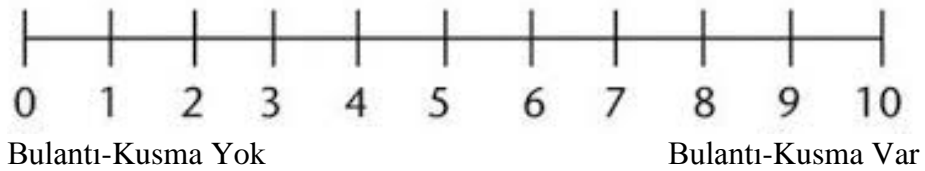
Çalışma esnasında ilaçlarla ilişkili herhangi bir yan etki (uygulama yeri reaksiyonu, deri üzerinde oluşan kızarıklık, döküntü, kaşıntı, yüzde kızarıklık, mide yanması, mide ağrısı, bulantı, kusma, başağrısı, baş dönmesi, eritem, ürtiker,) gözlemlenmesi halinde gönüllü çalışmadan çıkarılmıştır.

Bulantı ve kusma şikayetinin yoğunluğunu ve şiddetinin ölçümünde, 10 cm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanılmıştır. VAS için bulantı yoksa sıfır, şiddetli ve yoğun bulantı durumuna 10 cm olacak şekilde 0 ile 10 arasında belirlemesi istenmiştir. Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 5 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alınarak, standart fenol-kloroform yöntemine göre genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile CYP2D6 genine özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlenmiş ve PCR/DNA dizi analizi tabanına dayalı genotipleme yapılmıştır.

Bulantı ve kusma şikayetiyle ile acil servise başvuran hastalarda metoklopramid (Metpamid 10 mg/2 ml enjeksiyonluk çözelti) iv ampul uygulanarak 0, 15, 30 ve 60.dakikada VAS ile bulantı-kusma durumu değerlendirildi, 60. dakikada çalışma sonlandırılmıştır. 60.dakikadan sonra bulantı-kusma şikayeti devam eden (VAS >5) hastalarda Granisetron (Kytril 3 mg/3 ml İV) veya Dimenhidrinat (Dramamine 50 mg/ml) hastanın yapısına ve servisteki imkana göre kurtarıcı ilaç olarak uygulanmıştır.

3.9. Araştırmanın Veri Kaynakları

Araştırmada 10 cm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. VAS için hiç bulantı yok yokluğunda sıfır, en şiddetli bulantı veya kusma 10 cm olacak şekilde 0 ile 10 arasında belirlemesi istendi.



Şekil 5. Vizüel (görsel) analog skala (VAS) cetveli

VAS skorları 0, 15, 30 ve 60 dakikalarda değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/ dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg) 0. dakikada kaydedildi.

3.10. Araştırmanın İnsan Gücü

Araştırmada hastalar Pamukkale üniversitesi hastanesine başvurduğunda acil polikliniğinde başvuru kriterlerini sağlayan hastalara metoklopramid tedavisi ve sonuçlarının kaydedilmesini Dr. Ahmet Ali KANTAR tarafından sağlanmıştır. Araştırmada verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve analizi araştırmacı tarafından, örneklerin genetik analizi Doç. Dr. Aylin KÖSELER (Pamukkale Üniversitesi Biyofizik AD) tarafından yapıldı. Çalışmanın verilerinin yazılması aşamasında Prof. Dr. Bülent ERDUR nezaretinde Dr. Ahmet Ali KANTAR tarafından sağlanmıştır.

3.11. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi 2018TIPF029 nolu proje için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri bütçesinden karşılandı.

3.12. İstatiksel Yöntem

Analizler için IBM SPSS for Windows versiyon 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı (n) ve yüzdeler (%), sayısal değerşkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değer olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram), tanımlayıcı (değerşim katsayısı, çarpıklık katsayısı, basıklık katsayısı) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov Testi) incelendi. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değerşkenlerin iki grup arasında karşılaştırmasında bağımsız gruplar t testi (Student t testi); normal dağılım koşulları sağlanmayan sürekli değerşkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerşkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Ki-kare testi; Ki-kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher exact testi uygulandı. İki den fazla bağımlı grubun normal dağılmayan sürekli değerşkenlerinin karşılaştırmasında Friedman testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Sürekli değerşkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman Korelasyon analizi uygulandı. İki den fazla bağımsız grubun normal dağılmayan sürekli değerşkenlerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis Testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Çoklu lineer

regresyon analizi ile VAS değişiminin CYP2D6 gen polimorfisine bağlı açıklanma oranı hesaplandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.



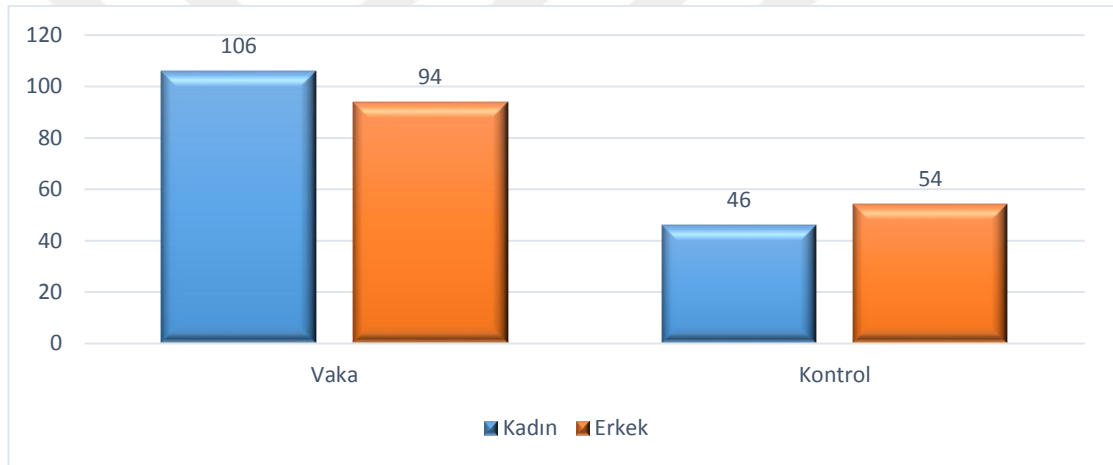
4. BULGULAR

Araştırmada yer alan hasta grubu 106 (%53) kadın, 94 (%47) erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 46 (%46) kadın ve 54 (%54) erkekten oluşmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Vaka		Kontrol		Tüm Popülasyon		P*
	n	%	n	%	n	%	
Kadın	106	53	46	46	152	50,7	0,154
Erkek	94	47	54	54	148	49,3	

*Spearsman Kesin Ki-Kare uygulandı.



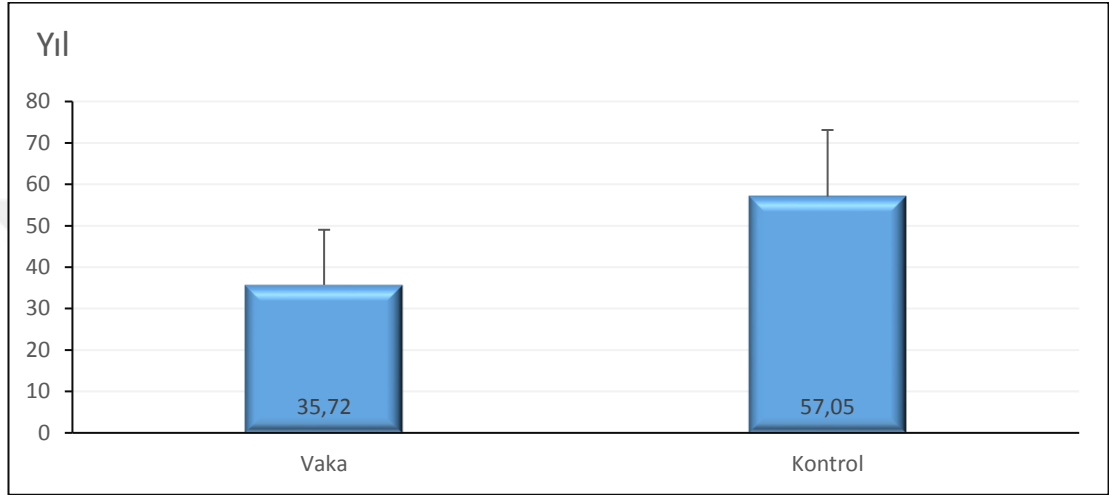
Şekil 5. Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Vaka grubu yaş ortalaması 35,72 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 57,05 olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması

Yaş	Ort±s.s.	Ortanca (min.-maks.)	p*
Vaka (n=200)	35,72±13,31	33 (18-66)	0,0001
Kontrol (n=100)	57,05±16,07	57 (21-87)	

*: Mann-Whitney U Testi uygulandı



Şekil 6. Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması

Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 125,31 mmHg (98-155), diastolik kan basıncı 64,24 mmHg'dır (44-96). Hasta grubunun nabızı ise 80,76 /dk dır (60-116) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Başlangıç Klinik bulguları

Hasta grubu (n=200)	Ort±s.s. (mmHg)	Ortanca (min-maks)(mmH)
Sistolik KB	125,31±13,23	125 (98-155)
Diastolik KB	64,24±10,07	65 (44-96)
Nabız	80,76±13,22	78 (60-116)

Hastaların başlangıçtaki VAS değerleri ortalama 7,38'dir. Metoklopramid uygulandıktan 15 dakika sonra hastaların VAS değer ortalamaları 4,89'a, 30. dakikada 2,85'e ve 60. dakikada ise 2,20'ye düşmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların VAS Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi

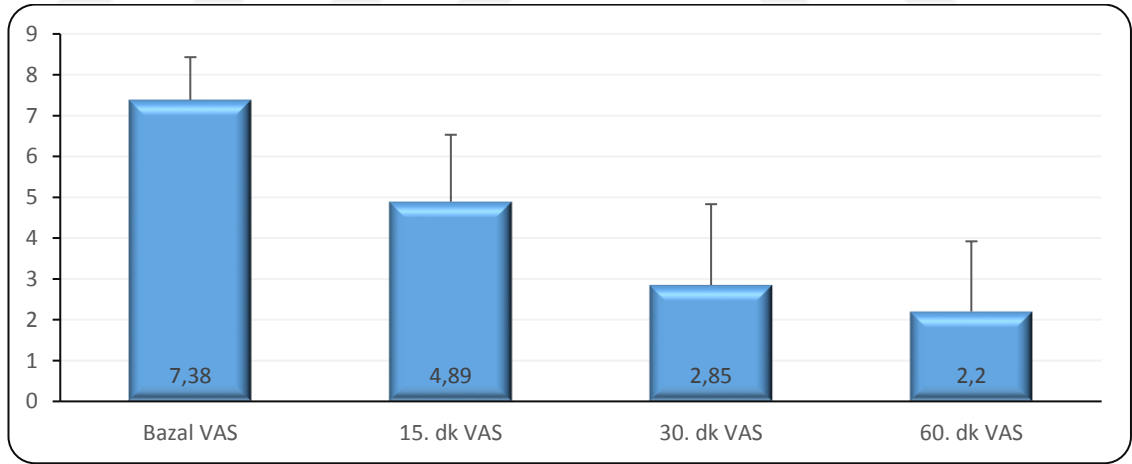
Hasta grubu (n=200)	Ort±s.s.	Med. (min-maks)
Bazal VAS	7,38±1,05	7 (6-10)
15. dk VAS	4,89±1,64	5 (1-9)
30. dk VAS	2,85±1,98	3 (0-10)
60. dk VAS	2,20±1,72	2 (0-10)

*: Friedmann Testi uygulandı.

İkili Karşılaştırmalar (Düzeltilmiş p değeri)

Fark	P	r
15-0	0,000	0,421
30-0	0,000	0,319
60-0	0,000	0,327
30-15	0,000	0,802
60-15	0,000	0,716
60-30	0,000	0,894

r: Korelasyon Katsayısı; Spearmann Korelasyon Analizi uygulandı.



Şekil 7. Hastaların VAS Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi

*1/*1 alleli vaka grubundaki 112 (%56) kişide mevcutken, kontrol grubundaki hiçbir hastada yoktur ve toplamda 112 (%37.3) kişide vardır. *1/*2 alleli vaka grubundaki 66 (%33) kişide, kontrol grubunda 64 (%64) kişide ve toplamda 130 (%43.3) kişide mevcuttur. Vaka grubunda 22 (%11) kişi, kontrol grubunda 36 (%36) kişi ve toplamda 58 (%19.3) kişi bu iki allellerden hiçbirine sahip değildir. *1/*1 ve

*1/*2 allellerinin gruplar arasındaki varlık durumu anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,000).

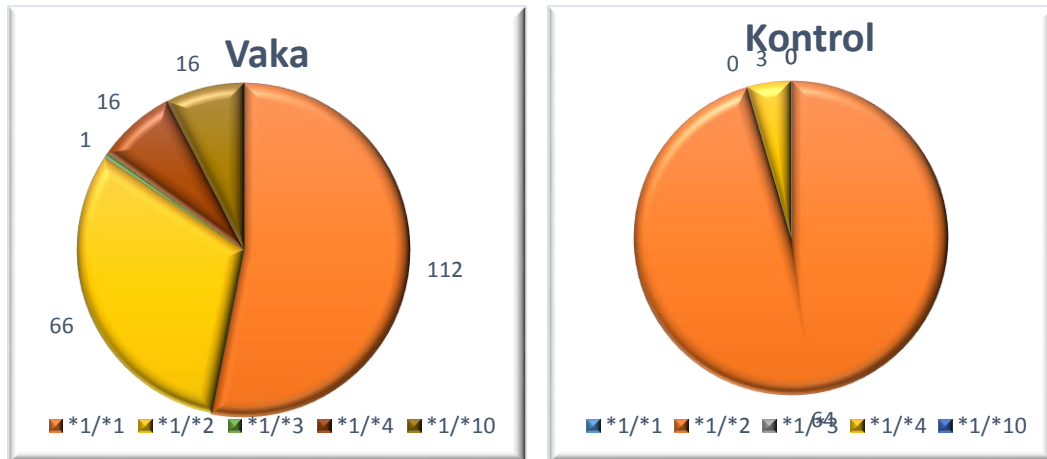
*1/*3 alleli vaka grubunda 1 (%0.5) kişide ve toplamda 1 (%0.3) kişide mevcuttur. *1/*3 allelinin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermemiştir (p>0.05). *1/*4 alleli vaka grubunda 16 (%8) kişide, kontrol grubunda 3 (%3) kişide ve toplamda 19 (%6.3) kişide mevcuttur. *1/*10 alleli vaka grubunda 16 (%8) kişide ve toplamda 16 (%5.3) kişide mevcuttur. *1/*4 geninin gruplar arasındaki varlık durumu anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Dağılımı

Var	Vaka (n=200)		Kontrol (n=100)		Toplam (n=300)		p*	
	n	%	n	%	n	%		
*1/*1	112	56	0	0	112	37,3		
*1/*2	66	33	64	64	130	43,3	0,000*	
Yok	22	11	36	36	58	19,3		
*1/*3	Var	1	0,5	0	0	1	0,3	-
	Yok	199	99,5	100	100	299	99,7	
*1/*4	Var	16	8	3	3	19	6,3	0,072
	Yok	184	92	97	97	281	93,7	
*1/*10	Var	16	8	0	0	16	5,3	0,001*
	Yok	184	92	100	100	284	94,7	

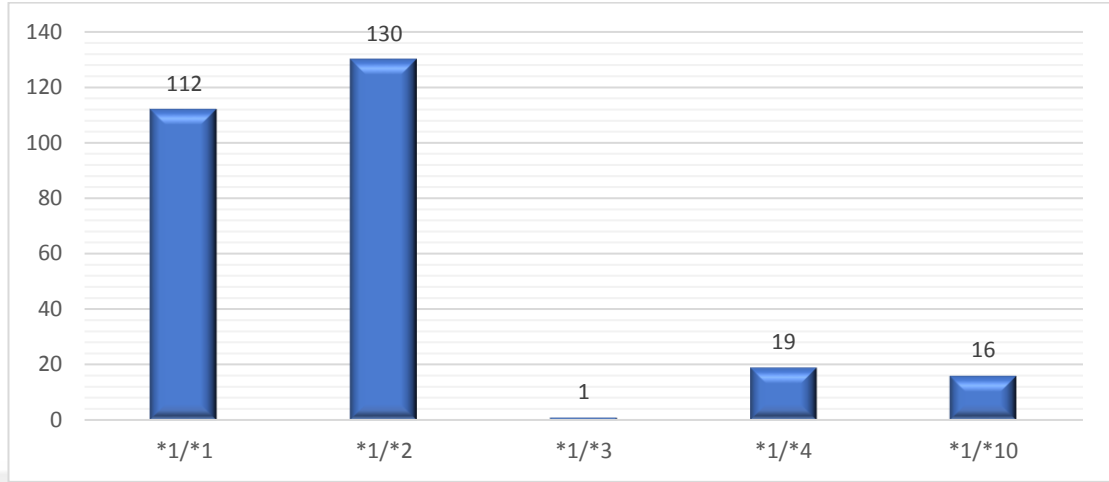
*Spearsman Kesin Ki-Kare uygulandı.

Aynı kişide kombine genotip varlığı görüldü.



Şekil 8. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Dağılımı

Hastalarda en fazla *1/*2 alleleine rastlanılmıştır. Daha sonra 1/*1 alleli gelmektedir (Şekil 10).

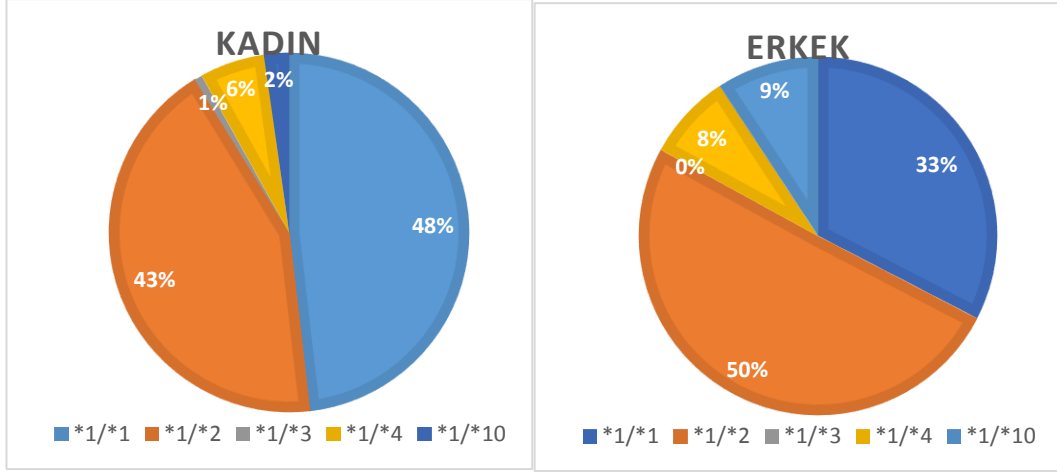


Şekil 9. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2D6 Genotip Kombinasyonları

Hastaların *1/*1, *1/*2, *1/*3 ve *1/*4 allellerini taşıma durumu cinsiyete göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Hastaların *1/*10 alleleine sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ($p=0,008$). Erkek hastaların 13'ü (%8.8), kadın hastaların 3'ü (%2) bu allele sahiptir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları

Var	Kadın (n=152)		Erkek (n=148)		p*	
	n	%	n	%		
*1/*1	66	43,4	46	31,1	0,086	
*1/*2	59	38,8	71	48		
Yok	27	17,8	31	20,9		
*1/*3	Var	1	0,7	0	0	0,507
	Yok	151	99,3	148	100	
*1/*4	Var	8	5,3	11	7,4	0,297
	Yok	144	94,7	137	92,6	
*1/*10	Var	3	2	13	8,8	0,008*
	Yok	149	98	135	91,2	



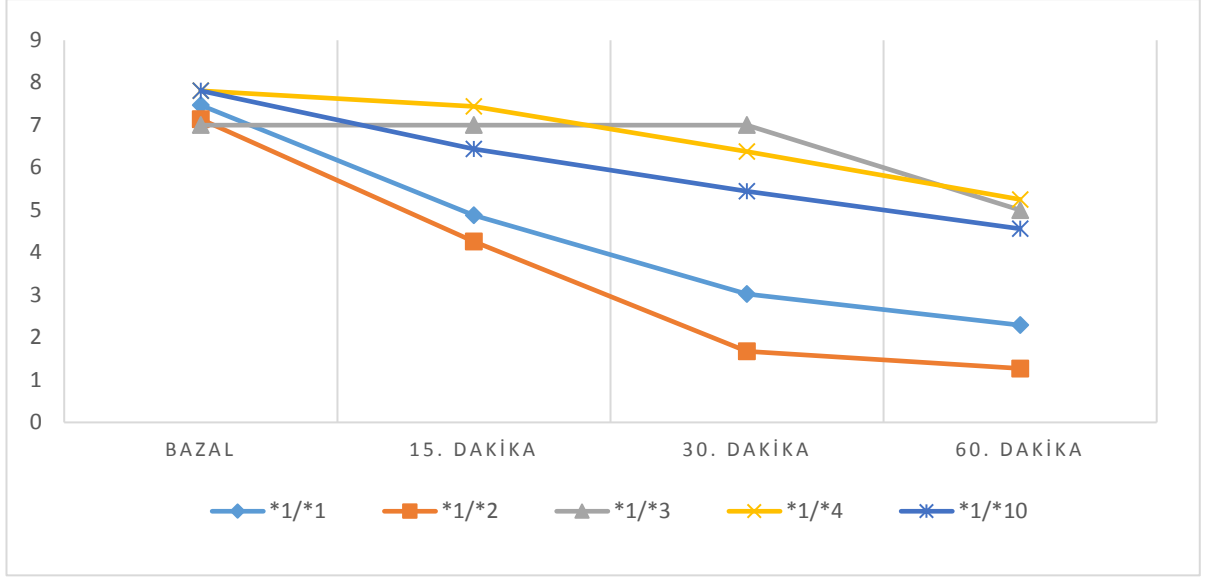
Şekil 10. Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları

*1/*1 alleleline sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.47 iken 15. dakikada 4.88'e, 30. dakikada 3.02'ye, 60. dakikada 2.29'a düşmüştür. 1/*1 alleleline sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.000$). *1/*2 alleleline sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.14 iken 15. dakikada 4.26'ya düşmüş ve sonraki zaman aralıklarında düşüş daha yavaş gerçekleşmiştir. *1/*2 alleleline sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.000$). *1/*3 alleleline sahip sadece bir hasta vardır. Hastalarda *1/*4 alleleline sahip hastaların VAS değişimleri zaman aralıklarına göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). *1/*10 alleleline sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.81 iken 15. dakikada 6.44'de, 30. dakikada 5.44'de, 60. dakikada 4.56'ya düşmüştür. *1/*10 alleleline sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.022$).

Tablo 7. Gen gruplarına göre VAS değışimi

Genotip		Vas değışimi	p*
*1/*1	Bazal	7,47±1,07	0,000
	15. dakika	4,88±1,53	
	30. dakika	3,02±1,71	
	60. dakika	2,29±1,62	
*1/*2	Bazal	7,14±0,96	0,000
	15. dakika	4,26±1,24	
	30. dakika	1,67±1,21	
	60. dakika	1,27±0,85	
*1/*3	Bazal	7	-
	15. dakika	7	
	30. dakika	7	
	60. dakika	5	
*1/*4	Bazal	7,81±1,05	0,056
	15. dakika	7,44±1,21	
	30. dakika	6,38±1,86	
	60. dakika	5,25±1,69	
*1/*10	Bazal	7,81±1,22	0,022
	15. dakika	6,44±2,39	
	30. dakika	5,44±2,63	
	60. dakika	4,56±2,25	
Friedman Test			

*1/*1, *1/*2 ve *1/*10 alleline sahip olan hastalarda, başlangıç VAS değeri ilaç uygulandıktan sonra sürekli olarak düşmüştür. *1/*4 genine sahip hastaların VAS değeri, dikkate değer bir azalma olmamıştır (Şekil 12).



Şekil 11. Hastaların genotiplerine göre VAS değişimleri

CYP2D6*1/*2, CYP2D6*1/*3, CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*10 gen varlığı ile yaş arasında korelasyon ilişkisi bulunmamıştır. CYP2D6*1/*2, CYP2D6*1/*3, CYP2D6*1/*4 gen varlığı ile cinsiyet arasında korelasyon ilişkisi bulunmaz iken CYP2D6*1/*10 gen varlığı ile cinsiyet arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.

CYP2D6*1/*3, CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*10 gen varlığı ile VAS-0 arasında korelasyon ilişkisi bulunmaz iken CYP2D6*1/*2 gen varlığı ile VAS-0 arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır. VAS15 ile CYP2D6*1/*2 gen varlığı arasında negatif yönlü orta şiddette, CYP2D6*1/*4 gen varlığı ile pozitif yönde orta şiddette, CYP2D6*1/*10 gen varlığı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuş. VAS-15 ile CYP2D6*1/*3 gen varlığı arasında korelasyon ilişkisi bulunmamıştır.

VAS-15 ile CYP2D6*1/*2 gen varlığı arasında negatif yönde orta şiddette, CYP2D6*1/*4 gen varlığı arasında pozitif yönde orta düzey, CYP2D6*1/*10 gen varlığı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. CYP2D6*1/*3 ile korelasyon ilişkisi yoktur.

VAS-30 ile CYP2D6*1/*2 gen varlığı arasında negatif, CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*10 gen varlıkları arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon ilişkisi bulunmuştur. VAS-30 ile CYP2D6*1/*3 gen varlığı arasında ilişki yoktur.

VAS-60 ile CYP2D6*1/*2 gen varlığı arasında negatif yönde orta düzey, CYP2D6*1/*4 gen varlığı ile pozitif yönde orta şiddette, CYP2D6*1/*10 gen varlığı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuş. VAS-30 ile CYP2D6*1/*3 gen varlığı arasında ilişki yoktur.

Tablo 8. Vaka ve Kontrol Gruplarının Korelasyonu

		CYP2D6*1/* 2	CYP2D6*1/*3	CYP2D6*1/* 4	CYP2D6*1/*1 0
Yaş	r	0,028	-0,041	0,006	-0,041
	p	0,624	0,478	0,914	0,480
Cinsiyet	r	0,052	-0,057	0,045	,152**
	p	0,368	0,325	0,442	0,009
VAS0	r	-,164*	-0,029	0,110	0,111
	p	0,020	0,686	0,119	0,116
VAS15	r	-,353**	0,099	,409**	,217**
	p	0,000	0,163	0,000	0,002
VAS30	r	-,546**	0,113	,427**	,300**
	p	0,000	0,111	0,000	0,000
VAS60	r	-,502**	0,109	,432**	,332**
	p	0,000	0,125	0,000	0,000
CYP2D6*1/*2	r	1,000	-0,087	-,287**	-,342**
	p		0,132	0,000	0,000
CYP2D6*1/*3	r	-0,087	1,000	,222**	-0,014
	p	0,132		0,000	0,813
CYP2D6*1/*4	r	-,287**	,222**	1,000	,486**
	p	0,000	0,000		0,000
CYP2D6*1/*1 0	r	-,342**	-0,014	,486**	1,000
	p	0,000	0,813	0,000	

5. TARTIŞMA

Bulantı ve kusma şikayetiyle acil servise başvuran hastaların tedavideki belirsizlik ve hızlı gelişen atak olarak görülmesinden dolayı acil servise başvuru insidansı yüksektir. Bulantı ve kusma bulunan hastalara genellikle metoklopramid tedavisi uygulanır. Metoklopramid, çoğunlukla gastroözefageal sorunlar için kullanılan bir ilaçtır.

Genellikle mide bulantısını ve kusmayı tedavi etmek ve önlemek, gecikmiş mide boşluğu olan insanlarda midenin boşaltılmasına yardımcı olmak ve gastro özofageal reflü hastalığına yardımcı olmak için kullanılır. Metoklopramid 1979 yılından bu yana ABD'de kullanılmaya başlanmış ve günümüzde birçok ülkede kullanılan bir ilaçtır. Gastroparezisi tedavisi için bilinen en yaygın ajan olan metoklopramidi iki milyondan fazla Amerikalının kullandığını tahmin ediyor. ABD'de gastroparezi tedavisi ve metoklopramid kullanımı ile sıklığının % 10-15 olduğunu ortaya koymuştur (43, 44). Çalışmamızda acil servise bulantı kusma şikayeti ile başvuran 200 hastayı çalışmaya aldık. Bu hastaların; %53'ü kadın ve %47'si erkek olarak dağılım göstermiştir. Toplumdaki bulantı kusma prevalansı; Türkiye'de yapılan alan tabanlı epidemiyoloji çalışmaları tam olarak bilinmemektedir.

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 allellerinde 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 taşınmadan 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. CYP2D6, metabolize ettiği 70' in üzerinde ilaç olması nedeniyle önemli bir enzimdir, bu özelliği sebebiyle, en fazla çalışma yapılan enzimdir. CYP2D6 bilinen tüm ilaçların %25'inin metabolizmasından sorumludur (45). Sitokrom P450 enzimleri piyasadaki ilaçların %40-45'inin metabolizmasından ve yine bu ilaçların faz 1 ile metabolize olanlarının %70-80'inin metabolizmasında etkilidir (7). Bunlar arasında bizim çalışmamızda yer alan CYP2D6 enzimi çok önemli bir paya sahiptir.ünkü daha öncede bahsettiğimiz gibi ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizmasından sorumludur (46).

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 (46, 48). Sık kullanılan CYP2D6 ilaç inhibitörleri, gastroparezi olan hastalarda sıklıkla birlikte uygulanan antidepresanlar ve antiemetiklerdir (örn. bupropion, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, perphenazine, diphenhydramine). CYP2D6 metabolizmasından etkilenen diğer ilaç sınıfları arasında antipsikotikler, opioidler, antiaritmikler ve beta-adrenoseptör antagonistleri bulunur (39, 49). Metoklopramidin kendi başına bir CYP2D6 inhibitörü olduğunu söyleyen çalışmalarda güçlü deliller sunmuşlardır (50). Metolopromid ile CYP2D6 mekanizmasında kırılım ömrü olarak referans çalışmalardan yararlanılmış ve inaktivasyon için geçen süre 60 dakika olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda CYP2D6 geninin gastroparezi tedavisinde inhibe edici allellerini incelemeyi amaçladık.

Biyotransformasyon enzimlerini kodlayan genlerde meydana gelen değişikliklerin hematolojik neoplazi riskini değiştirebileceğini düşünen Lemos ve ark. (51), 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 (%57-%76, 6) ve EM genotipinin lösemi riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Meme kanserlerinde de CYP2D6 polimorfizimleri etken olarak gösterilmiştir (52).

Çinlilerde yapılan bir çalışmada, CYP2D6*10 polimorfizmi ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Meme kanserli 286 kadın ile 305 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı bu çalışmada *1/*3 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 (52). CYP2D6 polimorfizimlerinin aday gösterildiği hastalıklardan bir diğeri de mesane kanseridir. CYP2D6*4 polimorfizmi ile mesane kanseri arasındaki ilişki, Kuzey Hindistan’da mesane kanserli 100 hasta ve 76 kontrol grubu kullanılarak araştırılmıştır (54). Çalışmada CYP2D6 polimorfizmi ile mesane kanseri arasında belirli bir ilişki bulunamamıştır (53). Beyaz ırk Laforest (54)’ın yaptıkları bir çalışmada, CYP2D6*3, *4, *5, *16 ve CYP2D6*2 genotip sıklıkları ile akciğer kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda, akciğer dokularında, CYP2D6 mRNA’nın varlığı gösterilmiştir. Vakaların %37,8’nin ve kontrollerin %26,9’unun bu alleli taşıdığı tespit edilmiştir (54).

Çalışmamızda incelenen bulantı ve kusma şikayeti ile CYP2D6 gen polimorfizminin haricinde metabolik olarak farklı rollerde de görülen CYP enzim grubunun ilaçların kırılımını ve metabolik etkilerini yavaşlatıcı etkileri üzerinden yapılan çalışmalar eşliğinde bireylerin hangi etken maddeye duyarlı oldukları daha net anlaşılacaktır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada *1*41, *1*7 allellerinin varlığı tespit edilememiştir.

CYP2D6*1/*3 allelide popülasyonumuzda sadece 1 hastada tespit edildiği için bulantı ve kusma şikayetinin sonucu ile karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmıştır. Bu hastada bulantı kusma şikayeti sıklığı olarak VAS skorlamasındaki değişim bazal değerle 30. dakika arasında fark yokken 1. saat sonunda 2 puan düşmüştür. Bulantı kusma şikayetinin CYP2D6*1/*3 genomu taşıyan hastada metoklopramidin etki etmediği görülmesine rağmen hastanın kronik hastalık öyküsünün bilinmemesi ve Akdeniz ateşi olarak bilinen bazı hastalıklarında bu duruma etki etmesi düşünülerek bir etki varlığı söylenemez. İleriki çalışmalarda popülasyonda CYP2D6*1/*3 allelinin daha çok bulunduğu bir grup yakalanması durumunda gözlemlenebilecektir.

Çalışmamızda incelediğimiz hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalaması $42,83 \pm 17,46$ olarak hesaplanmıştır. Yalnız metoklopramid ile tedavi ettiğimiz hastaların yaş ortalaması $35,72 \pm 13,31$; sağlıklı ve şikayeti olmayan kontrol grubunun

yaş ortalaması ise $57,05 \pm 16,07$ olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,0001$). Arıcı ve ark.'nın yaptığı bulantı veya kusma şikayeti olan hastalardaki olan hastaların demografik incelenmesi ile ilgili çalışmada yaş ortalaması; $39,42 \pm 13,79$ olarak tespit edilmiştir (55-57). Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması; bir miktar daha az bulunmuş olsa da literatüre yakın saptanmıştır. Çalışmamızda hastaları rastlantısal olarak belirlemiş olmamızdan kaynaklanan bu anlamlılığın doğumdan itibaren değişmeyen bir yapı olan gen poliformizmi üzerinde etkisinin olmadığını düşündüğümüz için gözardı etmekteyiz.

AST düzeyi ile yaş, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, nihai sonuç, GGT, amilaz, lipaz, CKMB ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (59). Yaş ile ilişkili olması AST yüksekliğine sebep olan kolanjit, kolesistit, pankreatit gibi karın ağrılarının oluşabileceği bilinmektedir (59). AST'nin ALT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, amilaz, lipaz ile ilişkili olması bu değerlerin birbirleri ile ilişkili olması genellikle pankreatit, kolesistit, kolanjit gibi karın ağrısı sebeplerinde beraber yükselmeleri ile açıklanabilir (60). Çalışmamızda fizik muayeneleri yapılan hastalarda apandisit, pankreatit, kolanjit v.b. hastalık şüphesinin olmadığı ayrıca bir zehirlenme durumu oluşmamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda sistolik arter basıncı $125,31$ mmHg ve diastolik kan basıncı $64,24$ mmHg olarak görüldü ve bu değerler literatürle benzerlik göstermektedir.

Beyaz ırk popülasyonun %5-10' u yavaş metabolize eden enzim üreten alellere sahiptir. Bu grubun %93-97,5' inin ise, CYP2D6 *3, *4, *5 ve *6 alellere sahip olduğu bilinmektedir(61-64). Beyaz ırk topluluğunun zayıf metabolizörlerinin %23' ünde CYP2D6*4 aleli bulunmaktadır , %4' ü ise *5 aleline sahiptir (65). CYP2D6'nın hem substrat ilavesi hem de seyreltme deneyleri ile inaktivasyonunu araştıran bir çalışmada metoklopramid kırılımı ve aktivasyon süresi incelenmiştir. Zamana bağlı inaktivasyon deneylerinde, zaman içinde CYP2D6 aktivitesinde bir miktar kayıp bulunmaktadır. Konsantrasyona bağlı analizler için CYP2D6, 50 uM metoklopramid kadar yüksek konsantrasyonlarda ~% 80 aktivite sağlayarak etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir (47). Seyreltme deneylerinde, en düşük metoklopramid konsantrasyonunda CYP2D6 aktivitesindeki azalma çok düşük ve metoklopramid ile reaksiyonlar daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (47).

Hastaların bazal VAS değeri 7,38 ile tedaviye başlarken metoklopramid uygulanmasından 15 dakika sonunda 4,89'a gerilemiştir. Bir saat sonunda 2,20 VAS değerine sahip olan hastaların bazal, 15. Dakika, 30. Dakika ve 60. Dakika VAS değerlerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde gerilediği görülmüştür.

Şimdiye kadar 40'ın üzerinde sitokrom P450 (CYP) 2D6 alelik varyans keşfedildi. Aleller, CYP2D6 enzimlerini kodladıkları aktivite seviyesine göre fonksiyonel, fonksiyonel olmayan ve azaltılmış fonksiyon gruplarına sınıflandırılabilir(66). CYP2D6 alel sıklığının ırksal / etnik gruplar arasında değiştiği bilinmektedir (66). Genellikle, Avrupa ve Kafkasyalılar ve benzer popülasyonda yer alan etnik gruplarda, fonksiyonel alel grubu% 71 sıklığı ile baskındır (61, 63, 66).

Fonksiyonel olmayan aleller değişkenliğin %26'sını, esas olarak CYP2D6 *1/*4'ü temsil eder. Asya havzasında bulunan araştırmalarda, fonksiyonel aleller CYP2D6 alellerinin frekansının sadece ~% 50'sini temsil eder (67, 68). Asyalılar ve Pasifik Adalılar, düşük fonksiyon alleli CYP2D6 * 10'un yüksek bir frekansına (medyan =% 41) sahiptir. Bu da popülasyonun daha yavaş metabolizmayı gösteren metabolik oranların artmasına katkıda bulunur (68). Kanada, Orta ve Güney Amerika'da nispeten düşük yoğunlukta CYP2D6 * 10, olduğu göstermektedir (69-72). Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılarda fonksiyonel alellerin sıklığı da yaklaşık %50'dir. Hem Afrikalılar hem de Afrikalı Amerikalılar, temelde CYP2D6 * 17 olmak üzere alel varyasyonunun %35'ini temsil eden fonksiyon alellerini azaltmıştır (70, 73). Bununla birlikte, Afrikalı Amerikalılar, Afrikalılara kıyasla fonksiyonel olmayan alel sıklığının iki katından fazladır (% 14.5'e karşı% 6.3).

Türk popülasyonunda araştırma yapan Aynacıoğlu ve ark. CYP2D6 genomunun Türk toplumunda CYP2D6 ile yapılan çalışmalara göre; alel sıklıkları CYP2D6*1 için %37; *2 için %35; *4 için %11; *10 için %6; *5 için %1 ve *17 için %1 olarak bildirilmiştir. Ülkemizdeki zayıf metabolize edicilerin oranı %1.49 olarak bildirilmiştir (Aynacıoğlu ve ark.1999). Allellerinin yaygın olduğunu ayrıca bazı bireylerde *1/*17 ve *1/*3 alellerinin bulunduğunu bildirmiştir (74). *1/*1 alleli vaka grubundaki %56 kişide mevcutken, kontrol grubundaki hiçbir hastada yoktur ve toplamda %37.3 kişide vardır. *1/*2 alleli vaka grubundaki %33 kişide, kontrol grubunda %64 kişide ve toplamda %43.3 kişide mevcuttur. Vaka grubunda %11 kişi,

kontrol grubunda 36 kişi ve toplamda %19.3 kişi bu iki allellerden hiçbirine sahip değildir.

*1/*1 ve *1/*2 allellerinin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermiştir ($p=0,000$). *1/*3 alleli vaka grubunda %0.5 kişide ve toplamda %0.3 kişide mevcuttur. *1/*3 allelinin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). *1/*4 3 alleli vaka grubunda 8 kişide, kontrol grubunda %3 kişide ve toplamda %6.3 kişide mevcuttur. *1/*10 3 alleli vaka grubunda %8 kişide ve toplamda %5.3 kişide mevcuttur. *1/*4 geninin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermiştir ($p=0,001$) (Tablo 7). Bizim çalışmamız Aynacıoğlu ve ark. çalışmalarına benzerlik göstermektedir. Bunun yanında Avrupa popülasyonuna daha yakın sonuçlar barındıran sonuçlarımızın Asya ülkelerinde bulunan *1/*4 genomlarına da rastlanılmaktadır.

CYP2D6 için *1/*1 genomu için kadınlar %48 oranında bulunurken erkeklerde %33 oranında görülmüştür. Bu sonuç bazı çalışmalarla paralellik göstermesine rağmen (75) Avrupa'da yapılan bir çalışmayla paralellik göstermiştir (76). Bu sonuç , cinsiyet etkisinin bulunmadığı daha önceki birçok çalışma ile çelişmektedir (75). Bu çalışmalarda, dahil edilen deneklerin sayısının düşük olması bu duruma etken olarak gösterilebilir. Hastaların *1/*1, *1/*2, *1/*3 ve *1/*4 allellerini taşıma durumu cinsiyete göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). 3/13 oranında kadın/erkek oranına sahip genom olan *1/*10 genomunun erkeklerde prevalansının daha fazla olduğu çalışmamızda gösterilmiştir (52, 67).

Hastaların *1/*10 alleleline sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ($p=0,0001$). Erkek hastaların 13'ü (%8.8), kadın hastaların 3'ü (%2) bu allele sahiptir (Tablo 8). Bu genoma sahip kişi sayısı toplam popülasyona göre çok azdır (%5,3) ileride daha fazla *1/*10 genomuna sahip hastaların bulunduğu bir çalışma grubunda net çıkarım yapılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızın sonucunda acil servise bulantı ve kusma semptomlarıyla akut ya da kronik yakınma ile başvuran hastaların tedavisinde, aynı doz ve sürede uygulanan metoklopramid etkinliğinin, bireylerin sahip olduğu genetik polimorfizme göre değiştiği gösterilmiştir.
2. Metoklopramidin etkinliğini başlangıçtan itibaren tüm zaman aralıklarında göstermektedir. 0-15. dakikalar arasında CYP2D6 *1/*1 ve *1/*2 genotipinde hızlı bir azalma gösterirken diğer formlarda azalma daha az görülmüştür.
3. Metoklopramidin bulantı ve kusma kontrolündeki etkisi anlamlı olmasına rağmen genomun yaştan bağımsız olduğu düşünülmüştür.
4. Metoklopramidin bulantı ve kusma kontrolündeki etkisinin CYP2D6 *1/*2, *1/*3 ve *1/*4 genotiplerinde cinsiyete göre farklılık göstermediği, ancak *1/*10 genotipinde farklılık gösterdiği görülmüştür.
5. CYP2D6 , *1/*3 genotipine sahip bir hasta olduğundan, Metoklopramidin bulantı ve kusma kontrolündeki etkisinde bu genotipin değerlendirilmesi yapılamamıştır.
6. Kişiyeye özgün tedavi protokollerinde genetik yapının biliniyor olması, ilacın etkinliği ve doz ayarlamaları konusunda katkı sağlayacaktır. Ülkemizde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sempatomimetikler Dİ. Farmakoloji Temel Kavramlar. 1. Baskı İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*. 2000;328.
2. DiPalma J. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *American family physician*. 1990;41(3):919-24.
3. Van der Padt A, van Schaik R, Sonneveld P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P450 2D6 genetic polymorphisms. *The Netherlands journal of medicine*. 2006.
4. İncecik F, Önlen Y, Özer C, Özcan K. Case Report Metoclopramide Induced Acute Dystonic Reaction: Two Case Reports. *Marmara Medical Journal*. 2008;21(2):159-61.
5. Kaya Ş, Kaya F, Zeytin A, Özçelik H, Çalışkan H. Metoklopramid Kullanımına Bağlı Gelişen Akut Distoni/Acute Dystonia Due To Use Of Metoclopramide. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(1):55-8.
6. Balamtekin N, Doksal A, Gülgün M, Vurucu S, Akın R. Olgu sunumu: Metoklopramide bağlı gelişen akut distoni. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48(3):187-8.
7. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The pharmacogenomics journal*. 2005;5(1):6.
8. Erden G, Acar FS, Inal EE, Soydas AO, Ozoran K, Bodur H, et al. Frequency of mutated allele CYP2D6* 4 in the Turkish ankylosing spondylitis patients and healthy controls. *Rheumatology international*. 2009;29(12):1431-4.
9. Odar İV. Anatomi ders kitabı: *Hacettepe Taş Kiapçılık*; 1986.
10. Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterology clinics of North America*. 1997;26(3):467-86.
11. Arıncı K. Gastrointestinal sistem anatomisi, *Anatomi*: Ankara; 1997. 300-5 p.
12. İlgi, S., and A. Konan. Gastrointestinal sistem anatomisi. Temel Cerrahi (3. baskı). Ankara: *Günes Kitabevi*, 2004, 1015-24.
13. Snell, R. S. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Fonksiyonel Anatomi, *Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayıncılık* 2004, 2: 316-320.

14. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. Continuing Education in Anaesthesia, *Critical Care & Pain*. 2012;13(1):28-32.
15. Apfel C, Kranke P, Eberhart L. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2004;59(11):1078-82.
16. Aygin D. Bulantı ve Kusma. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2016;20(1):44-56.
17. Odom-Forren J, Rayens MK, Gokun Y, Jalota L, Radke O, Hooper V, et al. The relationship of pain and nausea in postoperative patients for 1 week after ambulatory surgery. *The Clinical journal of pain*. 2015;31(10):845-51.
18. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clinical nutrition*. 2013;32(1):34-44.
19. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(6):1884-98.
20. Eberhart L, Morin A, Kranke P, Missaghi N, Durieux M, Himmelseher S. Prevention and control of postoperative nausea and vomiting in post-craniotomy patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(4):575-93.
21. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52(5):443-9.
22. Ayoğlu H, Bülent B, Taşçılar Ö, Atik L, Kaptan Y, Turan I. The effects of preoperative usage of oral carbohydrate solution on patient anxiety and comfort. *Turk Anest Rean Der*. 2009;37(6):374-82.
23. Eberhart LH, Morin AM. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: Con- 'life is really simple, but we insist on making it complicated'. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011;28(3):155-9.
24. Jeltin Y, Eberhart L, Kranke P. Reply to: postoperative nausea and vomiting solutions and questions. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2017;34(9):633-4.

25. Göktuğ AO, Türkyılmaz EU, Güleç H, Takmaz SA, Başar H. Postoperative Nausea and Vomiting in the Menstrual Cycling for Thyroidectomy Operations. *Çağdaş Tıp Dergisi*.2015.5(2):111-5.
26. Keküş H, Salihoğlu Z. Metoklopramid Premedikasyonunun Vekuronyum ve Mivakuryum ile Sağlanan Nöromüsküler Blok Üzerindeki Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*.38(1):16-20.
27. Murphy E. Intra-arterial injection of metoclopramide, midazolam, propofol and pethidine. *Anaesthesia and intensive care*. 2002;30(3):367-9.
28. Mecklem D. Propofol injection pain: comparing the addition of lignocaine or metoclopramide. *Anaesthesia and intensive care*. 1994;22(5):568-70.
29. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: *Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.*; 2005.
30. Brunton L. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 1996:917-36.
31. Skinner H, Girling K, Whitehurst A, Nathanson M. Influence of metoclopramide on plasma cholinesterase and duration of action of mivacurium. *British journal of anaesthesia*. 1999;82(4):542-5.
32. Kambam JR, Parris WC, Franks JJ, Sastry BR, Naukam R, Smith BE. The inhibitory effect of metoclopramide on plasma cholinesterase activity. *Canadian journal of anaesthesia*. 1988;35(5):476-8.
33. Motamed C, Kirov K, Combes X, Dhonneur G, Duvaldestin P. Effect of metoclopramide on mivacurium-induced neuromuscular block. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2002;46(2):214-6.
34. Turner D, Kao Y, Bivona C. Neuromuscular block by suxamethonium following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. *British journal of anaesthesia*. 1989;63(3):348-50.
35. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet*. 2000;356(9242):1667-71.
36. Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011:1112190300-.

37. Lhermitte M, Allorge D, Broly F. Xenobiotic-metabolizing polymorphic enzymes. An opportunity for individualized drug treatment. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2006;190(1):55-69; discussion -73.
38. Clark AG. Invasion and maintenance of a gene duplication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(8):2950-4.
39. Zhou S-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(12):761-804.
40. Johansson I, Oscarson M, Yue Q-Y, Bertilsson L, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Molecular pharmacology*. 1994;46(3):452-9.
41. Zackrisson A-L, Holmgren P, Gladh A-B, Ahlner J, Lindblom B. Fatal intoxication cases: cytochrome P 450 2D6 and 2C19 genotype distributions. *European journal of clinical pharmacology*. 2004;60(8):547-52.
42. Ingelman-Sundberg M. Implications of polymorphic cytochrome P450-dependent drug metabolism for drug development. *Drug metabolism and disposition*. 2001;29(4):570-3.
43. Abell T, Bernstein VK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler W, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review: The American Motility Society Task Force on Gastroparesis (members in alphabetical order). *Neurogastroenterology & Motility*. 2006;18(4):263-83.
44. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.
45. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):1-42.
46. Desta Z, Wu G, Morocho A, Flockhart D. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug metabolism and disposition*. 2002;30(3):336-43.

47. Livezey MR, Briggs ED, Bolles AK, Nagy LD, Fujiwara R, Furge LL. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6. *Xenobiotica*. 2014;44(4):309-19.
48. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2004;369(1):23-37.
49. Tod M, Goutelle S, Gagnieu M, Group GIW. Genotype-Based Quantitative Prediction of Drug Exposure for Drugs Metabolized by CYP2D6. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(4):582-7.
50. Camilleri M, Shin A. Lessons from pharmacogenetics and metoclopramide: Towards the right dose of the right drug for the right patient. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(6):437.
51. Lemos M, Cabrita F, Silva H, Vivan M, Placido F, Regateiro F. Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and NAT2 and susceptibility to haematological neoplasias. *Carcinogenesis*. 1999;20(7):1225-9.
52. Li H, 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 Oncologica*. 2006;45(5):597-601.
53. Sobti R, Al-Badran A, Sharma S, Sharma S, Krishan A, Mohan H. Genetic polymorphisms of CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genes and bladder cancer risk in North India. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2005;156(1):68-73.
54. Laforest L, Wikman H, Benhamou S, Saarikoski S, Bouchardy C, Hirvonen A, et al. CYP2D6 gene polymorphism in Caucasian smokers: lung cancer susceptibility and phenotype–genotype relationships. *European Journal of Cancer*. 2000;36(14):1825-32.
55. Arıcı AA, Demir Ö, Özdemir D, et al. Acil servise başvuran karbonmonoksit maruz kalımları: On dört yıllık analiz. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;24(1):25-32.
56. Aygencel G, Yılmaz U, Karamercan M, Karamercan A, İlhan MN. Acil Serviste Karın Ağrısını Değerlendirmenin Maliyeti. *Gazi Medical Journal*. 2009;20(1).
57. Menteş SE, Okur N, Günel ME, Okur N, Taş MA. Siklik kusma sendromu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35(3).

58. Halk Sağlığı M¼d¼rl¼đ¼, G. Acil Obstetrik Bakım Y¼netim Rehberi. 2009.
59. T¼rker ŐK, Beceren NG, Yolcu S, Armağan HH, Tomruk ¼. Acil servisimize bir yıl s¼reyle başvuran travma dıŐı erişkin karın ağrılı hastaların incelemesi. *Genel Tip Dergisi*. 2015;25(1).
60. Tintinalli JE, Krome RL, Ruiz E. Emergency medicine: a comprehensive study guide. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 1992;14(3):74.
61. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo JG, Spire C, Lafitte J, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7(3):193-202.
62. Daly A, Brockm¼ller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans W, Gonzalez F, et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):193-201.
63. Sachse C, Brockm¼ller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *American journal of human genetics*. 1997;60(2):284.
64. Roberts RL, Kennedy MA. Rapid detection of common cytochrome P450 2D6 alleles in Caucasians. *Clinica Chimica Acta*. 2006;366(1-2):348-51.
65. Heim M, Meyer U. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *The Lancet*. 1990;336(8714):529-32.
66. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-43.
67. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, Azuma J. CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6* 10. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2000;10(6):567-70.
68. Tateishi T, Chida M, Ariyoshi N, Mizorogi Y, Kamataki T, Kobayashi S. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1999;65(5):570-5.
69. Nowak MP, Tyndale RF, Sellers EM. CYP2D6 phenotype and genotype in a Canadian Native Indian population. *Pharmacogenetics and Genomics*. 1997;7(2):145-8.

70. Evans WE, Relling MV, Rahman A, McLeod HL, Scott EP, Lin J-S. Genetic basis for a lower prevalence of deficient CYP2D6 oxidative drug metabolism phenotypes in black Americans. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(5):2150-4.
71. Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2002;72(1):76-89.
72. Wan Y-JY, Poland RE, Han G, Konishi T, Zheng Y-P, Berman N, et al. Analysis of the CYP2D6 gene polymorphism and enzyme activity in African-Americans in southern California. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001;11(6):489-99.
73. Masimirembwa C, Persson I, Bertilsson L, Hasler J, Ingelman-Sundberg M. A novel mutant variant of the CYP2D6 gene (CYP2D6 17) common in a black African population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(6):713-9.
74. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1999;66(2):185-92.
75. Llerena A, Cobaleda J, Martinez C, Benitez J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 1996;21(2):129-38.
76. Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(2):169-73.