

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

**RENAL KOLİK AĞRILARI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARIN TEDAVİSİNDE MEPERİDİN ETKİNLİĞİNİN CYP2C19
GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sena BAYKARA SAYILI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent ERDUR

DENİZLİ 2019

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında, Dr. Sena BAYKARA SAYILI tarafından yapılan "Renal kolik ağrıları ile acil servise başvuran hastaların tedavisinde meperidin etkinliğinin CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilişkisi" başlıklı tez çalışması 11/06/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN



ÜYE



ÜYE



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

11/ 06 /2019

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı



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 Seyit'e

&

Tüm hayatım boyunca beni hep destekleyen, başarılarımda en büyük emeğin sahibi sevgili aileme

&

Fakülte yıllarımdan beri yanımda olan, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili eşim Uğurcan SAYILI'ya ve beni kızları kabul eden çok sevgili ailem SAYILI ailesine

&

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

Dr. Sena BAYKARA SAYILI

Denizli, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Üst üriner sistem anatomisi.....	3
2.2.Böbrek ve üreter fizyolojisi.....	6
2.3.Renal kolik.....	7
2.3.1. Renal kolik patofizyolojisi.....	7
2.3.2. Renal kolik tanısı.....	10
2.3.3. Renal kolik tedavisi.....	13
2.4.Meperidin hidroklorür.....	15
2.4.1. Meperidinin farmakokinetik özellikleri.....	16
2.4.2. Meperidinin doz önerileri.....	17
2.4.3. Meperidinin yan etkileri.....	17
2.4.4. Meperidin kullanımı sırasında ilaç etkileşimleri.....	19
2.5.Farmakokinetik ve Biyotransformasyon.....	20
2.5.1. Genetik faktörlere bağlı etki değişikliği.....	20
2.5.2. Biyotransformasyon.....	21
2.5.2.1.Biyotransformasyonda bilinmesi gereken temel kavramlar.....	21
2.6.Polimorfizm.....	22
2.6.1. Kısa DNA baz tekrarları.....	22
2.6.2. Uzun DNA baz tekrarları.....	22
2.6.3. DNA'nın tek bazındaki değişiklikler.....	23
2.6.4. DNA'yı kesen enzimlerin oluşturduğu uzunluk polimorfizmleri.....	23
2.6.5. Tıbbi genetikte polimorfizmlerin kullanımı.....	24
2.7.CYP450 (Sitokrom P450 Monooksijenaz) Enzim Sistemleri.....	24

2.7.1. CYP450'nin yapısı.....	25
2.7.2. CYP enzimlerinin özellikleri.....	26
2.7.3. CYP2C19 gen ailesi.....	28
3. MATERYAL VE METOT.....	31
3.1.Araştırmanın Tipi.....	31
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	31
3.3.Etik Kurul İzni.....	31
3.4.Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü.....	31
3.5.Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi.....	32
3.6.Hariç Tutulma Kriterleri.....	33
3.7.Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	33
3.8.Araştırmanın Veri Kaynakları.....	34
3.9.Araştırmanın İnsan Gücü.....	35
3.10.Araştırmanın Bütçesi.....	35
3.11.İstatistiksel Yöntem.....	35
3.12.Araştırmanın Zaman Çizelgesi.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAHD	: Amerikan Acil Hekimleri Birliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CL	: Klor
CO2	: Karbondioksit
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP450	: Sitokrom P450 Monooksijenaz enzim sistemi
DNA	: Deoksiribonükleid asit
DÜSG	: Direkt Üriner Sistem Grafisi
EKG	: Elektrokardiyografi
ESWL	: Extracorporeal Shock Wave Litotripsi
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HGB	: Hemoglobin
HUN	: Hidroüreteronefroz
IM	: İntramuskuler
IV	: İntravenöz
IVP	: İntravenöz Piyelografi
K	: Potasyum
KVAH	: Kostovertebral Açık Hassasiyeti
MAO-İ	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Messenger RNA
MRÜ	: Manyetik Rezonans Ürografisi
NA	: Sodyum
NM	: Normal metabolizer
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
OM	: Orta metabolizer
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGE2	: Prostaglandin E2 (Dinoproston)
PGI2	: Prostaglandin I2 (Proktasiklin)
PLT	: Platelet – Trombosit
PO	: Per-oral
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
RNA	: Ribonükleik Asit
SC	: Subkutan
SNP	: Single Nucleotid Polymorphism
sPO2	: Oksijen Saturasyonu
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STRP	: Short Tandem Repeat Polymorphism
TA	: Tansiyon (Sistolik/Diyastolik mmHg)

USG : Ultrasonografi
VAS : Vizüel Analog Skala
VKI / BMI : Vücut kitle indeksi
VNTR : Variable Number Tandem Repeat
WBC : White Blood Cell –Lökosit



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1 : Sağ böbreğin kesitsel anatomisi
- Şekil 2.2 : Sağ üreterin doğal seyri
- Şekil 2.3 : Böbrek arter ve venleri
- Şekil 2.4 : Böbrek ve üretere bağlı yansıyan ağrı
- Şekil 2.5 : Üriner obstrüksiyonun GFR üzerindeki etkisi
- Şekil 2.6 : Günümüzde yan ağrısı belirtisinde sıklıkla uygulanan algoritma
- Şekil 2.7 : Defektif gen transkripsiyonu
- Şekil 2.8 : CYP enzimlerinin genel reaksiyonu
- Şekil 2.9 : CYP450 molekülü
- Şekil 2.10 : CYP enzimlerinin adlandırılması
- Şekil 3.1 : Hasta akış şeması
- Şekil 3.2 : Vizüel (görsel) analog skala (VAS) cetveli
- Şekil 3.3 : Araştırma Plan ve Zaman Akışı
- Şekil 4.1 : Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı
- Şekil 4.2 : Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamaları
- Şekil 4.3 : Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2C19 Genotip Dağılımı
- Şekil 4.4 : Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2C19 Gen Aktivitesine Göre Dağılımı
- Şekil 4.5 : VAS Değerlerinin Zamana Göre Değişimi Grafiği
- Şekil 4.6 : Cinsiyete Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi
- Şekil 4.7 : Taş boyutu ile VAS 0.dk- 30.dk ve Başlangıca göre 30.dk değişim yüzdesi grafiği
- Şekil 4.8 : CYP2C19 Genotiplerine Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi
- Şekil 4.9 : CYP2C19 Fenotiplerine Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1	: Taş yerleşim yerleri ve belirtileri
Tablo 2.2	: Farklı populasyonlarda CYP2C19 yavaş metabolizör sıklığı
Tablo 2.3	: CYP2C19'daki nükleotid değişiklikleri ve enzim aktivitesi
Tablo 4.1	: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında Cinsiyet Dağılımı
Tablo 4.2	: Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması
Tablo 4.3	: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında CYP2C19 Genotip Dağılımı
Tablo 4.4	: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında CYP2C19 Fenotip Dağılımı
Tablo 4.5	: CYP2C19 Genotiplerinin ve Allellerinin Sıklıkları Yüzde ve Güven Aralığı
Tablo 4.6	: Vaka ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırması
Tablo 4.7	: Vaka Grubunun Stone Skorları
Tablo 4.8	: Vaka Grubunun Klinik Özellikleri
Tablo 4.9	: Vaka Grubundaki Tespit Edilen Taş Boyutları
Tablo 4.10	: Vaka Grubunda Taşın Tespit Edildiği Yer
Tablo 4.11	: Vaka Grubunun Başvuru Sırasındaki Vital Bulguları
Tablo 4.12	: Vaka Grubunun Başlangıç, 15.dakika, 30.dakika, 60.dakika VAS değerleri
Tablo 4.13	: Vaka Grubunun VAS Değerlerindeki Değişimin Karşılaştırması
Tablo 4.14	: Vaka Grubunda İlaç Sonrası Hipotansiyon Yan Etki Görülme Sıklığı
Tablo 4.15	: Vaka Grubunda Görülen Yan Etki Hipotansiyon Değerleri
Tablo 4.16	: Cinsiyete göre VAS Değerleri
Tablo 4.17	: Vaka Grubunda Taş Boyutu ile VAS Değerleri ve Değişim Yüzdeleri Arasındaki Korelasyon Değerleri
Tablo 4.18	: Taşın Tespit Edildiği Yere Göre VAS Değerlerinin Karşılaştırması
Tablo 4.19	: CYP2C19 Genotiplerine göre VAS Değerleri
Tablo 4.20	: CYP2C19 Fenotiplerine göre VAS Değerleri
Tablo 4.21	: Vaka Grubunda VAS Değerleri ve Değişim Yüzdeleri ile Yaş, Kreatinin, Üre ve CRP Arasındaki Korelasyon Değerleri

ÖZET

Renal kolik ağrıları ile acil servise başvuran hastaların tedavisinde meperidin etkinliğinin CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Dr. Sena BAYKARA SAYILI

Renal kolik sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı gelişen, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, acil servislerde sık karşılaşılan bir ürolojik acil durumdur. Ağrının tedavisinde parasetamol ve NSAİİ ilaçlar tek başlarına çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Ağrının şiddeti göz önüne alındığında opiad analjezikler tedavide önemli bir yere sahiptir. Bizim çalışmamızın amacı meperidin etkinliğinin CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir. Yapılan literatür araştırmalarına göre çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis Anabilim Dalı'nda acil servisimize renal kolik şikayetiyle başvuran 203 hasta ve kontrol grubu olarak renal kolik dışındaki karın ağrıları ile başvuran 102 hasta ile yapıldı. Her hastaya intravenöz yoldan 100 mg meperidin uygulandı. Hastaların 0-15-30-60.dk VAS ağrı skorları kaydedildi. Sosyodemografik özellikler, laboratuvar değerleri, fizyolojik özellikler (SPO2, kan basıncı, vb.). kayıt altına alındı.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılım görülmektedir. Vaka grubunda CYP2C19 1/1 genotipi %69, 1/2 genotipi %28, 1/3 genotipi %3 oranında görülürken, 2/2 genotipi hiç birinde görülmemektedir. Kontrol grubunda ise CYP2C19 1/1 genotipi %88,2, 1/2 genotipi %6,9, 1/3 genotipi %3,9, 2/2 genotipi ise %1 oranında görülmektedir. Çalışmamızda vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2C19 1/2 genotipi daha fazla görülmekteydi. İlaç etkinliği ile taşın lokalizasyonu, cinsiyet ve yaş grupları arasında fark bulunmamaktadır. Taşın boyutu ile 30.dk VAS skoru arasında düşük dereceli ilişki gözlenmektedir bununla beraber diğer zaman aralıklarında fark görülmemektedir. İlaç etkinliğine bakıldığında tüm zaman aralıklarında VAS değerlerinin anlamlı düzeylerde düştüğü görülmektedir. İlacın VAS skorundaki düşüşünün tüm gruplarda 0-15. dakikalarda benzer özellik

gösterdiği, 30. dakikadan itibaren daha belirgin hale geldiği görüldü. Bununla birlikte pos-hoc ikili karşılaştırmalarda farkın CYP2C19 *1/*1 genotipinden kaynaklandığı görüldü. İlaça bağlı hipotansiyon yan etkisi ise %5 oranında görüldü.

Sonuç olarak meperidin etkinliğinin CYP2C19 polimorfizmi ile ilişkisini göstermeyi hedeflediğimiz bu çalışmada farklı genotiplerde ilaca yanıtın değiştiğini saptadık. Bu bağlamda meperidinin genetik polimorfizm ile ilişkisi bu çalışmada gösterilmektedir. Çalışmamızda VAS skorundaki düşüşün hastaların yaşı, cinsiyeti, taşın lokalizasyonu gibi faktörlerden etkilenmediği gösterilmiştir. Renal kolik hasta grubunda CYP2C19 *1/*2 genotipinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla saptanması ise dikkat çeken başka bir bulgudur.

Anahtar Kelimeler: Renal Kolik, Meperidin, Sitokrom P450- CYP2C19, Polimorfizm, Acil Servis

ABSTRACT

Assosiation between CYP2C19 polymorphism and meperidin efficacy at the renal colic pain in the emergency services

Dr. Sena BAYKARA SAYILI

Renal colic is an urologic emergency situation which is presented with characteristic severe pain and mostly seen in emergency services. Referred medications are NSAID, paracetamol and opiades but considering the severity of pain, opioid analgesics should be adviced. The aim of study is present the relationship of meperidine efficiency with CYP2C19 gene polymorphism.

This study was conducted in Pamukkale University Faculty of Medicine Emergency Department. Our study subject were 203 patients with renal colic and 102 control group. The subjects had given 100 mg meperidine and observed in 60 minutes after, also vital signs, laboratory values etc. was recorded.

In our study age and gender of the population was identical. In the case group, CYP2C19 1/1 genotype was 69%, 1/2 genotype was 28%, 1/3 genotype was 3% and 2/2 was not observed. In the control group 1/1 genotype was 88.2%, 1/2 genotype was %6.9 1/3 genotype was 3.9% and 2/2 genotype was 1%. There was a significant difference in the case group for CYP2C19 1/2 genotype.

This study showed that, efficacy of drug did not affected by age, gender or the localization of stone. The VAS score have decreased significantly in all time intervals. Also the decrease of VAS score between 0. and 15. minutes after drug had given was like the same in each genotype group, but after 30 minutes it was remarkable for CYP2C19 1/1 genotype.

As a result, we have a conclusion that the efficacy of meperidin was effected by CYP2C19 polimorphisms. Another subject is the association between CYP2C19 1/2 genotype and renal calculi should be considered and there should be more study to support this result.

In the literature there are not enough studies to support these results. It is recommended to be clarified with randomized controlled clinical studies to be regulated by healthy controls.

Keywords: Cytochrome P-450 CYP2C19, Meperidine, Renal colic, Polymorphism, Emergency Medicine



1. GİRİŞ

Renal kolik sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı gelişen, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, acil servislerde sık karşılaşılan bir ürolojik acil durumdur. Türkiye'de taş hastalığı prevalansı %14 olduğu varsayılmaktadır(1). Yapılan bir araştırmada hayatlarında 70 yaşına kadar en az bir kez renal kolik geçirme sıklığı erkeklerde %12, kadınlarda %5 olarak belirtilmiştir(2). Bir kişinin tüm yaşantısı boyunca renal kolik geçirme olasılığı %1-10 arasındadır(3). Türkiye'de 1400 ilde yapılan 1500 kişide yapılan ankette, Türkiye'de üriner taş hastalığı için genel olarak % 14,8 ve 1989 yılında % 2,2 oranında rastlanmakta olup erkek: kadın oranı 1.5: 1 olarak bulunmuştur (1).

Acil servise başvuran hastaların bir bölümü ürolitiazis nedeniyle akut ya da kronik ağrısı olan hastalardır. Ağrının tedavisinde parasetamol, opiat ve NSAİİ ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır ancak parasetamol ve NSAİİ ilaçlar tek başlarına çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Ağrının şiddeti göz önüne alındığında opioid analjezikler tedavide önemli bir yere sahiptir(4). Ancak bağımlılık oluşturma endişesi nedeniyle tedavi seçeneklerinde geride kalan ilaçlardır(5). Yine morfin ve NSAİİ ilaçlarla kıyaslandığında bulantı ve kusmaya neden olduğu düşünülerek meperidin kullanımında bazı kaynaklara göre kısıtlamaya gidilmektedir(6).

Petidin (meperidin), hızlı ve etkin bir sentetik opioid ilaçtır. ABD ve Kanada'da genellikle meperidin ya da ticarî adı olan Demerol olarak bilinir. Karaciğerde merkezi sinir sisteminin güçlü bir uyarıcısı olan normeperidin'e N-demetilasyon ile metabolize olan bir opioid analjezik maddedir. Analjezik etkisi morfine göre 10-15 kat daha azdır. Morfinden farklı olarak analjezik etkiyle beraber spazmolitik etkisi de vardır. 75–100 mg meperidin 10 mg morfine eşdeğerdir. Meperidin sentetik bir opiat olup; sitokrom p450 enzim sistemine ait polimorfik bir enzim olan CYP2C19 enzimi ile metabolize edilmektedir(7).

İlaç metabolize eden enzim genlerindeki genetik değişiklikler, ilaç farmakokinetiğini ve tepkisini değiştirir(8). Farklı genotipe sahip olan hastalarda ilaçlara değişkenlik gösteren yanıtlar alınması, genetik özellikler anlaşıldıkça verilen doz ve ek ilaç kullanımı hakkında bilinçlenmeyi sağlamaktadır(9).

Tüm dünyada CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilaç metabolizmalarının ilişkisi bugüne dek özellikle klopidoğrel, proton pompa inhibitörleri ve anti-epileptik ilaç grupları üzerinde incelenmekte ve bu çalışmalar halen devam etmektedir(10-12). Bununla birlikte yaptığımız literatür araştırmalarında renal kolik hastalarında meperidin tedavisi ile genetik ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı meperidin etkinliğinin CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir. Yaptığımız literatür taramalarına göre acil tıp alanında meperidin etkinliğinin genetik polimorfizm ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Böbrekler üre ve vücudun metabolik faaliyet ürünlerinin atılmasını, su ve elektrolit dengesini sağlarlar. Periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yerleşen böbrekler, vertebral kolonun iki yanında onikinci torakal ve üçüncü lomber vertebraların arasında, psoas kasının dış kenarına paralel (oblik) duran, solid boşaltım organlarıdır. Ortalama olarak erişkin erkeklerde 150 gr., kadınlarda ise 135 gr. ağırlığındadır. Normal bir böbrek ortalama olarak 10-12 cm. vertikal uzunluğa, 5-7 cm. transvers ene ve 3 cm. anteroposterior kalınlığa sahiptir. Boyutlar kadınlarda erkeklere oranla daha küçüktür. Boyutların küçük olması cinsiyetten daha çok vücut boyutları ile ilişkilidir(13).

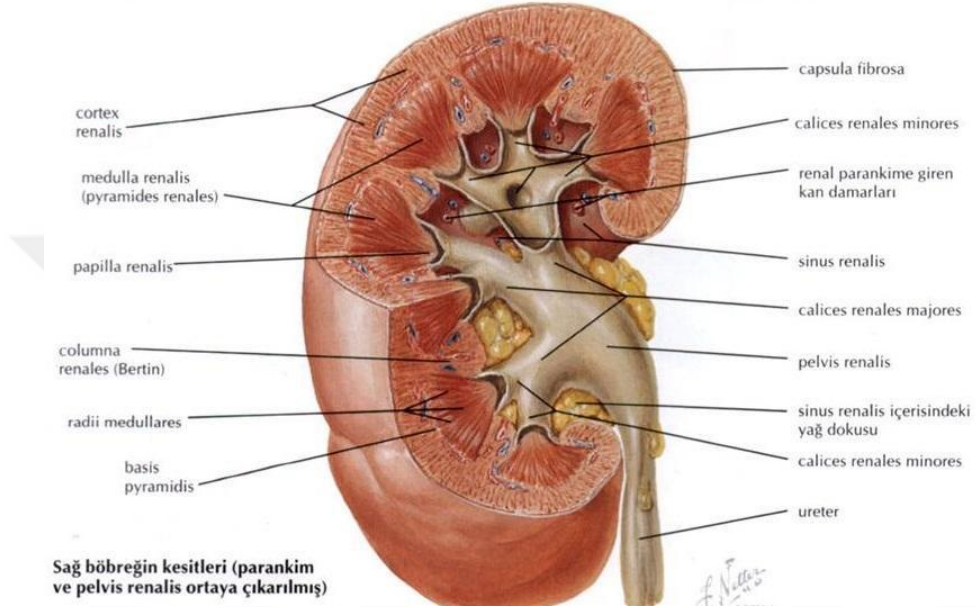
Böbrekler şekil ve hacim olarak benzer olmalarına rağmen sol böbrek sağ böbreğe göre daha uzun ve incedir ve orta hata daha yakındır. Her iki böbreğin üst kutupları, alt kutuplara göre orta çizgiye 1 cm. daha yakındır. Sağ böbrek karaciğer ile olan komşuluğundan dolayı sol böbreğe göre 1-2 cm. daha kısa ve 1-2 cm. daha aşağıdadır. Böbrekler, perirenal yağ dokusu ve bu yağ dokusunu yukarıdan aşağıya bone tarzında saran gerota fasyası ile sarılıdır. Böbrekleri bulundukları yerde, perirenal yağ dokusu, gerota fasyası, pararenal yağ dokusu, böbrek pedikülü ve karın ön duvarının basısı tutmaktadır(14).

Böbreğin medial kısmında hilum denen, böbrek arter, ven, lenfatikler, sinirler ve üreterlerin başlangıç bölgesinin olduğu çukur bir bölge bulunur. Uzunlamasına kesitte böbreğin dış kısmında korteks, iç kısmında medulla bulunduğu görülür (**Şekil 2.1**). Böbreğin medullasında böbrek piramitleri denen koni biçimli çok sayıda doku kitleleri bulunur. Piramitlerin tabanı korteks ile medulla arasındaki sınırdan başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan böbrek pelvisine doğru uzanan papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı major kaliks denen açık ceplerle aşağı doğru uzanır ve her papillada tüplerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarı idrarı mesaneye iletir. Kılabilir elemanlar içerir.

Böbrek pelvisi ise bütünüyle intrarenal veya kısmen intrarenal kısmende ekstrarenal olabilir. Alt iç yanda incelerek üreteri oluşturur. Yetişkin üreteri yaklaşık 30 cm. uzunlukta olup bireyin boyuyla doğrudan ilişkili olarak değişir. Oldukça

düzgün bir S eğrisi çizer. Rölatif darlık alanları; üreteropelvik bileşke, üreterin iliak damarları üstten çaprazladığı bölge ve üreterin mesane içine girdiği yerdir.

Böbrek alt polünde çok kaliksli infundibulaya sahip, infundibulopelvik açısı 90 derecenin altında, infundibulum uzunluğu 3 cm.'den uzun ve infundibulum derinliği 3 mm.'den fazla olan böbreklerde, drenajın zorlaşması taş oluşumunu kolaylaştırır(15).



Şekil 2.1: Sağ böbreğin kesitsel anatomisi

Böbreğin kan akımı normalde kalp debisinin % 21'i veya yaklaşık dakikada 1200 ml'dir(16). Aortun dalı olan böbrek arteri normalde posterior yerleşimli pelvis ile renal ven arasından böbrek pedikülüne girer. Sağ renal arter, aorttan sol renal artere göre daha yukardan çıkmaktadır. Sağ renal arter, inferior vena kavanın arkasından geçer ve böbreklere kadar sola göre daha uzun bir mesafe kat eder. Renal arterin küçük süperior dalları adrenalleri besler. Renal arterin küçük inferior dalları ise renal pelvisi ve üst üreteri besler(17).

Böbrek arteri hilum bölgesinden böbrek veni ve üreterler ile birlikte böbreğe girer ve interlober, arkuat, interlobuler arterlere ve afferent arteriyollere ayrılır. Afferent arteriyoller plasma proteinleri dışında çok miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı glomerüllerdeki glomerüler kapillerleri oluşturur. Her glomerül kapillerlerinin distal ucu, böbrek tübüllerini çevreleyen ve peritübüler

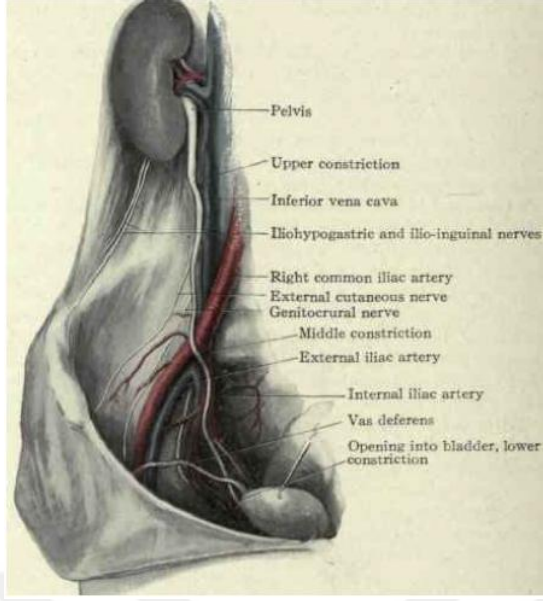
kapiller denen ikinci bir kapiller ağı oluşturan efferent arteriyolu oluşturmak için biraraya gelir.

Ana renal arter ve bundan çıkan diğer dalların hepsi son arterler olup hiçbir şekilde anastomoz yapmazlar ve kollateralleri yoktur. Tıkanmaları durumunda besledikleri böbrek parankim alanlarında iskemi ve infarkta sebep olurlar. Bu segmenter dağılım, böbreğin posterolateral bölümünde avasküler bir çizgi oluşturur (Brödel hattı-Beyaz çizgi)(18).

Peritübüler kapillerler arteriyoler damarlara paralel seyreden venöz sistemin damaralarına boşalırlar ve bunlar da sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve nihayet böbreği renal artere komşu olarak terkeden böbrek venini oluştururlar(19).

Sağ renal ven 2-4 cm. boyunda ve kısadır. İnferior vena kavaya lateral kısmından doğrudan girer. Kol sayısı azdır ve varsa yalnız aberan gonadal veni alır. Sol renal ven ise sağın 3 katı kadardır (6-10 cm). Vena kavaya girmeden önce aortayı anteriordan geçmesi gerekmektedir. Sol renal vene klasik olarak sol adrenal ven, lomber ven, sol gonadal ven drene olur. Sol renal ven, sağa göre vena kavaya biraz daha yüksek seviyeden girer. Arteriyel sistemin aksine venöz sistem arasında anastomozlar görülmektedir(18).

Böbrek kan dolaşımı iki ayrı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır. Glomerüler ve peritübüler kapillerler seri şeklinde düzenlenmişlerdir ve birbirlerinden her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olan efferent arteriyol ile ayrılırlar. Glomerüler kapillerlerdeki yüksek hidrostatik basınç (takriben 60 mmHg) sıvının çabuk filtrasyonuna neden olur, oysa peritübüler kapillerde çok daha düşük olan (13 mmHg civarında) hidrostatik basınç sıvının çabuk geri emilimine olanak sağlar. Böbrekler afferent ve efferent arteriyollerin direncini ayarlayarak hem glomerüler, hem peritübüler kapillerde hidrostatik basıncı düzenler, böylece vücudun homeostatik ihtiyaçlarına cevaben glomerüler filtrasyon hızını ve/veya tübüler geri emilimi değiştirirler(16).



Şekil 2.2. Sağ üreterin doğal seyri (Applied Anatomy: The Construction Of The Human Body)

2.2. BÖBREK VE ÜRETER FİZYOLOJİSİ

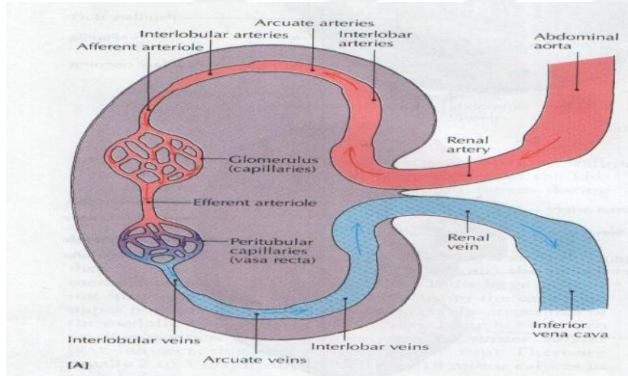
Böbrekler dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan kurtulma fonksiyonu yanında vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektedir. İnsanda her böbrek idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyondan fazla nefrondan oluşur (18,20). Nefronlar sıvının filtre edildiği glomerül ve filtre edilen sıvının Bowman kapsülünden böbrek papillasına kadar akarken idrar niteliğini kazandığı tübülüslerden (proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül, kollektör kanallar) oluşmuştur (20). Böbrekler nefronlarını yenileyemezler. Böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. 40 yaşından sonra her 10 yıl için işlev gören nefron sayısı % 10 azalır ancak kalan nefronlarda adaptif değişikliklerle hayati tehlike oluşturacak bir durum oluşmaz(20).

Böbreğin temel fonksiyonları şu şekildedir:

1. Vücudun sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi (su, klorür, sodyum, potasyum, bikarbonat, fosfor, kalsiyum, magnezyum, hidrojen gibi)
2. Vücut sıvılarının osmolalitesinin elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi
3. Metabolik artık ürünlerin atılımı (üre, kreatinin, ürik asit gibi)
4. Toksinler, ilaçlar ve ilaç metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı

5. Endokrin fonksiyonlar (renin salgılanması, eritropoetin salgılanması, kallikrein-kinin sistemi ve prostoglandinlerin salgılanması gibi)
6. Metabolik etki (glukoneogenez, lipid metabolizması gibi)
7. Asit-baz dengesinin düzenlenmesi (asit itrah ederek)
8. Mineral metabolizmasının hormonal kontrolü (D vitamini aktif şekli 1,25 dihidroksi D3 yapımı)(19)

Üreter idrarın böbrekten mesaneye geçişini sağlamakla görevli bir organdır. Üreterin peristaltik hareketleri bir elektriksel aktivite olarak üriner sistemin pelvis renalis bölümüne yerleşmiş olan pacemaker noktalarından kaynaklanır. Bu elektriksel aktivite daha sonra aşağıya doğru mekanik bir fonksiyon olarak ifade ettiğimiz peristaltizmi doğurur. Bu peristaltik dalga hareketiyle idrar üst üreter segmentinden bir alt üreter segmentine atılarak mesaneye ulaşır. İmpulslar üreterde kas hücrelerinden kas hücrelerine yayılarak aktivasyon yapar. Sinir lifleri ile yayılım görülmez(21).



Şekil 2.3: Böbrek arter ve venleri(Çavuşoğlu H, Yeğen B, Aydın Z, Alican İ. Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1996:315-348.)

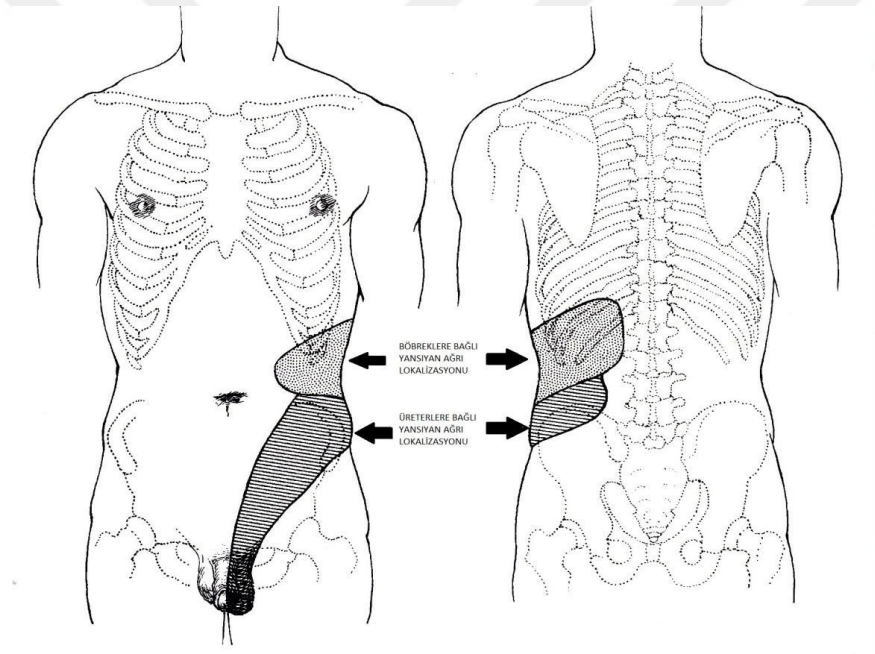
2.3. RENAL KOLİK

2.3.1. RENAL KOLİK PATOFİZYOLOJİSİ

Renal kolik, sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı olarak gelişen, acil servislere tanı ve tedavisi yapılan, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, sık karşılaşılan bir ürolojik acil durumdur(22). Renal kolik, lomber bölgeden başlayarak anteriordan kasık bölgelerine doğru yayılan kolik vasıflı ağrılara denir. Ağrı tipik olarak kosto-vertebral açıda, künt, sürekli ve kıvrandırıcı bir ağrı şeklinde hissedilir(3). Bu ağrı

sıklıkla kot altından göbeğe veya karın alt kadrnlarına doğru yayılabilir (Şekil 4). Hastaların birçoğunda böbrek taşı hastalığı veya renal kolik geçirme öyküsü vardır.

Akut üreteral tıkanıklık sonrası lümen içi basınçtaki artış peripiyelik renal kapsül, renal pelvis ve proksimal üreterde submukoza ve lamina propriyadaki nosiseptif sinir uçlarına (kemoreseptörler ve mekanoreseptörler) yayılır (23). Kolik tipte ağrı bu noktada başlar. Ek olarak üreter duvarındaki düz kas lifleri kasılır ve etkeni ileriye doğru itmeye çalışır (24, 25). Uzamış izotonik kasılmalar sonucu artan laktik asit yavaş tip A ve hızlı tip C sinir liflerini uyarır. Bu uyarı T11-L1 spinal kord seviyesine kadar iletilip, santral sinir sisteminin üst seviyelerindeki ağrı için lokalizasyon, karakter ve şiddet hakkında özelleşmiş alanlara kadar yayılır. Ağrı oluşumunda lokal mukozal irritasyonun küçük bir rol oynadığı belirtilmektedir (25).



Şekil 2.4: Böbrek ve üretere bağlı yansıyan ağrı

Akut üreteral tıkanıklık oluşturularak yapılan deneysel bir çalışmada ilk 1.5 saate renal kan akımı ve üreteral basınçta artış olurken devam eden 4 saatte renal kan akımında düşüş, üreteral basınç artışında süreklilik izlenmiştir. Bu sürenin devamında ise hem renal kan akımı hem de üreteral basınçta düşme meydana geldiği gözlenmiştir(24, 26). İlk aşamada renal kan akımındaki artış PGE2 ve PGI2 salınımındaki artış ile meydana gelen preglomerüler vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak da diürez ve üreter basıncında yükselme meydana gelir(23). Bu aşamada nitrik oksidin (NO) preglomerüler vasküler direnci

azaltıcı rol oynadığı ileri sürülmektedir(23, 25, 27). Sürecin devamında anjiyotensinII, tromboksan A2, antidiüretik hormon ve endotelin gibi mediyatörlerin sorumlu tutulduğu preglomerüler vazokonstriksiyon gelişir ve böbrek içi direnç artarak renal kan akımında azalmaya neden olur (21, 27, 28).

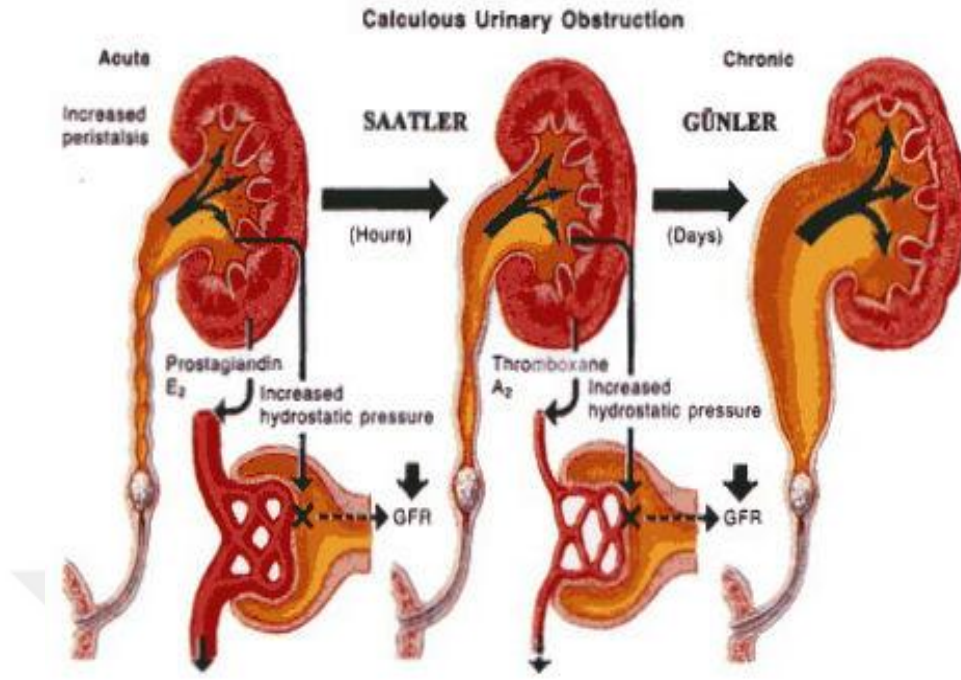
Tıkanıklığın kısa sürdüğü veya tam tıkanıklığın gelişmediği olgularda böbrekte meydana gelen patolojiler genellikle geri döndürülebilir seviyede kalır (25). Literatürde hayvan modellerinde 2-6 haftalık süre, geri dönüşü olmayan patoloji oluşum zamanı olarak belirtilmiştir (23, 29).

Renal kolik ağrısı sıklıkla üriner sistem taşlarından dolayı meydana gelmektedir. Üreterin üst bölümlerinde olan taşlarda ağrılar genellikle kasıklara, distal üreterdekilerde ise testislere ve labialara doğru yayılmaktadır. Nadir de olsa bazen kalça ve dizlere de yayıldığı rapor edilmiştir. Vakaların % 10'unda ise gastrointestinal, jinekolojik veya retroperitoneal patolojilere sekonder gelişen ekstrinsik üreter obstrüksiyonu renal kolik etyolojisinde rol oynamaktadır.

Vakaların sadece % 5'inde renal kolik, pyelonefrit ya da üreteropelvik bileşke darlığı gibi üriner sistemin taş dışı patolojileri sonucu meydana gelmektedir (30).

Şiddetli yan ağrısına, bulantı ve kusma, psikomotor ajitasyon, kosto-vertebral açılı hassasiyeti eşlik edebilir. Üriner sistem taş hastalığına, idrar yolu enfeksiyonu eşlik etmedikçe ateş gözlenmez. Üreter alt uç taşlarında hastalarda pollaküri ve ani sıkışma hissi olabilir ve bu hastalarda ağrı, labialara ve skrotuma kadar yayılabilir (31).

Yan ağrısının ayırıcı tanısında böbrek ve üreter taş hastalığı ilk sırada yer alırken, aynı belirti ve bulguları sergileyen pek çok hastalık vardır. Piyelonefrit, üreteropelvik bileşke darlığı gibi üriner sistem hastalıkları ve üretere dıştan bası yapan intestinal, jinekolojik, retroperitoneal ve vasküler patolojiler de aynı tabloyu sergileyebilir. Taşa bağlı akut obstrüksiyon sonucu oluşan kolik ağrı devamlıdır, pozisyonla değişmez, ağrı şiddeti artıp azalmaz. Diğer nedenlere bağlı ağrılar böbrek kapsülünün gerilmesi sonucunda oluşur. Bu hastalarda tablo, renal kolik kadar gürültülü değildir (3, 32).



Şekil 2.5: Üriner obstrüksiyonun GFR üzerindeki etkisi

2.3.2. RENAL KOLİK TANISI

Renal kolik düşünülen hastalarda iyi bir anamnez alınıp detaylı fizik muayene yapıldıktan sonra görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Tipik renal kolik ağrısı böğürde sebat eden ve kasığa uzanan bir ağrıdır. Üreter üst uç taşlarında ağrı aynı taraf testisine yayılabilir. Orta üreter taşlarında klinik, sağ üreter taşlarında apandisit, sol üreter taşlarında ise divetikülit ile karışabilir.

Taşlar mesaneye yaklaştıkça irritatif işeme semptomları gelişir. Birçok vakada mikroskopik hematüri, bulantı ve kusma tabloya eklenir. Klinik bir skorlama sistemi, 12 saatten kısa süren abdominal ağrı, bel ağrısı veya kosto-vertebral açı hassasiyeti ve hematürinin (>10 eritrosit/mikroskop alanı) akut renal kolikğin en önemli bulguları olduğunu göstermiştir(33).

Direkt üriner sistem grafilerinin (DÜSG), üreter taşlarına bağlı gelişen renal koliklerin tanısında sınırlı sensitivite (% 45-58) ve spesifitesi (% 60-77) vardır. Bu nedenle akut renal koliklerin tanısında tek başına güvenle kullanılan bir yöntem değildir(21).

Ultrasonografi (USG) birçok özelliğinden dolayı renal kolikli hastaların ilk değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılan ideal bir yöntem haline gelmiştir.

İnvaziv olmayan, hızlı ve kolay uygulanıp, tekrarlanabilen, taşınabilen ve nispeten ucuz bir tekniktir. Ayrıca iyonizan radyasyon ve kontrast madde uygulanmaması da gebe ve düşük renal fonksiyonlu hastaların görüntülenmesinde kullanılmasına imkan sağlamıştır (34).

Gri-skala USG, üreteropelvik bileşke, üreterovezikal bileşke, renal pelvis ve kalislerdeki taşların görüntülenmesine olanak sağlar. Distal üreter taşlarında transrektal veya transvaginal USG yapılabilir. Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkeler arasındaki taşların görüntülenmesi oldukça zordur. Sonuç olarak USG akut obstruksiyona yol açan üreter taşlarının % 20-30 kadarını görüntüleyemeyebilir. Ayrıca piyelonefrit, vezikoüreteral reflü, obstruksiyonun giderildikten sonra erken dönemlerde ve mesane distansiyonu durumlarında yanıltıcı bilgiler verebilir(35).

Doppler USG, renal rezistivite indeksi ölçümü yapılarak obstruktif üropatilerin tanısında kullanılabilir. Bu konuda yapılan güncel çalışmalar renal kolikte doppler USG ile renal rezistivite indeksi ölçümünün % 90 sensitivite, % 100 spesifiteye sahip olduğunu, soliter böbrekli veya bilateral renal obstruksiyonlu hastalarda ise değeri olmadığını, non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ilaç alanlarda ise tanısal değerinin azaldığını bildirmektedir (36, 37).

Kontrastsız bilgisayarlı tomografinin (BT) ise indinavir taşı hariç bütün taş tiplerinde taşı direk görüntülemesi ve taşa bağlı oluşan hidronefroz, hidroüreter, nefromegali gibi bulguları göstermesi gibi üstünlükleri vardır. Taş etrafındaki dokuda ödem nedeniyle oluşan kenar bulgusu, distal üreter taşları ile fleobitlerin ayırımına imkan sağlar (38). Çok küçük ve non-opak taşları dahi saptayabilir. Böbrek taş hastalığı için en doğru ve güvenilir yöntemdir (sensitivitesi % 94-100, spesifitesi % 92-99)(39, 40).

Vücut kitle indeksi (VKİ) < 30 olan hastalarda düşük-doz BT'nin < 3 mm üreterik taşları belirlemedeki sensitivitesinin % 86, > 3 mm taşları belirlemedeki sensitivitesinin ise % 100 olduğu gösterilmiştir(41). Prospektif çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde düşük-doz BT'nin ürolitiazisi % 96.6 sensitivite (% 95 CI: 95.0-97.8) ve % 94.9 spesifite (% 95 CI: 92.0-97.0) ile tespit ettiği gösterilmiştir(42).

Klinik uygulamaya 1930'lu yıllarda giren intravenöz pyelografi (İVP), halen birçok üriner sistem hastalığı ve renal koliğin tanısında kullanılan bir yöntem olarak

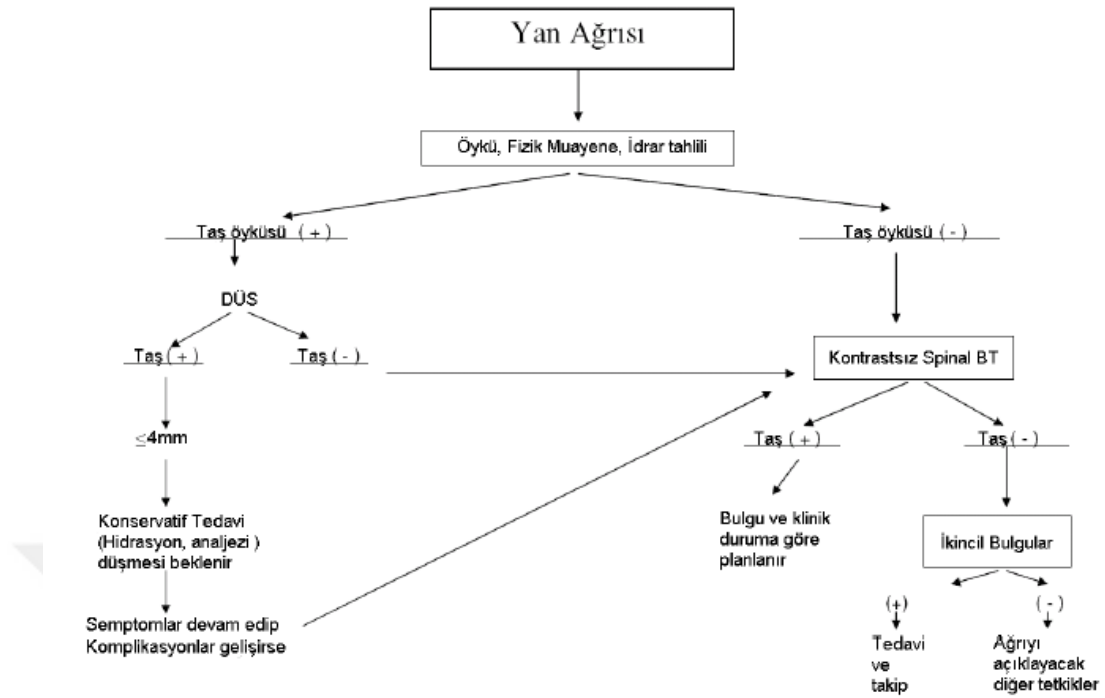
değerini korumaktadır. Son yıllarda diğer non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle, renal kolikli hastaların teşhisinde primer tanı yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Perkütan, endoüreteral veya açık cerrahi işlemler öncesi üriner sistemin ayrıntılı anatomik görüntülenmesini sağlar. Ayrıca üroepitelyal tümör şüphesinde, renal kolik atağı geçiren ve taş saptanamayan diabetik hastalarda papiller nekroz şüphesinde fayda sağlar(43).

Kontrast madde alerjisi, artmış serum kreatinin düzeyleri, 70 yaş üstü, diabet, konjestif kalp yetmezliği, multipl myelom ve nefrotoksik ilaç (NSAİ ilaçlar, aminoglikozidler) alımı durumlarında verilen kontrast madde renal fonksiyonları bozacağı için hastalar hidrate edilmeden ve medikal tedbirler alınmadan kullanılmamalıdır(44).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonizan radyasyon ve kontrast madde kullanılmadığı için gebelerde ve çocuklarda üriner sistem taş hastalığı ve obstrüksiyon teşhisinde İVP ve BT'ye alternatif bir yöntemdir. T2 sekanslı görüntüler özellikle üreter taşları ve obstrüksiyon tanısında kullanılır(45).

Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) ise son yıllarda bildirilen ve pratiğe geçen, özellikle gebelerde obstrüktif üropatilerin tanısında kullanılan bir tekniktir (41,42). MRÜ, yalnızca hidronefrozu göstermeyip, İVP gibi renal fonksiyonlar hakkında da bilgi vermektedir. Bu yüzden gebelerde fizyolojik dilatasyon ile patolojik dilatasyon ayırımını yapabilmektedir. Renal kolikten şüphelenilen gebe hastalarda ve atipik semptomları olan çocuklarda tercih edilebilir(22).

Özetle, tanısal yöntemler merkezden merkeze farklılıklar gösterse de, daha önce geçirilmiş böbrek taşı hastalığı veya renal kolik öyküsü olanlarda incelemeye DÜSG ve USG, böyle bir öyküsü olmayan veya atipik şikâyetleri olanlarda ise kontrastsız BT, cerrahi veya endoskopik işlem öncesi İVP, gebelerde doppler USG, yine gebelerde ve bazı özel durumlarda MRG ve MRÜ ile başlanmalıdır(46).



Şekil 2.6: Günümüzde yan ağrısı belirtisinde sıklıkla uygulanan algoritma (Avrupa Üroloji Derneği Klavuzu 2013)

Tablo 2.1: Taş yerleşim yerleri ve belirtileri

Yerleşim yeri	Belirti
Böbrek	Yan ağrısı, hematüri
1/3 üst üreter	Renal kolik, yan ağrısı, üst abdominal ağrı
1/3 orta üreter	Renal kolik, yan ağrısı, ön abdominal ağrı, üst abdominal ağrı
1/3 alt üreter	Renal kolik, yan ağrısı, abdominal ağrı, dizüri, pollaküri

2.3.3. RENAL KOLİK TEDAVİSİ

Amerikan Acil Hekimleri Birliği'nin (AAHB - American College of Emergency Physicians) 2004 yılında yayınladığı "Acil Serviste Ağrı Tedavisi" protokolüne göre; acil serviste ağrı tedavisinde şu prensipler uygulanmalıdır (47):

- Acil servis hastaları hızlı ağrı kesici ilaç uygulamasına ihtiyaç duyarlar. Tanısal testler ve konsültasyonlar nedeni ile hastanın ağrısını kesme işlemi geciktirilmemelidir.
- Her bir sağlık kurumu, acil servisinde daha iyi ağrı tedavisi verilebilmesi için narkotik ve narkotik olmayan ilaçlarla yeterli tedavi stratejileri geliştirmelidir.

- Acil servis politikası; ağrı kesicilerin güvenli kullanımını ve hastaların acil servisten taburcu edilirken ağrı kesicilerin reçetelendirilmesini desteklemelidir.
- Acil servisten taburculuk sonrası hastanın ağrısını en aza indirmek için reçeteye ek olarak hekim, hastaya ne yapması gerektiği konusunu detaylı olarak anlatmalıdır.
- Acil servisteki ağrı tedavisinin geliştirilmesi amacıyla yeni çalışmalar yapılmalıdır.

Tedavi temel olarak ağrının etkili şekilde giderilip kontrol altına alınmasını ve obstruksiyonun renal fonksiyon kaybına yol açmadan giderilmesini amaçlamaktadır (3). Özellikle soliter böbrekli hastalarda veya bilateral üriner obstrüksiyona ve anüriye yol açan taşlar acil dekompresyon gerektirmektedir (46).

Taşların 2/3' ü en geç 4 saat içinde kendiliğinden pasaj gösterdiklerinden tedavinin ilk basamağı olarak basit (komplike olmayan) renal kolikte sıvı alımı ve ağrı giderici tedavi ile konservatif yaklaşım önerilir (23). Çoğu hastada tam tıkanıklık olmadığından ağrı tedavisi bu durumda en önemli konu haline gelmektedir (48). Tam üreteral darlıklarda ağrının giderilmesi için yapılacak olan tıkanıklığa neden olan alanın stent ile ya da nefrostomi ile rahatlatılmasıdır (25, 48).

Teorik olarak etkilenen böbrekten sıvı akımını artırmak taş düşüşünü hızlandırabilir ve semptomların daha hızlı düzelmesini sağlayabilir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda hidrasyon ile akut ağrının giderilemediği, aksine böbrek kapsülündeki gerimin artmasına bağlı olarak ağrının şiddetinin arttığı gösterilmiştir (49).

Rekürren koliklerin önlenmesinde alfa blokörlerin kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan alfa blokör tamsulosindir. Alfa blokörlerin yanı sıra kalsiyum kanal blokörlerinden nifedipinin de rekürren koliklerin etkilenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir(50). Tamsulosin ve nifedipinin özellikle distal üreter taşı olan hastalarda kullanımının etkili ve güvenli olduğu tespit edilmiştir(51).

Taş boyutuna bağlı olarak spontan taş düşüşünü değerlendiren kısıtlı veri mevcuttur. Bununla birlikte 4 mm'ye kadar olan taşların %95'inin 40 gün içerisinde düştüğü tahmin edilmektedir(52).

Spontan düşmesi beklenen taşı olan hastaların tedavisinde, inflamasyonu azalmak ve rekürren ağrı riskini azaltmak için NSAİ ilaçlar tablet veya supozituar

şekilde (örn. diklofenak sodyum 100-150 mg/gün, 3-10 gün boyunca) kullanılabilir (50, 53).

Medikal tedavi dışında serebrospinal sıvıda endojen opioid düzeyini arttıran akupunktur, paravertebral lokal analjezi uygulaması, şok dalgaları ile taşın vücut dışında kırılması (ESWL), tam tıkanıklık ya da medikal tedaviye yanıtızsızlık söz konusu ise endoskopik veya cerrahi girişimler tedavi seçenekleridir (48, 54). Bu yöntemler üroloji kliniklerinde gerçekleştirilen tedaviler olup acil servis şartlarında uygulanmazlar.

Renal kolik tedavisinde ilk seçenek ajanlar morfin ve pethidin olmasına karşın, parenteral NSAİ ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. NSAİ ilaçlar, bağımlılık yapıcı etkileri, konstipasyon, solunum depresyonu, mental değişiklikler gibi yan etkilerinin olmaması nedeniyle de daha fazla tercih edilen ajanlar olmuşlardır (55). Geçirilmiş böbrek hastalığı olan, renal fonksiyonları bozuk hastalarda NSAİ ilaç kullanımı böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca NSAİ ajanların ciddi gastrointestinal yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler Siklooksijenaz-2 inhibitörleri ile en aza indirilse de bu ilaçlar renal vazoaaktif ajanları da inhibe ettikleri için böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımları kontrendikedir (56).

2.4.MEPERİDİN HİDROKLORÜR

Meperidin hidroklorür ilk olarak 1939 yılında antikolinergik bir ilaç olarak düz kasları gevşetici etkisinden dolayı üretilmiştir. İlacın ağrı kesici etkisi sonradan keşfedilmiştir (57).

Meperidin, fenil piperidin grubu opioid ilaçlardan biridir. Bu grup içerisinde fentanil ve onun türevleri olan alfaprodin, profadol, anileridin, difenoksilat (Lomotil®) ve loperamid (Imodium®) yer almaktadır. Bu ilaçların ağrı kesici, tolerans ve bağımlılık yapma gibi klinik özellikleri, morfin gibi diğer opioidlere benzer. Fakat meperidinin ağrı kesici gücü, diğer ilaçlarla etkileşimleri ve farmakokinetik özellikleri diğerlerine göre bazı farklılıklar gösterir (58). Diğer opioidler gibi meperidinin de ağrı kesici etkisini SSS' de bulunan opioid reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir. SSS' de birçok opioid reseptörü vardır, bunlar mü (μ), kappa (κ), ve sigma (σ)'dır. μ reseptörleri çoğunlukla supraspinal bölgelerde bulunur, κ reseptörleri ise temel olarak spinal kordun içerisinde yer alır.

Opioid ilaçların ağrı kesici etkilerini μ ve κ , bağımlılık yapıcı etkilerini ise σ reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu düşünülmektedir (59). Morfin ve diğer opioid ilaçlara göre meperidinin zayıf lokal anestezi etkisi de vardır. Bu nedenle epidural anestezide uygulandığında etkinliği diğer opioid ilaçlardan daha fazladır (58).

Meperidin, ABD’de yaygın olarak Demerol® (sadece meperidin içerir) veya Mepergan® (meperidin ve prometazin birleşimi) adlarıyla kullanılmaktadır. Meperidin orta ve şiddetli ağrıların büyük çoğunluğunda etkili bir ağrı kesicidir. Diş ağrısı, migren tipi baş ağrısı, kas-iskelet sistemine bağlı ağrılar, mekanik bel ağrısı, renal kolik gibi çeşitli ağrılı durumlar nedeniyle acil servise başvuran hastalarda sıkça kullanılmaktadır (60).

2.4.1. MEPERİDİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Meperidin PO, IV, IM, SC ve hasta kontrollü analjezi metoduyla epidural yolla uygulanabilir. Ağızdan verilmesinden sonra meperidin, karaciğerden ilk geçişte ileri derecede yıkılır ve verilen dozun sadece % 50-60’ı sistemik dolaşıma değişmeden geçer. Karaciğer yetmezliğinde (siroz gibi) ilacın ağızdan uygulanması ile biyoyararlanımı % 80-90 oranında artar. Bu hasta grubunda meperidin kullanılacaksa ağızdan uygulanan ilaç dozunun azaltılması gerekir(61).

Meperidin emilimi şu şekilde gerçekleşir. Meperidin, plazma proteinlerine % 65-75 oranında bağlanır. Plazmada en yüksek konsantrasyona IV yolla uygulandığında 1,2 dakikada, PO yolla uygulandığında 2 saatte, IM (intramuskuler) yolla uygulandığında 15 dakikada ulaşılır fakat bu yolla uygulanan ilacın emiliminin değişken olması nedeniyle bu süre 60 dakikaya kadar uzayabilir(62).

Meperidinin volüm dağılımı normal sağlıklı insanlarda 3,8 L/kg’ dır. Bu oran yaşlı hastalarda 4,5 L/kg ve karaciğer sirozunda 5,2 L/kg’ a kadar çıkmaktadır. Yarılanma ömrü, önerilen tedavi edici dozlarda 2,5-4 saat iken bu süre ilacın yüksek dozlarıyla 4,5 saate, karaciğer sirozunda 11,5 saat ve üzerine çıkmaktadır. Meperidinin metaboliti olan normeperidinin yarılanma ömrü ise daha uzun olup 15-30 saat kadardır. Yaşlı hastalarda yarılanma ömründe bir değişiklik izlenmemiştir. Bu hasta gruplarında plazma meperidin düzeyinin ölçülmesi tedavinin yönetimi açısından önemlidir(61).

Meperidin iki ayrı yolla yıkılıma uğrar. Temel olarak karaciğerde karboksilesteraz enzimi ile hidrolize olarak etkisi bulunmayan metabolit olan meperidinik aside dönüşür. Klinik olarak önemli olan yolla ise karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi aracılığıyla aktif metaboliti olan normeperidine dönüşür. Normeperidin ise hem karboksilesteraz enzimiyle normeperidinik aside, hem de mikrozomal hidroksilasyon ile N-hidroksi normeperidine dönüşerek böbrek yolu ile atılır. Normeperidin ağrı kesici etkisi meperidin yaklaşık yarısı kadardır, bununla beraber SSS' de 2-3 kat fazla uyarıcı etkisi vardır.

Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde normeperidin yarılanma ömrü 14-21 saat iken böbrek yetmezliğinde bu süre 35 saate çıkar. Meperidin tekrarlayan ve sık aralıklarla kullanılması, orak hücre hastalarının ağrılı krizinde, pankreatit hastaları ve kanser hastalarında ağrı kesici olarak meperidin kullanılması ve meperidin PCA yöntemi ile uygulandığı hastalarda normeperidin fazla miktarda birikebilir ve nöbet gibi normeperidine bağlı yan etkilerin oluşma riskini artırabilir(63, 64).

2.4.2. MEPERİDİNİN DOZ ÖNERİLERİ

Meperidin önerilen tedavi edici dozları yetişkinlerde 4 saatte bir 50-100 mg, çocuklarda 4-6 saatte bir 1-1,5 mg/kg'dır. Birçok hastada 80-100 mg dozda uygulanan meperidin ile oluşan ağrı kesici etkinlik yeterli iken 50 mg'ın altındaki dozlarda meperidin genellikle etkisizdir (65).

Meperidin IM yolla uygulanmasından sonraki emilimi sıklıkla değişkendir ve ilaç tam olarak dolaşıma geçmez. Bu nedenle IM uygulanımı sonrası ağrı kesici etkinliği tam olarak tahmin edilemez. PO yol ile yüksek dozlarda uygulanan meperidin parenteral uygulamaya göre karaciğerde ilk geçiş etkisine daha yüksek oranda maruz kalır ve kanda normeperidin metabolitine daha fazla dönüşür. Bu bilginin ışığında yapılan çalışmalarla meperidin 100 mg IV dozunun ağız yolu ile uygulanan 300 mg meperidin ile eş ağrı kesici dozda olduğu belirtilmiştir(66).

2.4.3. MEPERİDİNİN YAN ETKİLERİ

Meperidin yan etkileri diğer opioid ilaçlarla aynıdır. Bunların arasında en önemli olanlar, solunum ve dolaşımı baskılayıcı etkileridir. Diğer opioidlerde olduğu

gibi, meperidinin ağrı kesici etkisine tolerans gelişimi, solunumu baskılayıcı etkisinden daha hızlı olur. Bu ilaçlara bağlı solunumun baskılanması, ilaçların beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit verdiği yanıt mekanizmasını bozmasına bağlı olarak gelişir (62).

Ağız yoluyla uygulanan meperidin ile en sık oluşan yan etkileri bulantı, kusma ve kabızlık gibi gastrointestinal bozukluklardır. Parenteral uygulama ile görülebilen yan etkiler ise bulantı, kusma, kabızlık, solunum baskılanması, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, baş dönmesi ve idrar retansiyonudur.

Meperidinin tekrarlayıcı yüksek dozlarda ve kısa aralıklarla verilmesi ellerde titreme, pupillerde genişlemeye ve nöbet oluşumuna neden olabilir. Bu etkinin mekanizması açık değildir fakat meperidinin veya normeperidinin antikolinergik etkileriyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Antikolinergik etkiler normeperidin birikimine bağlı nörotoksisite gelişmesinden de sorumlu olabilir. Meperidin verilmesini takiben ortaya çıkan SSS'de artan uyarılma durumu, genellikle normeperidin konsantrasyonundaki yükselmeye ilişkilidir (61). Ajitasyon, refleks artışı, myoklonus, tremor ve nöbetler normeperidinin SSS'ni uyarmasına bağlı gelişen belirtilerdir. Sık ve yüksek dozda meperidin kullanılması (özellikle 400-600 mg/gün aşan dozlarda), böbrek yetmezliği, orak hücre hastalığı, fenotiazinler (karaciğer enzimlerini uyararak) ve hastanın meperidini PCA yöntemiyle (hasta kontrollü analjezi) kendi isteği ile yüksek dozda kullanmasına bağlı durumlarda kanda normeperidin düzeyi artabilir ve meperidine bağlı yan etki gelişme riski yüksektir (65). Orak hücre hastalığında hastalığın kronik ve tekrarlayıcı özelliği nedeni ile karaciğer enzimleri uyarılarak meperidine karşı tolerans gelişmektedir. Bu durum plazmada meperidin düzeyini azaltıp ağrı kesici etkisini azaltır ve aynı zamanda normeperidin yapımını artırarak nöbet gibi yan etkilerin oluşma olasılığını artırmaktadır.

Meperidin, SSS'de ağrı yollarında 5HT ve NA geri alımını engeller. Bu, meperidine bağlı en ciddi yan etkilerden biri olan serotonin sendromunun oluşmasına neden olabilir. Serotonin sendromunun tanısal kriterleri; mental durum değişiklikleri, konfüzyon, ajitasyon, koordinasyon bozukluğu, myoklonus, hiperrefleksi, terleme, titreme, tremor ve ateştir. Hastalığın ciddi formlarında yüksek ateş, kas rijiditesi, myoklonus, rabdomiyolizis ve konvülsiyon görülür ve sonuçta ölümle sonuçlanabilir.

L-triptofan (5HT sentezini artırarak), selektif seratonin geri alım inhibitörleri (5HT geri alımını engelleyerek), MAO inhibitörleri (5HT salınımını artırarak), lityum, bromokriptin (5HT reseptörlerini direkt olarak uyararak) gibi ilaçlar SSS’de 5HT düzeyini arttırarak seratonin sendromu oluşmasına yol açabilirler (62).

Normeperidine bağlı oluşan zehirlenmenin tedavisi meperidinin kullanımının kesilmesiyle başlar. Normeperidinin SSS üzerindeki uyarıcı etkisi naloksan ile geri döndürülemez. Tam tersine naloksan verilmesiyle meperidinin SSS’deki baskılayıcı etkisi ortadan kalkacağından hastada nöbet gelişmesini tetikleyebilir. Normeperidin toksistesine bağlı nöbetler ve diğer yan etkiler kısa sürelidir. Nöbetler, benzodiazepinlerle veya barbitüratlarla tedavi edilebilir. Meperidin uygulaması kesildikten sonra yan etkiler 1-2 gün içerisinde yavaşça ortadan kalkar.

Doğum sırasında ağrı kesici olarak kullanımında meperidin hızla plasentayı geçerek yenidoğan bebekte sedasyon artışına yol açar ve erken dönemde emzirmeyi engelleyebilir. Ayrıca emzirme döneminde tekrarlayan dozlarda meperidin verilmesi anne sütüne geçerek yan etki oluşmasına neden olabilir (67).

2.4.4. MEPERİDİNİN KULLANIMI SIRASINDA İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Son 14 gün içerisinde MAO inhibitörü alan hastalara meperidin verilmesi baskılayıcı ve uyarıcı etkileri nedeniyle sakıncalıdır. MAO inhibitörlerinin baskılayıcı etkileri ile hipotansiyon, solunumun baskılanması, siyanoz ve koma oluşumuna neden olabilir. Uyarıcı etkileriyle ise, ajitasyon, hipertansiyon, yüksek ateş, taşikardi ve nöbetler görülebilir. Meperidin, bu tip reaksiyonlara en çok yol açan opioid ilaç olup eğer MAO inhibitörü kullanan hastaya opioid verilmesi gerekiyorsa morfin tercih edilmelidir. Antidepresanlar, antiparkinson ilacı olan selegiline (Eldepryl®) ve antimikrobiyal ajan olan furazolidone (Furoxone®) da MAO inhibitörü benzeri etkiler içeren ilaçlardır (67).

Üç grup ilaç meperidinin karaciğerde N-metilasyonunu artırarak metabolizmasını artırır. Bu ilaçlar barbitüratlar, pirimidone ve fenitoin’dir.

Birçok durumda morfin ile meperidin eşit ağrı kesici etkinliği gösterir. Ayrıca, morfinin toksik metabolitleri ve meperidindeki gibi ilaç etkileşimleri yoktur. Opioid ağrı kesicilerin verilmesi gereken durumların çoğunluğunda morfin tercih edilmelidir. Gerçek morfin alerjisi olan hastalarda veya epidural anestezi gereken

durumlarda meperidin genellikle güvenilir ve etkili bir alternatif ilaçtır (67). Literatürde meperidine bağlı nadir olarak allerji ve anafilaksi belirtilmiştir (65, 68).

2.5.FARMAKOKİNETİK VE BİYOTRANSFORMASYON

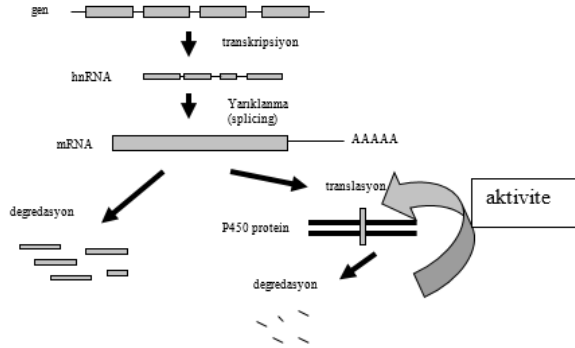
Metabolizma hastalıklarının kişilerin genetik yapısındaki değişikliklere bağlı olduğu bilinmekte olup, genetik yapıdaki bu değişikliklerin proteinlerin ve sentezlendikleri enzimlerin yapısının bozulması ile ilişkilendirilmiştir. İlaçların eliminasyonu da genetik yapıdaki farklılıklar nedeniyle farmakokinetiğinde değişikliklere yol açmaktadır. İlacın etkisi hücredeki reseptör proteinine bağlı olarak değişebilmektedir. Tüm bu değişiklikler dominant ya da resesif olarak kalıtılır. Farmakogenetik, ilaç etkinliğinin, ilacın kinetiğinin genetik yapıya göre gösterdiği farklılıkları inceleyen bilim dalıdır.

Biyotransformasyonda etkinlik gösteren enzimler, bu enzimlerin hücrede yapımı, ilacın metabolizmasındaki fonksiyon gösteren moleküllerin hepsinin genetik kontrolü monogenik ve poligenik olarak ikiye ayrılır. Monogenik kontrolde farklı fenotiplerin popülasyondaki yerleşimini gösteren grafik birden fazla pik yapar, buna polimodal dağılım adı verilir. Monogenik kontrol, bir kromozomda belirli tek lokusta bulunan allelleri gösterir. Eğer tek lokusta iki allel gen varsa ve sadece iki fenotip oluşuyor ise bimodal dağılım olur. Birden fazla lokusta allelik genler varsa bu durumda poligenik kontrol denir. Fenotipik karakteri düzenleyen gen X/Y kromozomunda ise cinsiyete bağlı kalıtım, 22 çift kromozomda ise otozomal kalıtım gösterir. Eğer belli lokustaki gen çiftini oluşturan alleller aynıysa homozigot karakterdedir. Eğer heterozigot olanlarda da aynı fenotip oluşuyorsa dominant allel varlığını gösterir (69).

2.5.1. GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI ETKİ DEĞİŞİKLİĞİ

İlaçların farmakokinetiğinde genetik faktörlere bağlı değişiklikler ilacın metabolizasyonu sırasında oluşur. Bunların bir kısmı polimorfizm, bir kısmı nadir fenotipler olarak değerlendirilir. Genellikle monogenik geçiş gösterirler. İlacın metabolizmasını sağlayan enzimlerin ya da sentezinin bozulduğu fenotipe yavaş metabolizör, normal olduğu fenotipe hızlı metabolizör denir. Yavaş metabolizörlerde ilaç eliminasyon hızı azalır, genellikle ilacın etkisi artar ve toksik belirtiler ortaya çıkabilir. Eğer enzimi sentezleyen gen bulunmuyorsa ya da inaktif halde ise ilaç

metabolize olamaz. Enzim kısmen sentezlenebiliyorsa da ilacın metabolizma hızı azalır(70).



Şekil 2.7: Defektif gen transkripsiyonu

2.5.2 BİYOTRANSFORMASYON

Ksenobiyotik, organizmaya ait olmayan, ona dışarıdan giren tüm maddelere (ilaç, boya maddeleri, sigara dumanı, çevresel atıklar) denir. Ksenobiyotiklerin vücutta yeni bileşiklere dönüştürülmesine ise biyotransformasyon denir. Amacı bileşikleri polar bileşiklere dönüştürerek vücuttan atılımını kolaylaştırmaktır, böylece bu bileşikler vücutta daha az etkili hale dönüşürler buna da biyoinaktivasyon (detoksifikasyon) denir. Başlıca karaciğer, GİS mukoza ve lümeni, böbrek, akciğer olmak üzere tüm hücrelerde biyotransformasyon yapan enzimler bulunur. Burada en önemli fraksiyon ise mikrozomal enzimlerdir (71, 72).

2.5.2.1 BİYOTRANSFORMASYONDA BİLİNMESİ GEREKEN TEMEL KAVRAMLAR

Farmakokinetik: İlacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizasyonu ve atılım sürecinin kantitatif olarak araştırılması ve karakterizasyonudur. Bu, biyokimyasal proseslerin yoğunluğu ile terapötik ve advers etki süreleri arasındaki ilişki ile ilgilidir.

Biyoyararlanım: Sistemik dolaşıma ulaşan ilaç dozudur.

Dağılım: Bir ilacın merkezi kompartmandan periferel kompartmana, dokuya taşınma oranıdır.

Eliminasyon: Bir ilacın metabolizasyon oranıdır, genellikle yarılanma ömrü olarak belirtilir. Akciğer ve böbreklerde de ekstrahepatik metabolizasyon meydana gelmesine rağmen antipsikotikler için genellikle hepatiktir.

Kararlı durum (steady state): Günlük alınan ilaç miktarının elimine edilen günlük ilaç miktarına eşit olması durumudur (73).

2.6. POLİMORFİZM

DNA tüm hücrel aktivitelelerin yönetiminden sorumlu olan moleküldür. DNA'nın dizilimindeki farklılıklar genetik çeşitliliği oluşturur. Genomun içerisinde büyük oranda protein kodlamayan genler ve protein kodlayan genler bulunur. Ekzonlar proteinlerin yapısına katılırken intronlar RNA'nın işlenmesi sırasında kesilerek uzaklaşır. Genomun yüzde altmıştan fazlası tekrarlayan DNA dizileri, tekrarlamayan ara diziler, psödogenler ve mRNA'nın 3' ve 5' uçlarındaki proteine dönüşmeyen dizilerden oluşur. Tüm bunlar genetik çeşitliliği oluşturur ve bu farklılıkların DNA'nın hangi kısmında olduğunu tespit etmekte kullanılır.

Proteini kodlayan DNA'daki değişikliklere mutasyon denir. Eğer bu değişiklikler fenotipte farklılık oluşturmuyor ise normal varyasyon adını alır. Polimorfizmler toplumda yaygın olarak(<%1) bulunur (74).

2.6.1. KISA DNA BAZ TEKRARLARI

(Short tandem repeat polimorfizm; STRP veya microsatellite):

Genomda şifreye dönüşmeyen bölgelerde iki ya da dört bazlık tekrar bölgeleri bulunur. Bu bölgeler, tekrar sayısına göre büyüklük farkı yaratarak DNA'nın kişiden kişiye farklılık göstermesini sağlar. DNA'nın bu bölgeleri PCR ile çoğaltılıp agaroz jelde yürütüldüğünde kısa DNA parçaları daha hızlı hareket ettiğinden jel üzerinde bant görünimleri oluşturur. Bu DNA parçaları karşılaştırılarak bireysel farklılıklar saptanabilir. Bu yolla genetik marker olarak kullanılabilir. Gen haritalama çalışmalarında yeri bilinen primer diziler sayesinde kullanım kolaylığı sağlamaktadır (75).

2.6.2. UZUN DNA BAZ TEKRARLARI

Variable Number Tandem Repeats (VNTR);minisatellitler):

Southern blotting yöntemi ile DNA'nın bazı bölgelerinde blok halinde büyük DNA parçalarının (9-70 baz çifti ve daha uzun bölgeler) tekrarlandığı görülür. Tekrar bölgeleri restriksiyon enzimleri ile kesilerek nitroselüloz ortama aktarılır, VNTRye özgü DNA probu ile birleştirilir. Farklı boylardaki DNA parçaları farklı hale gelir. Bu teknik genetik parmak izi olarak adli tıpta sıklıkla kullanılır(76).

2.6.3. DNA'NIN TEK BAZINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Single nucleotide polymorphisms(SNP):

Tek bir DNA bazında (Örneğin Adenin) başka bir baza (Örneğin Guanin) değişimidir. Eğer genomda şifreye dönüşmeyen alanda olursa genetik çeşitliliğe yol açar. Eğer kodon denilen üçlü baz dizilerinde gelişirse sentezlenen aminoasitte farklılık oluşturabilir. Örneğin GTT Valin aminoasitini kodlar, eğer GTC, GTA olarak değişirse yine Valini kodlar, buna eş anlamlı (sinonim) mutasyon denir. Eğer farklı aminoasit oluşur ancak proteinin fonksiyonunda değişiklik olmaz ise buna sessiz (nonsinonim) mutasyon denir.

Bu tür polimorfizmler toplumda yaygın bulunur, genetik gösterge olarak da kullanılabilir. SNP değişiklikleri gen haritalamalarında hastalığın doğrudan çalışılan gen ile ilişkisi olup olmadığını saptamada yardımcı olur.

SNP ile ilgili çalışmalarda tek bir baz üzerinde değişiklik olduğundan DNA büyüklüğü farkı oluşmaz ve PCR ile tespit edilemez. Bu durumda allele özel amplifikasyon yöntemi ya da floresan işaretleme tekniği kullanılır(77).

2.6.4. DNA'YI KESEN ENZİMLERİN OLUŞTURDUĞU UZUNLUK POLİMORFİZMLERİ

(Restriction Fragment Length Polymorphism; RFLP):

Restriction endonucleases yani DNA'yı kesen enzimler, belirli baz dizilerinden tanır, bu bölgeler 4-6 DNA bazından oluşur. Eğer bu bazlarda değişiklik olursa enzimin DNA'yı kesme kalıbı değişir. Bu da boyutu değişen DNA fragmanının Southern Blot yöntemi ile tanınır hale gelmesini sağlar. Bu enzimin

kesim özellikleri polimorfik genetik bulguların bağlantı ya da ilişkilendirme analizlerinde kullanılmasını sağlar (78).

2.6.5. TIBBİ GENETİKTE POLİMORFİZMLERİN KULLANIMI

Polimorfizmler, genin farklı kalıtımını, genomun farklı bölgelerini tespit edilmesini sağlar ve genetik belirleyici olarak tıbbi genetikte kullanılır. Doğum öncesi hastalıkların tayini, koroner arter hastalığı, kanser gibi hastalıklarda yatkınlığı değerlendirir, organ naklinde doku tiplmesinde, adli tıpta babalık testinde kullanılır (79).

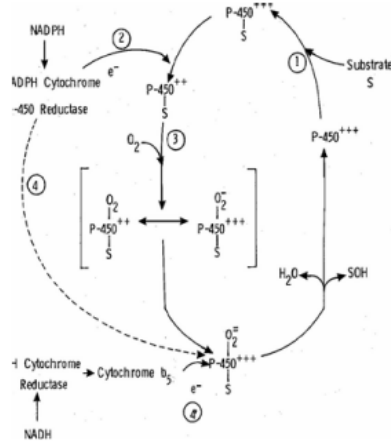
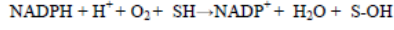
2.7. CYP450 (SİTOKROM P450 MONOOKSİJENAZ) ENZİM SİSTEMLERİ

CYP450 (Sitokrom P450 monooksijenaz) enzim sistemleri, demir bağı içeren protein ailesidir. 400-530 aminoasitten oluşur. Prokaryotlarda ve memeli hücrelerinde (iskelet kası ve eritrosit hariç) bulunur. Steroidler, prostaglandin, lökotrienler, yağ asitleri, ilaçlar, katkı maddeleri, CYP450 enzimlerinin substratıdır. Sitokrom P450 enzimleri, ilaçların biyotransformasyonu ve metabolizması için önemlidir. Bireyler arası farklılık yüksek oranda görülür.

Terapötik maddelerin aktivasyonu/inaktivasyonu, kimyasal maddelerin reaktif moleküllere dönüşmesi, steroid hormon sentezine katılma ve yağ asitlerinin metabolizmasından sorumludur. Baz dizilimindeki özelliklere göre 40 farklı aile içinde gruplandırılır(80).

CYP450 sisteminde farklı spektrumlarda absorpsiyonuna göre tanımlanmış proteinler bulunur. Endoplazmik retikulumdaki mikrozomların suspansiyonundan karbondioksit gazı geçirilir, sodyum dithionate eklenir böylece spesifik absorpsiyon spektrumu oluşturulur. Hem proteinine CO bağlandığında 450 nm’de pik yapar bu nedenle bu enzimlere P450 adı verilir. CYP450 enzimleri benzerlikleri kontrol eden gen ailelerine ve substrat spesifikliğine göre sınıflandırılır(80).

CYP450 ile katalizlenen genel reaksiyon aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.8: CYP enzimlerinin genel reaksiyonu (Özerol 1996)

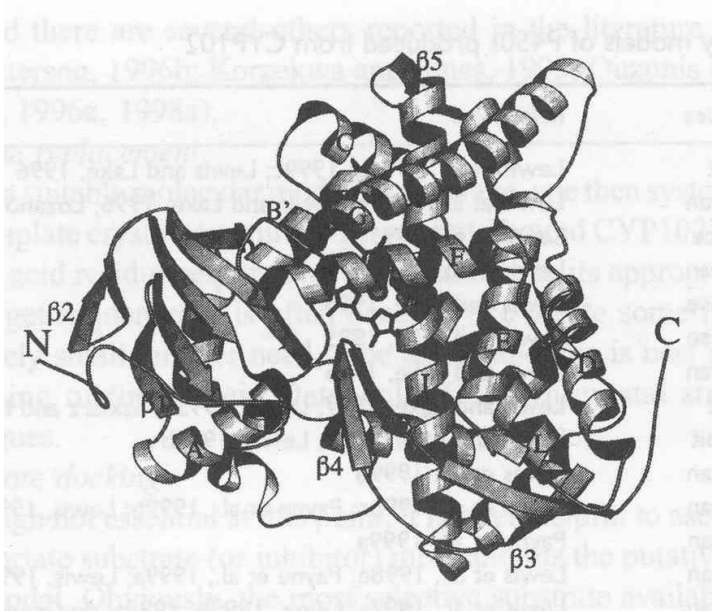
Buradaki substrat (S), bir steroid, yağ asidi, ilaç yada oksijen bağlama yeri olarak görev yapan alkan, alken, aromatik halka veya heterosiklik halka ekleri olan diğer kimyasal maddeler olabilir. Substrata iki oksijen atomundan sadece biri katıldığı için bu reaksiyona monooksijenasyon reaksiyonu ve bu enzimlere de sitokrom P450 monooksijenaz enzimleri adı verilmektedir (80).

2.7.1. CYP450'NİN YAPISI

CYP450 proteinlerinde bir tek demir protoporfirin IX prostetik grubu bulunur. Her hem proteininde hem bir oksijen molekülünün hem de substratların bağlanabileceği yerler vardır. Bilinen tüm CYP450'lerdeki hem demiri, porfirin halkasındaki 4 pirolnitrojen atomuna ve iki aksiyal liganda bağlıdır. Aksiyal ligandların birinde molekülün karboksil ucuna yakın yerleşmiş bir sistein aminoastinde bir sülfidril grubu bulunur.

Hem demiri, hekza yerleşimde düşük spinli demir ve penta yerleşimde yüksek spinli demir olmak üzere iki farklı spin durumunda bulunabilir. Düşük ve yüksek spinli durumlar demir atomunu çeviren elektronik kalkanlar olarak tanımlanır ve hemdeki demir atomunu hekza yerleşimli durumdan penta yerleşimli duruma çevirir.

CYP450 molekölü bir substrata bağlanınca, bu elektronik kalkanda irritasyon meydana gelir ve hemdeki demir atomu hekza yerleşimden penta yerleşime geçer. Substrata bağlı, pentakoordine durum (-170 mV), substrata bağlanamayan hekza koordine duruma (-270mV) göre daha fazla pozitif indirgenme potansiyeline sahip olduğu için CYP450, NADPH'dan elde edilen elektronlarla indirgenebilir. Hidroksilasyon(monooksijenasyon) reaksiyonunun meydana gelmesi sırasında oksijenin hem demirine bağlanabilmesi için (hemdeki demir ferrik (Fe^{3+}) durumundan ferro (Fe^{2+}) durumuna indirgenmelidir. Monooksijenasyon reaksiyonunda toplam 2 elektron (e^-) gerekir. Elektronlar CYP450 molekölüne tek tek transfer edilir. İlk önce oksijenbağlanır ve daha sonra substratın reaksiyona katılabilmesi için aktif oksijen türleri oluşturarak ayrılır (80).



Şekil 2.9: CYP450 molekölü (Çetinkaya ve ark;2002)

2.7.2. CYP ENZİMLERİNİN ÖZELLİKLERİ

1. Birçok dokuda işlev görürler.
2. Hepatositlerde en yüksek derişimde bulunurlar.
3. Primer olarak oksidatif metabolizmayı düzenlerler.
4. Hücre içinde bulunduğu yere göre: Mitokondride bulunan streoidojenik CYP enzimleri ve endoplazmik retikulumda bulunan ksenobiyotik CYP enzimleri olmak üzere iki grupta incelenirler (81, 82).

Streoidojenik CYP Enzimleri

1. Tek hücreli organizmaların hücre zarı bütünlüğünü sağlarlar.
2. Farklılaşmış organizmaların gelişiminin hormonal düzenleyicileridirler.
3. Etki ettiği maddeler konusunda özgündürler.
4. Tüketilen maddelerin biyolojik kullanım yapılarına dönüştürülmesini sağlarlar (steroidler, safra asitleri, kolesterol, prostaglandin sentezi)(81, 82).

Ksenobiyotik CYP Enzimleri

1. Bitki-hayvan farklılaşması döneminde streoidojenik CYP enzimlerinden türemişlerdir.
2. Transferaz enzimleriyle eş zamanlı türemişlerdir.
3. Bitkilerin oluşturduğu diyet toksinlerini yıkarlar.
4. Eliminasyon için ilaçları biyotransformasyona uğratırlar.
5. Tüketilen maddelerin detoksifikasyonunda görev alırlar (toksinler, karsinojenler, ilaçlar, mutajenler (81, 82).

Sitokrom P450 enzimleri hepatositlerde en yüksek derişimde bulunmakla birlikte, başka dokularda da görülebirlirler. Tiplerine göre hücrenin mitokondrisinde veya endoplazmik retikulumunda bulunabilirler (81,82). Spesifik CYP enzimlerini kodlayan genlerin izole edilmesiyle bu enzimlerin aminoasit dizilimleri belirlenebilmiştir. Bu bilgi kullanılarak, farklı enzimler aminoasit dizilimine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada enzimler hem yapı hem fonksiyonel olarak birbirlerine yakın enzimlerdir. CYP enzimleri ilk numaradan itibaren ailelere ayrılmıştır. Bu ailedeki bütün enzimler aminoasit dizilimi yönünden en az %40 benzerlik gösterenler aynı aile içine alınmaktadır. Alfabetik harfler ile alt grup ailelere ayrılmaktadır. Aynı alt aile grubunda ise aminoasit dizilim homolojisi en az %55 olmaktadır. En son numara ise enzimi kodlayan genin numarasıdır (81, 83).

CYP	+	numara	+	harf	+	numara
		(aile)		(alt aile)		(gen)
CYP		2		C		9

Şekil 2.10: CYP enzimlerinin adlandırılması

Sitokrom P450 enzimleri içerdikleri aminoasit benzerliklerine göre sınıflandırılırlar. En önemli CYP450 izoenzimleri CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'dur (83, 84).

2.7.3. CYP2C19 GEN AİLESİ

Sıklıkla karaciğer hepatositlerinde bulunan bu enzim, ilaç metabolizmasında da rol oynar ve genetik polimorfizm gösterir. Karaciğer dışında akciğer, GİS mukozası ve lümeni, santral sinir sistemi, böbrekler, plazma, diş eti, plasentada bulunur (85). 10. Kromozomda lokalizedir (10q24.1- 10q24.3).

İlk kez Wedlund ve arkadaşlarının 1984 yılında yaptıkları çalışmalarda bu polimorfizmle S-mefenitoinin hidroksilasyonunda farklılık olduğu tanımlanmış, daha sonra omeprazol, klopidoğrel, mefobarbital, imipramin ve sitalopram gibi ilaçların metabolizmasındaki rolü incelenmiştir (86-92).

CYP2C19'un şimdiye kadar belirlenen 7 mutant alleli gösterilmiştir. Normal aktiviteli allel CYP2C19*1 (wild tip)'tir. Aktivite azlığına ya da yokluğuna neden olan mutant alleller ise CYP2C19*2 (m1), CYP2C19*3 (m2), CYP2C19*4 (m3), CYP2C19*5(m4), CYP2C19*6 (m5), CYP2C19*7 (m6) ve CYP2C19*8 (m7)'dir(93-98).

CYP2C19 yavaş metabolizörlerinin oranı toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. Bu enzim bakımından Beyaz ırkta yavaş metabolizör sıklığı %2-5 iken, Doğu popülasyonunda bu sıklık %11-23 arasında değişmektedir. Tablo 12'de değişik toplumlardaki CYP2C19 yavaş metabolizör oranları gösterilmiştir.

Populasyon	Yavaş metabolizör (%)	Kaynak
Türkler	0.99	Aynacıoğlu ve ark. 1999
Türkler	0.94	Başçı ve ark. 1994
Kafkaslar (İsveç)	2.1	An Goldstein ve ark. 1997
Zenci Amerikalılar	3.6	Edeki ve ark. 1996
Etiyopyalılar	5.2	Persson ve ark. 1996
Zimbabweli Shonalar	3.9	Masimirembwa ve ark. 1995
Çinliler	11	deMoraes ve ark. 1995
Koreliler	16	Roh ve ark. 1996a
Koreliler	12.6	Roh ve ark. 1996b
Çinli-Tayvanlılar	16	Goldstein ve ark. 1996
Çinli Hanlar	20	Xiao ve ark. 1997
Japonlar	23.6	Kimura ve ark. 1998

Tablo 2.2: Farklı populasyonlarda CYP2C19 yavaş metabolizör sıklığı(Herken ve ark. 2000)

Türk populasyonunda CYP2C19 polimorfizmi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Başçı ve arkadaşları (1994) 106 sağlıklı bireyde yaptıkları bir fenotipik çalışmada yavaş metabolizör sıklığını %0.94 bulmuşlardır. Aynacıoğlu ve arkadaşları (1999) ise CYP2C19 m1, m2, m3 ve m4 mutasyonlarını 404 Türk bireyinde tayin etmişler ve genotipik olarak yavaş metabolizör sıklığını ~%1 bulmuşlardır. Bu çalışmalarında yavaş metabolizör genotipten sorumlu mutasyonun CYP2C19*2 (m1) olduğunu, ayrıca bireylerin hiçbirinde m3 ve m4 mutasyonu saptamadıklarını ve CYP2C19*3 (m2) mutasyonu bakımından homozigot olan bireylerin bulunmadığını da bildirmişlerdir(99). 2012’de Gümüş ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada CYP2C19*2 frekansının %1.2 olduğunu CYP2C19*3 ise bulunmadığını rapor etmişlerdir(100).

CYP2C19 ile ilgili enzim aktivitesinde azalma ya da kaybolmaya neden olan varyant alleller saptanmıştır. Bu allellerin bulunduğu grup yavaş metabolizör olarak değerlendirilir.

CYP2C19*1; normal tip (wild type) olarak adlandırılır ve her iki alelde mutasyon yoktur. Normal enzim aktivitesinde bulunurlar.

CYP2C19*2; ekzon 5 üzerinde 681 numaralı baz çiftinde tek bir baz (G-A) değişimi sonucu oluşur. Bu durumda enzimin aktivitesi kaybolur.

CYP2C19*3; ekzon 4 üzerinde 636 numaralı baz çiftindeki (G-A) değişimi sonucu prematür stop kodonu oluşur ve protein sentezi durur, enzim aktivitesi görölmez.

CYP2C19 yavaş metabolizörler farklı popölasyonlarda farklı özellikler gösterirler. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 varyant aleller Doğu toplumlarında gözlenen yavaş metabolizörlerin tamamından sorumlu iken beyaz ırkta %85'inden sorumludur. Ayrıca yavaş metabolizör frekansı Doğu toplumlarında %13-23 arasında iken beyaz ırkta %2-5 arasındadır(101).

Tablo 2.3: CYP2C19'daki nükleotid değişiklikleri ve enzim aktivitesi

Allel	Nükleotid değişikliği	Etki	Enzim Aktivitesi
CYP2C9*1	Yok	Yok	Normal
CYP2C9*2	C 430 T	R 144 C	Azalıř
CYP2C9*3	A 1075 C	I 359 L	Azalıř
CYP2C19*1	Yok	Yok	Normal
CYP2C19*2	G 681 A	Splicing defect	Yok
CYP2C19*3	G 636 A	Stop kodon	Yok

(Nada ve ark 2003)

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri Ve Zamanı

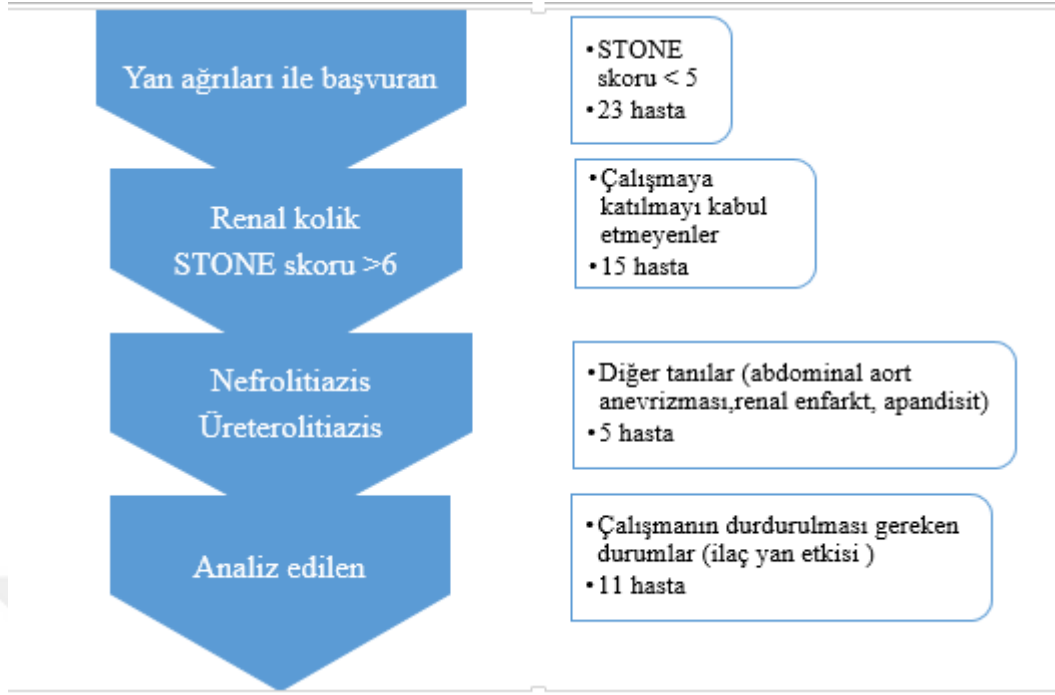
Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, acil servise renal kolik ağrılarıyla başvuran hastalarda meperidin verilen hastalarda ağrı yanıtı ile CYP2C19 geninin polimorfizmini değerlendirmek amacıyla prospektif olarak planlandı. Bu araştırma etik kurul onayını takiben 01.07.2017 tarihi ile 01.10.2018 tarihleri arasında yürütüldü.

3.3. Etik Kurul İzni

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **16.05.2017 tarih ve 07 sayılı** toplantısında görüşülüp 24.05.2017 tarih ve 60116787-020/33092 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirildi.

3.4. Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışma 01.07.2017 ile 10.10.2018 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 primer olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi bulundu.



Şekil 3.1: Hasta Akış Şeması

Yapılan güç analizi sonucunda, meperidin tedavisi alan hasta grubunda %30, kontrol grubunda % 5 polimorfizm saptama öngörüsüyle % 80 güç ve % 95 güven aralığında her bir grup için en az 27 kişiye ulaşılması hesaplandı. Çalışmaya 305 kişi (203 hasta grubu 102 kontrol grubu) alındı.

3.5. Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi

Çalışmaya acil servisimize renal kolik ağrılarıyla başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam veren ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri olgular dahil edildi. Çalışmaya alma ve almama kriterleri çalışma öncesinde belirlendi.

Dahil edilme kriterleri:

Hasta grubu: 18 yaş ve üstü Renal kolik ağrılarıyla acil servise başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Kontrol grubu: 18 yaş ve üstü acil servise karın ağrısı ile başvuran ancak renal kolik yakınması bulunmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden erişkinler

3.6. Hariç Tutulma Kriterleri

Hasta grubu :

Son 6 saat içinde analjezik kullananlar,

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar,

Karaciğer sirozu tanılı hastalar

Gebeler,

Neoplastik ağrısı olan hastalar,

Mepedirine veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar,

MAO inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalar,

Okuma yazma bilmeyenler,

Acil servise geldiğinde ağrı şiddetini 100 mm'lik VAS skalasında 50 mm ve altında işaretleyen hastalar ,

Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

3.7. 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, baş ağrısı, baş dönmesi, eritem, ürtiker,) gözlemlenmesi

Hastalara ait bilgiler ve veriler anket formu ile toplandı. Anket formunun ilk bölümünde hastaların demografik bilgileri adres, telefon numaraları tıbbi özgeçmişleri, kullandığı ilaçlar ve vital bulguları kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri acil servis doktoru tarafından değerlendirildi. Öykü ve fizik muayene ve tetkikler sonucunda akut koroner sendrom, renal enfarktüs, abdominal aort anevrizması gibi tanılar düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca katılmak için onam vermeyen hastalar da çalışmaya alınmadı. Hastalar çalışmaya dâhil edilmeden önce özellikle ileri yaş ve komorbid hastalığı olan vakalarda herhangi bir olası iskemik kardiyak durumu ekarte etmek için EKG çekimi yapıldı. EKG' sinde iskemik bulgulara rastlanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

STONE skoru 6 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalardan tam kan sayımı, kreatinin, üre, elektrolitler ve tam idrar tetkikleri alındı. Görüntüleme

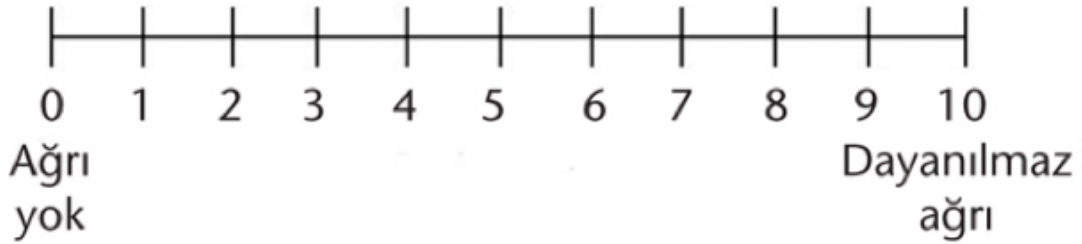
sonucunda böbrek, üreter ve mesanede taş saptanan hastalara gerekli bilgi verilerek üroloji polikliniğine yönlendirildi.

Uygulanacak ilaç (aldolan) 150 ml serum fizyolojik içinde sulandırılarak 30 dakikada intravenöz infüzyon olarak uygulandı. Uygulama esnasında bireylerden toplanan periferik kan örnekleri steril, ortalama 2 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüpler içerisine alındı. Hastalar acil serviste en az 60 dakika takip edildi. 0, 15, 30 ve 60.dakikada VAS ile ağrıları değerlendirilerek, vital bulgu ve gelişebilecek yan etkiler gözlemlendi. 60. dakikada çalışma sonlandırıldı.

Toplanan kanlar DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C’ de saklandı. Elde edilen genomik DNA’larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile CYP2C19 genine özgü bölge çoğaltıldı ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve PCR/RFLP tabanına dayalı genotipleme yapıldı. Ayrıca hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklerinin yanı sıra; taşın yeri, boyutu, hastanın hemogram ve biyokimyasal parametreleri (BUN, üre, kreatinin, AST, ALT, CRP, Na, K vb.) de bilgisayar ortamına aktararak istatistiksel analizler yapıldı.

3.8. Araştırmanın Veri Kaynakları

Renal kolik ağrıları ile acil servise başvuran hastalarda ağrı şiddetinin ölçümünde, 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.



Şekil 3.2: Vizüel (görsel) analog skala (VAS) cetveli

VAS için hiç ağrı yokluğunda sıfır, en şiddetli ağrı 100 mm olacak şekilde 0 ile 100 arasında belirlenmesi istendi.

Aynı form üzerine uygulanan ilaç numarası ile birlikte hastaların dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, tedaviyi uygulayan sağlık ekibinin bilgileri, uygulama tarihi ve saatleri kayıt edildi.

İşlem sırasında SpO₂ monitörizasyonu, otomatik sphygmomanometre (kan basıncı), ritim monitörizasyonu (hız ve ritim) sağlandı ve çalışma esnasındaki tüm diğer medikasyonlar da kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki vücut ısısı plusMED® marka cihaz ile koltuk altından ölçüldü. Oksijen saturasyonu ve kan basıncı Nihon Kohden® BSM-2301K markalı cihaz ile ölçüldü.

Ağrı skorları 0, 15, 30, 45 ve 60 dakikalarda değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/ dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg), solunum sayısı (nefes/ dakika), vücut ısısı(C°) ve O₂ saturasyonu (SPO₂) 0, 15, 30 ve 60. dakikalarda kaydedildi. Ek olarak, oluşabilecek yan etkiler veri formuna kaydedildi. Yan etkiler için gerekli ise tedavi uygulandı. Oluşturulan çalışma formuna tüm bilgiler kaydedildi.

3.9. Araştırmanın İnsan Gücü

Araştırmada verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve analizi araştırmacı tarafından, örneklerin genetik analizi Doç.Dr. Aylin KÖSELER (Pamukkale Üniversitesi Biyofizik AD) tarafından yapıldı.

3.10. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi 2018TIPF001 nolu proje için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri bütçesinden karşılandı.

3.11. İstatistiksel 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 değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, 25.çeyrek ve 75.Çeyrek değeri olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram), tanımlayıcı (değişim katsayısı, çarpıklık katsayısı, basıklık katsayısı) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov Testi) incelendi. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmasında

bağımsız gruplar t testi (Student t testi); normal dağılım koşulları sağlanmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Ki-kare testi; Ki- kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher exact testi uygulandı. İki'den fazla bağımlı grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Friedmann testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman Korelasyon analizi uygulandı. İki'den fazla bağımsız grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı.

Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.

3.12. ARAŞTIRMANIN ZAMAN ÇİZELGESİ

Şekil 3.3: Araştırma Plan ve Zaman Akışı

	2017						2018												2019					
	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran
Literatür Taranması																								
Hasta Verilerinin Toplanması																								
Genetik Materyalin Analizi																								
Verilerin Hazırlığı																								
Verilerin Analizi																								
Raporlama																								
Sunum																								

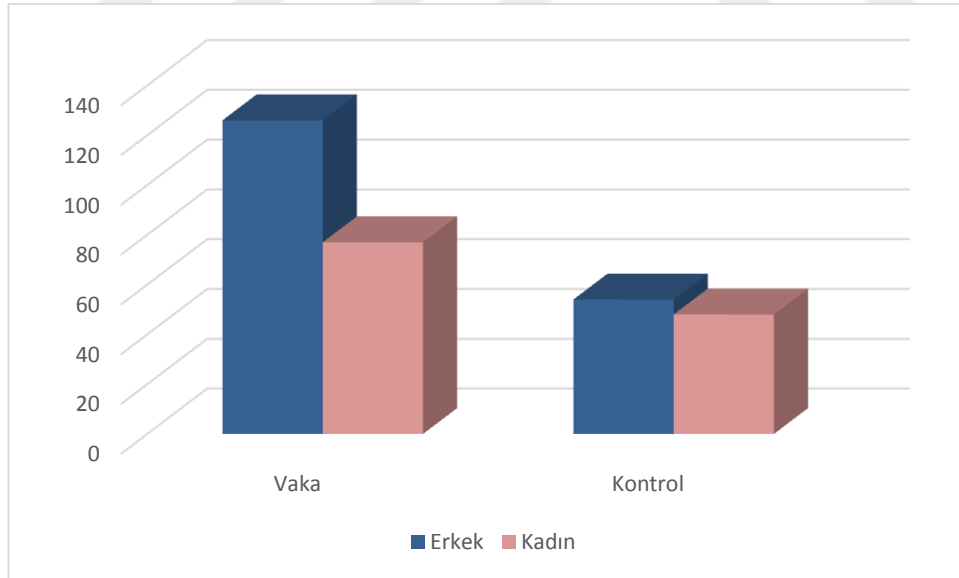
4. BULGULAR

Tablo 4.1: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Vaka		Kontrol		Tüm Popülasyon		p*
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	126	62,1	54	52,9	180	59	0,126
Kadın	77	37,9	48	47,1	125	41	

*Pearson Ki-Kare uygulandı.

Çalışmaya renal kolik şikâyetiyle acil servise başvuran 203 vaka ile renal kolik dışı karın ağrısı şikâyeti olan 102 kontrol grubu olmak üzere 305 kişi alındı. Bu kişilerin %59'u (n:180) erkek; %41'i (n:125) kadındı. Vaka grubundakilerin %62,1'i (n:126) erkek, %37,9'u (n:77) kadın iken; kontrol grubundakilerin %52,9'u (n:54) erkek, %47,1'i (n:48) kadındı. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer dağılmıştı (p:0,126). (Tablo 4.1) (Şekil 4.1)



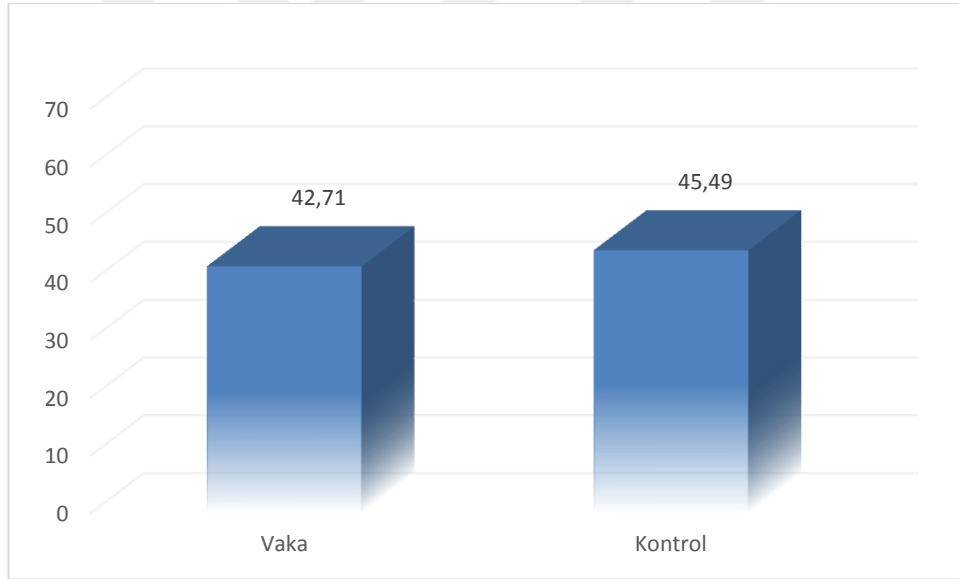
Şekil 4.1: Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4.2: Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması

Yaş	Ort±ss	Ortanca (25. ve 75. Çeyreklik)	p değeri*
Vaka	42,71±15,87	41(30-54)	0,184
Kontrol	45,49±16,95	44(30,75-62)	

*: Mann-Whitney U Testi uygulandı

Vaka grubunun yaş ortalaması 42,71±15,87 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 45,49±16,95 idi. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalaması arasında istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,184) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamaları

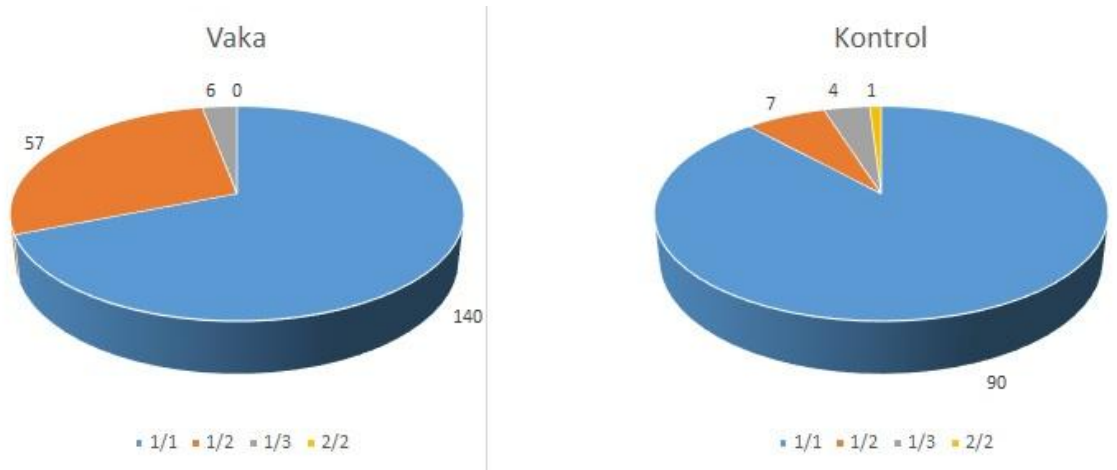
Tablo 4.3: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında CYP2C19 Genotip Dağılımı

CYP2C19	Vaka		Kontrol		Tüm Popülasyon		p*
	n	%	n	%	n	%	
1/1	140	69	90	88,2	230	75,4	<0,001
1/2	57	28	7	6,9	64	21	
1/3	6	3	4	3,9	10	3,3	
2/2	0	0	1	1	1	0,3	

*Fisher exact test uygulandı.

Vaka grubunda CYP2C19 1/1 genotipi %69 (n:140), 1/2 genotipi %28 (n:57), 1/3 genotipi %3 (n:6) oranında görülürken, 2/2 genotipi hiç birinde görülmemiştir. Kontrollerde CYP2C19 1/1 genotipi %88,2 (n:90), 1/2 genotipi %6,9 (n:7), 1/3 genotipi %3,9 (n:4), 2/2 genotipi ise %1 (n:1) oranında görülmektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında CYP2C19 genotip dağılımı için istatistiksel öneme sahip fark görüldü (p:<0,001). Vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2C19 1/2 genotipi daha fazla görülmektedir (Tablo 4.3) (Şekil 4.3).

Hem vaka hem de kontrol gruplarında CYP2C19 1/17 ve 17/17 genotiplerine rastlanmadı.

**Şekil 4.3: Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2C19 Genotip Dağılımı**

CYP2C19 1/1 Genotipi Normal Aktiviteli- Hızlı metabolizör, 1/2 ve 1/3 genotipi Orta Derece Aktiviteli, 2/2 genotipi ise düşük derece aktiviteli- Yavaş metabolizör , 1/17 genotipi ise çok hızlı aktiviteli olarak tanımlanmaktadır.

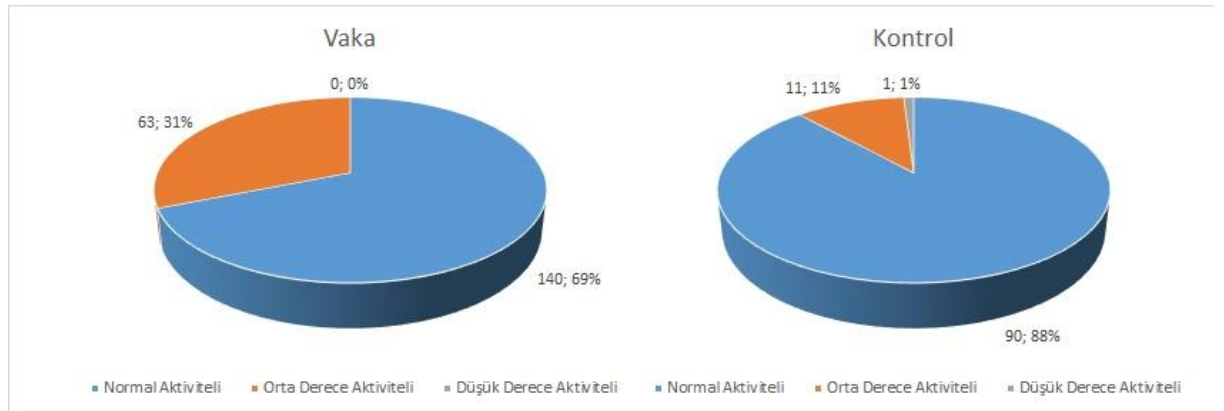
Tablo 4.4: Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında CYP2C19 Fenotip Dağılımı

CYP2C19 Fenotip	Vaka		Kontrol		Tüm Popülasyon		p*
	n	%	n	%	n	%	
Normal Aktiviteli	140	69	90	88,2	230	75,4	
Orta Derece Aktiviteli	63	31	11	14,8	74	24,3	<0,001
Düşük Derece Aktiviteli	0	0	1	1	1	0,3	

*Fisher exact test uygulandı.

Vaka grubunda CYP2C19 normal aktiviteli %69 (n:140), orta derece aktiviteli %31 (n:63) oranında görülürken vaka grubunda hiç kimsede düşük derece aktiviteli fenotip görülmemiştir. Kontrollerde CYP2C19 normal aktiviteli %88,2 (n:90), orta derece aktiviteli %14,8 (n:11), düşük derece aktiviteli ise %1 (n:1) oranında görülmektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında CYP2C19 fenotip dağılımı için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p<0,001$). Vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2C19 orta derece aktiviteli fenotipi daha fazla görülmektedir (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).

Hem vaka hem de kontrol grubunda çok hızlı aktiviteli fenotipine rastlanmamıştır.



Şekil 4.4: Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2C19 Gen Aktivitesine Göre Dağılımı

Tablo 4.5. CYP2C19 Genotiplerinin ve Allellerinin Sıklıkları Yüzde ve Güven Aralığı

	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	95% Güven Aralığı
CYP2C19 1/1	230	75,4	70,57-80,23
CYP2C19 1/2	64	21	16,43-25,57
CYP2C19 1/3	10	3,3	1,29-5,30
CYP2C19 2/2	1	0,3	-0,31/ 0,91
Alleller	Allel Sayısı		
CYP2C19*1	534	87,54	84,92-90,16
CYP2C19*2	66	10,82	8,35-13,28
CYP2C19*3	10	1,64	0,63-2,65

CYP2C19 genotip ve alellerinin sıklık yüzdeleri ve %95 güven aralıkları görülmektedir.

Çalışmamıza 305 kişi katılmıştır. Bunların %75,4'ünde CYP2C19 1/1; %21'inde CYP2C19 1/2; %3,3'ünde CYP2C19 1/3; %0,3'ünde CYP2C19 2/2 genotipi görüldü.

Alel havuzuna bakıldığında ise %87,54 *1 aleli, %10,82 *2 aleli, %1,64 *3 aleli görülmektedir.

Tablo 4.6: Vaka ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırması

		Vaka	Kontrol	p
WBC (1000/ mm ³)	<i>Ortalama±SS</i>	8,81±2,45	8,38±3,36	0,048*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	8,56(7,02-10,3)	7,81(6,42-9,73)	
HGB (g/dl)	<i>Ortalama±SS</i>	13,57±1,88	12,91±2,17	0,016*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	13,7(12-15)	13,05(11,4-14,33)	
PLT (1000/ mm ³)	<i>Ortalama±SS</i>	255,07±64,81	271±88,36	0,116*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	245(213-289)	262,5(208,3-329,8)	
CRP (mg/dl)	<i>Ortalama±SS</i>	1,29±2,75	1,22±2,02	0,004*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	0,22(0,08-1,10)	0,55(0,2-0,95)	
Kreatinin (mg/dL)	<i>Ortalama±SS</i>	0,95±0,49	0,86±0,41	0,020*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	0,87(0,72-1,02)	0,81(0,66-0,93)	
Üre (mg/dL)	<i>Ortalama±SS</i>	31,73±17,32	31,63±18,38	0,618*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	29(23-35)	28(22-37,25)	
Na (mmol/ L)	<i>Ortalama±SS</i>	141,05±3,22	139,6±3,87	<0,001‡
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	141(139-143)	140(137-142)	
K (mmol/ L)	<i>Ortalama±SS</i>	4,44±0,47	4,44±0,53	0,989‡
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	4,42(4,14-4,72)	4,46(4,10-4,78)	
Cl (mmol/ L)	<i>Ortalama±SS</i>	102,57±3,36	101,72±4,23	0,057‡
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	103(101-105)	102(99-105)	
AST (U/L)	<i>Ortalama±SS</i>	20,76±11,14	26,02±17,98	0,015*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	18(15-23)	19,5(16-29,25)	
ALT (U/L)	<i>Ortalama±SS</i>	20±12,7	22,72±19,7	0,985*
	<i>Ortanca</i> (25-75. Çeyrekler)	17(12-23)	17(11-25)	

*: Mann-Whitney U testi uygulandı. ‡: Student t testi uygulandı.

Tablo 4.6’de vaka ve kontrol gruplarının bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması görülmektedir. Vaka grubunun lökosit ortancası 8,56(7,02-10,3) (x1000/mm³), kontrol grubunun lökosit ortancası 7,81(6,42-9,73) (x1000/mm³)’ydı.

Vaka grubunun lökosit ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Vaka grubunun hemoglobin ortancası 13,7(12-15) g/dl, kontrol grubunun hemoglobin ortancası 13,05(11,4-14,33) g/dl idi. Vaka grubunun hemoglobin ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Vaka grubunun trombosit ortancası 245(213-289) ($\times 1000/\text{mm}^3$), kontrol grubunun trombosit ortancası 262,5(208,3-329,8)($\times 1000/\text{mm}^3$) idi. Vaka ve kontrol grupları arasında trombosit değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi.

Vaka grubunun CRP ortancası 0,22(0,08-1,10) mg/dl, kontrol grubunun CRP ortancası 0,55(0,2-0,95) mg/dl idi. Vaka grubunun CRP ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

Vaka grubunun kreatinin ortancası 0,87(0,72-1,02) mg/dl, kontrol grubunun kreatinin ortancası 0,81(0,66-0,93) mg/dl idi. Vaka grubunun kreatinin ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Vaka grubunun üre ortancası 29(23-35) mg/dl, kontrol grubunun üre ortancası 28(22-37,25) mg/dl idi. Vaka ve kontrol grupları arasında üre değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi.

Vaka grubunun Sodyum ortalaması $141,05 \pm 3,22$ mmol/L, kontrol grubunun sodyum ortalaması $139,6 \pm 3,87$ mmol/L idi. Vaka grubunun sodyum ortalaması kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Vaka grubunun potasyum ortalaması $4,44 \pm 0,47$ mmol/L, kontrol grubunun potasyum ortalaması $4,44 \pm 0,53$ mmol/L idi. Vaka ve kontrol grupları arasında potasyum değeri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi. Vaka grubunun klor ortalaması $102,57 \pm 3,36$ mmol/L, kontrol grubunun klor ortalaması $101,72 \pm 4,23$ mmol/L idi. Vaka ve kontrol grupları arasında klor değeri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi.

Vaka grubunun AST ortancası 18(15-23) U/L, kontrol grubunun AST ortancası 19,5(16-29,25) U/L idi. Vaka grubunun AST ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Vaka grubunun ALT ortancası 17(12-23) U/L, kontrol grubunun ALT ortancası 17(11-25) U/L idi. Vaka ve kontrol grupları arasında ALT düzeyleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi.

Tablo 4.7: Vaka Grubunun Stone Skorları

	N	%
Stone Skoru		
6	31	15,3
7	46	22,7
8	43	21,2
9	63	31,0
10	20	9,8

Tablo 4.7’de Vaka grubundakilerin Stone skorları görülmektedir. Vakaların %15,3’ünde (n:31) stone skoru 6; %22,7’sinde (n:46) stone skoru 7; %21,2’sinde (n:43) stone skoru 8; %31’inde (n:63) stone skoru 9; %9,8’inde (n:20) stone skoru 10’dur.

Tablo 4.8: Vaka Grubunun Klinik Özellikleri

	n	%
HUN		
<i>Yok</i>	87	42,9
<i>Grade 1</i>	71	35
<i>Grade 2</i>	41	20,1
<i>Grade 3</i>	4	2
KVAH		
<i>Yok</i>	22	10,8
<i>Var</i>	181	89,2
Bulantı-Kusma Varlığı		
<i>Yok</i>	48	23,6
<i>Bulantı</i>	110	54,2
<i>Bulantı-Kusma</i>	45	22,2
Hematüri		
<i>Yok</i>	26	12,8
<i>Var</i>	177	87,2

Tablo 4.8’de vaka grubundakilerin klinik özellikleri görülmektedir. Vakaların %42,9’unda (n:87) hidroüreteronefroz görülmezken, %35’inde (n:71) grade 1 HUN, %20,1’inde (n:41) grade 2 HUN, %2’sinde (n:4) grade 3 HUN görülmekteydi.

Vakaların %89,2’inde (n:181) kostovertebral açısı hassasiyeti vardı. Vakaların %23,6’sında (n:48) bulantı-kusma görülmezken, %54,2’sinde (n:110) bulantı, %22,2’sinde (n:45) bulantı ve kusma görülmekteydi.

Vakaların %87,2’sinde (n:177) hematüri bulunmaktaydı.

Tablo 4.9: Vaka Grubundaki Tespit Edilen Taş Boyutları

	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>
Taş Boyu (mm)	5,86±4,26	4(3-7)

Tablo 4.9’de vaka grubunda tespit edilen taşın boyutları ile ilgili veriler gösterilmektedir. Vaka grubunda tespit edilen ortalama taş boyutu 5,86±4,26 mm, ortancası 4(3-7) mm’dir.

Tablo 4.10: Vaka Grubunda Taşın Tespit Edildiği Yer

Taşın Bulunduğu Yer	n	%
<i>Mesane</i>	30	14,8
<i>Böbrek</i>	58	28,6
<i>Üreter Distal</i>	21	10,3
<i>Üreter Orta</i>	23	11,3
<i>Üreter Proximal ve üreteropelvik</i>	39	19,2
<i>Üreterovezikal</i>	32	15,8

Tablo 4.10’da vaka grubunda taşın tespit edildiği yer ile ilgili verileri gösterilmektedir. Buna göre tespit edilen taşların %14,8’i (n:30) mesane, %28,6’sı (n:58) böbrek, %10,3’ü (n:21) üreter distal, %11,3’ü (n:23) üreter orta, %19,2’si

(n:39) üreter proximal ve üreteropelvik, %15,8'i (n:32) üreterovezikal bileşkede görülmüştü.

Tablo 4.11: Vaka Grubunun Başvuru Sırasındaki Vital Bulguları

	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>
Sistolik TA(mmHg)	128,10±16,76	130(115-140)
Diastolik TA(mmHg)	75,32±9,72	80(70-80)
Ateş	36,36±0,60	36(36-36,7)
Nabız(atım/dk)	72,08±7,54	71(67-76)

Tablo 4.11’de vaka grubunun başvuru sırasındaki vital bulguları görülmekteydi. Vakaların başvuru anındaki sistolik tansiyonu ortalaması 128,10±16,76; diastolik tansiyon ortalaması 75,32±9,72; ateş ortalaması 36,36±0,60; nabız dakika sayısı ortalaması 72,08±7,54/dk idi.

Tablo 4.12: Vaka Grubunun Başlangıç, 15.dakika, 30.dakika, 60.dakika VAS değerleri

	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>
VAS 0.dk	86,43±7,52	90(80-90)
VAS 15.dk	47,24±8,58	45(40-50)
VAS 30.dk	18,89±8,71	20(10-25)
VAS 60.dk	6,60±8,36	0(0-10)
Başlangıca göre 15.Dakika		
VAS Azalma Yüzdesi	45,07±10,32	47,06(38,46-52,63)
Başlangıca göre 30.Dakika		
VAS Azalma Yüzdesi	77,96±10,56	78,95(72,22-85,71)
Başlangıca göre 60.Dakika		
VAS Azalma Yüzdesi	92,43±9,66	100(87,5-100)

Tablo 4.12’de vaka grubunun başlangıç, 15.dakika, 30.dakika, 60.dakika VAS değerleri ve zamanla VAS azalma yüzdeleri görülmektedir.

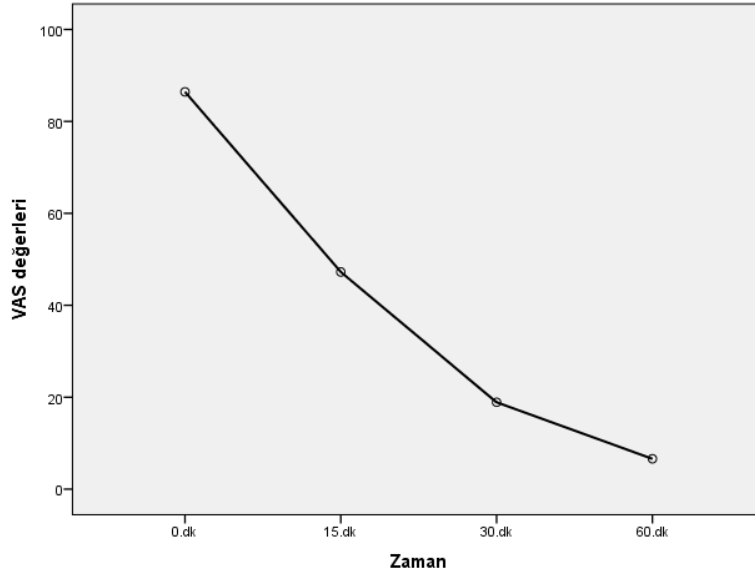
Vaka grubunun 0.dk VAS değeri ortalaması 86,43±7,52; 15.dakika VAS değeri ortalaması 47,24±8,58; 30.dakika VAS değeri ortalaması 18,89±8,71; 60.dakika VAS değeri ortalaması 6,60±8,36’dı. İlaç sonrası başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzdesi ortalama 45,07±10,32’di. 30.dakikada başlangıç VAS değerine göre

azalma yüzdesi ortalama $77,96 \pm 10,56$, 60.dakika başlangıç VAS değerine göre azalma yüzdesi ortalama $92,43 \pm 9,66$ 'ydı.

Tablo 4.13: Vaka Grubunun VAS Değerlerindeki Değişimin Karşılaştırması

		0.dk	15.dk	30.dk	60.dk	p
VAS	Ortalama$\pm$SS	86,43 $\pm$ 7,52	47,24 $\pm$ 8,58	18,89 $\pm$ 8,71	6,60 $\pm$ 8,36	
	Ortanca (25-75. Çeyrekler)	90(80-90)	45(40-50)	20(10-25)	0(0-10)	<0,001*
*: Friedmann Testi uygulandı.						
İkili Karşılaştırmalar (Düzeltilmiş p değeri)						
Karşılaştırılan VAS Zamanları		p değeri				
15-0		<0,001				
30-0		<0,001				
60-0		<0,001				
30-15		<0,001				
60-15		<0,001				
60-30		<0,001				

Tablo 4.13'te vaka grubunun başlangıç, 15.dakika, 30.dakika, 60.dakika VAS değerlerinin zamanla değişimi değerlendirilmektedir. İlaç sonrası VAS değerlerindeki 0-15-30-60.dk değerleri arasında istatistiksel öneme sahip fark görülmüştür ($p < 0,001$). Friedmann Testinin ardından farkın hangi zamanlardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalar değerlendirildi. Buna göre bütün zamanlar arasında fark görülmüştü. VAS değerleri 15-30-60.dakikalarda anlamlı düzeylerde düştüğü görülmektedir. (Tablo 4.12) (Şekil 4.5)



Şekil 4.5: VAS Değerlerinin Zamana Göre Değişimi Grafiği

Tablo 4.14: Vaka Grubunda İlaç Sonrası Hipotansiyon Yan Etki Görülme Sıklığı

Yan Etki (Hipotansiyon)	n	%
Yok	192	94,6
Var	11	5,4

Tablo 4.15: Vaka Grubunda Görülen Yan Etki Hipotansiyon Değerleri

	Ortalama±SS	Ortanca (25-75. Çeyrekler)
Hipotansiyon/Sistolik	95,45±6,88	100(90-100)
Hipotansiyon/Diastolik	60,91±3,02	60(60-60)

Vaka grubunda ilaç sonrası %5,4’ünde (n:11) hipotansiyon yan etkisi görülmüştü.

Hipotansiyon yan etkisi görülenlerde sistolik tansiyon ortalaması 95,45±6,88 mmHg, diastolik tansiyon ortalaması 60,91±3,02 mmHg idi.

Tablo 4.16: Cinsiyete göre VAS Değerleri

		<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>	<i>p değeri</i>
0.dk	<i>Erkek</i>	87,22±7,11	90(80-90)	0,063
	<i>Kadın</i>	85,13±8,03	85(80-90)	
15.dk	<i>Erkek</i>	46,90±8,39	45(40-50)	0,338
	<i>Kadın</i>	47,79±8,90	50(40-50)	
30.dk	<i>Erkek</i>	18,65±8,80	17,5(10-25)	0,625
	<i>Kadın</i>	19,29±8,61	20(15-25)	
60.dk	<i>Erkek</i>	6,87±8,50	0(0-10)	0,587
	<i>Kadın</i>	6,17±8,15	0(0-10)	
VAS-15-0Δ%	<i>Erkek</i>	45,95±10,15	47,37(38,89-52,94)	0,063
	<i>Kadın</i>	43,64±10,51	46,67(37,5-50)	
VAS-30-0Δ%	<i>Erkek</i>	78,49±10,46	80(72,22-86,67)	0,364
	<i>Kadın</i>	77,10±10,73	78,95(71,83-84,21)	
VAS-60-0Δ%	<i>Erkek</i>	92,17±9,80	100(87,5-100)	0,677
	<i>Kadın</i>	92,86±9,47	100(87,5-100)	

*:Mann-Whitney U Testi uygulandı.

Tablo 4.16’da cinsiyetlere göre 0-15-30-60.dakika VAS değerleri görülmektedir. Erkeklerin VAS 0.dk ortalaması 87,22±7,11; kadınların 85,13±8,03’dü. Cinsiyetler arasında VAS 0.dk skorları için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,063)

Erkeklerin VAS 15.dk ortalaması 46,90±8,39; kadınların 47,79±8,90’dı. Cinsiyetler arasında VAS 15.dk skorları için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,338)

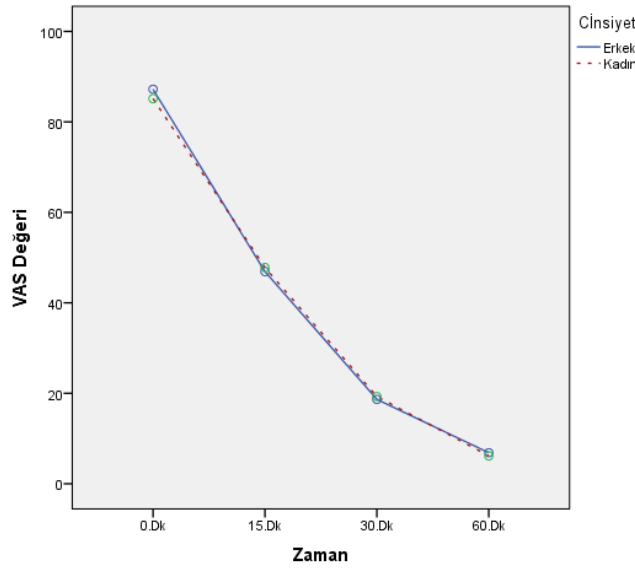
Erkeklerin VAS 30.dk ortalaması 18,65±8,80; kadınların 19,29±8,61’di. Cinsiyetler arasında VAS 30.dk skorları için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,625)

Erkeklerin VAS 60.dk ortalaması 6,87±8,50; kadınların 6,17±8,15’di. Cinsiyetler arasında VAS 60.dk skorları için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,587)

Erkeklerin başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzde ortalaması 45,95±10,15; kadınların 43,64±10,51’di. Cinsiyetler arasında başlangıca göre 15.dk VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,063)

Erkeklerin başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzde ortalaması $78,49 \pm 10,46$; kadınların $77,10 \pm 10,73$ 'dü. Cinsiyetler arasında başlangıca göre 30.dk VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi ($p:0,364$)

Erkeklerin başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzde ortalaması $92,17 \pm 9,80$; kadınların $92,86 \pm 9,47$ 'ydi. Cinsiyetler arasında başlangıca göre 60.dk VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi ($p:0,677$)



Şekil 4.6: Cinsiyete Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi

Tablo 4.17: Vaka Grubunda Taş Boyutu ile VAS Değerleri ve Değişim Yüzdeleri Arasındaki Korelasyon Değerleri

		Taş Boyutu (mm)
VAS 0	r	0,079
	p değeri	0,260
VAS 15	r	0,002
	p değeri	0,978
VAS 30	r	0,204**
	p değeri	0,003
VAS 60	r	0,119
	p değeri	0,091
Başlangıca göre 15.Dakika VAS Azalma Yüzdesi	r	0,052
	p değeri	0,464
Başlangıca göre 30.Dakika VAS Azalma Yüzdesi	r	-0,185**
	p değeri	0,008
Başlangıca göre 60.Dakika VAS Azalma Yüzdesi	r	-0,104
	p değeri	0,140

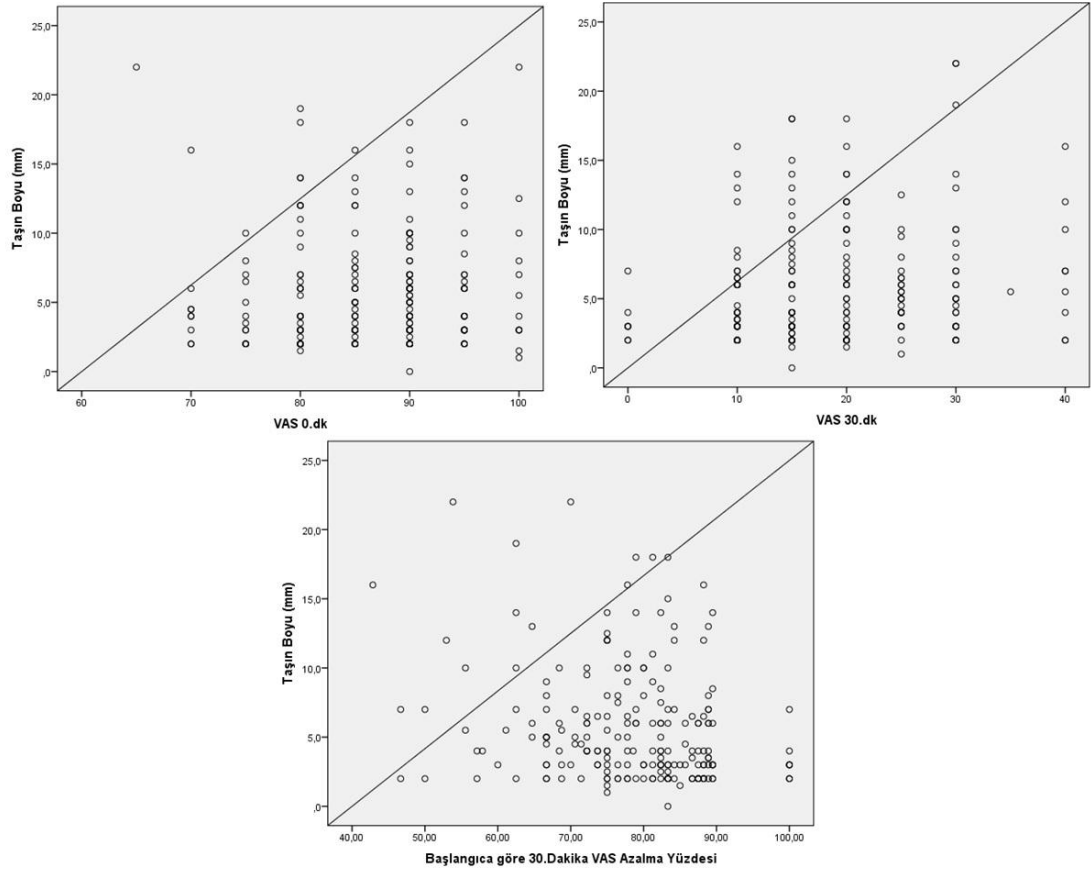
r: Korelasyon Katsayısı; Spearmann Korelasyon Analizi uygulandı.

Tablo 4.17’de Vaka grubunda taş boyutu ile VAS değerleri ve azalma yüzdeleri arasındaki korelasyon değerleri görülmektedir.

Taş boyutu ile 0.dk-15.dk-60.dk VAS değeri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmedi. Taş boyutu ile 30.dk VAS değeri arasında 0,20 katsayılık düşük derecede ancak anlamlı korelasyon görüldü (p:0,003).

Taş boyutu ile başlangıca göre 15.dk ve 60.dk azalma yüzdeleri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmedi.

Taş boyutu ile başlangıca göre 30.dakika azalma yüzdesi arasında negatif yönde 0,185 katsayılık çok düşük düzeyde ancak anlamlı korelasyon görüldü (p:0,008).



Şekil 4.7: Taş boyutu ile VAS 0.dk- 30.dk ve Başlangıca göre 30.dk değişim yüzdesi grafiği

Tablo 4.18: Taşın Tespit Edildiği Yere Göre VAS Değerlerinin Karşılaştırması

		<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>	<i>p değeri</i>
VAS 0.dk	<i>Mesane</i>	83,67±8,90	80(75-90)	0,229
	<i>Böbrek</i>	86,55±7,45	90(80-90)	
	<i>Üreter Distal</i>	85,00±8,66	85(77,5-90)	
	<i>Üreter Orta</i>	88,48±6,98	90(85-95)	
	<i>Üreter Proximal</i>	87,69±6,77	90(80-90)	
	<i>Üreterovezikal</i>	86,72±6,30	85(80-90)	
VAS 15.dk	<i>Mesane</i>	47,50±7,63	50(40-50)	0,715
	<i>Böbrek</i>	46,98±9,64	45(40-50)	
	<i>Üreter Distal</i>	47,62±8,75	50(40-52,5)	
	<i>Üreter Orta</i>	48,26±7,78	50(40-50)	
	<i>Üreter Proximal</i>	48,33±8,91	50(40-50)	
	<i>Üreterovezikal</i>	45,16±7,57	45(40-50)	
VAS 30.dk	<i>Mesane</i>	18,83±10,40	15(13,75-26,25)	0,621
	<i>Böbrek</i>	19,57±8,34	20(15-25)	
	<i>Üreter Distal</i>	17,86±10,56	15(10-25)	
	<i>Üreter Orta</i>	18,48±9,35	15(10-25)	
	<i>Üreter Proximal</i>	20,13±7,21	20(15-25)	
	<i>Üreterovezikal</i>	17,19±7,82	15(10-25)	
Vas 60.dk	<i>Mesane</i>	4,00±7,24	0(0-10)	0,506
	<i>Böbrek</i>	7,24±8,33	5(0-10)	
	<i>Üreter Distal</i>	7,14±11,02	0(0-20)	
	<i>Üreter Orta</i>	7,39±8,64	10(0-10)	
	<i>Üreter Proximal</i>	6,67±7,72	0(0-10)	
	<i>Üreterovezikal</i>	6,88±8,11	0(0-13,75)	

*:Kruskall-Wallis Testi uygulandı.

Tablo 4.18’de taşın tespit edildiği yere göre 0-15-30-60.dakika VAS değerleri görülmektedir. Taşın tespit edildiği lokalizasyonlar arasında VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark yoktu (p:0,229; 0,715; 0,621; 0,506)

Tablo 4.19: CYP2C19 Genotiplerine göre VAS Değerleri

		<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>	<i>p değeri</i>
0.dk	1/1 (n:140)	85,68±8,03	85(80-90)	0,173
	1/2 (n:57)	88,25±5,86	90(85-90)	
	1/3 (n:6)	86,67±7,53	90(78,75-91,25)	
15.dk	1/1 (n:140)	46,54±8,39	45(40-50)	0,220
	1/2 (n:57)	48,86±8,81	50(42,5-52,5)	
	1/3 (n:6)	48,33±9,83	45(40-60)	
30.dk	1/1 (n:140)	17,11±8,31	15(10-20)	<0,001
	1/2 (n:57)	21,93±7,89	20(15-25)	
	1/3 (n:6)	31,67±7,53	30(27,5-40)	
60.dk	1/1 (n:140)	2,75±5,54	0(0-0)	<0,001
	1/2 (n:57)	14,30±6,78	10(10-20)	
	1/3 (n:6)	23,33±5,16	20(20-30)	
VAS-15-0Δ%	1/1 (n:140)	45,34±10,53	47,06(40,29-52,63)	0,815
	1/2 (n:57)	44,48±10,13	47,06(37,5-51,32)	
	1/3 (n:6)	44,47±8,25	45,56(35,96-51,39)	
VAS-30-0Δ%	1/1 (n:140)	79,72±10,53	82,35(75-87,5)	<0,001
	1/2 (n:57)	75,20±8,92	75(70,29-82,35)	
	1/3 (n:6)	63,26±9,76	66,67(55,09-68,75)	
VAS-60-0Δ%	1/1 (n:140)	96,78±6,60	100(100-100)	<0,001
	1/2 (n:57)	83,81±7,70	87,5(77,78-88,89)	
	1/3 (n:6)	72,79±7,24	76,39(66,32-77,78)	

*:Kruskall-Wallis Testi uygulandı.Δ%: Zamanla Azalma Yüzdesi

İkili Karşılaştırmalar (Düzeltilmiş p değerleri)			
	<i>1/1 vs 1/2</i>	<i>1/1 vs 1/3</i>	<i>1/2 vs 1/3</i>
Vas 30	<0,001	0,001	0,113
Vas 60	<0,001	<0,001	0,379
Vas 30-0 Δ%	0,001	0,001	0,105
Vas 60-0 Δ%	<0,001	<0,001	0,342

Tablo 4.19’da CYP2C19 genotiplerine göre 0-15-30-60.dakika VAS değerleri görülmektedir. CYP2C19 1/1 genotipli vakaların VAS 0.dk ortalaması 85,68±8,03; 1/2 genotiplilerin 88,25±5,86; 1/3 genotiplilerin 86,67±7,53’dü. CYP2C19 genotipleri arasında 0.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,173).

CYP2C19 1/1 genotipli vakaların VAS 15.dk ortalaması 46,54±8,39; 1/2 genotiplilerin 48,86±8,81; 1/3 genotiplilerin 48,33±9,83’dü. CYP2C19 genotipleri arasında 15.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,220).

CYP2C19 1/1 genotipli vakaların VAS 30.dk ortalaması $17,11 \pm 8,31$; 1/2 genotiplilerin $21,93 \pm 7,89$; 1/3 genotiplilerin $31,67 \pm 7,53$ 'dü. CYP2C19 genotipleri arasında 30.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p < 0,001$). Farkın kaynaklandığı grubu belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalara bakıldı. Buna göre CYP2C19 1/1 genotipli vakalarda, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli vakalara göre 30.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$; $0,001$).

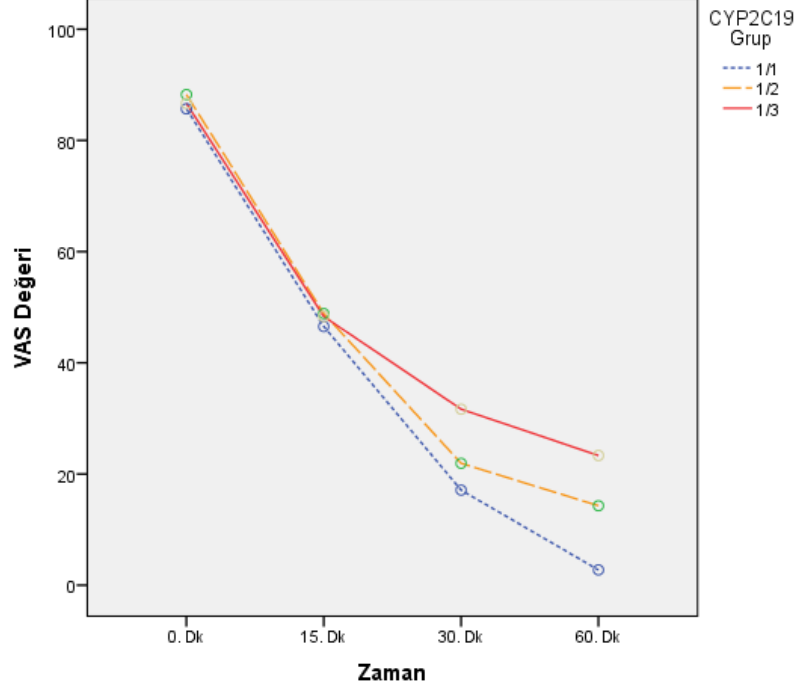
CYP2C19 1/1 genotipli vakaların VAS 60.dk ortalaması $2,75 \pm 5,54$; 1/2 genotiplilerin $14,30 \pm 6,78$; 1/3 genotiplilerin $23,33 \pm 5,16$ 'dü. CYP2C19 genotipleri arasında 60.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p < 0,001$). Farkın kaynaklandığı grubu belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalara bakıldı. Buna göre CYP2C19 1/1 genotipli vakalarda, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli vakalara göre 60.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$; $< 0,001$).

CYP2C19 1/1 genotipli vakaların başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzde ortalaması $45,34 \pm 10,53$; 1/2 genotiplilerin $44,48 \pm 10,13$; 1/3 genotiplilerin $44,47 \pm 8,25$ 'di. CYP2C19 genotipleri arasında başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi ($p: 0,815$).

CYP2C19 1/1 genotipli vakaların başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzde ortalaması $79,72 \pm 10,53$; 1/2 genotiplilerin $75,20 \pm 8,92$; 1/3 genotiplilerin $63,26 \pm 9,76$ 'ydı. CYP2C19 genotipleri arasında başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p < 0,001$). Farkın kaynaklandığı grubu belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalara bakıldı. Buna göre CYP2C19 1/1 genotipli vakalarda, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli vakalara göre başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzdeleri anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p: 0,001$; $0,001$).

CYP2C19 1/1 genotipli vakaların başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzde ortalaması $96,78 \pm 6,60$; 1/2 genotiplilerin $83,81 \pm 7,70$; 1/3 genotiplilerin $72,79 \pm 7,24$ 'dü. CYP2C19 genotipleri arasında başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p < 0,001$). Farkın kaynaklandığı grubu belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalara bakıldı. Buna göre CYP2C19 1/1 genotipli vakalarda, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli

vakalara göre başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzdeleri anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$; $< 0,001$).

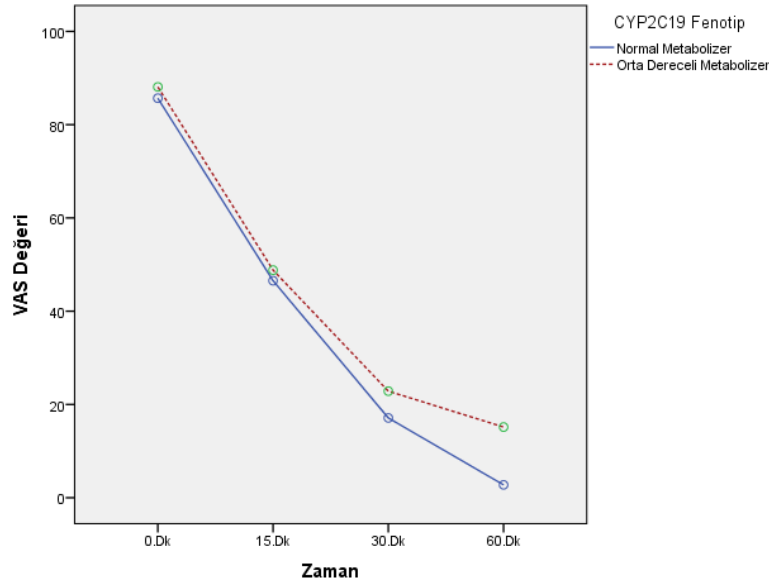


Şekil 4.8: CYP2C19 Genotiplerine Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi

Tablo 4.20: CYP2C19 Fenotiplerine göre VAS Değerleri

		<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortanca (25-75. Çeyrekler)</i>	<i>p değeri</i>
0.dk	NM (n:140)	85,68±8,03	85(80-90)	0,065
	OM (n:63)	88,10±5,99	90(85-90)	
15.dk	NM (n:140)	46,54±8,39	45(40-50)	0,088
	OM (n:63)	48,81±8,83	50(40-55)	
30.dk	NM (n:140)	17,11±8,31	15(10-20)	<0,001
	OM (n:63)	22,86±8,31	20(15-30)	
60.dk	NM (n:140)	2,75±5,54	0(0-0)	<0,001
	OM (n:63)	15,16±7,13	15(10-20)	
VAS-15-0Δ%	NM (n:140)	45,34±10,53	47,06(40,29-52,63)	0,545
	OM (n:63)	44,48±9,91	47,06(37,5-50)	
VAS-30-0Δ%	NM (n:140)	79,72±10,53	82,35(75-87,5)	<0,001
	OM (n:63)	74,06±9,59	75(66,67-81,25)	
VAS-60-0Δ%	NM (n:140)	96,78±6,60	100(100-100)	<0,001
	OM (n:63)	82,76±8,28	83,33(77,78-88,89)	

*:Mann-Whitney U testi uygulandı. NM: Normal Metabolizer; OM: Orta Metabolizer

**Şekil 4.9: CYP2C19 Fenotiplerine Göre VAS Değerinin Zamanla Değişimi**

Tablo 4.20’de CYP2C19 fenotiplerine göre 0-15-30-60.dakika VAS değerleri görülmektedir. CYP2C19 NM vakaların VAS 0.dk ortalaması 85,68±8,03; OM vakaların genotiplilerin 88,10±5,99’d . CYP2C19 fenotipleri arasında 0.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,065).

CYP2C19 NM vakaların VAS 15.dk ortalaması 46,54±8,39; OM vakaların 48,81±8,83’d . CYP2C19 fenotipleri arasında 15.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,088).

CYP2C19 NM vakaların VAS 30.dk ortalaması 17,11±8,31; OM vakaların 22,86±8,31’d . CYP2C19 fenotipleri arasında 30.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü (p:<0,001). CYP2C19 NM vakalarda, CYP2C19 OM vakalara göre 30.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü.

CYP2C19 NM vakaların VAS 60.dk ortalaması 2,75±5,54; OM vakaların ise 15,16±7,13’d . CYP2C19 fenotipleri arasında 60.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü (p:<0,001). CYP2C19 NM vakalarda, CYP2C19 OM vakalara göre 60.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü.

CYP2C19 NM vakaların başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzde ortalaması 45,34±10,53; OM vakaların 44,48±9,91’d . CYP2C19 fenotipleri arasında başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p:0,545).

CYP2C19 NM vakaların başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzde ortalaması 79,72±10,53; OM vakaların 74,06±9,59’d . CYP2C19 fenotipleri arasında başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü (p:<0,001). CYP2C19 NM vakalarda, CYP2C19 OM vakalara göre başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzdeleri anlamlı düzeyde daha y ksek .

CYP2C19 NM vakaların başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzde ortalaması 96,78±6,60; OM vakaların 82,76±8,28’d . CYP2C19 genotipleri arasında başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü (p:<0,001). CYP2C19 NM vakalarda, CYP2C19 OM vakalara göre başlangıca göre 60.dakika VAS azalma yüzdeleri anlamlı düzeyde daha y ksek .

Tablo 4.21: Vaka Grubunda VAS Değerleri ve Değişim Yüzdeleri ile Yaş, Kreatinin, Üre ve CRP Arasındaki Korelasyon Değerleri

		Yaş	Kreatinin	Üre	CRP
Kreatinin	r	0,257**	1	0,490**	0,167*
	p değeri	<0,001		<0,001	0,017
Üre	r	0,297**	0,490**	1	0,155*
	p değeri	<0,001	<0,001		0,027
CRP	r	0,276**	0,167*	0,155*	1
	p değeri	<0,001	0,017	0,027	
Vas 0	r	0,048	0,099	0,137	0,007
	p değeri	0,497	0,161	0,051	0,922
Vas 15	r	-0,096	-0,084	0,071	-0,006
	p değeri	0,172	0,234	0,312	0,927
Vas 30	r	0,076	0,041	0,093	0,065
	p değeri	0,284	0,559	0,188	0,359
Vas 60	r	-0,077	-0,042	-0,003	0,028
	p değeri	0,274	0,553	0,966	0,691
Başlangıca göre 15.Dakika	r	0,090	0,137	-0,011	0,028
Vas Azalma Yüzdesi	p değeri	0,204	0,051	0,875	0,687
Başlangıca göre 30.Dakika	r	-0,068	-0,024	-0,065	-0,056
Vas Azalma Yüzdesi	p değeri	0,339	0,738	0,357	0,423
Başlangıca göre 60.Dakika	r	0,087	0,050	0,017	-0,023
Vas Azalma Yüzdesi	p değeri	0,218	0,482	0,812	0,742

r: Korelasyon Katsayısı; Spearmann Korelasyon Analizi uygulandı.

Tablo 4.21’de yaş, kreatinin, üre, CRP, 0.dk VAS, 15.dk VAS, 30.dk VAS, 60.dk VAS, başlangıca göre 15.dk-30.dk-60.dk VAS Azalma Yüzdeleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları görülmektedir.

Yaş ile 0.dk VAS, 15.dk VAS, 30.dk VAS, 60.dk VAS, başlangıca göre 15.dk-30.dk-60.dk VAS Azalma Yüzdeleri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmedi. Yaş ile kreatinin arasında 0,26 katsayılık düşük düzeyde anlamlı, üre ile 0,30 katsayılık düşük düzeyde anlamlı, CRP ile 0,28 katsayılık düşük düzeyde anlamlı korelasyon görüldü.

Kreatinin ile 0.dk VAS, 15.dk VAS, 30.dk VAS, 60.dk VAS, başlangıca göre 15.dk-30.dk-60.dk VAS Azalma Yüzdeleri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon

görülmedi. Kreatinin ile üre ile 0,49 katsayılik orta düzeyde anlamlı, CRP ile 0,17 katsayılik düşük düzeyde anlamlı korelasyon görüldü.

Üre ile 0.dk VAS, 15.dk VAS, 30.dk VAS, 60.dk VAS, başlangıca göre 15.dk-30.dk-60.dk VAS Azalma Yüzdeleri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmeydi. Üre ile CRP ile 0,16 katsayılik düşük düzeyde anlamlı korelasyon görüldü.

CRP ile 0.dk VAS, 15.dk VAS, 30.dk VAS, 60.dk VAS, başlangıca göre 15.dk-30.dk-60.dk VAS Azalma Yüzdeleri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmeydi.



5.TARTIŞMA

Acil servise akut renal kolik ağrıları ile başvuran 203 hastada meperidin etkinliğinin CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda öncelikli olarak meperidinin renal kolik hasta grubunda, tüm zaman aralıklarında VAS skorunda anlamlı düşüşe neden olduğunu, ağrı şiddetindeki bu gerilemenin hastaların yaşından, cinsiyetinden, taşın bulunduğu lokalizasyondan bağımsız olduğunu, yalnızca taşın boyutu ile 30. dk aralığında zayıf korelasyon gösterdiğini saptadık.

İlaca göre VAS skorlarındaki düşüşün tüm gruplarda 0-15. dakikalar arasında benzerlik göstermesi, ilacın metabolize olmasından sonra 30. dakikadan itibaren CYP2C19 1/1 genotipinde VAS skorundaki düşüşün daha belirgin hale gelmesi bize meperidinin ağrı kontrolündeki etkisinin genetik polimorfizmden etkilendiğini göstermektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer dağılım bulunan çalışmamızda vaka grubunda CYP2C19 1/1 genotipi %69, 1/2 genotipi %28, 1/3 genotipi %3 oranında saptanırken, kontrol grubunda CYP2C19 1/1 genotipi %88,2, 1/2 genotipi % 6,9, 1/3 genotipi %3,9, 2/2 genotipi ise %1 oranında görülmektedir.

Çalışmamızda vaka grubunda CYP2C19 1/2 genotipinin daha fazla görülmesi, bu genotipin renal kolikle ilişkisi yönünden dikkat çeken başka bir bulgudur. Yaptığımız literatür incelemelerine göre meperidin ile CYP2C19 polimorfizminin renal kolik ağrıları ile ilişkisini gösterme yönünde yapılan ilk çalışmadır.

Avrupa Üroloji Birliği'nin 2019 yılında Cochrane merkezi kontrollü araştırmalar merkezi, MEDLINE, Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Klinik Araştırmalar Kayıt platformu verilerinin Aralık 2016'ya kadar olan dönemdeki derlenmesi sonucunda yayınladığı kılavuzda nonsteroid anti inflamatuvar grubu ilaçları tercih edilen analjezi olarak önermesine rağmen, ilk analjezi olarak intravenöz opioidlerin savunulmasını sürdürmüştür. 1982- 2016 yılları arasında yapılan 4887 hastayı içeren 36 randomize kontrollü çalışmanın da dâhil edildiği bu derlemede 30 dakikadaki ağrının azalmasında NSAİİlerin opioidlere göre belirgin

üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak opioid grubunda bulantı, kusma ve hipotansiyon gibi yan etkilerin görülmesi NSAİİ kullanımına eğilimi artırmaktadır. NSAİİ grubunda ise anafoksi, GİS kanamaları, böbrek yetmezliği gibi kullanım kısıtlılığı bulunmaktadır(102).

Literatür incelemesinde pek çok çalışmada renal kolik ağrılarında ağrı kontrolü için parasetamol, NSAİİ, morfin, transkütan elektrik sinir stimülasyonu ve subkutan paravertabral lokal anestezik ajan enjeksiyonu gibi tedavilerin karşılaştırıldığı görülmüştür. Bu çalışmalarda ağrının bireyler arasında farklı algılanması nedeniyle ağrının ölçeklendirilmesi için sıklıkla VAS skorlaması kullanılmıştır(3, 46, 103-108).Bizim çalışmamızda da meperidin isimli ilaca verilen yanıtı değerlendirmek için VAS skorlaması kullanılmıştır.

İlaçların farmakolojik yanıtının bireyler arasında gösterdiği farklılıkların nedeni olan genetik varyasyonları belirlemek, bu genetik bilgilerin ilaçların etkinliğinde aldığı rolü açıklamak ve hastaların bireysel profillerinin tahmin edilebilirliği açısından günümüzde “individualized therapy” kavramıyla bireysel tedavileri değerlendiren çalışmalar günümüzde hız kazanmaktadır (109-112).

Kişiselleştirilmiş terapilerin maliyet etkinliği açısından 2016da yayınlanan “Çoklu ilaç kullanımı olan uzun dönemli bakım hastalarında ilaç değişim önerilerine farmakogenetik testlerin katkısı” isimli çalışmada,112 hastada farmakogenetik sonuç raporlarının ardından ilaç incelemesi, toplam 132 ilaç değişikliği tavsiyesi ve hasta başına ortalama 2.4 öneri tespit edilmiştir. Belirlenen azalma ve değiştirmeler ile ilaç maliyet tasarrufunun, tespit maliyetininin üzerinde olduğu saptanarak her yıl uygulandığında hasta başına 1300 amerikan doları (2016 verilerine göre) olduğu belirtilmiştir(113).

Meperidin, karaciğerde N-demetilasyonu ile merkezi sinir sisteminin güçlü bir uyarıcısı olan normeperidine metabolize edilen bir opioid analjeziktir.

Meperidinin insan karaciğer mikrozomlarında demetilasyonundan CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6 enzimleri sorumlu bulunmuştur(7, 114).

Hiratsuka M., 2016 yılında yayınladığı CYP2C grubu enzimlerle ilgili geniş çaplı araştırmasında CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimlerinin allelik varyasyonlarını saptamıştır. Bu yayına göre CYP2C alt ailesindeki genetik

varyasyonlar ilaç metabolizmasındaki değişikliğe katkıda bulunur. CYP2C gen polimorfizmi uygulanan ilaçlara yanıtı tahmin edebilmek için genom biyomarkeri olarak kullanılır. CYP2C19 un ekspresyonu total CYP enzimlerinin %1'i kadar ancak önemli bir enzimdir çünkü ilaç metabolizmasının %10unda yer alır. Yine bu yayında polimorfizmlerin tipleri saptanmış, 4 fenotipte gruplandırılmıştır. Bunlar ultra hızlı metabolizer, hızlı metabolizer, orta dereceli metabolizer ve düşük dereceli metabolizer olarak belirtilmiştir. CYP2C19 polimorfizmi %30-%55 arasında değişkenlik göstermiştir. 25ten fazla alleli saptanmıştır. Total polimorfizmin %85-90 kısmını CYP2C19*2 ve CYP2C19 *3 oluşturmaktadır, bu iki enzim yavaş ilaç metabolizeri (zayıf metabolizer) olarak adlandırılmıştır. En sık fonksiyon kaybı olan alleli CYP2C19 *2 alleli olup CYP2C19 *1 normal aktiviteli (wild type) olarak belirtilmiştir. CYP2C19 *17 ultra hızlı metabolizer olarak belirtilmiştir.

CYP2C9*1/*1 genotipi: Wild tip olarak bilinen, enzimin tam kapasite ile çalıştığı ve her iki allelin de normal olduğu formdur. Bu genotipi taşıyan bireyler "hızlı metabolizör" olarak adlandırılmıştır.

Aynacıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında CYP2C19 yavaş metabolizer oranı beyaz ırkta %2-5, doğu popülasyonunda %11-23 oranında iken Türk popülasyonunda %0.94- 0.99 olarak belirtilmiştir.

Yaygın kabul gören sınıflandırma sistemine göre CYP2C19 enzim bölgesinde, iki wild tip (wild type: wt) allel için homozigosite gösteren bireyler (örneğin CYP2C19 *1/*1) iyi metabolize edicilerdir (extensive metabolizers: EM). EM'ler, hiç mutasyon içermeyen veya enzim fonksiyonunu etkilemeyecek mutasyonlara sahip olan kişilerdir.

Azalmış aktivite gösteren veya hiç aktivite göstermeyen bir varyant allel (varyant allel: vt) taşıyanlar orta düzey metabolize ediciler (intermediate metabolizers: IM) olarak adlandırılmıştır. IM'ler sahip oldukları alellerin mutasyonlarına bağlı olarak, düşük aktiviteli enzim üretirler ve madde metabolize etme hızları EM'lere göre daha yavaştır.

Azalmış aktivite gösteren veya hiç aktivite göstermeyen iki varyant allel için homozigot genotipe sahip bireyler ise zayıf metabolize ediciler (poor metabolizers: PM) olarak sınıflandırılmıştır.

Genotipe göre fenotip sınıflandırılması şöyle yapılmıştır:(115-118)

*1/*1	Hızlı metabolizer
*1/*2	Orta dereceli aktivite, yavaş metabolizer
*1/*3	Orta dereceli aktivite,yavaş metabolizer
*2/*2	Düşük dereceli aktivite,yavaş metabolizer
*3/*3	Yavaş
*2/*3	Yavaş
*1/*17	Ultra Hızlı
*17/*17	Ultra Hızlı

Aynacıoğlu ve arkadaşlarının 1999da yayınlanan çalışmasında Türk popülasyonunda 404 bireyde yapılmış incelemede allel sıklığı CYP2C19 *1(wt) 0.88, CYP2C19*2 (m1) 0.12, CYP2C19*3 (m2) 0.004 saptanmıştır; m3 ve m4 bulunamamıştır. 4 kişi zayıf metabolizer (CYP2C19 *2/*2) saptanmıştır.

2012’de Gümüş ve arkadaşlarının 244 çocuk hastayla yapılan lansoprazol-omeprazol karşılaştırılmasını içeren çalışmasında CYP2C19*2 frekansının %1.2;CYP2C19*3 ise bulunmadığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada CYP2C19*17 frekansını %24.4, CYP2C19*1 frekansını %65.5, CYP2C19*2 frekansını %10 olarak belirtmişlerdir (100).

Özdemir M.’nin 2015 yılındaki “CYP2C19 mutasyonunun H.pylori eradikasyonunun başarısı üzerine etkisi” başlıklı uzmanlık tezinde 106 hastada bu frekansları CYP2C19 *1/*1 %69.8, CYP2C10 *1/*2 %25.5, CYP2C19 *2/*2 %4.7 olarak saptamıştır(119).

Sitalopram metabolizması ile CYP2C19 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada 209 sağlıklı, 59 hasta birey alınmış; sağlıklı grupta CYP2C219 *1/*1 %66, CYP2C19 *1/*17 %29, CYP2C19 *17/*17 %4.3 sıklıkta saptanmıştır (8).

Bu çalışmada ise tüm popülasyonda 300 bireyde CYP2C19 *1/*1 %75.4, CYP2C19 *1/*2 %21, CYP2C19 *1/*3 %3.3 ve CYP2C19 *2/*2 %0.3 sıklıkla bulundu. *1/*17 ve *17/*17 genotipine hiç rastlanmadı. Çalışmamıza 305 kişi katıldı. Bunların %75,4’ünde CYP2C19 1/1; %21’inde CYP2C19 1/2; %3,3’ünde CYP2C19 1/3; %0,3’ünde CYP2C19 2/2 genotipi görüldü. Allel havuzuna bakıldığında ise %87,54 *1 aleli, %10,82 *2 aleli, %1,64 *3 aleli görülmektedir.

Bulgularımız Türkiye’de yapılan çalışmalarla uyumaktadır. Farklı etnik kökenlerle karşılaştırıldığında ise çalışma popülasyonumuz ile Mısır, Rusya, Filistin, Etiyopya, Kafkas, Alman toplumuyla ve İsrail toplumuyla benzer özellikler göstermektedir(120, 121).

Yunanistan’da yayınlanan bir çalışma, daha önce farklı çalışmalarda farklı allel sıklıklarının tespit edilmesi ve bunların yeniden hesaplanması üzerine yapılmıştır. CYP2C19*17 ile CYP2C19 *1/*1 allellerinin sıklığı yeniden hesaplanmıştır. Buna göre CYP2C19*17 taşıyıcılarının prevalansı önceki çalışmalarda %31.80 iken %19.61 olarak bulunmuştur. CYP2C19 *1/*1 önceki çalışmalarda %75.87 iken yeniden hesaplandığında %44.17 bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmada CYP2C19 allelik frekanslarının, birbirinden farklı olduğu gösterilen topluluklarda yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır(122).

Genetik polimorfizmlerinin ilaç metabolizmasındaki rolü haricinde doğrudan hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Farklı görüşlerde yayınlanan bu çalışmaların bir kısmı CYP2C ailesinin genetik polimorfizmlerini hastalıklarla ilişkilendirirken, bir kısmı ilişkisi olmadığını savunmaktadır. 2009 yılında meme kanseri olan, tamoksifen tedavisi alan Japon hastalar ile ilgili Okishiro ve arkadaşlarının çalışmasında CYP2C19*2 ve *3 allelleri ile ilişkisi ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda CYP2D6 * 10 ve CYP2C19 * 2, * 3’ün genetik polimorfizmleri, prognoz, endometrial kalınlık veya kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili görülmemiştir (123). Benzer şekilde 2015 yılında yapılan benzer çalışmada meme kanseri ile CYP2D6 arasında zayıf ilişki bulunmuştur (124).

Meme kanseri ile ilgili ilişkiyi araştıran 2014 yılındaki başka bir çalışmada ise CYP2C19’daki delesyon üçlü negatif meme kanseri ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Çalışmanın sonucunda östrojen katabolizmasına katılan CYP2C19 genindeki kalıtsal değişikliklerin, meme kanserinin moleküler alt tipi üzerinde etkili olduğunu görüşü savunulmuştur(125). 2011 yılında Çinli kadınlarla yapılan bir çalışmada CYP2C19*3 gen polimorfizminin meme kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(126).

Jernström ve arkadaşlarının 2009da 652 meme kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmada CYP2C8 / 9’un polimorfik varyantları, tamoksifen ile tedavi edilen

hastalarda meme tümör özelliklerini ve hastalıksız sağkalımı etkileyebileceğini belirtmiştir(127).

Sachse ve arkadaşlarının 2002 yılında kolorektal kanser ile diyet karsinojenleri arasındaki ilişki üzerine yaptıkları farmakogenetik bir çalışmada CYP2C19*2 ile kolorektal kanser riski arasında ters ilişki olduğunu saptamışlardır(128).

Bu çalışmanın aksine Tamer ve arkadaşları 2006 yılında Sitokrom P450'nin çevresel karsinojenlerin, ilaçların, ksenobiyotik ön metabolizatörü olması nedeniyle, gastrik ve kolorektal kanserli hastalarda risk faktörü olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında CYP2C19*2 'nin heterozigot genotiplerinin bu kanserlerde yüksek görülmesine rağmen (OR 1.79, CI:0.829-3.865) bu yüksekliğin kolorektal kanserlerle ilişkili olmadığını savunmuşlardır(129).

Büyükdoğan'ın kolorektal kanserli hastalarda CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 polimorfizmlerinin 85 hasta ve 100 kontrolle uyguladığı doktora tezi yayınında, her grupta allel frekansları arasında fark görülmediği belirtilmiştir(130).

850 birey ile Danimarka ve İsveç popülasyonunda prostat kanserinin gelişiminin kalıtım, androjenik etkiler ve çevresel etkenlere maruz kalmaya bağlı olması nedeniyle biyotransformasyon gerektiren kanserojen bileşiklerin üretilmesiyle artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu öne süren başka bir çalışmada farklı NAT2, CYP2D6, CYP2C19 ve GSTP1 genotipleri ve prostat kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. NAT2, CYP2D6, CYP2C19 veya GSTP1'de prostat kanseri ile polimorfizmler arasında ilişki bulunamamıştır. CYP2D6 ile zayıf metabolizma ve prostat kanseri arasında bir ilişki sigara içen Danimarkalılar arasında görülmüştür; (3.10 (% 95 güven aralığı 1.07; 8.93), P = 0.03, fakat İsveçliler arasında ilişkili değildir; 1.19 (% 95 güven aralığı 0.41; 3.42), P = 0.75.) Sigara içmek prostat kanseri için bilinen bir risk faktörü değildir ve CYP2D6'nın zayıf metabolizması ile Danimarkalı sigara içicilerde prostat kanseri arasındaki ilişki tesadüfen ortaya çıkmış olabileceği savunulmuştur(131).

2000 yılında Almanya'da yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada CYP genlerindeki polimorfizmin sigara ilişkili kanserlerde risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Kansere karşı bireysel duyarlılığın, sigarada yer alan

kanserojenlerin aktivasyonu/detoksifikasyonunda ve DNA hasarı onarımında rol oynayan enzimlerin modifiye edilmesinden kaynaklanabileceği; bu konuda iyi tasarlanmış daha büyük çalışmalara ağırlık verilerek verilerin tartışılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır(132).

Bizim çalışmamızda da CYP2C19 un genotip dağılımı açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptandı. Vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2C19 1/2 genotipi daha fazla görülmekteydi. CYP2C19 *1/*2 allelinin ürolitiazis hastalığına yatkınlık oluşturması ile ilgili veriler kesin olarak söylenememekle birlikte desteklemek için bu konuda daha çok yayına ihtiyaç duyulmaktadır.

305 vakanın incelendiği çalışmamızda 203 renal kolik ağrısı ile başvuran hastaların %62,1'i (n:126) erkek, %37,9'u (n:77) kadın iken; kontrol grubundaki 102 vakanın %52,9'u (n:54) erkek, %47,1'i (n:48) kadındı. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer dağılmıştı.

Ağustos 2011 yılında yayınlanan Türkiye'den 33 ilin verilerini düzenleyen bir çalışmada tanı alan ürolitiazis vakalarında 1991 yılına kadar erkek/kadın sıklığını 1.15:1 olarak verilirken 2001 yılı verilerinde bu oranın 1:1 e yaklaştığını belirtmiştir(133). Artan obezite sıklığı, diyetteki değişiklikler ve sıvı tüketiminin azalması buna sebep olarak belirtilmiştir(133, 134).

Türkiye'deki ürolitiazis epidemiyolojisini içeren 2011 yılındaki yayında ülkemizdeki renal kolik sıklığı 40 yaşın üstündeki hastalarda, 40 yaşın altındaki gruba göre %19.4 e karşılık %7.6 oranında saptanmıştır.(OR: 2.53, CI: 1.9–3.2, p = 0.000)(133).

Türkiye'de yapılan 2015 yılında yayınlanan bir başka çalışmada 1890 hasta incelenmiştir, hastaların %64.9 u erkek olduğu ve tüm hastalar içerisinde yaş ortalamalarının 38 ± 14.7 (18-94) olduğu bildirilmiştir (135).

Çalışmamızda vaka grubunun yaş ortalaması $42,7 \pm 15,9$; ortanca(25-75): 41(30-54) saptandı. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak görüldü.

İtalya'da 5376 hastayla 1994 yılında yapılan çalışmada, taşı olan hasta grubunda –olmayanlara göre- sodyum ve potasyum konsantrasyonu daha yüksek saptanarak, bu oranın çeyrek analizi, çeyrek 4'teki taş oluşturunucuların prevalansının kadınlarda 0.25 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (P <0.005, % 95 güven

aralığı 1.36 / 8.60) ve erkeklerde 2.71 kat daha fazla görülmüştür. (P <0.004,% 95 güven aralığı 1.35 / 5.93). Çoklu lojistik regresyonda, taş hastalığı, yaş, cinsiyet ve idrar sodyum / potasyum oranı (P <0.01) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Veriler, idrardaki yüksek sodyum / potasyum oranının üriner taş hastalığına bağlı olduğunu göstermiştir(136).

2001 yılında Texas'ta yapılan retrospektif tipte 1976-2000 yılları arasında 2300 taş hastası ve 68 normal denekten seçilen çalışmada, nefrolitiazisi olan hastaların biyokimyasal profilini ortaya koymak amaçlanmıştır. Taş grubunda ürik asit düzeyi anlamlı ölçüde yüksek saptanmış ancak diğer parametrelerde(kreatinin,sodyum, potasyum) büyük ölçüde çakışma izlenmiştir (137).

2006da Avrupa'da yayınlanan nefrolitiazisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada da kreatinin değerinin hasta grubunda yüksek olduğu belirtilmiştir, bu çalışmada taşı olan hastalarda bazal değerlerin tespiti ve ileride karşılaştırmaların yapılabilmesi ya da görüntüleme yapılabilmesi için üre ve kreatin değerleri gerekliliği vurgulanmıştır.(138).

Bizim çalışmamızda da vaka grubunun kreatinin ortancası 0,87(0,72-1,02) mg/dl, kontrol grubunun kreatinin ortancası 0,81(0,66-0,93) mg/dl idi. Vaka grubunun kreatinin ortancası kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Vaka grubunun üre ortancası 29(23-35) mg/dl, kontrol grubunun üre ortancası 28(22-37,25) mg/dl idi. Vaka ve kontrol grupları arasında üre değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi. Çalışmamızdaki bu bulgular literatür ile uyumludur.

Vaka grubunun Sodyum ortalaması 141,05±3,22 mmol/L, kontrol grubunun sodyum ortalaması 139,6±3,87 mmol/L idi. Vaka grubunun sodyum ortalaması kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Vaka grubunun potasyum ortalaması 4,44±0,47 mmol/L, kontrol grubunun potasyum ortalaması 4,44±0,53 mmol/L idi. Vaka ve kontrol grupları arasında potasyum değeri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi. Çalışmamızdaki sodyum ve potasyum değerleri literatür ile uyumlu bulundu. Bunun nedeni hasta popülasyonunda yatkınlık

oluşturduğu düşünölen sıvı tüketimindeki azalma- dehidratasyona bağılı değerlendirilebilir.

Kartal ve arkadaşlarının yan ağrısı ile acil servise başvuran 227 hastada yaptıkları prospektif çalışmada yatak başı US görüntölemesi yapılarak 176 hastada taş saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda sensitivite ve spesifitesine göre sırayla şu sonuçlar elde edilmiştir: daha önce taş öyküsü olması %59 -%6, kasıklara yayılan ağrı 68% - 49%, bulantı 71% ve 51%, pelvikalisiel dilatasyonun US ile tespiti 81% ve 37% . Buna göre bu semptom ve bulgular üriner taş hastalığının başlıca belirtileri olarak vurgulanmıştır, algoritmalarda kullanılabileceğı savunulmuştur(139).

Çalışmamızda vakaların %42,9'unda (n:87) hidroüreteronefroz görülmezken, %35'inde grade 1 HUN, %20,1'inde grade 2 HUN, %2'sinde grade 3 HUN görölmekteydi. Vakaların %89,2'inde kostovertebral açi hassasiyeti vardı. Vakaların %23,6'sında bulantı-kusma görölmözken, %54,2'sinde bulantı, %22,2'sinde bulantı ve kusma görölmekteydi. Vakaların %87,2'sinde hematüri bulunmaktaydı.

Amerika'da 2002 yılında Coll ve arkadaşları tarafından yapılan 172 hastanın üreterdeki taşların yeri ve boyutlarına göre pasajını değerlendiren çalışmada, <1 mm taşların %87si spontan pasaj olurken, 2-4 mm olanlarda bu oran %76, 7-9 mm olanlarda %60, >9 mm olanlarda %25 saptanmıştır. Yine aynı çalışmada spontan pasajı olanların %48i proksimal üreterde, %60ı orta üreterde, %75i distal üreterde ve %79u üreterovesikal bileşkede saptanmıştır(140).

Türkiye'de Müslümanoğlu ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı 100 hastalık çalışma grubunda taşların %33'ü böbrek pelvis yerleşimli, %15'i izole kaliks yerleşimli (4'ü üst, 1'i orta, 10'u alt), %3'ü izole kalisiyel divertikül içinde, %2'si üst üreterde saptanmıştır, ortalama taş boyutu Ortalama taş boyutu 7.6+3.2 (2-25) mm olarak hesaplanmıştır(141).

Bizim çalışmamızda vaka grubunda tespit edilen ortalama taş boyutu 5,86±4,26 mm, ortancası 4(3-7) mm'dir. Tespit edilen taşların %14,8'i mesane, %28,6'sı böbrek, %10,3'ü üreter distal, %11,3'ü üreter orta, %19,'si üreter proximal ve üreteropelvik, %15,8'i üreterovezikal bileşkede göröldü. Bu bulgular örnek iki çalışmadan farklı saptandı. Bu farkın hasta gruplarının Türkiye'nin farklı

bölgelerinden seçilmesi ve hasta sayılarındaki değişiklikten kaynaklanıyor olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Türkiyede yapılan randomize çift kör bir çalışmada renal kolik şüphesi olan 47 hastada tramadol 50 mg ve meperidin 50 mg etkinliği karşılaştırılmıştır. Hem tramadol hem de meperidin gruplarında 15 ve 30 dakika sonra görsel analog skala ağrı skorları azaldığı ancak meperidin grubunda 15 ve 30 dk. değerlendirmelerde ağrı kesici yanıtın daha üstün olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada şiddetli ağrı durumunda meperidinin tercih edilmesi önerilmiştir. Yan etki(bulantı, hipotansiyon) oranı %1 olarak belirtilmiştir. Ağrıya yanıtta gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından farklılık görülmemiştir(142).

1996'da San Antonio'da 154 hastayla yapılan bir başka çalışmada, ketorolac ve meperidin etkisi karşılaştırılmış, ağrıya yanıtı VAS ile değerlendirilmiştir. 15-30. dakikalarda aradaki fark çok belirgin olmamakla birlikte ketorolac daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada meperidin 50 mg dozdan verilmiştir. Bu çalışmada meperidine bağlı geliştiği düşünülen yan etkiler belirtilmemiştir. Cinsiyet ve yaş grupları arasında ağrı kesiciye yanıtta benzerlik görülmüştür(143).

Bizim çalışmamızda vaka grubunun 0.dk VAS değeri ortalaması $86,43 \pm 7,52$; 15.dakika VAS değeri ortalaması $47,24 \pm 8,58$; 30.dakika VAS değeri ortalaması $18,89 \pm 8,71$; 60.dakika VAS değeri ortalaması $6,60 \pm 8,36$ 'dı. İlaç sonrası başlangıca göre 15.dakika VAS azalma yüzdesi ortalama $45,07 \pm 10,32$ 'di. 30.dakikada başlangıç VAS değerine göre azalma yüzdesi ortalama $77,96 \pm 10,56$, 60.dakika başlangıç VAS değerine göre azalma yüzdesi ortalama $92,43 \pm 9,66$ 'ydı.

İlaç sonrası VAS değerlerindeki 0-15-30-60.dk değerleri arasında istatistiksel öneme sahip fark görülmüştü ($p < 0,001$). Friedmann Testinin ardından farkın hangi zamanlardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalar değerlendirildi. Buna göre bütün zamanlar arasında fark görüldü. VAS değerleri 15-30-60.dakikalarda anlamlı düzeylerde düştüğü görülmektedir. Bizim çalışmamızda meperidin tüm zaman aralıklarında ağrı skorunda anlamlı gerileme sağlamıştır, bu da ilaç etkinliğini kanıtlamaktadır.

Vaka grubunda ilaç sonrası %5,4'ünde hipotansiyon yan etkisi görüldü. Hipotansiyon yan etkisi görülenlerde sistolik tansiyon ortalaması $95,45 \pm 6,88$ mmHg, diastolik tansiyon ortalaması $60,91 \pm 3,02$ mmHg idi. Bununla birlikte meperidinin yan etkisinin genetik etkenlerle ilişkisini değerlendiren benzer çalışma bulunmamaktadır. Bu noktada literatür ile farklı bulgular ortaya çıkmasının örneklem sayısının azlığına bağlı olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Cinsiyetler arasında tüm zaman aralıklarında VAS azalma yüzdeleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi. Bu bulgular da literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda taş boyutu ile 0.dk-15.dk-60.dk VAS değeri arasında istatistiksel öneme sahip korelasyon görülmedi. Taş boyutu ile 30.dk VAS değeri arasında 0,20 katsayılık düşük derecede ancak anlamlı korelasyon görüldü ($p:0,003$). Taşın boyutunun artmasıyla beraber tüm zaman aralıklarında yine ilacın etkin olduğu ancak 30. dkda VAS skorundaki düşüşün yavaşladığı görülmektedir. Bununla birlikte taşın tespit edildiği lokalizasyonlar arasında VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark yoktu ($p:0,229$; $0,715$; $0,621$; $0,506$). Bizim incelemelerimizde literatürde taşın boyutlarının VAS ile ilişkisini gösteren yayına rastlanmadı.

Yaş ile kreatinin arasında 0,26 katsayılık düşük düzeyde anlamlı, üre ile 0,30 katsayılık düşük düzeyde anlamlı, CRP ile 0,28 katsayılık düşük düzeyde anlamlı korelasyon görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumlu görüldü.

Yine çalışmamızda yaş grupları ile VAS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark görülmedi. Vaka grubunda 65 yaş üstü hasta sayısı hasta grubunun %0.08ini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hasta yaşının ağrıyı değerlendirmede etkisi gösterilemedi. Bu bulgumuz literatürü desteklemektedir. Literatürde de VAS skorunun ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki görülmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur(144, 145).

CYP2C19 polimorfizmi ile ilaç etkinliği ilişkileri daha önce klopidoğrel, proton pompa inhibitörleri, diazepam, SSRI gibi ilaçlarla çalışılmıştır. Ancak doğrudan meperidin etkinliğini gösteren çalışmalara rastlanmamıştır. Renal kolik ağrılarında Meperidine yanıtın CYP2C19 ile ilişkisini araştıran çalışmamız, bu

konuda yapılmış ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Literatür taramamızda benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

Meperidin sonrası VAS ile ağrının değerlendirildiği çalışmamızdaki bulgular şöyledir. Genotip ile VAS karşılaştırmalarında başlangıç ile 15. dk arasında fark görülmedi. Ancak 30.- 60. Dakikalar arasında CYP2C19 1/1 genotip grubunda VAS skoru daha düşük bulundu. CYP2C19 1/1 genotipli vakaların VAS 30.dk ortalaması $17,11 \pm 8,31$; 1/2 genotiplilerin $21,93 \pm 7,89$; 1/3 genotiplilerin $31,67 \pm 7,53$ 'dü. CYP2C19 genotipleri arasında 30.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görüldü ($p < 0,001$). Farkın kaynaklandığı grubu belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalara bakıldı. Buna göre CYP2C19 1/1 genotipli, hızlı metabolizer grupta, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli vakalara göre 30.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$; $0,001$).

CYP2C19 1/1 genotipli vakalarda, CYP2C19 1/2 ve 1/3 genotipli vakalara göre başlangıca göre 30.dakika VAS azalma yüzdeleri anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$; $0,001$).

CYP2C19 fenotipleri arasında 15.dk VAS değerleri için istatistiksel öneme sahip fark görülmedi ($p < 0,088$). CYP2C19 Hızlı metabolizer vakalarda, CYP2C19 orta derecede metabolizer vakalara göre 30.dk VAS skorları anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Meperidin ile diğer ilaçların ağrı kesici etkinliğinin VAS skoru ile ortaya konduğu diğer çalışmalarda meperidin etkinliğinin diğer ilaçlara göre 15-30. dakikalarda üstün olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da farkın 30.dakikada belirgin hale geldiği görülmektedir. Bu çalışma bu yönüyle meperidinin etki süresi arasındaki bireysel farklılıkların genetik polimorfizmlerden etkilendiğini desteklemektedir(142, 143)

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda acil servise renal kolik ile başvuran hastaların tedavisinde, aynı doz ve sürede uygulanan meperidin etkinliğinin, bireylerin sahip olduğu genetik polimorfizme göre değiştiği gösterilmiştir.

Meperidin, etkinliğini başlangıçtan itibaren tüm zaman aralıklarında göstermektedir. 0-15.dakikalar arasında tüm genotiplerde benzer etki gösterirken, 15. dakikadan itibaren genotipler arasındaki fark gösterilmiştir. Bulgularımız CYP2C19 1/1 genotipinde (wild type) ağrının daha fazla azaldığını göstermektedir. Normal metabolizör bireylerde analjeziye verilen yanıt daha yüksektir. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Hasta popülasyonunda CYP2C19 enziminin hızlı metabolizer olduğu bireyler % 69, orta derecede metabolizer bireyler %31 oranında görülmüştür.

Meperidinin ağrı kontrolündeki etkisinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu, benzer şekilde taşın lokalizasyonundan etkilenmediği, taşın boyutları ile zayıf ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2C19 1/2 genotipi anlamlı bulunmuştur. Buna göre genetik polimorfizmler ile ürolitiazis arasındaki ilişki olduğu düşünülebilir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kişiyi özgün tedavi protokollerinde genetik yapının biliniyor olması, ilacın etkinliği ve doz ayarlamaları konusunda katkı sağlayacaktır. Ülkemizde bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *European urology*. 1991;20:200-3.
2. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2008;5(2):101-6.
3. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *European urology*. 2001;39(3):241-9.
4. Ay MO, Sebe A, Kozaci N, Satar S, Acikalin A, Gulen M, et al. Comparison of the analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol and meperidine HCl in the relief of renal colic. *American journal of therapeutics*. 2014;21(4):296-303.
5. Solhi H, Sanaei-Zadeh H, Solhi S, Nadian MAA, Gharibi M, Sedeh BS. Meperidine (pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients. *Open access emergency medicine: OAEM*. 2016;8:57-9.
6. Larkin GL, Peacock IV WF, Pearl SM, Blair GA, D'Amico F. Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic. *The American journal of emergency medicine*. 1999;17(1):6-10.
7. Ramírez J, Innocenti F, Schuetz EG, Flockhart DA, Relling MV, Santucci R, et al. CYP2B6, CYP3A4, and CYP2C19 are responsible for the in vitro N-demethylation of meperidine in human liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*. 2004;32(9):930-6.
8. Uckun Z, Baskak B, Ozel- Kizil E, Ozdemir H, Devrimci Ozguven H, Suzen H. The impact of CYP 2C19 polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2015;40(6):672-9.
9. Ou W, He Y, Li A, Liu B, Jin L. Genotype frequencies of CYP2C19, P2Y12 and GPIIIa polymorphisms in coronary heart disease patients of Han ethnicity, and their impact on Clopidogrel responsiveness. *International heart journal*. 2016;57(5):586-92.
10. Guo Y, Zhao Z, Zhang L, Li H, Li Z, Sun H. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
11. Zhu L, Liao S, Wang N, Ge T, Yang J, Xu G, et al. Dose regimens for Chinese adult liver transplant recipients according to the genetic polymorphisms of CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A5 in recipients and donors. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2016;54(8):587-96.
12. Zhu W-Y, Zhao T, Xiong X-Y, Li J, Wang L, Zhou Y, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with the clinical efficacy of clopidogrel therapy in patients undergoing carotid artery stenting in Asia. *Scientific reports*. 2016;6:25478.
13. Drake R, Vogl AW. Gray's Anatomy. Cumhuriyet PDM, Taşcıoğlu PDB, editors: Çev.Ed:Prof.Dr.Meserret Cumhuriyet, Prof.Dr.Beliz Taşcıoğlu. Güneş Kitapevi, İstanbul; 2017:320-329.
14. Cimen A. Ürogenital Sistem Anatomisi. 6 ed. Uludağ Üniversitesi Basımevi,Bursa1996. 23-5 p.
15. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. Humana Press,New York,USA: Springer Science & Business Media; 2007.

16. Guyton AC, Hall JE. Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. Çev.Ed.:Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ1996:315-348.
17. Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta, K Temel Üroloji2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri,Ankara. 1998:1-28.
18. Yıldırım M. Gray's Anatomi Güneş kitabevi; 2006:320-329.
19. Moll J, Peacock IV. Urologic Stone Disease. Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). McGraw Hill, North Carolina, 6th ed; 2004:620-625.
20. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. The Lancet. 2001;358(9282):651-6.
21. Reyes AA, Klahr S. Renal function after release of ureteral obstruction: Role of endothelin and the renal artery endothelium. Kidney international. 1992;42(3):632-8.
22. Müslümanoğlu A, Tepeler A. Renal kolik, tanı ve tedavisi. Marmara Medical Journal. 2008;21(2):187-92.
23. Esquena S, Millán FR, Sanchez-Martin F, Rousaud FB, Marchant F, Villavicencio HM. Renal colic: revision of literature and scientific evidence. Actas urologicas espanolas. 2006;30(3):268-80.
24. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. Current opinion in urology. 2002;12(4):263-9.
25. Koçak İ. Kolik renal ve akut obstrüksiyonlar. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences. 2007;3(20):3-8.
26. Moody T, Vaughn JE, Gillenwater J. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Investigative urology. 1975;13(3):246-51.
27. Lanzzone JA, Gulmi FA, Chou S-Y, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. The Journal of urology. 1995;153(6):2055-9.
28. Parmar MS. Kidney stones. Bmj. 2004;328(7453):1420-4.
29. Vaughan E, Gillenwater J. Recovery following complete chronic unilateral ureteral occlusion: functional, radiographic and pathologic alterations. The Journal of urology. 1971;106(1):27-35.
30. Lammers RL, Roth BA, Utecht T. Comparison of ambulance dispatch protocols for nontraumatic abdominal pain. Annals of emergency medicine. 1995;26(5):579-89.
31. Bartfield JM, Flint RD, McErlean M, Broderick J. Nebulized fentanyl for relief of abdominal pain. Academic emergency medicine. 2003;10(3):215-8.
32. Phillips E, Kieley S, Johnson EB, Monga M. Emergency room management of ureteral calculi: current practices. Journal of endourology. 2009;23(6):1021-4.
33. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. European urology. 1998;34(6):467-73.
34. Patlas M, Farkas A, Fisher D, Zaghal I, Hadas-Halpern I. Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. The British journal of radiology. 2001;74(886):901-4.

35. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology*. 1993;186(3):685-8.
36. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Prospective comparison of nonenhanced helical computerized tomography and Doppler ultrasonography for the diagnosis of renal colic. *The Journal of urology*. 2001;165(4):1082-4.
37. Shokeir A, Abdulmaaboud M, Farage Y, Mutabagani H. Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BJU international*. 1999;84(3):249-51.
38. Anderson K, Smith R. CT for evaluation of renal cholic pain. *J Endourol*. 2001;15:25-9.
39. Meagher T, Sukumar V, Collingwood J, Crawley T, Schofield D, Henson J, et al. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clinical radiology*. 2001;56(11):873-6.
40. Krishna NS, Morrison L, Campbell C. Is spiral computed tomography the imaging modality of choice for renal colic? *Postgraduate medical journal*. 2001;77(904):124-.
41. Poletti P-A, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(4):927-33.
42. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *American journal of Roentgenology*. 2008;191(2):396-401.
43. Lewis LM, Lasater LC, Brooks CB. Are emergency physicians too stingy with analgesics? *Southern medical journal*. 1994;87(1):7-9.
44. Menon M, Resnick MI. Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. *Campbells Urology*. 8 ed. Walsh PC, Retik TA, Vaughn ED. Philadelphia: WB SaundersCo; 2005: 4:3229-3293.
45. Curhan G, Goldfarb D, Trinchieri A. Epidemiology of Stone Disease. *Stone Disease, 2nd International Consultation on Stone Disease: Denstedt J, Khoury S. eds. Health Publications; 2008:11-18.*
46. Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US emergency departments. *International urology and nephrology*. 2006;38(1):87-92.
47. Physicians ACoE. Pain management in the emergency department [policy statement]. *Ann Emerg Med*. 2004;44:198.
48. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. Conventional and alternative methods for providing analgesia in renal colic. *BJU international*. 2005;95(3):297-300.
49. Springhart WP, Marguet CG, Sur RL, Norris RD, Delvecchio FC, Young MD, et al. Second Prize: Forced versus Minimal Intravenous Hydration in the Management of Acute Renal Colic: A Randomized Trial. *Journal of endourology*. 2006;20(10):713-6.
50. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *European urology*. 2009;56(3):455-71.
51. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *European urology*. 2016;69(3):468-74.

52. Preminger G, Tiselius H, Assimos D. EAU/AUA nephrolithiasis guideline panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol*. 2007;178(6):2418-34.
53. Ebell MH. NSAIDs vs. opiates for pain in acute renal colic. *American family physician*. 2004;70(9):1682-.
54. Stewart A, Joyce A. Modern management of renal colic. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*. 2008;13(3):14-7.
55. Jones JB. Assessment of pain management skills in emergency medicine residents: the role of a pain education program. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(2):349-54.
56. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. 3. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 37-49.
57. Buck ML. Is Meperidine the Drug That Just Won't Die? *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2011;16(3):167-9.
58. Mather LE, Meffin PJ. Clinical pharmacokinetics pethidine. *Clinical pharmacokinetics*. 1978;3(5):352-68.
59. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. *Logical Basis of Therapeutics* 8th ed. New York: Pergamon Pres; 1990: 485-521.
60. Kaye KI, Welch SA, Davis SR, Graudins LV, Graudins A, Rotem T, et al. Pethidine in emergency departments: promoting evidence- based prescribing. *Medical journal of Australia*. 2005;183(3):129-33.
61. Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J, Dimatteo L, Van Dyke C. Meperidine-induced delirium. *Am J Psychiatry*. 1987;144(8):1062-5.
62. Weiner AL. Meperidine as a potential cause of serotonin syndrome in the emergency department. *Academic emergency medicine*. 1999;6(2):156-8.
63. Abbuhl S, Jacobson S, Murphy JG, Gibson G. Serum concentrations of meperidine in patients with sickle cell crisis. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(4):433-8.
64. Michaels LA, Ohene-Frempong K, Zhao H, Douglas SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood*. 1998;92(9):3148-51.
65. Davis MS, TAG N, Dowsett R, Graudins A. Use of pethidine for pain management in the emergency department. *NSW Therapeutic Assesment Group NSWTAG*. 2004:1-11.
66. Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Telfer M, McMillen MA. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood*. 1998;92(7):2551-5.
67. Clark RF, Wei EM, Anderson PO. Meperidine: therapeutic use and toxicity. *The Journal of emergency medicine*. 1995;13(6):797-802.
68. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *American journal of therapeutics*. 2002;9(1):53-68.
69. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper' in *Biyokimyası*. Çev. Ed: Menteş, G., Ersöz, B. İstanbul: Appleton&Lange / Barış Kitabevi; 1993: 811-817.
70. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(8):1439-41.

71. Sharif ZA. Pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interactions of atypical antipsychotics in special populations. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(suppl 6):22-5.
72. Rollas S. *Biyotransformasyon Reaksiyonları, İlaçların metabolizması*: Marmara Üniversitesi Yayınları, İstanbul; 1992,s 2-9, s 53-57.
73. Vural N. *Toksikoloji*. Ankara: A.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1996: 42-77.
74. Cooper VR, Thonhauser T, Puzder A, Schröder E, Lundqvist BI, Langreth DC. Stacking interactions and the twist of DNA. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(4):1304-8.
75. Vicdan A, Vicdan K, Günalp S, Kence A, Akarsu C, Işık AZ, et al. Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;117(1):49-54.
76. Li E, Beard C, Forster A, Bestor T, Jaenisch R, editors. *DNA methylation, genomic imprinting, and mammalian development*. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 1993: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
77. Malik S, Percin FE, Ahmad W, Percin S, Akarsu NA, Koch MC, et al. Autosomal recessive mesoaxial synostotic syndactyly with phalangeal reduction maps to chromosome 17p13. 3. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;134(4):404-8.
78. Dib C, Fauré S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature*. 1996;380(6570):152-4.
79. Robert J, Le Morvan V, Smith D, Pourquier P, Bonnet J. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;54(3):171-96.
80. Akgül SV. Study on the polymorphism of the cytochrome p450c9 enzyme in turkish population. [Master Thesis]: Marmara University,Institute Of Health Sciences; 2016.
81. Kose S, Cetin M. Psychiatric pharmacogenomics in the age of neuroscience: promises and challenges. 2018;28(3):231-5.
82. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depression and anxiety*. 1998;7(S1):24-32.
83. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *Jama*. 2011;306(20):2221-8.
84. Jain KK. Applications of AmpliChip™ CYP450. *Molecular Diagnosis*. 2005;9(3):119-27.
85. Böttiger Y, Dostert P, Benedetti MS, Bani M, Fiorentini F, Casati M, et al. Involvement of CYP2D6 but not CYP2C19 in nicergoline metabolism in humans. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(6):707-11.
86. Küpfer A, Branch R. Stereoselective mephobarbital hydroxylation cosegregates with mephenytoin hydroxylation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1985;38(4):414-8.

87. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53(2):111-22.
88. Ward SA, Walle T, Walle UK, Wilkinson GR, Branch RA. Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquin hydroxylase activities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1989;45(1):72-9.
89. Helsby N, Ward S, Howells R, Breckenridge A. In vitro metabolism of the biguanide antimalarials in human liver microsomes: evidence for a role of the mephenytoin hydroxylase (P450 MP) enzyme. *British journal of clinical pharmacology*. 1990;30(2):287-91.
90. Belpaire F, Bogaert M. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clinica Belgica*. 1996;51(4):254-60.
91. Marzo A, Balant LP. Investigation of xenobiotic metabolism by CYP2D6 and CYP2C19: importance of enantioselective analytical methods. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1996;678(1):73-92.
92. Collier J, Somogyi A, Bochner F. Comparison of (S)-mephenytoin and proguanil oxidation in vitro: contribution of several CYP isoforms. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(2):158-67.
93. De Morais S, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(22):15419-22.
94. de Morais SM, Goldstein JA, Xie HG, Huang SL, Lu YQ, Xia H, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;58(4):404-11.
95. De Morais S, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Molecular pharmacology*. 1994;46(4):594-8.
96. Stresser DM, Kupfer D. Catalytic characteristics of CYP3A4: requirement for a phenolic function in ortho hydroxylation of estradiol and mono-O-demethylated methoxychlor. *Biochemistry*. 1997;36(8):2203-10.
97. Xiao Z-S, Goldstein JA, Xie H-G, Blaisdell J, Wang W, Jiang C-H, et al. Differences in the Incidence of the CYP2C19 Polymorphism Affecting the S-Mephenytoin Phenotype in Chinese Han and Bai Populations and Identification of a New Rare CYP2C19 Mutant Allele. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;281(1):604-9.
98. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;284(1):356-61.
99. Basci N, Bozkurt A, Kortunay S, Isimer A, Sayal A, Kayaalp S. Proguanil metabolism in relation to S-mephenytoin oxidation in a Turkish population. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(6):771-3.
100. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, Baysoy G, Balamtekin N, Demir H, et al. Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(5):629-36.
101. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology*. 2000;61(3):174-83.

102. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *European urology*. 2018;73(4):583-95.
103. Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, Fadilla M, Garty M. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *European journal of clinical pharmacology*. 1998;54(6):455-8.
104. Parulkar B, Hopkins T, Wollin M, Howard P, Lal A. Renal colic during pregnancy: a case for conservative treatment. *The Journal of urology*. 1998;159(2):365-8.
105. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *Bmj*. 2004;328(7453):1401.
106. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(4):568-74.
107. Mora B, Giorni E, Dobrovits M, Barker R, Lang T, Gore C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation: an effective treatment for pain caused by renal colic in emergency care. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1737-41.
108. Nikiforov S, Cronin AJ, Murray WB, Hall VE. Subcutaneous paravertebral block for renal colic. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;94(3):531-.
109. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino Jr JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *The American journal of medicine*. 2002;113(9):746-50.
110. Foster A, Mobley E, Wang Z. Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. *Pain Practice*. 2007;7(4):352-6.
111. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacological reviews*. 2011;63(2):437-59.
112. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57:119-37.
113. Sugarman EA, Cullors A, Centeno J, Taylor D. Contribution of pharmacogenetic testing to modeled medication change recommendations in a long-term care population with polypharmacy. *Drugs & aging*. 2016;33(12):929-36.
114. Henthorn TK, Spina E, Dumont E. In vitro inhibition of a polymorphic human liver P-450 isozyme by narcotic analgesics. *Anesthesiology*. 1989;70(2):339-42.
115. Hiratsuka M. Genetic polymorphisms and in vitro functional characterization of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 allelic variants. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;39(11):1748-59.
116. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002;72(6):702-10.
117. 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.

118. Seven M, Batar B, Unal S, Yesil G, Yuksel A, Guven M. The effect of genetic polymorphisms of cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on drug-resistant epilepsy in Turkish children. *Molecular diagnosis & therapy*. 2014;18(2):229-36.
119. Özdemir MC. CYP2C19 mutasyonunun H.pylori eradikasyonunun başarısı üzerine etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi; 2015.
120. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Current clinical pharmacology*. 2007;2(1):93-109.
121. Luo H-R, Aloumanis V, Lin K-M, Gurwitz D, Wan Y-JY. Polymorphisms of CYP2C19 and CYP2D6 in Israeli ethnic groups. *American Journal of Pharmacogenomics*. 2004;4(6):395-401.
122. Ragia G, Arvanitidis KI, Tavridou A, Manolopoulos VG. Need for reassessment of reported CYP2C19 allele frequencies in various populations in view of CYP2C19* 17 discovery: the case of Greece. 2009;10(1):43-9.
123. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6* 10 and CYP2C19* 2,* 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2009;115(5):952-61.
124. Cronin-Fenton DP, Lash TL. Clinical epidemiology and pharmacology of CYP2D6 inhibition related to breast cancer outcomes. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011;4(3):363-77.
125. Tervasmäki A, Winqvist R, Jukkola-Vuorinen A, Pylkäs K. Recurrent CYP2C19 deletion allele is associated with triple-negative breast cancer. *BMC cancer*. 2014;14(1):902.
126. Gan C, Wang X, Cao Y, Ye W, Liu H, Sun Y. Association of CYP2C19* 3 gene polymorphism with breast cancer in Chinese women. *Genet Mol Res*. 2011;10(4):3514-9.
127. Jernström H, Bågeman E, Rose C, Jönsson P-E, Ingvar C. CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in relation to tumour characteristics and early breast cancer related events among 652 breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2009;101(11):1817.
128. Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, Barrett JH, Waxman R, Sullivan F, et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1839-50.
129. Tamer L, Ercan B, Ercan S, Ateş N, Ateş C, Öcal K, et al. CYP2C19 polymorphisms in patients with gastric and colorectal carcinoma. *International journal of gastrointestinal cancer*. 2006;37(1):1-5.
130. Büyükdoğan M. Kolorektal kanserli hastalarda sitokrom p450 (CYP2C9 ve CYP2C19) enzim genetik polimorfizmi: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
131. Wadelius M, Autrup JL, Stubbins MJ, Andersson S-O, Johansson J-E, Wadelius C, et al. Polymorphisms in NAT2, CYP2D6, CYP2C19 and GSTP1 and their association with prostate cancer. *Pharmacogenetics*. 1999;9(3):333-40.
132. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000;9(1):3-28.

133. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urological research*. 2011;39(4):309-14.
134. Strobe SA, Wolf Jr JS, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology*. 2010;75(3):543-6. e1.
135. Atescelik M, Yilmaz M, Gurger M, Yildiz M. The effect of meteorological parameters on the number of renal colic patients. *Urolithiasis*. 2015;43(4):331-7.
136. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney international*. 1994;46(4):1133-9.
137. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney international*. 2001;60(2):757-61.
138. Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 2006;176(2):600-3.
139. Kartal M, Eray O, Erdogru T, Yilmaz S. Prospective validation of a current algorithm including bedside US performed by emergency physicians for patients with acute flank pain suspected for renal colic. *Emergency medicine journal*. 2006;23(5):341-4.
140. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(1):101-3.
141. Müslümanoğlu A, Tefekli A, Taş A, Çakır T, Sarılar Ö. Öğrenme eğrisinde ilk 100 perkütan nefrolitotomi olgusunun analizi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2004;30(3):339-47.
142. Eray O, Cete Y, Oktay C, Karsli B, Akça S, Cete N, et al. Intravenous single-dose tramadol versus meperidine for pain relief in renal colic. *European journal of anaesthesiology*. 2002;19(5):368-70.
143. Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, Timerding BL, Maneatis TJ, Lewis RH, et al. Comparison of intravenous ketorolac, meperidine, and both (balanced analgesia) for renal colic. *Annals of emergency medicine*. 1996;28(2):151-8.
144. Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Academic Emergency Medicine*. 1998;5(11):1086-90.
145. Gloth 3rd F. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. *Geriatrics*. 2000;55(10):46.