



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



# **KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN FARMAKOGENETİĞİ**

ELİFCAN GEZER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Biyoloji Anabilim Dalı  
Biyoloji Programı

**DANIŞMAN**

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ

İSTANBUL, 2019



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



# **KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN FARMAKOGENETİĞİ**

ELİFCAN GEZER

(520115001)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Biyoloji Anabilim Dalı  
Biyoloji Programı

**DANIŞMAN**

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ

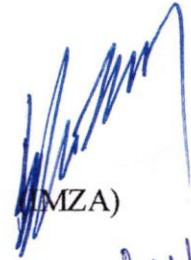
İSTANBUL, 2019

## MARMARA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Elifcan GEZER'in "Koroner Arter Hastalarında Statin Farmakogenetiği" başlıklı tez çalışması, 20 Mart 2019 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

### Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ (Danışman)  
Marmara Üniversitesi



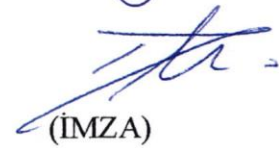
(İMZA)

Prof. Dr. Atila KARAALP (Üye)  
Marmara Üniversitesi



(İMZA)

Doç. Dr. Deniz KIRAÇ (Üye)  
Yeditepe Üniversitesi

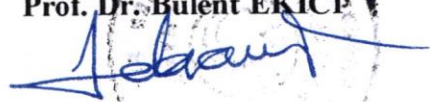


(İMZA)

### ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 03.04.19 tarih ve 2019/08-02 sayılı kararı ile Elifcan GEZER'in Biyoloji Anabilim Dalı Biyoloji Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü  
Prof. Dr. Bülent EKİCİ



## **TEŞEKKÜR**

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca benimle her türlü bilgi ve tecrübesini paylaşarak beni sadece akademik anlamda değil aynı zamanda hayata da hazırlayan, anlayışını ve sevgisini eksik etmeyen değerli danışman hocam Sn. Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca dostluğunu ve edindiği tecrübeleri benden esirgemen Uzm. Bio. Mehtap ÇEVİK ve Uzm. Bio. Barış GÖKALSIN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her ihtiyacım olduğunda desteğiyle yanımda olan çalışma arkadaşım Bio. Kıvanç BEZCİ'ye teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve çalışmalarım boyunca ilgi ve destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Mart 2019**

**Elifcan GEZER**

## **İÇİNDEKİLER**

|                                                                         | <b>SAYFA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                         | <b>i</b>     |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                      | <b>ii</b>    |
| <b>ÖZET</b>                                                             | <b>iv</b>    |
| <b>ABSTRACT</b>                                                         | <b>vi</b>    |
| <b>SEMBOLLER</b>                                                        | <b>viii</b>  |
| <b>KISALTMALAR</b>                                                      | <b>ix</b>    |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                                    | <b>x</b>     |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                                    | <b>xi</b>    |
| <b>1.GİRİŞ</b>                                                          | <b>1</b>     |
| 1.1. Genel Bilgiler                                                     | 1            |
| 1.1.1. Koroner arter hastalığı                                          | 1            |
| 1.1.1.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri                        | 2            |
| 1.1.2. Kolesterol metabolizması                                         | 3            |
| 1.1.3. Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) ve etki mekanizmaları | 4            |
| 1.1.3.1. Statin farmakokinetiği                                         | 7            |
| 1.1.3.2. Statin yan etkileri                                            | 7            |
| 1.1.4. Polimorfizm                                                      | 8            |
| 1.1.5. Sitokrom P450 enzim sistemi                                      | 9            |
| 1.1.5.1. CYP3A4 enzimi ve genetik polimorfizmler                        | 10           |
| 1.1.6. Statin farmakogenetiği                                           | 12           |
| <b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b>                                            | <b>15</b>    |
| 2.1. Materyal                                                           | 15           |
| 2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler                                     | 15           |
| 2.1.2. Araç ve gereçler                                                 | 15           |
| 2.1.3. Çalışma grupları                                                 | 16           |
| 2.1.3.1. Koroner arter hastası gruplara ait klinik veriler              | 16           |
| 2.2. Kullanılan İnceleme Yöntemleri                                     | 16           |
| 2.2.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanma koşulları                  | 16           |
| 2.2.2. Kandan genomik dna izolasyonu                                    | 17           |

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2.1. <i>High Pure PCR Template Preparation</i> Kit protokolü ile genomik DNA izolasyonu                    | 17        |
| 2.2.3. Kullanılan primerler ve kesim enzimi                                                                    | 18        |
| 2.2.4. CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması          | 18        |
| 2.2.5. Amplikonların agaroz jel elektroforezi ile gözlenmesi                                                   | 19        |
| 2.2.6. CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfik bölgesini taşıyan PZR ürünlerinin restriksiyon enzimi ile kesimi | 21        |
| 2.2.7. Kesim sonuçlarının değerlendirilmesi                                                                    | 21        |
| 2.2.8. İstatistiksel analizler                                                                                 | 22        |
| <b>3. BULGULAR ve TARTIŞMA</b>                                                                                 | <b>23</b> |
| 3.1. Bulgular                                                                                                  | 23        |
| 3.2. Tartışma                                                                                                  | 31        |
| <b>4. SONUÇLAR</b>                                                                                             | <b>37</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                                                               | <b>41</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                                |           |

## ÖZET

### KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN FARMAKOGENETİĞİ

Çalışmamızın amacı statin kullanan koroner arter hastalarında CYP3A4\*1B genotip sıklıklarını tip 2 diyabeti bulunan ve bulunmayan gruplar ile obezite bulunan ve bulunmayan gruplar arasında karşılaştırmaktır.

Geniş kullanımlarına rağmen, statinlerle tedavi edilen hastaların yalnızca üçte biri hedeflenen plazma düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol) seviyelerine ulaşmaktadır. Farmakogenetik, metabolik yollardaki genetik farklılıkları ifade eder ve bir ilaca bireyin yanıtını belirlemede genetiğin rolünü araştırır.

Çalışmamızda statin kullanan koroner arter hastalarında CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları ve biyokimyasal parametrelere etkileri araştırılmıştır. Çalışma grupları tip 2 diyabetli ve obez koroner arter hastalığı bulunan kişiler ile tip 2 diyabeti ve obezitesi bulunmayan koroner arter hastalarından oluşturulmuştur. Çalışmamızda kişiye özel statin dozunun belirlenebilmesi için CYP3A4 genine ait rs2740574 genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizm yöntemleri ile belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda en sıklıkla rastlanan genotip homozigot yabanıl tip (%94.1) olarak tespit edildi. Heterozigot formda CYP3A4\*1B genotipine sahip hastaya rastlanmadı. CYP3A4\*1B polimorfizmini mutant formda taşıyan 5 hasta (%5.9) tespit edildi. CYP3A4\*1B homozigot polimorfik tip genotipe sahip koroner arter hastalarında ortalama LDL-kolesterol, trigliserid ve total-kolesterol düzeyleri homozigot yabanıl tip genotipe sahip kişilere kıyasla daha yüksek bulundu. CYP3A4\*1B homozigot polimorfik genotipe (GG) sahip kişilerde HDL-kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri ise homozigot yabanıl tipe (AA) sahip kişilere kıyasla daha düşük bulundu.

Çalışmadan elde edilen sonuçlarımız CYP3A4\*1B polimorfizmine ait varyant allelinin obezite ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceğini ve \*1B varyant allelinin yabanıl tip allele kıyasla daha yüksek LDL-Kol, TG ve T-Kol seviyelerine neden olduğunu göstermektedir. Statin kullanan obez koroner arter hastalarında CYP3A4 \*1B genotiplemesinin tedaviye başlanmadan önce belirlenmesinin serum lipid düzeylerinin kontrol edilmesi için önem taşıdığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** statin, CYP3A4 geni, rs2740574 polimorfizmi, farmakogenetik, koroner arter hastalığı, obezite, tip 2 diyabet

**Mart 2019**

**Elifcan GEZER**



## **ABSTRACT**

### **PHARMACOGENETICS OF STATIN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE**

The aim of our study was to compare frequency of CYP3A4\*1B genotypes in patients with coronary artery disease using statin among groups with and without type 2 diabetes and with and without obesity.

Despite their broad use, only one third of patients treated with statins reach the targeted plasma low density lipoprotein-cholesterol (LDL-cholesterol) levels. Pharmacogenetics refers to the genetic differences in metabolic pathways and investigates the role of genetics in determining the individual's response to a drug.

In our study, CYP3A4 gene \*1B (rs2740574) genotype frequencies and effects on biochemical parameters were investigated in coronary artery disease patients using statin. The study groups consisted of patients with type 2 diabetes and obese coronary artery disease and patients with coronary artery disease without type 2 diabetes and obesity. In our study, rs2740574 genotypes of CYP3A4 gene were determined by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism methods in order to determine the individual statin dose.

The most common genotype to be homozygous wild type (94.1%) in the study. None of the patients with heterozygous genotype of the CYP3A4\*1B were detected. Five patients (5.9%) with CYP3A4\*1B polymorphism in mutant form were detected. In patients with coronary artery disease with CYP3A4\*1B homozygous polymorphic type genotype, the mean LDL-cholesterol, triglyceride and total-cholesterol levels were higher than those with homozygous wild type genotype. HDL-cholesterol and fasting blood glucose levels were detected to be lower in individuals with CYP3A4\*1B homozygous polymorphic genotype (GG) compared to those with homozygous wild type (AA).

Our results show that variant allele of CYP3A4\*1B polymorphism may be related to obesity and coronary artery disease and \*1B variant allele causes higher LDL-cholesterol, triglycerides and total-cholesterol levels than wild type allele. We believe that the determination of CYP3A4\*1B genotyping in patients with obese coronary artery disease using statin before initiating treatment is important for controlling serum lipid levels.

**Keywords:** statin, CYP3A4 gene, rs2740574 polymorphism, pharmacogenetics, coronary artery disease, obesity, type 2 diabetes mellitus

**March 2019**

**Elifcan GEZER**



## SEMBOLLER

|                                                   |                    |
|---------------------------------------------------|--------------------|
| <b>°C</b>                                         | : Santigrat derece |
| <b>µl</b>                                         | : Mikrolitre       |
| <b>C</b>                                          | : Sitozin          |
| <b>cm</b>                                         | : Santimetre       |
| <b>dk</b>                                         | : Dakika           |
| <b>dl</b>                                         | : Desilitre        |
| <b>kb</b>                                         | : Kilobaz          |
| <b>KCl</b>                                        | : Potasyum klorür  |
| <b>L</b>                                          | : Litre            |
| <b>m</b>                                          | : Metre            |
| <b>M</b>                                          | : Molar            |
| <b>mg</b>                                         | : Miligram         |
| <b>MgCl<sub>2</sub></b>                           | : Magnezyum klorür |
| <b>ml</b>                                         | : Mililitre        |
| <b>mM</b>                                         | : Milimolar        |
| <b>NaCl</b>                                       | : Sodyum klorür    |
| <b>ng</b>                                         | : Nanogram         |
| <b>NH<sub>4</sub>Cl</b>                           | : Amonyum klorür   |
| <b>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b> | : Amonyum sülfat   |
| <b>T</b>                                          | : Timin            |
| <b>χ<sup>2</sup></b>                              | : Ki-kare          |
| <b>%</b>                                          | : Yüzde            |

## KISALTMALAR

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| <b>AKŞ</b>    | : Açlık Kan Şekeri                               |
| <b>ALT</b>    | : Alanin Aminotransferaz                         |
| <b>APOA</b>   | : Apolipoprotein A                               |
| <b>APOE</b>   | : Apolipoprotein E                               |
| <b>AST</b>    | : Aspartat Aminotransferaz                       |
| <b>ATP</b>    | : Adenozin Tri Fosfat                            |
| <b>Bç</b>     | : Baz Çifti                                      |
| <b>BUN</b>    | : Kan Üre Azotu                                  |
| <b>CETP</b>   | : Kolesterol Ester Transfer Proteinini           |
| <b>CK</b>     | : Kreatin Kinaz                                  |
| <b>CYP450</b> | : Sitokrom P450 Enzim Sistemi                    |
| <b>DNA</b>    | : Deoksiribo Nükleik Asit                        |
| <b>dNTP</b>   | : Deoksi Nükleotid Tri Fosfat                    |
| <b>EDTA</b>   | : Etilen Diamin Tetraasetik Asit                 |
| <b>FPP</b>    | : Farnesil Pirofosfat                            |
| <b>GGPP</b>   | : Geranil Geranil Piro Fosfat                    |
| <b>HDL</b>    | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                  |
| <b>KAH</b>    | : Koroner Arter Hastalığı                        |
| <b>Kb</b>     | : Kilobaz                                        |
| <b>KKH</b>    | : Koroner Kalp Hastalığı                         |
| <b>LDL</b>    | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                   |
| <b>PZR</b>    | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                    |
| <b>RFLP</b>   | : Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi       |
| <b>SNP</b>    | : Tek Nükleotid Polimorfizmleri                  |
| <b>SREBP</b>  | : Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Proteinler |
| <b>T2DM</b>   | : Tip 2 Diabetes Mellitus                        |
| <b>TBE</b>    | : Tris Borik Asit-EDTA                           |
| <b>TG</b>     | : Triglicerid                                    |
| <b>UV</b>     | : Ultra Viyole                                   |
| <b>VLDL</b>   | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein               |
| <b>VNTR</b>   | : Değişken Sayıda Bitişik Tekrar                 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                            | SAYFA |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Şekil 1.1</b> Şekil A, normal kan akışına sahip sağlıklı bir arter      |       |
| Şekil B, plak birikimi olan arter                                          | 1     |
| <b>Şekil 1.2.</b> Statinlerin kimyasal yapıları                            | 5     |
| <b>Şekil 1.3</b> Kolesterol sentezinde statin etkisi                       | 6     |
| <b>Şekil 1.4</b> CYP3A4 geninin lokalizasyonu                              | 11    |
| <b>Şekil 2.1</b> PZR karışımının hazırlanması                              | 19    |
| <b>Şekil 2.2</b> Agaroz jel hazırlanması                                   | 21    |
| <b>Şekil 2.3.</b> CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfizminin RFLP analizi | 22    |
| sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüsü                                       |       |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                  | SAYFA |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 2.1.</b> CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfik bölgesi için kullanılan primer ve kesim enzimleri                                       | 16    |
| <b>Tablo 2.2</b> CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin belirlenmesinde kullanılan PZR bileşenleri ve final konsantrasyonları         | 17    |
| <b>Tablo 2.3.</b> CYP3A4 geni *1B (rs2740574) gen bölgesi için kullanılan PZR amplifikasyon koşulları                                            | 18    |
| <b>Tablo 2.4.</b> CYP3A4 geni *1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin belirlenmesinde kullanılan RFLP bileşenleri ve reaksiyondaki hacimleri       | 19    |
| <b>Tablo 3.1.</b> Statin tedavisindeki koroner arter hastalığı bulunan kişilere ait ilaç kullanım, demografik ve klinik veriler                  | 23    |
| <b>Tablo 3.2.</b> Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait demografik ve ilaç kullanım verileri                              | 24    |
| <b>Tablo 3.3.</b> Statin kullanan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni *1B (rs2740574) genotip dağılımları                                  | 24    |
| <b>Tablo 3.4.</b> Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni *1B (rs2740574) genotip sıklıkları                    | 25    |
| <b>Tablo 3.5.</b> Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait gruplarına ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler | 26    |
| <b>Tablo 3.6.</b> Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni *1B (rs2740574) genotip sıklıkları                             | 27    |
| <b>Tablo 3.7.</b> Koroner arter hastalarında CYP3A4 geni *1B (rs2740574) genotiplerine ait demografik bilgiler ve biyokimyasal parametreler      | 28    |
| <b>Tablo 3.8.</b> Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait demografik ve ilaç kullanım verileri                                       | 29    |
| <b>Tablo 3.9.</b> Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait biyokimyasal parametreler ve demografik özellikler                         | 30    |

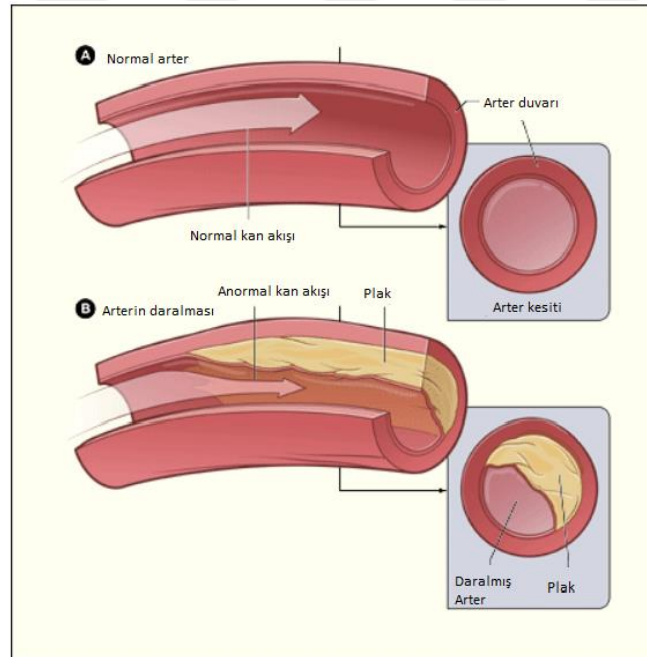
# 1. GİRİŞ

## 1.1. Genel Bilgiler

### 1.1.1. Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), çeşitli genler, çevresel faktörler ve bunların etkileşimiyle belirlenen ve en sık görülen kompleks hastalıklardandır [1-3]. Koroner arter hastalığı, sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerindendir [4-7]. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-Kol) düzeylerinin anormal derecede yüksek veya yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-Kol) düzeylerinin düşük olduğu çeşitli durumlarda aterosklerotik süreç artmakta ve bu da KAH gelişme riskini artırmaktadır [6-8].

Koroner arter hastalığı, koroner arterlerin içinde plak oluşumu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Koroner arterler, kalp kasına oksijen açısından zengin kan sağlamakla görevlidirler. Koroner arterlerde plak birikmesi durumu ateroskleroz olarak adlandırılır (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1** Şekil A, normal kan akışına sahip sağlıklı bir arter. Şekil B, plak birikimi olan arter [9].

Aterosklerotik plak sertleşerek yırtılabilir. Sertleşmiş plak, koroner arterleri daraltacağından kalbe doğru oksijen bakımından zengin kan miktarı azalır. Aterosklerotik plağın yırtılması damar yüzeyinde bir kan pıhtısına neden olabilir.

Meydana gelen kan pıhtısı, koroner arterdeki kan akışını tamamen bloke edebilir. Oksijen açısından zengin kanın kalp kasına akışı azalır veya bloke edilirse, anjina veya kalp krizi oluşabilir [9].

#### **1.1.1.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri**

##### **Kolesterol seviyesi**

Yüksek LDL kolesterolü ve düşük HDL-kolesterol koroner arter hastaları için önemli bir risk faktörüdür.

##### **Yüksek tansiyon**

Kan basıncının zaman içinde 140/90 mmHg veya üzerinde olması yüksek tansiyon olarak adlandırılır ve koroner arter hastaları için önemli bir risk faktörüdür.

##### **Sigara kullanımı**

Sigara kullanımı kan damarlarına zarar verebilir ve daraltabilir, sağlıklı kolesterol seviyelerine yol açabilir koroner arter hastaları için önemli risk faktörlerinden biridir.

##### **Diyabet**

Vücudun kan şekeri seviyesi yüksek olması ve vücudun yeterli insülin üretememesi diyabete sebep olur. Koroner arter hastaları için önemli bir faktörüdür

##### **Obezite**

Beden kütle indeksinin 25 in üzerinde olması koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilir.

##### **Fiziksel inaktivite**

Fiziksel olarak inaktif olmak diğer risk faktörleri ile birlikte koroner arter hastalığı oluşma riskini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biridir.

##### **Yaş ve cinsiyet**

Erkeklerde koroner kalp hastalığı riski 45 yaşından itibaren artmaktadır. Kadınlarda ise koroner kalp hastalığı riski 55 yaşından itibaren artmaktadır [10].

## **Aile öyküsü**

Koroner kalp hastalığı geliştirme riski, hem yaşam tarzına hem de genetik faktörlere bağlıdır. İlk kez 1938 yılında ikizlerle yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinde ailesel örüntü ilişkisi bulunmuştur [11-15]. 2007 yılından bu yana genom çaplı ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarında koroner arter hastalığı ile ilişkili 50 den fazla gen lokusu belirlenmiştir [16-24]. Çoklu risk genlerine ait alleller, çok genli risk faktörleri olarak değerlendirildiğinde koroner olayların genetik yatkınlıkla ilişkisi tahmin edilebilir [25-33]. Araştırmalar sağlıklı bir yaşam tarzına uyanların belirgin bir şekilde kardiyovasküler hastalık geçirme riskinin düştüğünü rapor etmektedir [34-39]. Kardiyovasküler sağlık stratejisinde sigara kullanmama, obeziteden kaçınma, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı bir diyet modeli geliştirilmesi yer almaktadır [34].

### **1.1.2. Kolesterol metabolizması**

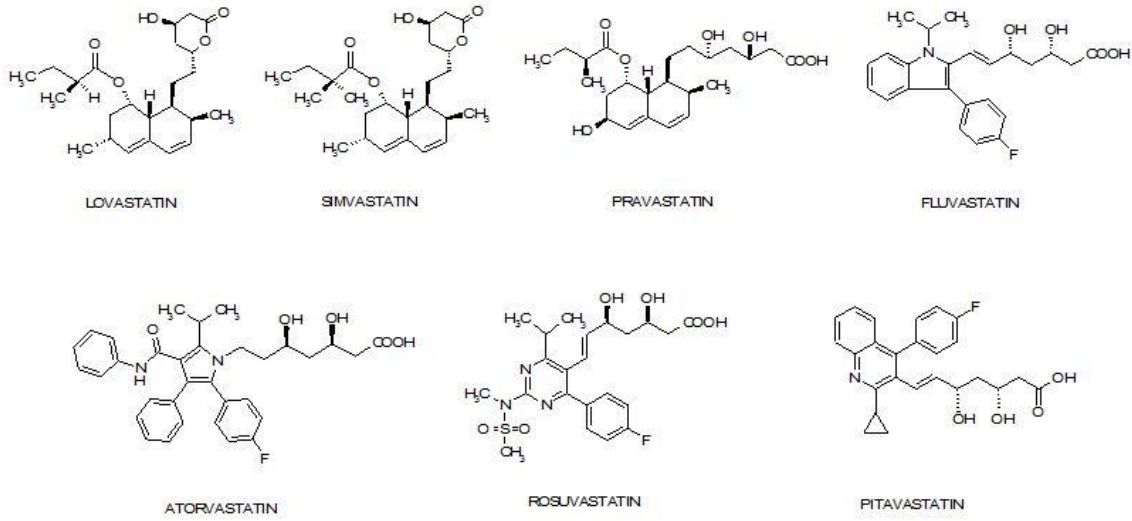
Statinlerin farmakogenetik etkilerini tam olarak anlamak için kolesterol sentezinin fizyolojik süreçleri ve taşıma yolları anlaşılmalıdır. Statin etkinliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen faktörler kolesterolün taşıma mekanizması ve lipoprotein varyasyonlarıdır. Yağ asitleri gastrointestinal kanal ve adenosin aracılı trifosfat (ATP) kaset proteinleri aracılığıyla absorbe edilirler. ATP kaset proteinleri; ABCB1, ABCB2 ve ABCB8 genleri tarafından kodlanırlar. Lipidlerin bir kez absorpsiyonunu takiben, HMGCR tarafından kodlanan HMG-CoA redüktaz tarafından hepatoselüler kolesterol sentezi için uygun hale gelir. Bazı kolesterol molekülleri hepatositlerden ayrılıp sistemik dolaşıma girerek periferik dokulara taşındığında; APOA, APOE ve diğer genlerin kodladığı çok düşük yoğunluklu, düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu formdaki apolipoproteinlere gereksinim duyduğu bilinmektedir [40].

Lipoprotein kompleksleri periferik dokulara hücre membran yapımı ve hormon sentezi için kolesterol sağlamakla görevlidirler. Hepatik lipaz, lipoprotein lipaz ve kolesterol ester transfer proteinleri lipoproteinlerin katabolizmasına aracılık ederler ve bir lipoprotein tipinden diğerine kolesterol esterlerinin geçişini kolaylaştırırlar. Periferik dokunun kolesterol ihtiyacı karşılandığında, fazla olan kolesterol, kolesterol ester transfer proteini tarafından aracılık edilen ve ters kolesterol taşıması olarak bilinen bir mekanizmayla damardan karaciğere geri nakledilir [41]. Hepatoselüler kolesterol geri kazanımına, LDL reseptörleri ve LDL reseptör ilişkili proteinler aracılık eder. Hepatositlerin yüze-

yinde eksprese edilen LDL reseptörlerinin miktarına, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler (SREBP), şaperon proteinleri ve östrojen reseptörü gibi diğer proteinler aracılık eder [40-43]. Karaciğerde kolesterol geri alımı sırasında apolipoprotein E, ATP-bağlayıcı kaset proteinler ve organik anyon taşıyan polipeptitleri aracılık eder. Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden biri olan CYP7A1 de kolesterol eliminasyonuna yardımcı olur. Lipid taşınımına katılan proteinlerin çoğu polimorfik genler tarafından kodlanmakta olup lipoprotein konsantrasyonlarında bireyler arası farklılıklara yol açar [40]. Statinlerin toksisitesi ile ilişkili en önemli SNP'ler; sitokrom P450 enzimleri, ATPaz süper ailesi, organik anyon taşıyıcı ailesi, apolipoprotein E (ApoE), lipoprotein ilişkili fosfolipaz A (LPA) ve LDLR dir [44].

### 1.1.3. Statinler (HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri) ve etki mekanizmaları

1976'da Japon biyokimyacı Akira Endo'nun, *penicillium citrinum* adlı mantarda 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) ın kompetitif inhibitörü olarak tanımlayarak kompaktin veya mevastatin olarak adlandırdığı bu madde statindir. Kompaktinin köpek, tavşan ve maymunda plazma kolesterolünü düşürdüğü gösterilmiştir. İnsanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan lovastatin *Aspergillus terreus* ' dan izole edilerek geliştirilmiştir ve Eylül 1987'de ABD'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk statin olmuştur [45]. Statinlerin ilk kuşağını oluşturan lovastatin ve pravastatin, mantar metabolitlerinden üretilen doğal statinlerdir. Daha sonra yarı sentetik olan simvastatin üretilmiştir. Tamamen sentetik olan fluvastatinin üretiminden sonra da, serivastatin, atorvastatin ve son olarak da rosuvastatin imal edilmiştir. Serivastatin rabdomiyoliz vakalarındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan kaldırılmıştır [46]. Statinlerin kimyasal yapıları Şekil 1.2. de gösterilmiştir.



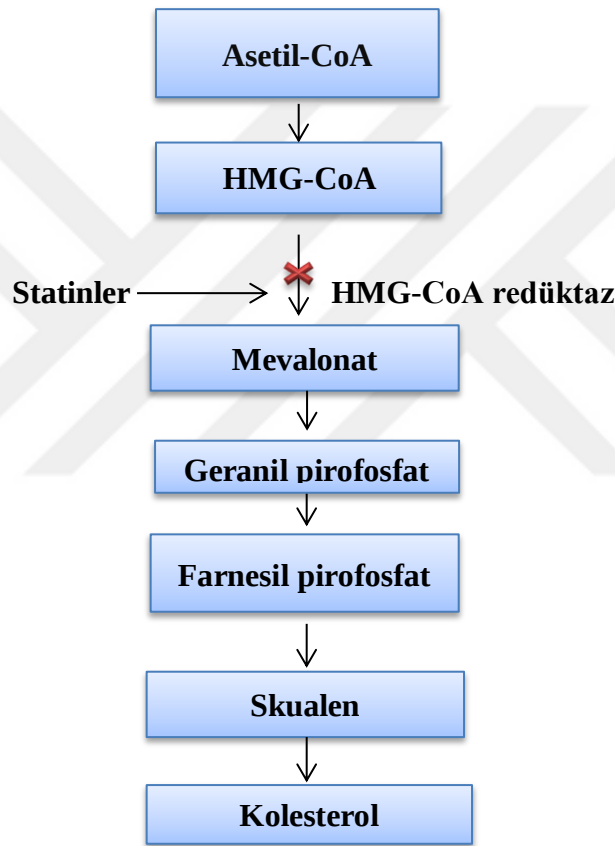
**Şekil 1.2.** Statinlerin kimyasal yapıları [94]

Statinler aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) için belirlenmiş risk faktörlerine sahip hastalarda birincil farmakoterapi olarak kullanılır. Statinler, LDL-Kol düzeyinde azalma ve HDL-Kol düzeyinde ılımlı bir artışa neden olarak trigliserid (TG) düzeylerini de düşürürler. Statinler rekabetçi olarak HMG redüktaz enzimini inhibe etme yoluyla kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturarak karaciğerdeki kolesterol üretimini düşürürler. Karaciğer hücrelerindeki kolesterol düzeylerinin azalması düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin (LDL-R) sentezine yol açar ve LDL reseptörlerinin hepatosit membranlarındaki anlatımları plazma kolesterol ve LDL-Kol düzeylerinin azalmasına sebep olur [47].

Mevalonat, kolesterolün, farnesilpirofosfat (FPP) ve geranil geranilpirofosfatın (GGPP) bir öncüsüdür. HMG-CoA-R'nin mevalonat ve isoprenoidlerin sentezindeki kritik rolü nedeniyle, statinlerin HMG-CoA-R inhibisyonu da FPP ve GGP'nin azalmasına yol açar (Şekil1.3). Bu nedenle statinler, aynı zamanda protein farnesilasyonuna ya da geranilgeranilasyona bağlı olan hücre sağkalımı ve büyümesi için potansiyel inhibitörlerdir [48]. Statinler çeşitli hücresel proteinleri etkileyerek, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar olayların dahil olduğu pleiotropik etkilere de katkıda bulunurlar [47]. Pleiotropik etkiler arasında, enflamatuar yanıtın modülasyonu, endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi ve koagülasyonun inhibisyonu sayılabilir. Bununla birlikte, HMG-Co-A

redüktaz enzimi aynı zamanda ubikinon (ko-enzim Q10), heme A, D vitamini, steroid hormonları ve diğer birçok bileşiğin üretiminden de sorumludur [49].

Lovastatin, pravastatin, simvastatin gibi bazı statinlerin, LDL-kolesterolde %25-39, trigliseridlerde %8-%12 azalmaya, HDL-kolesterolde %6-%8'lik bir artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. atorvastatin, rosuvastatin gibi daha güçlü ajanlar ise LDL-kolesterolde %55, trigliseridlerde %20'lik azalma ve HDL-kolesterolde %10'a varan artışa neden olmaktadır [50,51].



**Şekil 1.3.** Kolesterol sentezinde statin etkisi [48]

Statinler iki grup halinde incelenmektedir. Doğal (tip1) statinler başlangıçta mantarların sekonder metabolitleri (lovastatin, simvastatin, mevastatin ve pravastatin) olarak tanımlanmış olup, bu gruptaki tüm ajanlar yapısal olarak yakın homoloji gösterir ve sentetik (tip2) statinlerden farklıdır. Atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, serivastatin ve pita-vastatin gibi Tip 2 statinler, tip 1 statinlerinde bulunan bütir grubu yerine tipik olarak bir fluorofenil grubuna sahiptir. Atorvastatin ve rosuvastatin, ilave hidrojen bağlama yete-

neğine sahiptir. Tip 1 ve tip 2 statinler arasındaki işlevsel fark HMG-CoA redüktazı inhibe etme yeteneklerine ve lipofilik özelliklerine dayanmaktadır. Spesifik yapıları nedeniyle, tip 2 statinler HMG-CoA redüktaz ile daha güçlü etkileşimler oluşturmaya eğilimlidir [52].

#### **1.1.3.1. Statin farmakokinetiği**

Statinler, lakton öncül ilaçlar olarak uygulanan ve daha sonra hidroksi asit formuna hidrolize edilen lovastatin ve simvastatin haricinde aktif hidroksi asitlerdir [53]. Statinlerin farmakokinetik profilleri hidrofobik özelliklerine göre değişim gösterir. Özellikle pravastatin gibi hidrofilik bileşikler, karaciğere aktif taşınmayı gerektirdiğinden, sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi tarafından daha az metabolize edilerek renal yolla atılırlar. Daha az hidrofilik karakterlerde olan bileşikler ise pasif difüzyon ile taşındığından CYP enzimleri ve taşıyıcıları için daha iyi substratlardır [54-56]. Daha uzun bir yarı ömre sahip olan atorvastatin hariç, statinler akşam verildiğinde daha büyük bir lipid düşürücü etki gösterirler [57]. Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin gibi statinler, CYP3A4 tarafından metabolize edilirler. Atorvastatin, ilacı hepatosit içine taşıyan OATP1B1 için bir substrat oluşturmamasından dolayı simvastatin ve lovastatinden etkilidir [58]. Statin dozu, kandaki ilaç konsantrasyonu, kandaki ilaç düzeyi ve ilaç yanıtı arasında güçlü bir korelasyon bulunduğundan, CYP3A4 enzim aktivitesini etkileyen gen polimorfizmlerinin kan ilaç seviyesi ile birlikte lipid yanıtını ve ilaç yan etkilerini belirler [51, 58].

#### **1.1.3.2. Statin yan etkileri**

Statinler hafif gastrointestinal rahatsızlıklardan rabdomiyoliz gibi hayatı tehdit eden geniş bir yelpazedeki yan etkilerden sorumludur. Statinlerin tümü, serum albümin ve aspartat transaminazlarda, çoğunlukla terapinin ilk 3-4 ayı içinde başlangıçta yükselmeler meydana getirebilir ve bu genellikle kendiliğinden düzelir. Karaciğer enzimlerinde klinik açıdan anlamlı yükselmeler, hastaların %1'den azında görülür ve normal değerlerin üst sınırının üç katını aşan seviyeler olarak tanımlanır [59]. Kaslarda sık görülen yan etkiler arasında miyozit ve rabdomiyoliz, artmış serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri, miyalji, kas krampları, genel kas güçsüzlüğü sayılabilir [60]. Statinle uyarılan iskelet

miyopatisinin mekanizmaları bilinmemekle birlikte oksidatif stres, ubikinon eksikliği ve apoptoz ile ilişkili olduğu yönünde varsayımlar bulunmaktadır [61].

Statin tedavisi ile karaciğer yetmezliği arasında herhangi bir ilişki olmadığı ya da bazı hastalarda idiyosinkratik reaksiyonların meydana geldiğini düşünülmektedir.

Statin kullanımı ile ilişkili olarak gözlemlenen miyopati, hafif kas ağrılarından şiddetli ağrıya ve hareketlilikte kısıtlılığa kadar geniş klinik spektrum bozukluğunu temsil eder. Bununla birlikte, normal serum kreatin kinaz (CK) düzeylerine rağmen statin tedavisi alırken bu semptomları geliştiren hastalar tanımlanmış olduğundan statin ilişkili miyopati için CK testi yetersiz olarak görülmektedir. Statin tedavisi süresince miyopatinin başlangıcı birkaç haftadan 2 yıla kadar değişebilir [62]. Statin klinik çalışmalarında, bildirilen miyopati insidansı düşüktür (% 0.1 ila %0.2) [63,64]. Hastalar ilacı almaya devam ettikçe, rabdomiyolize doğru semptomların geliştiği bildirilmiştir. Miyopati gelişiminde ilaç, hastalık, genetik ve bunlara eşlik eden terapi arasındaki kompleks etkileşim bulunmaktadır [65, 66]

Rabdomiyoliz, miyoglobüriye ikincil olarak artmış kreatinin kinaz düzeyleri ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Fatal rabdomiyoliz, statin tedavisiyle ilişkili tek önemli, iyi tanımlanmış mortalite nedenidir. Rabdomiyoliz gelişmesi için tahmini risk, 100.000 kişide %0.3, ölüm oranı ise %9'dur [67].

#### **1.1.4. Polimorfizm**

Polimorfizm bir popülasyonda %1'den daha yüksek sıklıkta görülen genetik farklılıklardır. DNA polimorfizm çeşitleri arasında değişken sayıda bitişik tekrarlar (minisatellitler; VNTR), tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), restriksiyon enzim parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) ve kısa bitişik tekrarlar (mikrosatellitler; STR) bulunur. Polimorfizmler tek nükleotid değişimi, insersiyon ve delesyon şeklinde oluşabilirler. Delesyon DNA dizisinden nükleotidin silinmesi ile ilgili genin boyutunun kısalmasıdır. İnsersiyon delesyonun tersine DNA dizisine nükleotid eklenmesiyle meydana gelir, insersiyon sonrası genin uzunluğu artar. Nükleotid eklenen genin protein kodlayan bir gen olması durumunda amino asit dizilimi değişeceğinden ortaya çıkan protein delesyonda olduğu gibi işlevini yitirecektir [68].

VNTR'lar veya minisatellitler genellikle 10-60 baz çifti uzunluğunda olan tekrarlardan oluşur. VNTR'de tekrarlanan birimlerin sayısı ve dolayısıyla oluşturulan dizinin uzunluğu da bireyler arasında değişmektedir. Yüksek oranda polimorfik olan VNTR lokusları genetikte moleküler belirteç olarak kullanılırlar [69].

Mikrosatellitler 1-6 baz çifti uzunluğundaki tekrar dizilerini içeren kısa bitişik tekrarlardır [70]. STR'ler, insanlar dahil prokaryotlarda ve ökaryotlarda yaygın olarak bulunur [71]. Çoğu STR kodlama yapmayan bölgelerde bulunurken, sadece %8'i kodlama yapan bölgelerde yer almaktadır [72]. STR'ler ilk olarak 1990'lı yılların başında adli vakalarda kullanıldı ve dünyadaki hemen hemen her adli laboratuvar için standart bir araç haline geldiler [73].

Restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmleri veya RFLP'ler, restriksiyon enzimleri tarafından kesilmiş DNA fragmanlarının uzunluklarındaki bireyler arasındaki farklardır. Restriksiyon enzimleri, DNA'yı kısaltan, restriksiyon bölgeleri adı verilen spesifik dizilerde kesen proteinlerdir. Her restriksiyon enzimi DNA zincirindeki farklı nükleotid dizilerini hedefler ve bu nedenle farklı bölgelerde keser. Kesilen DNA fragmanlarının uzunluğu, hem bireysel organizmalar hem de türler arasında farklılık gösterir [74-76]. Genom haritalamasında ve varyasyon analizlerinde RFLP problemleri (adli tıp, genotipleme, babalık testleri vb.) sıklıkla kullanılmaktadır [76].

SNP olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizmleri, insanlar arasında en yaygın genetik varyasyon türüdür. Her bir SNP, bir nükleotid olarak adlandırılan tek bir DNA yapı bloğundaki bir farkı temsil eder. Örneğin, bir SNP, belirli bir DNA dizisinde nükleotid timin (T) ile nükleotid sitozini (C) değiştirebilir [77]. DNA üzerinde her 2.000-2.500 bazda bir gözlemlenmekte olup transisyon ve transversiyon yoluyla gerçekleşir. Transisyon bir pürin bazının diğer pürin bazına (A→G ya da G→A) ya da bir pirimidin bazının diğer pirimidin bazına (T→C ya da C→T) dönüşmesi olarak tanımlanır. Transversiyon bir pürin bazının (A,G) pirimidin bazlarından birine dönüşmesi olarak bilinir. Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler DNA'nın kodlanan bölgelerinde bulunur. Kodlanmayan DNA bölgelerinde bulunan SNP'ler çoğunlukla nötraldir [68]. Genomda yaklaşık 10 milyon kadar SNP olduğu varsayılmaktadır [77].

### 1.1.5. Sitokrom P450 enzim sistemi

Sitokrom P450 enzimleri, ilaç metabolizması ile birlikte, kolesterol, steroidler ve diğer lipidlerin sentezinde yer alan birçok reaksiyonu katalize eden monooksijenazlardır [78].

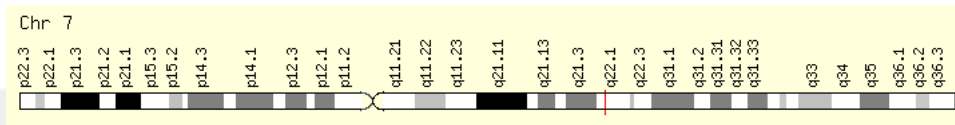
Sitokrom P450 genlerindeki varyasyonlar (polimorfizmler) enzimlerin işlevini etkileyebilir. Sitokrom P450 gen polimorfizmlerine bağlı olarak, ilaçların metabolizasyon hızları değişiklik gösterebilir. Sitokrom P450 enzimlerinden biri ilacı yavaş metabolize ederse, ilaç kanda daha uzun süre kalır ve istenen etkiyi elde etmek için daha az ilaca ihtiyaç duyulur. Hızlı bir şekilde metabolize olan ilaç daha çabuk bozulur ve etkili olması için daha yüksek bir doz gerekebilir. Sitokrom P450 enzimleri, ilaç metabolizmasında yer alan enzimlerin %70-80'ini oluşturur [79].

Sitokrom P450 enzimleri arasında karaciğerde sıklıkla ifade edilen formlar CYP 3A4, 2C9, 2C8, 2E1 ve 1A2 iken, daha az miktarda bulunan formlar 2A6, 2D6, 2B6, 2C19 ve 3A5'dir. Güçlü şekilde etnisiteye bağlı olan çok merkezli genetik polimorfizmler, CYP'lerin 2D6, 2C19, 2C9, 2B6, 3A5 ve 2A6'nın işlevlerinde önemli rol oynar ve zayıf, normal, hızlı ve ultrahızlı metabolizma olarak adlandırılan farklı farmakogenetik fenotiplere yol açar.

CYP 1A1, 1A2, 2C8, 2E1, 2J2 ve 3A4'teki polimorfizmler genellikle daha az belirleyicidir, ancak CYP3A4 ile ilgili yeni veriler, prediktif varyantların var olduğunu ve düzenleyici genlerdeki ek varyantların metabolik bir etkisi olabileceğini göstermektedir [80]. Karaciğer ve ince bağırsakta lokalize olan CYP3A enzimi statin metabolizmasına katkıda bulunur. CYP3A, karaciğerdeki CYP450 enzimlerinin en büyük alt ailesidir. CYP3A enzimleri, tüm ilaçların yaklaşık %50'sinin metabolizmasından sorumludur. Bireyler arasında CYP3A ekspresyonundaki farklılıklar; değişken homeostatik kontrol mekanizmaları, homeostazı değiştiren hastalık durumları, çevresel uyaranlarla yukarı veya aşağı regülasyon (sigara, ilaç alımı veya diyet gibi) ve genetik mutasyonlar gibi faktörlere bağlı olarak gelişebilir [81]. Statinler, en çok CYP3A4 (lovastatin, atorvastatin, simvastatin) veya CYP2C9 (fluvastatin) enzimleriyle metabolize edilirler. Bu bileşiklerin metabolizması, kısmen CYP2D6 veya birkaç glikosiltransferaz tarafından da aracılık edilebilir. (UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7) [82, 83]. Pravastatin ve rosuvastatin metabolize edici enzimlerle en az etkileşime girer, büyük ölçüde değişmeden atılırlar ve enzimleri metabolize eden genetik çeşitlilikten etkilenme olasılıkları daha düşüktür [41].

#### 1.1.5.1. CYP3A4 enzimi ve genetik polimorfizmleri

CYP3A4 geni sitokrom P450 süper familyasının üyelerinden biridir. CYP3A4 enzimi, endoplazmik retikulumda lokalize olup, gen ekspresyonu glukokortikoidler ve bazı farmakolojik ajanlar tarafından indüklenir. CYP3A4, asetaminofen, kodein, siklosporin A, diazepam ve eritromisin de dahil olmak üzere, günümüzde kullanılan ilaçların yaklaşık yarısının metabolizmasında rol oynamaktadır. Enzim ayrıca bazı steroidleri ve karsinogenleri de metabolize eder. Kromozom 7q21.1 üzerindeki sitokrom P450 gen kümesinin parçasıdır (Şekil 1.4) [78].



**Şekil 1.4.** CYP3A4 geninin lokalizasyonu [78]

CYP3A4 geni içerisinde, 20'den fazla genetik polimorfizm tanımlanmıştır. CYP3A4 gen polimorfizmleri arasında yer alan CYP3A4-V olarak da bilinen CYP3A4\*1B (rs2740574) alelinde promotör bölgenin -290 pozisyonunda A>G transisyonu görülmektedir. CYP3A4\*1B polimorfizminin sıklığı, beyaz ırkta %2-9 ve Afrika kökenli Amerikalılarda % 35-67 olarak bildirilmiştir. CYP3A4\*1B gen varyantı enzimatik aktivite artışı ile orta derecede (1.2-1.9 kat) ilişkili bulunmuştur [84].

Literatürde CYP3A4\*1B varyantının prostat kanserini [85] ve ilaca bağlı lösemisinin klinik sunumuna dayanan gen transkripsiyonunu azalttığına dair veriler bulunmakla birlikte, diğer çalışmalarda gen transkripsiyonu üzerinde etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, terapötik yanıtta geniş değişkenlik gözlenmiştir [86].

Yapılan başka bir çalışmada atorvastatin tedavisi altındaki CYP3A4\*1B polimorfizmi taşıyan hastaların total-kolesterol (T-Kol) ve LDL-Kol seviyelerinde bu polimorfizmi taşımayanlar göre azalma ( $p < 0.001$ ) ile birlikte, CYP3A4\*1B polimorfizmini taşıyan kişilerin CYP3A4 enzim aktivitelerinin de düşük olduğunu ( $p = 0.009$ ) saptamışlardır [87]. CYP3A4\*22 gen varyasyonunun CYP3A4 enzim ekspresyonunu belirgin şekilde azalttığı ve bu açıdan ilaca yanıtta belirteç olabileceği ifade edilmiştir. \*22, CYP3A4 aktivitesindeki varyasyonun %12'sini açıklamaktadır. Bu varyantta intron 6'da (rs35599367) C>T baz değişikliği olmaktadır. Diğer genetik polimorfizmlerden

CYP3A4\*2 (Ser222Pro) ve CYP3A4\*17'nin (Phe189Ser) enzimatik aktivite de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir, bu aynı zamanda CYP3A4\*4 (Ile118Val) ve CYP3A4\*5 (Pro218Arg) için de geçerlidir. Ayrıca CYP3A4\*6 (830-831insA) ve CYP3A4\*20 (1461-1462insA) iki boş allel tespit edilmiştir: ancak bu alleller oldukça nadirdir. Ek olarak, CYP3A4\*18 (Leu293Pro) varyant alelinin şaşırtıcı bir şekilde artan enzimatik aktiviteyi kodladığı gösterilmiştir [84].

#### **1.1.6. Statin farmakogenetiği**

Statinler kardiyovasküler hastalığın önlenmesi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Farmakogenetik çalışmalar, genetik varyasyonun ilaç tedavisine klinik yanıtta değişkenlik oluşturup oluşturmadığını değerlendirmek için yapılır [88]. Tek nükleotid polimorfizmleri de dahil olmak üzere çeşitli farmakogenetik gen çalışmaları, enzimleri, metabolizmaları ve nakil sistemlerini etkileyebilecek ve dolayısıyla statinlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebilecek aday genlerle ilgili olarak yapılmıştır. Hem farmakokinetik hem de farmakodinamik yollarındaki genetik varyasyonun bireyler arası farklılıkları etkilediği ve bunun advers ilaç reaksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir [89, 90].

Pravastatin dışında tüm statinler CYP enzimleri tarafından geniş mikrozomal metabolizmaya uğrar. Pravastatin, karaciğer sitozolünde enzimatik olarak transforme edilir. CYP3A türleri, özellikle CYP3A4, lovastatin ve simvastatinin lakton formunu metabolize eden başlıca enzimlerdir. Atorvastatin ve Serivastatin de temel olarak CYP3A4 tarafından transforme edilir [55].

CYP450 enzimatik yollar statinlerin biyotransformasyonunda önemli rol oynadığından, bu enzimleri etkileyen polimorfizm statin metabolizmasını ve ilaç etkililiğini etkileyebilir [91]. Wang ve ark. [92] Çin popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında CYP3A4\*4 varyant alelinin yabancı tip alele kıyasla %13 daha düşük T-Kol ve TG düzeyleriyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir [92].

CYP3A4\*1G genetik polimorfizminin statinlerin lipid düşürücü etkinliği üzerindeki etkisinin gözlemlendiği başka bir çalışmada CYP3A4\*1G varyant allelinin atorvastatinin lipid düşürücü etkisini arttırdığını ancak bu varyantın simvastatin tedavisi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını rapor etmişlerdir [93]. Kajinami ve ark. [86] 340 hastada yaptıkları çalışmalarında atorvastatin tedavisi sonunda CYP3A4\*1B (GG) varyantını taşıyanlarda LDL-Kol seviyelerinin bu varyantı taşımayanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olamamakla birlikte %12.4 daha yüksek olduğunu saptamışlardır ( $p=0.121$ ) [86].





## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1 Materyal

#### 2.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

- Etanol (Sigma-Aldrich)
- *High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche)*
- Agar Agar (Sigma)
- Potasyum klorür (KCl), (Merck)
- Borik asit, (MBG, A-2940)
- PZR Amplifikasyon Kiti (Fermantas)
- Tris baz, (Roche, 10708976001)
- EDTA-Disodyum Tuzu (Na<sub>2</sub>EDTA, Fisher Bioreagents)
- Magnezyum klorür (MgCl<sub>2</sub>), (Merck)
- Etidyum Bromür (EtBr, 1/100'luk sulu solüsyon, Merck)
- Proteinaz K (Roche, 03 115 879)
- Sodyum Klorür (NaCl)
- Yükleme Boyası (Invitrogen)
- PZR primerleri (Sentegen)
- Taq DNA polimeraz (Thermo Scientific, 5U/μl)
- *MbolI* restriksiyon enzimi (Thermo Scientific, 5U/μl)
- *100 bp DNA ladder* (Vivantis)

#### 2.1.2. Araç ve gereçler

- Otoklav (Alp)
- Çeker Ocak
- Elektronik Hassas Terazî (Radwag)
- Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı (Stuart)
- Ultra Hızlı soğutmalı döndürücü (Sigma)
- Pipet Ucu (10μl, 100 μl, 1000 μl) (Axygen)
- Vorteks (Labnet)
- Etüv
- UV Kabin

- Mikrosantrifüj (Beckman Coulter)
- Elektroforez Tankı (Thermo Scientific)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific)
- Elektronik Pipet Seti (Thermo Fisher Scientific)
- UV görüntüleme sistemi (Transilluminator)
- Buzdolabı (Vestel, -20°C ve +4°C)
- Nano Spektrofotometre (Maestrogen)
- Termal Döngü Cihazı (T100 Bio Rad)
- Mezür
- Beher
- Ependorf Tüpü
- EDTA'lı tüp

### 2.1.3. Çalışma grupları

#### 2.1.3.1 Koroner arter hastası gruplara ait klinik veriler

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya tip 2 diyabetli ve obez koroner arter hastalığı bulunan kişiler ile tip 2 diyabeti ve obezitesi bulunmayan koroner arter hastaları dahil edilmiştir. Çalışma Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Kardiyoloji Bölümü ve Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi Kardiyoloji Kliniği tarafından yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen statin tedavisi gören 85 hastaya ait kan örnekleri Şubat-Ağustos 2017 tarihleri arasında toplanmış ve genomik DNA'ları izole edilmiştir. Statine ait bireyler arası doz değişkenliklerinin belirlenmesi CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizm sıklıklarının belirlenmesi ve genotiplerinin biyokimyasal/klinik parametrelerle belirlemek amacıyla DNA örneklerinden CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotipleri PZR/RFLP yöntemleri kullanılarak ortaya konulmuştur. Çalışmaya dahil edilecek olan tüm kişilerin bilgilendirilmesini takiben, dahil olmayı kabul edenlere gönüllü onay formu imzalatılmış ve klinik, demografik ve biyokimyasal bilgileri kaydedilerek dosyalanmıştır. Hastaların yaş, boy, kilo, sigara, içki alışkanlıkları soru cevap tarzında kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların, kendilerinde ve ailelerinde kalp hastalığı, diyabet olup olmadığı bilgisi de dosyaya kaydedilmiştir. Çalışma için gerekli etik kurul izni Marmara

Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 7 Ekim 2016 tarihinde 09.2016.518 referans no ile alınmıştır.

## **2.2. Kullanılan İnceleme Yöntemleri**

### **2.2.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanma koşulları**

Statin tedavisi gören 28 kadın, 57 erkek gönüllü kişiden alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplerde kanın alındığı kliniklerden Moleküler Metabolizma Araştırma Laboratuvarına getirildi ve genomik DNA izolasyonu yapılmak üzere +4 °C de en fazla iki gün muhafaza edildi.

### **2.2.2. Kandan genomik dna izolasyonu**

Kişilere ait K<sub>3</sub>-EDTA'lı tüp içine alınan venöz kan örneklerinden “*High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche*” Protokolü [95] kullanılarak genomik DNA'lar izole edildi ve -20°C de muhafaza edildi.

#### **2.2.2.1. *High Pure PCR Template Preparation Kit* protokolü ile genomik DNA izolasyonu**

1. 1.5 ml'lik steril bir ependorf tüp içerisine EDTA'lı tüplerden alınan 200 µl taze kan örneği, 200 µl bağlama tamponu ve 40 µl Proteinaz K eklenerek vortekslenerek 70°C de 10 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrası tüpe 100 µl izopropanol eklenerek karıştırıldı.
3. Kit içerisinde bulunan filtreli tüp, toplama tüpüne geçirildikten sonra ependorf tüpteki karışım filtreli tüpe aktarıldı.
4. 8000 x g de 1 dk santrifüj edildi.
5. Filtreli tüp yeni bir toplama tüpü ile birleştirilerek üzerine 500 µl inhibe edici uzaklaştırıcı tampon eklendi.
6. 8000 x g de 1dk santrifüj edildi.
7. Filtreli tüp yeni bir toplama tüpü ile birleştirilip üzerine 500 µl yıkama tamponu eklendi.
8. 8000 x g de 1 dk santrifüj edildi.
9. 7. ve 8.basamaklar bir kez daha tekrar edildi.

10. 13.000 x g de 10 saniye boyunca santrifüj edildi.
11. Filtreli tüp steril bir ependorf tüp üzerine alınarak üzerine 200 µl önceden 70°C ye ısıtılmış elüsyon tamponu ilave edildi.
12. 8000 x g de 1 dk. santrifüj edildi.
13. Ependorf tüpe süzölmüş olan DNA saflık ve miktar tayinleri yapıldıktan sonra – 20°C de muhafaza edildi.

### 2.2.3. Kullanılan primerler ve kesim enzimi

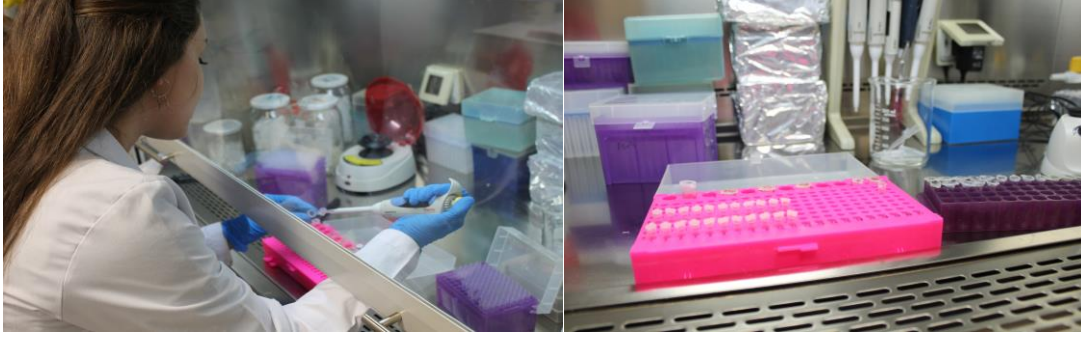
CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesine spesifik ileri ve geri primer dizile-ri ve kesim enzimi Tablo 2.1 de gösterildi.

**Tablo 2.1.** CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesi için kullanılan primerler ve kesim enzimi

| Polimorfizm           | Primerler                                                                                 | Kesim Enzimleri |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| CYP3A4*1B (rs2740574) | 5'-GGAATGAGGACAGCCATAGAGACAAGGGGA-3' (İleri)<br>5'-CCTTTCAGCTCTGTGTTGCTCTTTGCTG-3' (Geri) | MBoll           |

### 2.2.4. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması

PZR karışımının tüm aşamaları steril UV kabin içerisinde buz üzerinde yapıldı. Bütün bileşenler çözdürüldü, pipetaj yapıldı ve içeriklerin dibe çökmesi için santrifüj yapıldı. PZR reaksiyon karışımını hazırlamak için 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 3µl (0.2 mM) dNTP, 0.05µl (0.2mM) her iki primerden, 0,12 µl (0.6 U) Taq DNA polimeraz enzimi, 14.8 µl distile su ve 2.5µl (10X) PZR tamponu (KCl ve (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) kullanıldı (Tablo 2.2). Örnek sayısı kadar PZR karışımı ince çeperli 0.2'lik PZR tüplerine dağıtıldıktan sonra her tüpe 3 µl (~100 ng) genomik DNA eklenerek tekrar pipetaj yapıldı (Şekil 2.1). PZR tüpünde son hacim 25µl olarak belirlendi. PZR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforez yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu bölge için %1.5'lük agaroz jel hazırlandı.



**Şekil 2.1.** PZR karışımının hazırlanması

**Tablo 2.2.** CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin belirlenmesinde kullanılan PZR bileşenleri ve final konsantrasyonları

| Kullanılan Malzemeler                           | Final Konsantrasyon |
|-------------------------------------------------|---------------------|
| KCl                                             | 1.25 µl (10X)       |
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 1.25 µl (10X)       |
| MgCl <sub>2</sub>                               | 1.5 µl              |
| dNTP                                            | 3 µl (0.2 mM)       |
| İleri-Geri Primerler                            | 0.05 µl (0.02 mM)   |
| Taq DNA polimeraz                               | 0.12 µl (0.6 U)     |
| dH <sub>2</sub> O                               | 14.8 µl             |
| DNA                                             | 3 µL (~100 ng)      |

Amplifikasyon başlangıç denatürasyonu 95°C’de 3 dk, 35 döngü denatürasyon 95°C’de 30 sn, primer bağlanması 60°C’de 30 sn ve uzama 72°C’de 2 dk, son uzama ise 72°C’de 10 dk olacak şekilde (Tablo 2.3) PZR tepkimesi gerçekleştirilerek hedef DNA bölgesi çoğaltıldı. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmini içeren gen bölgelerini çoğaltmak amacıyla T100 Bio Rad Termal Döngü cihazı kullanıldı. Amplifikasyon sonucu 385 bp’lik gen bölgesi elde edildi.

**Tablo 2.3.** CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin PZR amplifikasyon koşulları

|                                | Sıcaklık (°C ) | Süre (dk) |          |
|--------------------------------|----------------|-----------|----------|
| <b>Başlangış denatürasyonu</b> | 95°C           | 3 dk      |          |
| <b>Denatürasyon</b>            | 95°C           | 30 sn     | 35 Döngü |
| <b>Bağlanma</b>                | 60°C           | 30 sn     |          |
| <b>Uzama</b>                   | 72°C           | 2 dk      |          |
| <b>Son Uzama</b>               | 72°C           | 10 dk     |          |

#### 2.2.5. Amplikonların agaroz jel elektroforezi ile gözlenmesi

- 0.75 gr agaroz tartılıp erlen içine alınarak üzerine 50 mL 1X TBE tamponu eklendi ve ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda homojen olana kadar ısıtıldı (Şekil 2.2).
- Çözelti soğutulduktan sonra içerisine 5 µL EtBr (Etidyum bromid) ilave edilerek dağılması için çalkalandı, hava kabarcığı kalmayacak şekilde jel tarakları yerleştirilmiş jel kalıbına döküldü.
- Jel katılaştıktan sonra taraklar çıkarıldı, 1X TBE tampon ve distile su karışımı 300 ml (60 ml 1X TBE tampon+ 240 ml distile su) elektroforez tankına döküldü.
- 5 µl 2X yükleme tamponu ve 5 µl DNA örneği parafilm üzerine konuldu ve mikropipet yardımıyla pipetaj yapıldı.
- Toplam 10 µl karışım jeli delmeden jel kuyucuklarına yerleştirildi. Tank kapağı kapatılarak bağlantılar takıldı.
- Kuyulardan birine fragman uzunluklarını değerlendirmek için için *100 bp DNA ladder*'ı kullanıldı. Örnekler, Bio Rad elektroforez cihazında 90 volt ve 50 amper ayarlanarak 60 dakika yürütüldü.
- Ultraviyole ışık (UV) altında, jel görüntüleme cihazında (Transilluminator) görüntülen DNA fragmanlarının sonuçları değerlendirildi.



**Şekil 2.2.** Agaroz jel hazırlanması

#### 2.2.6. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesini taşıyan PZR ürünlerinin restriksiyon enzimi ile kesimi

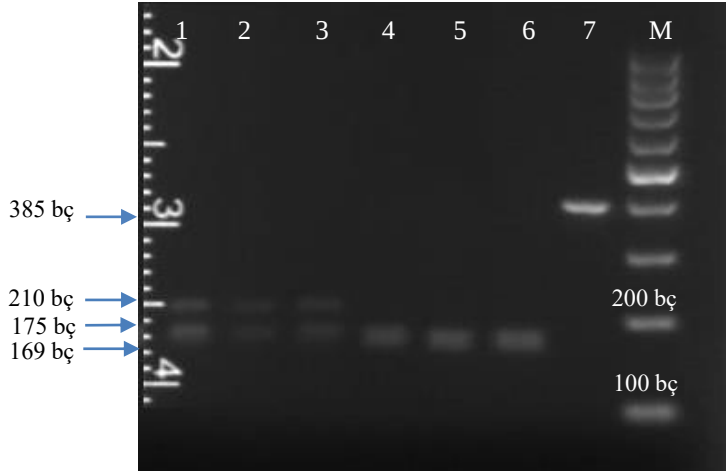
PZR sonrası 385 bp'lik CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesi PZR ürünleri *MboII* restriksiyon enzimi ile kesildi. İleri ve geri primerleri ile çoğaltılmış her PZR ürününden 10 µL alınıp PZR tüplerine aktarıldı ve üzerlerine 1 µL *MboII* (5U/µL) enzimi, 2µl *Buffer B* ve 18µl distile su ilave edildi. 65°C de 20 dk inaktivasyon yapıldı. Bu karışım 37°C de 2.5 saat inkübe edildikten sonra genotip analizi için %3'lük agaroz jel elektroforezi uygulandı. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmi için RFLP analizinde kullanılan ürünler Tablo 2.4 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfik bölgesinin belirlenmesinde kullanılan RFLP bileşenleri ve reaksiyondaki hacimleri

| Kullanılan Malzemeler | Reaksiyon Karışımındaki Hacimler |
|-----------------------|----------------------------------|
| dH <sub>2</sub> O     | 18 µl                            |
| <i>MboII</i> enzim    | 1 µl                             |
| 10X <i>Buffer B</i>   | 2 µl                             |
| PZR Ürünü             | 10 µl                            |

#### 2.2.7 Kesim sonuçlarının değerlendirilmesi

Agaroz jel elektroforezi yapılan örneklerin ultra viyole ışık altında görüntülenmeleri sonucunda PZR ürünü 385 bp'lik tek bant, homozigot yabancıl (AA) genotipli bireylerde 175, 169, bp'lik bantlar, homozigot polimorfik genotipli bireylerde (GG) 210, 175 bp'lik bantlar görüldü. Heterozigot (AG) (210, 175, 169) genotip görülmedi (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3** CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizminin RFLP analizi sonucu agaroz jel fotoğraf görüntüsü (bç: baz çifti).

- **1, 2 ve 3:** G/G (210,175 bç), homozigot polimorfik genotip
- **4, 5 ve 6:** A/A (169,175 bç), homozigot yabanıl genotip
- **7:** PZR ürünü
- **M:**100 bp DNA Ladder

#### 2.2.8. İstatistiksel Analizler

İstatistik analizler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan ve minimum maksimum olarak verildi. Katagorik değişkenler, olgu sayısı ve yüzde değer olarak ifade edildi. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. İki grubun veya (DM, MI gruplarının) karşılaştırmaları değişkenler normal dağılım gösteriyorsa Student's t test, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grubun (veya BMI gruplarının) karşılaştırmaları değişkenler normal dağılım gösteriyorsa tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermiyorsa Kruskal Wallis testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile yapıldı,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1 Bulgular

Çalışmamızda statin kullanan 85 adet koroner arter hastasına ait demografik, ilaç kullanım ve klinik bilgiler Tablo 3.1’de belirtildi. Çalışmaya 28 (%32.9) kadın; 57 (%67.1) erkek hasta dahil edildi. Hastaların %23.7’sinin sigara kullandığı saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait hastalıklar %90.4 hipertansiyon, %83.1 obezite, %38.6 tip 2 diyabet olarak tespit edildi. Antihipertansif ajan kullanım sıklığı %89.4, antikoagülan ajan kullanım sıklığı %49.4, antidiyabetik ajan kullanım sıklığı %41.0 analjezik ajan kullanım sıklığı ise %18.8 idi. En sık kullanılan ilaç antihipertansif ilaçlar, en sık gözlenen hastalık ise hipertansiyon olarak bulundu (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** Statin tedavisindeki koroner arter hastalığı bulunan kişilere ait ilaç kullanım, demografik ve klinik veriler

| Statin Kullanan Koroner Arter Hastaları n (%) |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| <b>Cinsiyet</b>                               |           |
| Kadın                                         | 28 (32.9) |
| Erkek                                         | 57 (67.1) |
| <b>Sigara Kullanımı</b>                       |           |
| Kullanmıyor                                   | 38 (50.0) |
| Kullanıyor                                    | 18 (23.7) |
| Eski Kullanıcı                                | 20 (26.3) |
| <b>Antidiyabetik ajan kullanım sıklığı</b>    | 34 (41.0) |
| <b>Antikoagülan ajan kullanım sıklığı</b>     | 42 (49.4) |
| <b>Antihipertansif ajan kullanım sıklığı</b>  | 76 (89.4) |
| <b>Analjezik ajan kullanım sıklığı</b>        | 16 (18.8) |
| <b>Hipertansiyon</b>                          | 75 (90.4) |
| <b>T2DM</b>                                   | 32 (38.6) |
| <b>Obezite</b>                                | 64 (83.1) |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. Kişi sayısı : n T2DM: Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait demografik özellikler ve ilaç kullanım bilgileri Tablo 3.2’de verildi. Tip 2 diyabeti olan ve olmayan gruplarda kadın hasta oranı sırasıyla %39.3 ve %60.7. tip 2 diyabeti olan ve olmayan gruplarda erkek hasta oranı sırasıyla %38.2 ve %61.8; tip 2 diyabeti olan ve olmayan gruplarda sigara kullanımı sırasıyla %23.5 ve %76.5; tip 2 diyabeti olan olmayan gruplarda ilaç kullanım sıklıkları antidiyabetik, antikoagülan, antihipertansif, analjezik kullanımı için sırasıyla %57.6, %41.5, %41.9, %31.2 ve %42.4, %58.5, %58.1, %68.8 olarak tespit edildi.

Tip 2 diyabeti olmayan grupta sigara kullanım sıklığı tip 2 diyabeti olan gruba göre daha yüksek bulundu. Tip 2 diyabeti olan grupta antihipertansif ( $p=0.143$ ), antikoagülan ( $p=0.591$ ) ajan kullanım sıklığı tip 2 diyabeti olmayan gruba göre daha düşük saptandı. Tip 2 diyabeti olmayan grupta hipertansiyon ( $p=0.705$ ) tip 2 diyabeti olan gruba göre daha yüksek bulundu. Antidiyabetik ajan kullanım sıklığı tip 2 diyabeti olan grupta tip 2 diyabeti olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ( $p=0.003$ ) (Tablo 3.2).

**Tablo 3.2.** Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait demografik ve ilaç kullanım verileri

|                                              | T2DM (+) KAH n (%) | T2DM (-) KAH n (%) | p       |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| <b>Cinsiyet</b>                              |                    |                    |         |
| Kadın                                        | 11 (39.3)          | 17 (60.7)          | 0.922   |
| Erkek                                        | 21 (38.2)          | 34 (61.8)          |         |
| <b>Sigara Kullanımı</b>                      |                    |                    |         |
| Kullanmıyor                                  | 15 (40.5)          | 22 (59.5)          | -       |
| Kullanıyor                                   | 4 (23.5)           | 13 (76.5)          |         |
| Eski Kullanıcı                               | 8 (40)             | 12 (60)            |         |
| <b>Antidiyabetik ajan kullanım sıklığı</b>   | 19 (57.6)          | 14 (42.4)          | 0.003** |
| <b>Antikoagülan ajan kullanım sıklığı</b>    | 17 (41.5)          | 24 (58.5)          | 0.591   |
| <b>Antihipertansif ajan kullanım sıklığı</b> | 31 (41.9)          | 43 (58.1)          | 0.143   |
| <b>Analjezik ajan kullanım sıklığı</b>       | 5 (31.2)           | 11(68.8)           | 0.504   |
| <b>Hipertansiyon</b>                         | 28 (37.3)          | 47 (62.7)          | 0.705   |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı T2DM (+) KAH: Tip 2 diyabeti olan koroner arter hastaları. T2DM (-) KAH: Tip 2 diyabeti olmayan koroner arter hastaları.  $p<0.01^{**}$

Çalışmamızda yer alan statin kullanan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip dağılımları Tablo 3.3.'de verildi. En sıklıkla rastlanan genotip homozigot yabancı tip (%94.1) olarak tespit edildi. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmini mutant formda taşıyan 5 hasta (%5.9) tespit edildi. Heterozigot formda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotipine sahip hastaya rastlanmadı (Tablo 3.3).

**Tablo 3.3.** Statin kullanan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip dağılımları

| Statin Kullanan Koroner Arter Hastaları n (%) |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| <b>Homozigot yabancı genotip (A/A)</b>        | 80 (94.1) |
| <b>Heterozigot genotip (A/G)</b>              | 0 (0)     |
| <b>Homozigot polimorfik genotip (G/G)</b>     | 5 (5.9)   |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı

Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları Tablo 3.4 de verilmiştir. CYP3A4 geni \*1B (2740574) için genotip sıklıkları tip 2 diyabeti olan grupta A/A (Homozigot yabancı tip), G/G (Homozigot polimorfik tip) genotipler için sırasıyla %96.9, %3.1 ve tip 2 diyabeti olmayan grupta %92.2, %7.8 olarak tespit edildi. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi ( $\chi^2=0.773$ ,  $p=0.644$ ). Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarının içerisinde en sık gözlenen genotip homozigot yabancı tip (A/A) olarak bulundu (Tablo 3.4).

**Tablo 3.4.** Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları

| CYP3A4 geni *1B (rs2740574) Genotip Sıklıkları |                                             |                                                |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                | <b>Homozigot yabancı genotip (AA) n (%)</b> | <b>Homozigot polimorfik genotip (GG) n (%)</b> |
| <b>T2DM (+) KAH</b>                            | 31 (96.9)                                   | 1 (3.1)                                        |
| <b>T2DM (-) KAH</b>                            | 47 (92.2)                                   | 4 (7.8)                                        |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı

Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait (LDL-Kol), (HDL-Kol),

kreatinin, TG, total-kolesterol (T-Kol), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN) ve açlık kan şekeri (AKŞ) ve temel bazı demografik özellikler Tablo 3.5 de verildi. Boy, kilo, yaş, LDL, HDL-Kol, kreatinin, TG, T-kolesterol, AST, ALT, BUN ve AKŞ ölçümleri tip 2 diyabeti olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3.5).

**Tablo 3.5.** Tip 2 diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarına ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler

|                         | T2DM (+) KAH (n=32)                | T2DM (-) KAH (n= 51)             | p     |
|-------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------|
| <b>Kilo (kg)</b>        | 78.57 $\pm$ 1.98; 75.5 (59-107)    | 81.29 $\pm$ 2.47; 76 (48-155)    | 0.616 |
| <b>Yaş (Yıl)</b>        | 63.9 $\pm$ 1.86; 63.5 (38-83)      | 62.11 $\pm$ 1.72; 62 (40-85)     | -     |
| <b>Boy (m)</b>          | 167.4 $\pm$ 1.67; 167.5 (150-286)  | 167.94 $\pm$ 1.41; 170 (150-195) | 0.788 |
| <b>LDL-Kol (mg/dl)</b>  | 110.4 $\pm$ 8.31; 114.5 (50-236)   | 102.3 $\pm$ 4.83; 114 (50-236)   | 0.673 |
| <b>HDL-Kol (mg/dl)</b>  | 45.17 $\pm$ 2.0; 40 (32-67)        | 44.4 $\pm$ 1.35; 42 (33-67)      | 0.732 |
| <b>Kreatinin(mg/dl)</b> | 0.81 $\pm$ 0.03; 0.8 (0.41-1.17)   | 0.84 $\pm$ 0.02; 0,8 (0.48-1.31) | 0.738 |
| <b>TG (mg/dl)</b>       | 158.5 $\pm$ 12.81; 131(49-300)     | 154.6 $\pm$ 9.75; 133 (49-300)   | 0.880 |
| <b>T-Kol (mg/dl)</b>    | 194.03 $\pm$ 9.79; 186,5 (122-300) | 180 $\pm$ 5.0; 185 (102-349)     | 0.596 |
| <b>AST (U/L)</b>        | 28.65 $\pm$ 1.45; 25 (18-47)       | 26.41 $\pm$ 0.88; 24 (18-47)     | 0.334 |
| <b>ALT (U/L)</b>        | 35.45 $\pm$ 2.0; 38 (18-55)        | 33.76 $\pm$ 1.77; 38 (10-55)     | 0.578 |
| <b>BUN (mg/dl)</b>      | 14.46 $\pm$ 0.9; 14 (9-26)         | 14.8 $\pm$ 0.71; 14 (10-26)      | 0.487 |
| <b>AKŞ (mg/dl)</b>      | 123.9 $\pm$ 8.95; 121,5(63-299)    | 122.24 $\pm$ 8.18; 121 (63-299)  | 0.580 |

Değerler ortalama  $\pm$  standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Kişi sayısı. T-Kol: Total-kolesterol. TG: Trigliserid. HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol. LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. AKŞ: Açlık kan şekeri. AST: Aspartat aminotrasferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. BUN: Kan üre azotu. T2DM (+) KAH: Tip 2 diyabeti olan koroner arter hastaları. T2DM (-) KAH: Tip 2 diyabeti olmayan koroner arter hastaları

Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları Tablo 3.6 da verildi. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) için genotip sıklıkları normal kilolu koroner arter hasta grubunda; A/A (Homozigot yabanıl), G/G (Homozigot polimorfik) genotipler için sırasıyla %92.3, %7.7 ve obez koroner arter hasta grubunda %90.5, %9.5 olarak tespit edildi. Obez grupta CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotip sıklığı (%9.5), normal kilolu gruba (%7.7) kıyasla daha yüksek bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 3.6).

**Tablo 3.6.** Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıkları

| <b>CYP3A4 geni *1B (rs2740574) Genotip Sıklıkları</b> |                                                       |                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                       | <b>Homozigot yabanıl<br/>genotip<br/>(A/A), n (%)</b> | <b>Homozigot polimorfik<br/>genotip<br/>(G/G) n (%)</b> |
| <b>Normal kilolu<br/>(18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>)</b> | 12 (92.3)                                             | 1 (7.7)                                                 |
| <b>Obez<br/>(25- 39 kg/m<sup>2</sup>)</b>             | 60 (90.5)                                             | 4 (9.5)                                                 |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı

Koroner arter hastalığı olan kişilerde CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotiplerinin LDL-Kol, HDL-Kol, kreatinin, TG, T-Kol, (AST), (ALT), (BUN) ve (AKŞ) ve temel bazı demografik özelliklerle ilişkisi Tablo 3.7 de verildi. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik tip genotipe sahip koroner arter hastalarında ortalama LDL-Kol, TG ve T-Kol düzeyleri homozigot yabanıl tip genotipe sahip kişilere kıyasla daha yüksek bulundu. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotipe (GG) sahip kişilerde HDL-Kol ve AKŞ düzeyleri ise homozigot yabanıl tipe (AA) sahip kişilere kıyasla daha düşük bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo3.7).

**Tablo3.7.** Koroner arter hastalarında CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotiplerine ait demografik bilgiler ve biyokimyasal parametreler

|                          | <b>CYP3A4 geni *1B (rs2740574) Genotip Sıklıkları</b> |                                                    |
|--------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                          | <b>Homozigot yabancı genotip<br/>(AA) (n:80)</b>      | <b>Homozigot polimorfik genotip<br/>(GG) (n:5)</b> |
| <b>Kilo (kg)</b>         | 77 ± 15; 76(150-195)                                  | 77.20 ± 10; 75(66-90)                              |
| <b>Yaş (Yıl)</b>         | 53.6 ± 10.8; 63(38-85)                                | 63.4 ± 14.7; 63(43-79)                             |
| <b>Boy (m)</b>           | 168 ± 9.2; 170(150-195)                               | 167.5 ± 10.3; 170(155-180)                         |
| <b>LDL-Kol (mg/)</b>     | 105 ± 37.7; 116(50-236)                               | 112.4 ± 69.9; 90(69-236)                           |
| <b>HDL-Kol (mg/dl)</b>   | 44.8 ± 9.7; 42(32-67)                                 | 42 ± 14.1; 37(33-67)                               |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b> | 0.83 ± 0,1; 0.8(0.41-1,31)                            | 1 ± 0;1(1-1)                                       |
| <b>TG (mg/dl)</b>        | 153.1 ± 69.7; 131(49-300)                             | 154.6 ± 43;140(129-231)                            |
| <b>T-Kol (mg/dl)</b>     | 172.6 ± 39.7 ;186.5(122-349)                          | 175 ± 102.3; 138(102-349)                          |
| <b>AST (U/L)</b>         | 27.2 ± 7; 25(14-47)                                   | 26.5 ± 8; 23.5(21-38)                              |
| <b>ALT (U/L)</b>         | 34.5 ± 12.2; 38(10-55)                                | 30.7 ± 12.8; 24.5(24-50)                           |
| <b>BUN (mg/dl)</b>       | 14.6 ± 5.1; 14(10-26)                                 | 16 ± 1.7; 15(15-18)                                |
| <b>AKŞ (mg/dl)</b>       | 122 ± 55.7; 121(63-299)                               | 107 ± 49.2; 75(74-185)                             |

CYP3A4\*1B homozigot polimorfik (GG) genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğundan (5 kişi) istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Değerler ortalama ± Standart Sapma olarak ifade edildi. n: Kişi sayısı.. T-Kol: Total-kolesterol. TG: Trigliserid. HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol. LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. AKŞ: Açlık kan şekeri. AST: Aspartat aminotrasferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. BUN: Kan üre azotu.

Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait demografik ve ilaç kullanım verileri Tablo 3.8 de verildi. Normal kilolu ve obez gruplarda kadın hasta oranı sırasıyla %0 ve %100, normal kilolu ve obez gruplarda erkek hasta oranı sırasıyla %24.5 ve %75.5; normal kilolu ve obez gruplarda sigara kullanımı sırasıyla %33.3 ve %66.7; normal kilolu ve obez gruplarda ilaç kullanım sıklıkları antidiyabetik, antikoagülan, antihipertansif, analjezik ajan kullanımı için sırasıyla %16.1, %17.9, %17.1, %28.6 ve %83.9, %82.1, %82.9, %71.4 olarak tespit edildi. Normal kilolu ve obez gruplarda en sık kullanılan ilaçlar antihipertansif ilaçlar olarak tesbit edildi.

Obez grupta sigara kullanım sıklığı ( $p=0.244$ ) normal kilolu gruba göre daha yüksek saptandı. Normal kilolu grupta antikoagülan ajan kullanım sıklığı ( $p=0.556$ ), antihipertansif ajan kullanım sıklığı ( $p=0.75$ ) ve analjezik ajan kullanım sıklığı ( $p=0.246$ ) obez gruba kıyasla daha düşük bulundu. Obez grupta antidiyabetik ajan kullanım sıklığı ( $p=0.952$ ) normal kilolu gruba kıyasla daha yüksek saptandı. Obez kadın hastaların oranı normal kilolu kadın hastalara göre istatistiksel anlamlılık açısından yüksek bulundu ( $p=0.026$ ) (Tablo 3.8).

**Tablo 3.8.** Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait demografik ve ilaç kullanım verileri

|                                              | Normal kilolu<br>(18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) n (%) | Obez<br>(25-39 kg/m <sup>2</sup> ) n (%) | p      |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|
| <b>Cinsiyet</b>                              |                                                       |                                          |        |
| Kadın                                        | 0 (0.0)                                               | 24 (100)                                 | 0.026* |
| Erkek                                        | 13 (24.5)                                             | 40 (75.5)                                |        |
| <b>Sigara Kullanımı</b>                      |                                                       |                                          |        |
| Kullanmıyor                                  | 6 (17.1)                                              | 29 (82.9)                                |        |
| Kullanıyor                                   | 6 (33.3)                                              | 12 (66.7)                                | 0.244  |
| Eski Kullanıcı                               | 1 (5)                                                 | 19 (99.5)                                |        |
| <b>Antidiyabetik ajan kullanım sıklığı</b>   | 5 (16.1)                                              | 26 (83.9)                                | 0.952  |
| <b>Antikoagülan ajan kullanım sıklığı</b>    | 7 (17.9)                                              | 32 (82.1)                                | 0.556  |
| <b>Antihipertansif ajan kullanım sıklığı</b> | 12 (17.1)                                             | 58 (82.9)                                | 0.75   |
| <b>Analjezik ajan kullanım sıklığı</b>       | 4 (28.6)                                              | 5 (71.4)                                 | 0.246  |

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı \* $p < 0.05$

Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait LDL-Kol, HDL-kol, kreatinin, TG, T-Kol, (AST), (ALT), (BUN) ve (AKŞ) ve temel bazı demografik özellikler Tablo 3.9 da verildi. Boy, kilo, yaş, LDL-Kol, HDL-Kol, kreatinin, trigliserid, total-kolesterol, AST, ALT, BUN ve AKŞ ölçümleri çalışma gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3.9).

**Tablo 3.9.** Normal kilolu ve obez koroner arter hastalarına ait biyokimyasal parametreler ve demografik özellikler

|                          | <b>Normal Kilolu<br/>(18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) (n=13)</b> | <b>Obez<br/>(25-39 kg/m<sup>2</sup>) (n=62)</b> | <b>ANOVA<br/>p</b> |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Kilo (kg)</b>         | 68.31 ± 2.1; 70 (48-76)                                      | 77.86 ± 1.5; 75.5 (59-113)                      | -                  |
| <b>Yaş (Yıl)</b>         | 64.92 ± 3.0; 67 (43-85)                                      | 63.13 ± 1.8; 63 (38-84)                         | 0.799              |
| <b>Boy (m)</b>           | 171.62 ± 1.4; 172 (160-180)                                  | 168.52 ± 1.4; 170 (150-195)                     | -                  |
| <b>LDL-Kol (mg/)</b>     | 105.08±6.9; 120 (50-124)                                     | 101.43 ± 5.9; 109 (50-236)                      | 0.305              |
| <b>HDL-Kol (mg/dl)</b>   | 46.42±3.2; 42.5 (35-61)                                      | 44.13 ± 1.5; 40 (32-67)                         | 0.733              |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b> | 0.8562 ± 0.03; 0.8 (0.69-1.06)                               | 0.8193 ± 0.028; 0.8 (0.41-1.31)                 | 0.629              |
| <b>TG (mg/dl)</b>        | 159.3 ± 19.6; 129 (117-300)                                  | 142 ± 10.3; 131 (49-300)                        | 0.340              |
| <b>T-Kol (mg/dl)</b>     | 183.62 ± 8.0; 190 (102-208)                                  | 178.13 ± 6.1; 183.5(105-349)                    | 0.553              |
| <b>AST (U/L)</b>         | 26.85 ± 1.96; 24 (18-47)                                     | 25.72 ± 0.99; 24(14-47)                         | 0.225              |
| <b>ALT (U/L)</b>         | 31.08 ± 3.1; 35 (18-45)                                      | 32.03 ± 2.0; 29 (10-55)                         | 0.110              |
| <b>BUN (mg/dl)</b>       | 17.31 ± 1.7; 15 (10-26)                                      | 14.74 ± 0.8; 14 (9-26)                          | 0.061              |
| <b>AKŞ (mg/dl)</b>       | 102.31 ± 7.1; 95 (63-129)                                    | 126.9 ± 9.4; 121 (63-299)                       | 0.519              |

Değerler ortalama ± standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Kişi sayısı. T-Kol: Total-kolesterol. TG: Trigliserid. HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol. LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. AKŞ: Açlık kan şekeri. AST: Aspartat aminotrasferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. BUN: Kan üre azotu.

### 3.2. Tartışma

Kajinami ve ark. [86] 10 mg atorvastatin tedavisi alan ve %15'i stabil koroner kalp hastasından oluşan 340 hiperkolesterelomi hastasında CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) ve M445T polimorfizmlerinin atorvastatin yanıtına etkilerini araştırmışlar ve CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) GG varyantının, istatistiksel anlamlı olamamakla birlikte ( $p=0.121$ ) AA ve AG varyantlarına oranla %12.4 daha yüksek LDL-Kol seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Kajinami ve ark. [86] ayrıca artan CYP3A4 enzim aktivitesinin ilaç metabolizmasını artıracağından dolayı plazma atorvastatin seviyelerinde düşüş rapor etmişlerdir. Fiegenbaum ve ark. [96] 116 hiperkolesterolemi hastasında yapmış oldukları çalışmada ABCB1 (1236C>T, 2677G>A/T, and 3435C>T) geni, CYP3A4 (rs2740574, -392A>G) geni ve CYP3A5 (6986A>G) geni polimorfizmlerinin simvastatin'in lipid düşürücü etkisi ve güvenliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Aynı araştırmacılar hastalara günlük 20 mg simvastatin tedavisi uygulamışlar ve plazma lipid, lipoprotein düzeylerini tedaviden önce, ve tedavi başlangıcından 2 ay ve 6 ay sonra ölçmüşler ve %14.6 oranında ilaç yan etkisi bulunduğunu rapor etmişlerdir [96]. Fiegenbaum ve ark. çalışmalarının sonunda ilaç yan etkisi gösteren ve göstermeyen gruplarda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) alel varyantı ile simvastatinin etkinliği veya tolere edilebilirliği arasında anlamlı bir ilişki rapor etmemişlerdir [96]. Willrich ve ark. [97] 121 hiperkolesterolemik, 92 normolipidemik hastadan oluşan Brezilya popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında atorvastatinin, mononüklear hücrelerde CYP3A4 gen varyasyonları, CYP3A5 mRNA gen anlatımı ve CYP3A enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini ve CYP3A4, CYP3A5 gen varyantları ile olan etkileşimlerini araştırmışlardır. Willrich ve ark. [97] CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizminin atorvastatine yanıt olarak LDL-Kol seviyelerindeki düşüş ile ilişkisini saptamamışlardır. Poduri ve ark. [102] koroner arter hastalığı teşhisi konulan 265 hastada yaptıkları çalışmada lipid ve statin metabolizmasında yer alan HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, CYP7A1 genlerine ait varyasyonların, statinlerin serum T-Kol, LDL-Kol ve HDL-Kol konsantrasyonları üzerindeki etkisini değiştirip değiştirmediğini araştırmışlardır. Poduri ve ark. [102] hastalara günlük 20 mg atorvastatin tedavisi uygulayarak 6 gendeki (HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, CYP7A1) 18 adet tek nükleotid polimorfizmi ve atorvastatin yanıtı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarının sonucunda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmi ile atorvastatine lipid cevabı arasında anlamlı bir

ilişki rapor etmemişlerdir [102]. Rosales ve ark. [87] 142 hiperkolesterolomi hastasında yapmış oldukları çalışmada, CYP3A4 (-290A>G, rs2740574) geni CYP3A5 (6986A>G, rs776746) geni ABCB1(2677G>A/T, rs2032582) geni ve 3435C>T, rs1045642) geni polimorfizmlerinin atorvastatin yanıtına ve CYP3A4 aktivitesine etkilerini araştırmışlardır. Atorvastatin tedavisi altındaki CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmi taşıyan hastaların total-kolesterol ve LDL-Kol seviyelerinde bu polimorfizmi taşımayanlara göre azalma ( $p<0.001$ ) ile birlikte, CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmini taşıyan kişilerin CYP3A4 enzim aktivitelerinin de düşük olduğunu ( $p=0.009$ ) saptamışlardır [87]. Rosales ve ark. [87] CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) varyant allelinin, yabanıl tip allele kıyasla daha yüksek HDL-Kol seviyeleri ile ( $p<0.001$ ) ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Becker ve ark. [99] simvastatin ve atorvastatin tedavisi gören 1239 hasta ile yaptıkları çalışmada CYP3A4\*1B (rs2740574) ve ABCB1 genindeki polimorfizmlerin (C1236T, G2677A / T ve C3435T) ilaç dozu veya başka kolesterol düşürücü ilaca geçiş ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Becker ve ark. [99] yaptıkları çalışma sonucunda simvastatin ve atorvastatin kullanan hastalarda CYP3A4\*1B G ve ABCB1 3435T varyant allellerini bir arada taşıyan kadınlarda artmış plazma statin seviyelerine karşı riskin daha düşük olduğunu belirlemişlerdir.

Kajinami ve ark. [86] çalışmamızla CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizminin LDL-Kol seviyeleri üzerine benzer etkileri rapor ederken; Rosales ve ark. [87] tam tersi bir etki rapor etmiş; Fiegenbaum ve ark. [96], Poduri ve ark. [102], Willrich ve ark. [97] ve Becker ve ark. [99] ise anlamlı herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir.

Bizde Kajinami ve ark. [86] nın sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotipe sahip koroner arter hastalarında LDL-Kol seviyelerini homozigot yabanıl genotipe sahip kişilere kıyasla daha yüksek bulduk. Rosales ve ark. [87] çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmi taşıyan hastaların T-Kol ve LDL-Kol seviyelerini bu polimorfizmi taşımayanlara göre daha düşük bulmuşlardır. Kajinami ve ark. [86] TG ve T-Kol düzeylerini CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotipleri arasında farklı bulmazken, biz çalışmamızda TG ve T-Kol düzeylerini CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotipe (GG) sahip kişilerde homozigot yabanıl genotipe sahip kişilere kıyasla daha yüksek bulduk. Ayrıca çalışmamızda HDL-Kol ve AKŞ düzeylerinin homo-

zigot polimorfik genotipe sahip koroner arter hastalarında homozigot yabancı genotipe (AA) sahip olanlara kıyasla daha düşük olduğunu saptadık.

Rosales ve ark. [87] 142 bireyden oluşan Şili popülasyonunda yapmış oldukları çalışmada, CYP3A4 (-290A>G, rs2740574) geni CYP3A5 (6986A>G, rs776746) geni ABCB1(2677G>A/T, rs2032582) geni ve 3435C>T, rs1045642) geni polimorfizmlerinin hiperkolesteremi hastalarında atorvastatin yanıtına ve CYP3A4 aktivitesine etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmine ait genotip sıklıklarını homozigot polimorfik genotip (GG) için %0, heterozigot genotip (AG) için %21.1 ve homozigot yabancı genotip (AA) için %78.9 olarak saptamışlardır (HWE:  $\chi^2=1.980$ ,  $p=0.159$ ) [87]. Fiegenbaum ve ark. [75] 116 hiperkolesterolemik hastada yapmış oldukları çalışmada ABCB1 (1236C>T, 2677G>A/T, ve 3435C>T) geni, CYP3A4 (rs2740574, -290A>G) geni ve CYP3A5 (6986A>G) geni polimorfizmlerinin simvastatinin lipid düşürücü etkisi ve güvenliği arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Araştırmacılar CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmine ait genotip sıklıklarını advers reaksiyon göstermeyen grupta polimorfik genotip (GG) için %0, heterozigotlar (AG) için %5.3 ve homozigot yabancı genotip (AA) için %94.8 olarak; advers reaksiyon gösteren grupta ise polimorfik genotip (GG) için %0, heterozigotlar (AG) için %6.7, homozigot yabancı genotip (AA) için %93.3 olarak bildirmişler ve gruplar arasında genotip dağılımlarının istatistiksel farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Willrich ve ark. [97] 121 hiperkolesterolemik, 92 normolipidemik hastadan oluşan Brezilya popülasyonunda yaptıkları çalışmada atorvastatinin, mononükleer hücrelerde CYP3A4, CYP3A5 mRNA ekspresyonu ve CYP3A aktivitesi üzerindeki etkilerini ve bunların gen varyantları ile olan etkileşimlerini araştırmışlardır. Çalışılan polimorfizmlerin genotip dağılımı, CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) alelinin minör allel frekansı (MAF), normolipidemik grupta (%33) hiperkolesterolemik gruptan (%20,  $p=0.049$ ) daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Kajinami ve ark. [86] 340 hiperkolesteremi hastasında yaptıkları çalışmada CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) ve M445T polimorfizmlerinin atorvastatin yanıtına etkilerini araştırmışlardır. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıklarını homozigot yabancı tip için (AA) %89.7, heterozigot tip için (AG) %7.9, homozigot polimorfik tip için (GG) %2.4 olarak bulmuşlardır. Becker ve ark. [99] simvastatin ve atorvastatin tedavisi gören 1239 hasta ile yaptıkları çalışmada CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) ve ABCB1 genindeki polimorfizmlerinin (C1236T, G2677A/T ve C3435T)

simvastatin ve atorvastatin tedavisi sırasında öngörülen dozun azaltılması veya başka kolesterol düşürücü ilaca geçiş ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Becker ve ark. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıklarını homozigot yabanıl tip için (AA) %92.9 heterozigot ve homozigot polimorfik tip için (AG+GG) %7.1 olarak belirlemişlerdir [99]. Wang ve ark. [100] semptomatik kardiyovasküler hastalığı olan ve lipid kontrolü için en az 6 ay boyunca aynı dozda statin alan 273 hasta ile yaptıkları bir çalışmada CYP3A4 geninde yaygın gözlenen polimorfizmlerin araştırılması ve bunların in vivo olarak CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıklarını atorvastatin kullanan grupta homozigot yabanıl tip (AA), heterozigot ve homozigot polimorfik tip (AG+GG) için sırasıyla %89.3 ve %10.7; simvastatin kullanan grupta homozigot yabanıl tip (AA), heterozigot ve homozigot polimorfik tip (AG+GG) için sırasıyla %83.5 ve %16.5 olarak bulmuşlardır.

Biz de CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıklarını belirlediğimiz çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi en sıklıkla rastlanan genotip homozigot yabanıl tip (%94.1) olarak tespit edildi. Literatürde CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotip sıklığı üç adet çalışmada [87, 96, 99] 0, diğer çalışmalarda [86, 97, 100] ise oldukça düşük sıklıkta rapor edilmiştir. Bizde literatürden farklı olarak CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmini mutant formda taşıyan koroner arter hasta sıklığını daha yüksek (%5.9) bulduk. Literatürde Şili, Kafkas, Japon, Meksika toplumlarında heterozigot formda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklığı %5-10 aralığında rapor edilmiş olup, biz çalışmamızda koroner arter hastalığı olan Türklere heterozigot genotipli hastaya rastlamadık.

Literatürdeki mevcut veriler tip 2 diyabet, obez veya koroner arter hastalarında statinlerin biyokimyasal parametrelerdeki etkilerini incelemektedir. Şöyleki; Pyorala ve ark. [101] koroner kalp hastalığı olan 4242 diyabet hastası olmayan ve 202 diyabet hastası ile yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada simvastatin ile kolesterolü düşürmenin, mortalite, koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik olayların riski üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Hastalara ilk 6-18 hafta boyunca günlük 20 mg dan 40 mg a kadar simvastatin tedavisi uygulamışlar ve 5 yıl sonunda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlarda gözlenenlere benzer şekilde serum lipidlerinde değişiklikler tespit etmişlerdir. Pyorala ve ark. araştırmanın tüm seyri boyunca, simvastatin ile

tedavi edilen diyabetik olmayan hastalarda, başlangıçtaki bazal LDL ve HDL-Kol ve ortalamadaki değişikliklerin (%-24, %-34,8 ve %-9), simvastatin ile tedavi edilen diyabetik hastalardaki (%-27, %-36, 7 ve %-11) değişikliklerle neredeyse aynı olduğunu saptamışlardır [101]. Mc. Kenney ve ark. [102] yaptıkları çalışmada atorvastatin ve niasinin, aterojenik dislipidemili hastalarda lipoprotein alt fraksiyonları üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamışlardır. Hastalara az yağlı bir diyet sürecini takiben 12 hafta boyunca 10 mg atorvastatin veya 3.000 mg niasin tedavisi uygulamışlardır. T-Kol düzeyi 200 mg/dl den yüksek, TG düzeyi 200 ila 800 mg/dl, ve apolipoprotein B düzeyi 110 mg/dl den yüksek olan hastalarla yaptıkları çok merkezli, randomize çalışma sonucunda hem atorvastatin hem de niasin, VLDL ve LDL partiküllerinin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır. Mc. Kenney ve ark. atorvastatinin LDL-Kol partikül sayısını niasinden daha da fazla azalttığını (% 31'e karşılık %14) ve aterojenik dislipidemili hastalarda, her iki ilacın da lipoprotein alt fraksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğunu rapor etmişlerdir [102]. Chan ve ark. [103] 52 Viseral obeziteli (BKİ:  $33.7 \pm 0.55 \text{ kg m}^{-2}$ ) dislipidemik erkekte yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada atorvastatin ve balık yağının plazma benzeri lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hastalara 6 hafta boyunca günlük 40 mg atorvastatin ve 4 g balık yağı tedavisi uygulayan Chan ve ark. çalışma sonucunda atorvastatinin, trigliseridleri ( $-0.38 \pm 0.02 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $p=0.002$ ), toplam kolesterolü ( $-1.89 \pm 0.17 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $p=0.001$ ), LDL-kolesterolü ( $-1.78 \pm 0.14 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $p=0.001$ ) azaltmada ve HDL-kolesterolü ( $+0.10 \pm 0.04 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $p=0.007$ ) ü artırmada majör etkilere sahip olduğunu rapor etmişlerdir ( $p=0.041$ ) [103]. Hajer ve ark. [104] 19 obez erkek metabolik sendrom hastasında (BKİ:  $30 \pm 3 \text{ kg/m}_2$ ) simvastatin ile birleştirilen ezetimibin, yağ yükü lipid seviyelerini ve lipoprotein bileşimini simvastatin 80 mg monoterapisine kıyasla farklı şekilde etkileyip etkilemediğini saptadıkları çift kör randomize çalışmada hastaları (n=19), 6 hafta boyunca 80 mg simvastatin ve 10 mg/10 mg simvastatin/ezetimib ile tedavi etmişler ve çalışma sonunda 80 mg simvastatin ve 10 mg simvastatin/ezetimibe tedavilerinin obez metabolik sendrom hastalarında açlık ve yağ yükü plazma lipidinin ve lipoprotein konsantrasyonlarının azaltılmasında eşit derecede etkili olduğunu bildirmişlerdir [104].

Literatür taramalarımızda tip 2 diyabetli veya obez hastalarda CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmlerinin serum lipidlerine olan etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızdaki Tip 2 diyabetli ve Obez koroner arter hastalarındaki CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmlerinin sıklıkları literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışma sonuçlarımıza göre CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotipleri Hardy Weinberg eşitliğine uygun olarak dağılım göstermediğinden ve heterozigot genotipe sahip hasta tesbit edilmeyip (heterozigozite kaybı), homozigot polimorfik genotipli hasta sayılarında çok düşük sayıda bulunduğundan ne tip 2 diyabetli ne de obez koroner arter hastalarında serum lipid seviyeleri üzerine etkileri hesaplanamamıştır.



#### 4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında statin kullanan 85 koroner arter hastasında CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotip sıklıklarının belirlenmesine ve CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotiplerinin biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Çalışma grupları tip 2 diyabetli ve obez koroner arter hastalığı bulunan kişiler ile tip 2 diyabeti ve obezitesi bulunmayan koroner arter hastalarından oluşturulmuştur. CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile saptandı.

Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmlerinden homozigot yabanıl genotiplerin sıklığı (%94.1), heterozigot (%0) ve homozigot polimorfik genotiplerin (%5.9) sıklığından yüksek olarak saptanmıştır. Literatürden farklı olarak CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmi homozigot polimorfik genotipteki koroner arter hasta sıklığı daha yüksek (%5.9) bulundu. Heterozigot genotipli Türk koroner arter hastasına rastlanmadı.

LDL-Kol, TG ve T-kol düzeyleri CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) homozigot polimorfik genotipe (GG) sahip koroner arter hastalarında homozigot yabanıl genotipe (AA) sahip kişilere kıyasla daha yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızda HDL-Kol ve AKŞ düzeylerinin homozigot polimorfik genotipe (GG) sahip koroner arter hastalarında homozigot yabanıl genotipe (AA) sahip olanlara kıyasla daha düşük olduğu saptandı. Obez kadın hastaların oranı normal kilolu kadın hastalara göre istatistiksel anlamlılık açısından yüksek bulundu ( $p=0.026$ ). Obez veya tip 2 diyabetli koroner arter hastalarında CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmlerinin biyokimyasal parametrelere olan etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya literatür taramalarımızda rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızdaki tip 2 diyabetli ve obez koroner arter hastalarındaki CYP3A4 geni \*1B (rs2740574) polimorfizmlerinin sıklıkları literatüre katkı sağlayacaktır. Sonuçlarımıza göre, CYP3A4\*1B polimorfizmine ait varyant allelinin koroner arter hastalığı ve obezite ile ilişkili olabileceği ve statin kullanan obez koroner arter hastalarında CYP3A4\*1B genotiplemesinin tedaviye başlanmadan önce belirlenmesinin serum lipid düzeylerinin kontrol edilmesi için önem taşıdığı düşüncesindeyiz.

**Bilgilendirme:**

FEN-C-YLP-090517-0285 proje numaralı “Koroner Arter Hastalarında Statin Farmakogenetiği” başlıklı tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

09.2016.518 protokol nolu “Koroner Arter Hastalarında Statin Farmakogenetiği” isimli projemiz Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek 07.10.2016 tarihinde etik kurul onayı almıştır.





Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

|                      |                               |                                                   |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| BAŞVURU<br>BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU                 | 09.2016.518                                       |
|                      | PROJE ADI                     | Koroner Arter Hastalarında Statin Farmakogenetiği |
|                      | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI | Prof.Dr. Belgin SÜSLEYİCİ                         |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Tarih 07.10.2016<br>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir. |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| ÜYELER                        |                               |                                       |                              |     |                                                                         |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|
| Unvanı / Adı / Soyadı         | Uzmanlık Dalı                 | Kurumu / EK Üyeliği                   | Onaylanan Proje ile İlişkisi |     | Toplantıya katılım                                                      |
| Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ    | Romatoloji                    | M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan             | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof.Dr. Tülin ERGUN          | Dermatoloji                   | M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.         | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof.Dr. Handan KAYA          | Patoloji                      | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU  | Genel Cerrahi                 | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof.Dr. Atilla KARAALP       | Farmakoloji                   | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR |
| Prof.Dr. Semra SARDAŞ         | Eczacı                        | M.Ü Eczacılık Fak./Üye                | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof.Dr. Başak DOĞAN          | Diş Hekimi                    | M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye            | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Prof. Dr. Beste Melek ATASOY  | Radyasyon Onkolojisi          | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Doç. Dr. Eriş KARAKOÇ AYDINER | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Doç.Dr. Meltem KORAY          | Diş Hekimi                    | İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Doç.Dr. Tolga GÜVEN           | Tıp Tarihi ve Etik            | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Doç. Dr. Gürkan SERT          | Hukukçu                       | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR       | Halk Sağlığı                  | Acıbadem Üniv. Tıp Fak.               | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER  | Biyofizik                     | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |
| Gözde Aynur MİRZA             | Sağlık Mensubu olmayan kişi   | Serbest                               | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır |



## KAYNAKLAR

- [1] Gündoğdu, F., Özdemir, Ö., Sevimli, S., Açikel, M., Pirim, İ., Karakelleoğlu, Ş., Arslan, Ş., Serdar S. (2007) Akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığının ciddiyeti ile interlökin-6 polimorfizmi arasındaki ilişki, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 35 (5): 278-283.
- [2] Yin, Y., Hu, A., Sun, Q., Liu, H., Wang, Q., Zeng, Y., Xu, R., Hou, Z., Zhang, Z., Zhang, S., Zhou, M. (2012) Association between interleukin-6 gene -174 G/C polymorphism and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of 20 studies including 9619 cases and 10,919 controls. *Gene*, 503 (1): 25-30.
- [3] Elsaid, A., Abdel-Aziz, A.F., Elmougy, R., Elwaseef, A.M. (2014) Association of polymorphisms G (-174) C in IL-6 gene and G (-1082) A in IL-10 gene with traditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 51: 282-292.
- [4] De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J., Cats, V. M. (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 24(17), 1601-1610.
- [5] Grundy, S. M., Becker, D., Clark, L. T., Cooper, R. S., Denke, M. A., Howard, J., McKenney, J. M. (2002) Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 106(25), 3143-3421.
- [6] Genest, J., Frohlich, J., Fodor, G., McPherson, R. (2003) Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *Canadian Medical Association Journal*, 169(9), 921-924.
- [7] Hata, Y., Mabuchi, H., Saito, Y., Itakura, H., Egusa, G., Ito, H., Yamada, N. (2002) Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemia in Japanese adults. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 9(1), 1-27.
- [8] Kajinami, K., Takekoshi, N., Brousseau, M. E., Schaefer, E. J. (2004) Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis*, 177(2), 219-234.

- [9] National Heart, Lung, and Blood Institute, Atherosclerosis, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis> (07 Kasım 2018).
- [10] National Heart, Lung, and Blood Institute, Ischemic Heart Disease, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/coronary-heart-disease> (08 Aralık 2018).
- [11] Müller, C. (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Medica Scandinavica*, 95(S89), 75-84.
- [12] Gertler, M. M., Garn, S. M., White, P. D. (1951) Young candidates for coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 147(7), 621-625.
- [13] Slack, J., Evans, K. A. (1966) The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *Journal of Medical Genetics*, 3(4), 239.
- [14] Marenberg, M. E., Risch, N., Berkman, L. F., Floderus, B., de Faire, U. (1994) Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New England Journal of Medicine*, 330(15), 1041-1046.
- [15] Lloyd-Jones, D. M., Nam, B. H., D'Agostino Sr, R. B., Levy, D., Murabito, J. M., Wang, T. J., O'donnell, C. J. (2004) Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*, 291(18), 2204-2211.
- [16] Samani, N. J., Erdmann, J., Hall, A. S., Hengstenberg, C., Mangino, M., Mayer, B., Barrett, J. H. (2007) Genomewide association analysis of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 357(5), 443-453.
- [17] Helgadottir, A., Thorleifsson, G., Manolescu, A., Gretarsdottir, S., Blondal, T., Jonasdottir, A., Masson, G. (2007) A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*, 316(5830), 1491-1493.
- [18] McPherson, R., Pertsemlidis, A., Kavaslar, N., Stewart, A., Roberts, R., Cox, D. R., Boerwinkle, E. (2007) A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*, 316(5830), 1488-1491.
- [19] Kathiresan, S., Voight, B. F., Purcell, S., Musunuru, K., Ardissino, D. (2009) Myocardial Infarction Genetics Consortium Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nature Genetics*, 41(3), 334-341.
- [20] Erdmann, J., Großhennig, A., Braund, P. S., König, I. R., Hengstenberg, C., Hall,

- A. S., Cambien, F. (2009) New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22. 3. *Nature Genetics*, 41(3), 280.
- [21] Kooner, J. S., Saleheen, D., Sim, X., Sehmi, J., Zhang, W., Frossard, P., Jafar, T. (2011) Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature Genetics*, 43(10), 984.
- [22] IBC 50K CAD Consortium. (2011) Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLOS Genetics*, 7(9), e1002260.
- [23] Deloukas, P., Kanoni, S., Willenborg, C., Farrall, M., Assimes, T. L., Thompson, J. R., Stirrups, K. (2013) Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*, 45(1), 25.
- [24] Nikpay, M., Goel, A., Won, H. H., Hall, L. M., Willenborg, C., Kanoni, S., Webb, T. R. (2015) A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics*, 47(10), 1121.
- [25] Kathiresan, S., Melander, O., Anevski, D., Guiducci, C., Burt, N. P., Roos, C., Altshuler, D. M. (2008) Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 358(12), 1240-1249.
- [26] Ripatti, S., Tikkanen, E., Orho-Melander, M., Havulinna, A. S., Silander, K., Sharma, A., Lokki, M. L. (2010) A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *The Lancet*, 376(9750), 1393-1400.
- [27] Paynter, N. P., Chasman, D. I., Paré, G., Buring, J. E., Cook, N. R., Miletich, J. P., Ridker, P. M. (2010) Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *Jama*, 303(7), 631-637.
- [28] Thanassoulis, G., Peloso, G. M., Pencina, M. J., Hoffmann, U., Fox, C. S., Cupples, L. A., O'donnell, C. J. (2012) A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: The Framingham Heart Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 1;5(1), 113-21.
- [29] Brautbar, A., Pompeii, L. A., Dehghan, A., Ngwa, J. S., Nambi, V., Virani, S. S., Pencina, M. J. (2012) A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring, Studies. *Atherosclerosis*, 223(2), 421-426.
- [30] Ganna, A., Magnusson, P. K., Pedersen, N. L., de Faire, U., Reilly, M., Ärnlöv, J.,

Ingelsson, E. (2013) Multilocus Genetic Risk Scores for Coronary Heart Disease Prediction Significance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(9), 2267-2272.

[31] Mega, J. L., Stitzel, N. O., Smith, J. G., Chasman, D. I., Caulfield, M. J., Devlin, J. J., Poulter, N. R. (2015) Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *The Lancet*, 385(9984), 2264-2271.

[32] Tada, H., Melander, O., Louie, J. Z., Catanese, J. J., Rowland, C. M., Devlin, J. J., Shiffman, D. (2015) Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *European Heart Journal*, 37(6), 561-567.

[33] Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, et al. (2016) Genomic prediction of coronary heart disease. *European Heart Journal*. September 21 (Epub ahead of print).

[34] Stampfer, M. J., Hu, F. B., Manson, J. E., Rimm, E. B., Willett, W. C. (2000) Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *New England Journal of Medicine*, 343(1), 16-22.

[35] Folsom, A. R., Yatsuya, H., Nettleton, J. A., Lutsey, P. L., Cushman, M., Rosamond, W. D., ARIC Study Investigators. (2011) Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(16), 1690-1696.

[36] Yang, Q., Cogswell, M. E., Flanders, W. D., Hong, Y., Zhang, Z., Loustalot, F., Hu, F. B. (2012) Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *Jama*, 307(12), 1273-1283.

[37] Xanthakis, V., Enserro, D. M., Murabito, J. M., Polak, J. F., Wollert, K. C., Januzzi, J. L., Vasan, R. S. (2014) Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease, and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 130(19):1676-83.

[38] Chomistek, A. K., Chiuve, S. E., Eliassen, A. H., Mukamal, K. J., Willett, W. C., Rimm, E. B. (2015) Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(1), 43-51.

[39] Åkesson, A., Larsson, S. C., Discacciati, A., Wolk, A. (2014) Low-risk diet and

lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(13), 1299-1306.

[40] Mangravite, L. M., Thorn, C. F., Krauss, R. M. (2006) Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *The Pharmacogenomics Journal*, 6(6), 360.

[41] Berge, K. E., Ose, L., Leren, T. P. (2006) Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), 1094-1100.

[42] Fiegenbaum, M., Silveira, F. R., Van der Sand, C. R., Van der Sand, L. C., Ferreira, M. E. W., Pires, R. C., Hutz, M. H. (2005) Determinants of variable response to simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes. *The Pharmacogenomics Journal*, 5(6), 359.

[43] Kajinami, K., Brousseau, M. E., Lamon-Fava, S., Ordovas, J. M., Schaefer, E. J. (2005) Gender-specific effects of estrogen receptor  $\alpha$  gene haplotype on high-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin: interaction with apolipoprotein AI gene polymorphism. *Atherosclerosis*, 178(2), 331-338.

[44] Arrigoni, E., Del Re, M., Fidilio, L., Fogli, S., Danesi, R., Di Paolo, A. (2017) Pharmacogenetic foundations of therapeutic efficacy and adverse events of statins. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 104.

[45] Endo, A. (2010) A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(5), 484-493.

[46] Goodman, D. S., Hulley, S. B., Clark, L. T., Davis, C. E., Fuster, V., LaRosa, J. C., Grundy, S. M. (1988) Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Archives of Internal Medicine*, 148(1), 36-69.

[47] Maxwell, W. D., Ramsey, L. B., Johnson, S. G., Moore, K. G., Shtutman, M., Schoonover, J. H., Kawaguchi-Suzuki, M. (2017) Impact of pharmacogenetics on efficacy and safety of statin therapy for dyslipidemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(9), 1172-1190.

[48] Feng, C., Han, A., Ye, C., Xu, R., Li, M. (2006) The HMG-CoA reductase pathway, statins and angioprevention. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 21, No.1, pp. 29-35). Taylor & Francis.

- [49] Liao, J. K., Laufs, U. (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, 45, 89-118.
- [50] Lardizabal, J. A., Deedwania, P. C. (2010) Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. *Vascular Health and Risk Management*, 6, 843.
- [51] Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., Bays, H. E., McKenney, J. M., Miller, E., Group, S. S. (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *The American Journal of Cardiology*, 92(2), 152-160.
- [52] Ballantyne, C. M. (2014) *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences. Second Edition, Saunders, Houston, Texas.
- [53] Corsini, A., Raiteri, M., Soma, M. R., Bernini, F., Fumagalli, R., Paoletti, R. (1995) Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *American Journal of Cardiology*, 76(1), 21A-28A.
- [54] Lennernäs, H., Fager, G. (1997) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 32(5), 403-425.
- [55] White, C. M. (2002) A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(9), 963-970.
- [56] Lennernäs, H. (2003) Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(13), 1141-1160.
- [57] Buse, J. (2003) Statin treatment in diabetes mellitus. *Clinical Diabetes*, 21(4), 168-172.
- [58] Shitara, Y., Sugiyama, Y. (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology & Therapeutics*, 112(1), 71-105.
- [59] Wilt, T. J., Bloomfield, H. E., MacDonald, R., Nelson, D., Rutks, I., Ho, M., Sales, A. (2004) Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*, 164(13), 1427-1436.
- [60] Gillett Jr, R. C., Norrell, A. (2011) Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *American Family Physician*, 83(6).
- [61] Hajar, R. (2011) Statins: Past and present. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 12(3), 121.

- [62] Tobert, J. A. (1988) Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *American Journal of Cardiology*, 62(15), J28-J34.
- [63] Hamilton-Craig, I. (2001) Statin-associated myopathy. *The Medical journal of Australia*, 175(9), 486-489.
- [64] Newman, C. B., Palmer, G., Silbershatz, H., Szarek, M. (2003) Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *The American Journal of Cardiology*, 92(6), 670-676.
- [65] Corsini, A., Bellosta, S., Baetta, R., Fumagalli, R., Paoletti, R., Bernini, F. (1999) New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics*, 84(3), 413-428
- [66] Farmer, J. A., Torre-Amione, G. (2000) Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Safety*, 23(3), 197-213.
- [67] Law, M., Rudnicka, A. R. (2006) Statin safety: a systematic review. *The American Journal of Cardiology*, 97(8), S52-S60.
- [68] Aksoy, Z.B., Soydemir, E. (2017) Polimorfizm. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 9-12.
- [69] Devrim, K.A., Kaya, N. (2004) Genetik Polimorfizm ve Mikrosatellitler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10 (2), 215-220.
- [70] Tautz, D. (1993) Notes on the definition and nomenclature of tandemly repetitive DNA sequences. In *DNA fingerprinting: State of the Science* (pp. 21-28). Birkhäuser, Basel.
- [71] Fan, H., Chu, J. Y. (2007) A brief review of short tandem repeat mutation. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 5(1), 7-14.
- [72] Ellegren, H. (2000) Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nature Genetics*, 24(4), 400.
- [73] Gill, P., Werrett, D. J., Budowle, B., Guerrieri, R. (2004) An assessment of whether SNPs will replace STRs in national DNA databases--joint considerations of the DNA working group of the European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI) and the Scientific Working Group on DNA Analysis Methods (SWGDAM). *Science & Justice: Journal of the Forensic Science Society*, 44(1), 51.
- [74] Abuzenadah, A. (2009) Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). Saudi Arabia: Faculty of Applied Medical Sciences, King Abdul Aziz University.

- [75] Rasmussen, H. B. (2012) Restriction fragment length polymorphism analysis of PCR-amplified fragments (PCR-RFLP) and gel electrophoresis-valuable tool for genotyping and genetic fingerprinting. In Gel Electrophoresis-Principles and Basics. In-Techopen.
- [76] Tsukahara, T. (2018) Genotyping of single nucleotide polymorphisms using the SNP-RFLP method. *Bioscience Trends*, 12(3), 240-246.
- [77] National Library of Medicine, What are the single nucleotide polymorphisms (SNPs) ?, <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp> (12 Ekim 2018).
- [78] The GeneCards human gene database, CYP3A4 Gene, <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP3A4> (20 Aralık 2018).
- [79] Wijnen, P. A. H. M., Op den Buijsch, R. A. M., Drent, M., Kuipers, P. M. J. C., Neef, C., Bast, A., Koek, G. H. (2007) The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26, 211-219
- [80] Zanger, U. M., Schwab, M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103-141.
- [81] Lamba, J. K., Lin, Y. S., Schuetz, E. G., Thummel, K. E. (2012) Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 256-269.
- [82] Prueksaritanont, T., Subramanian, R., Fang, X., Ma, B., Qiu, Y., Lin, J. H., Baillie, T. A. (2002) Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(5), 505-512.
- [83] Vermes, A., Vermes, I. (2004) Genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 4(4), 247-255.
- [84] van Schaik, R. H. (2008) 6. Dose Adjustments Based on Pharmacogenetics of CYP450 Enzymes. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 19(1), 42.
- [85] Rebbeck, T. R., Jaffe, J. M., Walker, A. H., Wein, A. J., Malkowicz, S. B. (1998) Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(16), 1225-1229.
- [86] Kajinami, K., Brousseau, M. E., Ordovas, J. M., Schaefer, E. J. (2004) CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in

primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, 93(1), 104-107.

[87] Rosales, A., Alvear, M., Cuevas, A., Saavedra, N., Zambrano, T., Salazar, L. A. (2012) Identification of pharmacogenetic predictors of lipid-lowering response to atorvastatin in Chilean subjects with hypercholesterolemia. *Clinica Chimica Acta*, 413(3-4), 495-501.

[88] Schmitz, G., Schmitz-Madry, A., Ugocsai, P. (2007) Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Current Opinion in Lipidology*, 18(2), 164-173.

[89] Duman, I. (2014) Role of pharmacogenetics on response to statins: a genotype-based approach to statin therapy outcome. *Journal of Cardiology and Therapy*, 1(6), 111-120.

[90] Mutsatsa, S., Currid, T. J. (2013) Pharmacogenetics: a reality or misplaced optimism?. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 20(4), 314-320.

[91] Igel, M., Sudhop, T., Von Bergmann, K. (2001) Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 357-364.

[92] Wang, D., Guo, Y., Wrighton, S. A., Cooke, G. E., Sadee, W. (2011) Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *The Pharmacogenomics Journal*, 11(4), 274.

[93] Gao, Y., Zhang, L. R., Fu, Q. (2008) CYP3A4\* 1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(9), 877-882.

[94] Nigović, B., Mornar, A., Sertic, M. (2012) A review of current trends and advances in analytical methods for determination of statins: chromatography and capillary electrophoresis. In *Chromatography-The Most Versatile Method of Chemical Analysis*. In Tech.

[95] High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche protokolü, [www.roche-appliedscience.com](http://www.roche-appliedscience.com) (05.10.2018)

[96] Fiegenbaum, M., da Silveira, F. R., Van der Sand, C. R., Van der Sand, L. C., Ferreira, M. E., Pires, R. C., Hutz, M. H. (2005) The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 78(5), 551-558.

- [97] Willrich, M. A. V., Rodrigues, A. C., Cerda, A., Genvigir, F. D., Arazi, S. S., Dorea, E. L., Baudhuin, L. M. (2013) Effects of atorvastatin on CYP3A4 and CYP3A5 mRNA expression in mononuclear cells and CYP3A activity in hypercholesterolemic patients. *Clinica Chimica Acta*, 421, 157-163.
- [98] Poduri, A., Khullar, M., Bahl, A., Sehrawat, B. S., Sharma, Y., Talwar, K. K. (2010) Common variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 genes as predictors of lipid-lowering response to atorvastatin therapy. *DNA and Cell Biology*, 29(10), 629-637.
- [99] Becker, M. L., Visser, L. E., van Schaik, R. H., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Ch. Stricker, B. H. (2010) Influence of genetic variation in CYP3A4 and ABCB1 on dose decrease or switching during simvastatin and atorvastatin therapy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19(1), 75-81.
- [100] Wang, A., Yu, B. N., Luo, C. H., Tan, Z. R., Zhou, G., Wang, L. S., Zhou, H. H. (2005) Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(12), 843-848.
- [101] Pyörälä, K., Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Faergeman, O., Olsson, A. G., Thorgerirsson, G. (1997) Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 20(4), 614-620.
- [102] McKenney, J. M., McCormick, L. S., Schaefer, E. J., Black, D. M., Watkins, M. L. (2001) Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 88(3), 270-274.
- [103] Chan, D. C., Watts, G. F., Mori, T. A., Barrett, P. H. R., Beilin, L. J., Redgrave, T. G. (2002) Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(6), 429-436.
- [104] Hajer, G. R., Dallinga-Thie, G. M., Visseren, F. L. (2009) The effect of statin alone or in combination with ezetimibe on postprandial lipoprotein composition in obese metabolic syndrome patients. *Atherosclerosis*, 202(1), 216-224

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Elifcan GEZER

**Doğum Yeri ve Tarihi:** İstanbul - 1993

**E-Posta:** [elifcangezeer@gmail.com](mailto:elifcangezeer@gmail.com)

**Yabancı Dili:** İngilizce

### Öğrenim Durumu

| Derece        | Bölüm / Program | Üniversite / Lise                                                                    | Mezuniyet Yılı |
|---------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Lisans        | Biyoloji Bölümü | Marmara Üniversitesi-Fen Edebiyat Fakültesi                                          | 2015           |
| Yüksek Lisans | Biyoloji Bölümü | Marmara Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü<br>(Danışman:Prof. Dr.Belgin SÜSLEYİCİ) | 2019           |

### İş Deneyimi

Marmara Üniversitesi Çevre Sorunları Uyg. Ve Arş. Merkezi – Biyolog

### Sertifikalar

Marmara Üniversitesi Pedagojik Formasyon Sertifikası (Biyoloji - 2015)

### Bilimsel Eserler

- Genetic Polymorphisms of CYP3A4\*1B In Patients With Coronary Artery Disease Using Statin. **Gezer E**, Çevik M, Bezci K, Ülker M, Çatmaz Ö, Yurdakul S, Elçioğlu-Cengiz B, Canpolat- Polat İ, Karaalp A, Çiftçi Ç, Süssleyici B. 4th ESPT Conference. Integration of Pharmacogenomics in Clinical Decision Support 4-7 October 2017. Catania,Italy.(Poster bildirisi).
- Association Of CYP2C19 Gene rs4244285 Polymorphism With Clinical Cardiovascular Events In Patients Using Clopidogrel. Çatmaz Ö, Çevik M, **Gezer E**, Bezci K, Ülker M, Yurdakul S, Elçioğlu- Cengiz B, Canbolat- Polat İ, Karaalp A, Çiftçi Ç,

Süsleyici B. 4 th ESPT Conference. Pharmacogenomics and Personalised Medicine: research progress and clinical implementation 4-7 October 2017, Catania, Italy.

3. Association of CYP2C19 gene rs4986893 polymorphism with clinical cardiovascular events in patients using Clopidogrel, Ülker M., Çevik M., Bezci K., **Gezer E.**, Çatmaz Ö., Yurdakul S., Cengiz-Elçioğlu B., Canbolat İ., Karaalp A., Çiftçi Ç., Süsleyici B., 4<sup>th</sup> ESPT Conference Integration of Pharmacogenomics in Clinical Decision Support 4-7 October 2017, Catania, Italy. (Poster Bildiri)
4. Investigation Of CYP2C9\*2 Polymorphism In Patients With Cardiovascular Disease Using Warfarin. Bezci K, Çevik M., **Gezer E.**, Ülker M, Çatmaz Ö, Yurdakul S, Elçioğlu- Cengiz B, Canbolat-Polat İ, Karaalp A, Çiftçi Ç, Süsleyici B. 4th ESPT Conference. Pharmacogenomics and Personalised Medicine: Research Progress and Clinical Implementation 4-7 October 2017, Catania, Italy.

#### **Yüksek Lisans Tezi**

“Koroner Arter Hastalarında Statin Farmakogenetiği” Biyoloji, Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ

