

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN METABOLİZMA
DÜZEYİNDEKİ İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE CYP3A4
İZOENZİMİNİN ÖNEMİ**

Fatih KODALAK

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS DÖNEM PROJESİ**

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN

2006-ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Farmasötik Toksikoloji Tezsiz Yüksek Lisans Programı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Dönem Projesi olarak kabul edilmiştir.

Proje Savunma Tarihi:11/07/2006

Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Asuman KARAKAYA
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Sema BURGAZ
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Benay Can EKE
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Yalçın DUYDU
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	v
Şekiller.....	vi
Çizelgeler.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler.....	2
1.1.1. Farmasötik Etkileşmeler.....	3
1.1.2. Farmakodinamik Etkileşmeler.....	3
1.1.3. Farmakokinetik Etkileşmeler.....	5
1.1.3.1. Absorbsiyon Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	5
1.1.3.2. Dağılım Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	6
1.1.3.3. Metabolizma Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	7
1.1.3.4. İtrah Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	7
1.2. İlaçların Metabolizması.....	8
1.3. CYP Enzim Sistemi.....	10
1.3.1. CYP Enzim Sistemine Etki Eden Faktörler.....	13
1.3.1.1. Fizyolojik Faktörler.....	15
1.3.1.2. Çevresel Faktörler.....	18
1.3.2. İlaç Metabolizmasında Önemli Rol Oynayan CYP Alt Aileleri.....	19
1.3.2.1. CYP1A.....	19
1.3.2.2. CYP2A.....	20
1.3.2.3. CYP2B.....	21
1.3.2.4. CYP2C.....	22
1.3.2.5. CYP2D.....	24
1.3.2.6. CYP2E.....	25
1.3.2.7. CYP3A.....	26
1.3.3. CYP Enzimlerinin İndüksiyonu, İnhibisyonu ve Polimorfizmi.....	29
1.3.3.1. İndüksiyon.....	29
1.3.3.2. İnhibisyon.....	30
1.3.3.3. Polimorfizm.....	31
1.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	38
1.4.1. Amlodipin.....	41
1.4.2. Diltiazem.....	42
1.4.3. Felodipin.....	43
1.4.4. Lerkandipin.....	44
1.4.5. Nifedipin.....	44
1.4.6. Nisoldipin.....	45
1.4.7. Nitrendipin.....	45
1.4.8. Verapamil.....	46

2.	GEREÇ ve YÖNTEM.	47
3.	BULGULAR.	48
4.	TARTIŞMA.	75
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.	77
	ÖZET	80
	SUMMARY	81
	KAYNAKLAR	82
	ÖZGEÇMİŞ	104

ÖNSÖZ

CYP3A4'ün kalsiyum kanal blokerleri ile klinikte kullanılan diğler birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olması nedeniyle bunların birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmelerinin öneminin araştırıldığı ve CYP3A4'ün bu etkileşmelerdeki etkinliğinin incelendiğı bu Dönem Projesi'ni hazırlarken yaptığım çalışmaların her aşamasında beni yönlendiren, benden desteğini esirgemeyen, danışmanım Sayın Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN başta olmak üzere, yüksek lisans öğrenimimde bana emeği geçen Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, hayatımın bu aşamasına gelinceye kadar bana katkıda bulunan diğler öğretim üyelerine, beni yetiştiren aileme, ve hep yanımda olan Eşim'e, teşekkür ederim.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sitokrom P450'deki reaksiyon basamakları.....	13
--	----

ÇİZELGELER

Çizelge 1. İnsanda Bulunan CYP Aileleri ve Fonksiyonları.....	14
Çizelge 2. CYP Enzimlerinin Substratları, İnhibitörleri, İndüktörleri, Polimorfizmi, ve Kromozomal Yerleşimi.....	34
Çizelge 3. CYP3A4 Tarafından Metabolize Edilen Önemli Kalsiyum Kanal Blokörleri.....	39
Çizelge 4. CYP3A4'ün Kalsiyum Kanal Blokörleri tarafından inhibisyonu ile CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması azalan ve bu nedenle vücuttaki düzeyleri artan ilaçlar.....	73
Çizelge 5. CYP3A4'ü inhibe ederek Kalsiyum Kanal Blokörleri'nin metabolizmasını azaltan ve vücuttaki düzeylerini artıran ilaçlar.....	74
Çizelge 6. CYP3A4'ü indükleyerek Kalsiyum Kanal Blokörleri'nin metabolizmasını artıran ve vücuttaki düzeylerini azaltan ilaçlar	74

1. GİRİŞ

Birlikte kullanılan ilaçlar birbirleri ile etkileşebilirler. Bu etkileşim sonucunda ilaçla tedavi istenilen başarıya ulaşmayabilir, veya ilacın toksik etkileri ortaya çıkabilir. Bu toksik etkilerin ortaya çıkışı özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli bir sorundur. İlaç etkileşmeleri oluş mekanizmalarına göre gruplara ayrılır. Bu projede incelenecek olan metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmeleridir. Bir ilaç başka bir ilacın metabolizmasından sorumlu olan enzimleri etkilemek (inhibisyon, indüksiyon) sureti ile ilacın metabolizmasını değiştirir. Bu değişim ile ilacın vücuttaki ve etki yöresindeki konsantrasyonu, etkinin şiddeti ve etki süresi değişebilir.

İlaçların metabolizmasından sorumlu enzimler çeşitli alt gruplara ayrılmıştır. İlaçların ve diğer ksenobiyotiklerin büyük bir kısmının metabolizmasında en önemli rolü Sitokrom P450 Enzim Sistemi (CYP) oynar. CYP üyelerinden CYP3A4 insan karaciğer mikrozomlarında gerçekleşen ilaç metabolizmasında çok önemlidir. CYP3A4 karaciğer total CYP içeriğinin %30–40'ını oluşturan majör CYP enzimidir (Shimada ve ark., 1994; Nelson ve ark., 1996). Günümüzde kullanılan ve CYP ile metabolize edilen ilaçların yaklaşık yarısı CYP3A4 tarafından metabolize edilir (Bertz ve Granneman, 1997).

Kalsiyum kanal blokerleri ortaya çıkışlarından bu yana tıpta geniş bir kullanım alanına sahiptir ve tedavi ettiği hastalıklar nedeniyle hastalar bu ilaçları uzun süre kullanmaktadır. Bu yaygın ve uzun süre kullanıma bağlı olarak, hastalarda ortaya çıkan diğer farmakolojik nedenlerle sıklıkla başka ilaçlarla birlikte kullanımı söz konusudur. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri ile ilişkilendirilen birçok önemli farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimleri rapor edilmiştir (Hunt ve ark., 1989; Kirch ve ark., 1990; Schlanz ve ark., 1991; Rosenthal ve Ezra, 1995; Lamberg ve ark., 1998). Kalsiyum kanal blokerlerinin tümü insanlarda karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edilirler (Pichard ve ark., 1990; Kroemer ve ark., 1993; Guengerich, 1999). Kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasından

sorumlu CYP3A4 ilaçlar tarafından inhibe edildiğinde eliminasyon yavaşlar, kardiyovasküler etkiler artar ve toksisite gelişebilir ya da kalsiyum kanal blokerleri kullanılan başka bir ilacın metabolizmasından sorumlu enzimi etkileyerek etkileşime neden olabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin majör olarak CYP3A4 ile metabolize edildiği ve CYP3A4'ün metabolize ettiği ilaçların sayısının da çok fazla oluşu göz önünde bulundurulduğunda ortaya çıkabilecek etkileşmelerin boyutu daha da önem kazanmaktadır. Bu dönem projesinin amacı kalsiyum kanal blokerleri ile diğer ilaçların birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmelerini incelemek ve CYP3A4'ün bu etkileşmelerdeki etkinliğini ortaya koymaktır. Kalsiyum kanal blokerleri tarafından metabolizması etkilenen ve kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve bunların meydana getirdiği klinik açıdan önemli etkileşimler bu projede incelenecektir.

1.1. İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini nitel yada nicel olarak değiştiriyorsa bu iki ilaç etkileşiyor denir. Etkileşmenin olabilmesi için bu iki ilacın vücutta (özellikle de etkileşme yerinde) aynı anda bulunmaları gerekir. Ancak bazı ilaçlar vücutta tersinmez (irreversible) enzim inhibisyonu gibi kalıcı etkiler oluştururlar ki bu ilaçlarda etkileşme ilaç vücuttan atıldıktan sonrada olabilir (Kayaalp, 2005) .

Etkileşme bazen bir ilacın terapötik etkisini diğer bir ilaçla artırmak veya yan etkisini azaltmak için istenerek oluşturulsa da çoğunlukla istenmeyen bir durumdur. İlaçların bilgisizce kullanılması, hastanın kullandığı başka ilaçların dikkate alınmaması ve çoklu ilaç terapisi (polifarmasi) sonucunda genellikle hasta için zararlı kimi zaman da ciddi tehlikeler yaratabilen hatta ölümlle sonuçlanabilen etkileşmeler oluşabilmektedir. Piyasaya yeni çıkmış ilaçlarda öngörülemeyen ilaç etkileşmeleri ortaya çıkabilir çünkü klinik çalışmalarda bu etkileşmelerin farkına varılması olasılığı düşüktür. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan deney hayvanları fenotipik ve genotipik olarak homojen populasyonlar oluşturular ve ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesinin bireylerarsı farklılığı çok

büyük değildir ancak insan popülasyonlarında bireylerarası farklılık çok önemli bir özelliktir. İnsan ve deney hayvanı türleri sıklıkla aynı metabolik yolak için farklı farklı enzimleri kullanırlar ve hatta enzimler sıklıkla kalitatif ve kantitatif farklılıklar gösterirler. İlaçlar, hayvan deneyleri sonrasında piyasaya çıkmadan önce sınırlı sayıda insanda denendiği için, yine bu toksik etkiler ve bireylerarası farklılıklar ortaya çıkmayabilmektedir (Badyal ve Dadhich, 2001; Kayaalp, 2005).

Bu nedenle piyasaya yeni çıkmış ve ciddi toksik etki göstereceği tahmin edilen veya ciddi ilaç etkileşmelerine yol açma olasılığı yüksek olan ilaçların kullanımına temkinli yaklaşmak gerekmektedir ve eğer istenen terapötik etki uzun süredir kullanılan yani toksik etki profili ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri daha iyi bilinen başka bir ilaçla elde edilebiliyorsa tedavide bu ilaç tercih edilmelidir. Etkileşmeler ilaçlar arasında olabildiği gibi besinler ve diğer ksenobiyotikler ile ilaçlar arasında da olabilmektedir.

İlaç etkileşmeleri mekanizmalarına göre 3 ana grupta toplanabilirler. 1.Farmasötik Etkileşmeler, 2.Farmakodinamik Etkileşmeler, 3.Farmakokinetik Etkileşmeler (Kayaalp, 2005).

1.1.1. Farmasötik Etkileşmeler

Bazen ilaçlar arasındaki etkileşme ilaçlar vücuda girmeden önce başlayabilir. Vücut dışında oluşan bu etkileşmelere farmasötik etkileşmeler (geçimsizlik, inkompatibilite) denir (Kayaalp, 2005).

1.1.2. Farmakodinamik Etkileşmeler

Bir ilaç diğerinin etkisini; onunla etki yeri ve çevresinde etkileşmek, onunla zıt veya aynı yönde bir etki oluşturmak veya onunla kimyasal olarak birleşmek suretiyle değiştiriyorsa farmakodinamik etkileşmeden söz edilir. Bu gruba giren

etkileşmelerde bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına ya da artırmasına göre antagonizma veya sinerjizma denilen iki durum oluşur (Kayaalp, 2005).

Antagonizma; birlikte kullanılan ilaçların birbirinin etkisini azaltmasıdır. Mekanizma bakımından 3 tür antagonizma vardır (1.Kimyasal Antagonizma, 2.Fizyolojik Antagonizma, 3.Farmakolojik Antagonizma) (Kayaalp, 2005). **Kimyasal antagonizma;** bir ilacın başka bir ilaç tarafından kimyasal olarak bağlanması sonucu etkisiz hale getirilmesidir (örn: metal iyonları ile şelatörlerin etkileşmesi, heparin ile protamin sülfatın etkileşmesi). Bu olaydan zehirlenme vakalarında zehiri etkisiz hale getirebilmek için yararlanılmaktadır. **Fizyolojik antagonizma** (bağımsız antagonizma); bir ilacın etkisinin, başka bir reseptör ya da mekanizma aracılığı ile ters yönde etki eden başka bir ilaç tarafından azaltılması yada ortadan kaldırılmasıdır (örn: vazodilatasyon yapan bir ilacın etkisinin vazokonstriksiyon yapan bir ilaçla azaltılması veya ortadan kaldırılması). **Farmakolojik antagonizma;** aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç ya da endojen agonist ile bir ilaç arasındaki antagonizma şeklidir (morfin ile naloksan arasındaki gibi). Bu tür antagonizma antagonist ilacın reseptöre tersinir yada tersinmez olarak bağlanmasına göre kompetitif (tersinir bağlanma sözkonusudur) ya da non-kompetitif (tersinmez bağlanma sözkonusudur) olabilir. Non kompetitif bağlanma durumunda yeni enzim sentezleninceye kadar etki devam eder (Kayaalp, 2005) .

Sinerjizma; birlikte kullanılan ilaçların birbirinin etkisini artırmasıdır. Etki şiddetindeki artışa göre iki çeşit sinerjizmadan bahsedilebilir (1.Sumasyon, 2.Potansiyalizasyon). **Sumasyon** (aditif etkileşme); iki ilacın birlikte gösterdikleri etki ayrı ayrı oluşturdukları etkilerin toplamı kadardır. **Potansiyalizasyon** (potansiyatif etkileşme, supra-aditif etkileşme); iki ilacın birlikte oluşturdukları etki ayrı ayrı oluşturdukları etkilerin toplamından fazladır. Bu etkileşmeler genellikle bir ilacın diğerinin metabolizmasını veya itrahını azaltması (ya da dağılımını yönlendirmesi) ile oluşmaktadır yani çoğunlukla bu etkileşme tipi farmakokinetik etkileşmelere bağlıdır (Kayaalp, 2005).

1.1.3. Farmakokinetik Etkileşmeler

Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde meydana gelen etkileşmeler olmak üzere dört gruba ayrılır (Kayaalp, 2005). Bu etkileşmeler sonucunda bir ilaç diğer bir ilacın plazma ve diğer vücut sıvılarındaki düzeylerini, yani vücuttaki kinetiğini değiştirir ve sonuçta ilaçların etkinliği ve/veya toksisitesi değişebilir.

Bazı faktörler etkileşmenin klinik önemini artırır. Tedavi indeksi dar olan ilaçlar için bu tür etkileşme istenmez çünkü, etkileşme sonucunda ilacın plazma düzeylerinin, dolayısı ile dokudaki konsantrasyonlarının artması akut zehirlenmelere neden olabilir. Hepatik metabolizması kolayca doyurulabilen yani tedavi dozlarında non-lineer kinetik gösteren ilaçlar enzim inhibisyonu tarzındaki farmakokinetik etkileşmelere fazla duyarlıdır. Eğer ilacın tedavi edici dozu, doz-yanıt eğrisinin orta kısımlarına uyuyorsa etkileşme sonucunda ilacın etki yerindeki konsantrasyonunun azalması etkinliğin daha fazla azalmasına veya kaybolmasına yol açar; sonuçta tedavi edilmek istenen hastalık tedavi edilemez. Ağır böbrek hasarı veya karaciğer hastalığında olduğu gibi, eliminasyon organlarındaki belirgin yetmezlik etkileşme olasılığını artıracak gibi etkileşme sonucunda ciddi sonuçlar doğmasına neden olabilir. Yaşlı hastalarda ortaya çıkan bozukluklar nedeni ile çok sayıda ilaç kullanımı söz konusudur ve buda etkileşim olasılığını artırmaktadır. Çocuklarda eliminasyondaki yetersizlik de ilaç etkileşmelerinde önemlidir (Kayaalp, 2005).

1.1.3.1. Absorpsiyon Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden absorpsiyon hızını ve/veya derecesini, kısaca biyoyararlanımını çeşitli mekanizmalarla artırabilir veya azaltabilir ve bunun sonucunda etkinliğini değiştirebilir. Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler aşağıdaki şekillerde olabilir (Kayaalp, 2005).

- Midenin boşalma hızını ve barsak geçiş süresini etkileyen bir ilaç diğer bir ilacın absorpsiyon hızını değiştirebilir.
- Mide pH'sini değiştiren bir ilaç, katı farmasötik şeklindeki diğer bir ilacın farmasötik şeklinin parçalanmasını, ilacın çözünmesini ve sonuçta absorpsiyon hızını değiştirebilir.
- Mide ya da barsak lumeninde bir ilaç diğer bir ilacı bağlayabilir veya onunla kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilir veya tamamen engelleyebilir.
- Mide-barsak epitelinde absorpsiyonla ilgili mekanizmaları veya epitelin yapısını bozan bir ilaç diğer ilaçların emilimini etkileyebilir.
- Barsak çeperinde P-glikoprotein (P-gp) ve CYP3A düzeyindeki etkileşmeler: Son yıllarda intestinal ilaç metabolizmasının ve ilaçların barsak epitel hücrelerinden aktif olarak lümene atılmasından sorumlu dışa atım sistemlerinin, oral yoldan verilen ilaçların biyoyararlanımını etkileyen önemli faktörlerden olduğu anlaşılmıştır.
- Bazı ilaçlar ise (antibakteriyeller gibi) barsak florasını bozacaklarından enterohepatik dolanım giren ilaçların reabsorpsiyonlarını bozarak o ilaçlarla dolaylı bir biçimde etkileşebilirler.

1.1.3.2. Dağılım Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler

İlaçlar arasında dağılım düzeyinde etkileşme denince akla gelen plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması ile ortaya çıkması olası etkileşmelerdir. Bu tür etkileşme daha çok plazma proteinlerine fazla bağlanan ilaçlar arasında görülür. Proteine affinitesi fazla olan ilaç affinitesi daha düşük olan diğer ilacı bağlanma yerinden kovarak proteine kendisi bağlanır, böylece proteinden ayrılan ilacın serbest miktarının artmasına neden olur. Bu etkileşmeler plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanan ve sanal dağılım hacmi küçük ve tedavi indeksi dar olan bazı ilaçlar için klinik sonuçları bakımından önemlidir (Kayaalp, 2005).

1.1.3.3. Metabolizma Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler

Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri arasında en sık görülenler metabolizma düzeyinde meydana gelen etkileşmelerdir ve bu tür etkileşme genelde bir ilacın metabolizmasından sorumlu bir enzimin diğer bir ilaç tarafından indüksiyonu veya inhibisyonu sonucunda, ilacın metabolizma hızının değiştirilmesi ile ortaya çıkar ve etkilenen ilacın vücut sıvıları ve etki yerindeki konsantrasyonu değişeceği için etki şiddeti ve/veya süresi de değişir. Etkilenen enzimler genellikle CYP grubu enzimlerdir. Belli bir metabolik süreçte belirgin ilaç etkileşmelerinin meydana gelip gelmeyeceğini kestirebilmek için, belli bir enzimin ilacın toplam metabolizmasındaki katkı payının bilinmesi gerekir. Bu düzeydeki etkileşmenin terapötik önemi, etkileşen ilaçların K_m (enzimatik olayla ilgili Michaelis-Menten sabitesi) ve K_i (inhibisyon sabitesi) değerleri, farmakolojik etki yerindeki ilaç ve/veya metabolitinin konsantrasyonlarındaki göreceli değişme derecesi ve ilaçların terapötik indeksleri tarafından belirlenir. Nadir görülmekle birlikte bazı ilaçlar karaciğer kan akımını azaltarak, hepatik klerensi yüksek bir ilacın metabolizmasını önleyebilir buda metabolizma düzeyinde bir etkileşmedir (Kayaalp, 2005).

1.1.3.4. İtrah Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler

Böbrekler özellikle değişmeden atılan ilaç fraksiyonunun ve ayrıca metabolitlerinin itrahında rol oynayan en önemli organlar olmaları nedeniyle, önemli oranda değişmeden böbreklerden atılan bir ilacın itrahını değiştiren olaylar o ilacın kinetiğini, dolayısıyla da etkisini önemli derecede değiştirebilir. Böbreklerden ilaç itrahında rol alan başlıca mekanizmalar glomerüler filtrasyon, tübüler salgılanma ve tübüler reabsorbsiyondur. İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları, böbrek kan akım hızı, renal klerens düzeyinde etkileşme ve idrar pH'si gibi çeşitli faktörler ilacın itrah hızını, dolayısıyla kinetiğini değiştirir. Glomerüler filtrasyon pasif difüzyonla meydana geldiği için bu düzeyde direk farmakokinetik etkileşme görülmez. Ancak böbrek kan akımını dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızını azaltan ilaçlar bu şekilde itrah edilen ilaçların eliminasyonunu dolaylı olarak azaltabilirler. Öte yandan böbrek

kan akımını artıran ilaçlar (dopamin, dobutamin, furosemid gibi) bazı ilaçların renal klerensini artırarak bu ilaçların etkisini azaltabilirler. Böbreklerden itrah düzeyinde meydana gelen ilaç etkileşmelerinde en sık görülen durum, ilaçların tübüler salgılanma sırasında proksimal tübül hücresindeki taşıyıcı sistem için aralarında yarışmalarıdır. Bu etkileşmeler sonucunda ilacın böbrekten atılan miktarı azalır, sonuçta ilacın plazma düzeyi artar. Proksimal tübüllerde P-glikoprotein pompası ile atılan ilaçların eliminasyonu CYP3A enzimi inhibitörlerinden veya indükleyicilerinden etkilenir. Plazma ve/veya idrar pH'sinin değişmesi ilacın iyonizasyon derecesi değiştirilebilir ve böylece ilacın tübüllerden pasif difüzyonla geri-emilmeye elverişli olan noniyonize miktarının oranı değişir bundan dolayı da ilacın itrah edilen miktarı değişebilir (Kayaalp, 2005).

1.2. İLAÇLARIN METABOLİZMASI

İlaçlar vücuda girdikleri andan itibaren çeşitli enzimlerin etkisine maruz kalırlar. İlaçların enzimlerin etkisi ile vücutta kimyasal değişikliklere uğramasına **metabolizma** (biyotransformasyon) denilir. Metabolizma sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilirler, bu şekilde oluşan metabolizma bir biyoaktivasyon olayıdır. Vücuda giren toksik yabancı maddeler ve bunların metabolitleri genellikle metabolizma sonucunda daha az toksik ve ya tamamen etkisiz bileşiklere dönüşüyorsa bu olaya detoksikasyon (detoksifikasyon; zehirsizlenme) adı verilir ancak bu her zaman doğru olmayıp bu toksik bileşikler metabolizma sonucunda daha toksik bileşiklere dönüşebilmektedir (Kayaalp, 2005).

Bazen ilaçlar veya ksenobiyotikler metabolizma sonucunda daha etkili veya daha toksik bileşiklere dönüşürler bu olaya da biyoaktivasyon denilir. Bazen etkisiz bir bileşik vücutta metabolizma sonucunda etkili hale getirilebilir. Bu tür bileşiklere ön-ilaç (pro-drug) veya inaktif prekürsör (öncül) adı verilir. Bu olaydan tedavide yararlanıldığı durumlar mevcuttur (kötü tadı maskeleyerek, midede parçalanmayı önlemek, etkiyi uzatmak v.b. nedenlerle) (Kayaalp, 2005).

İlaçların vücuda girebilmeleri için lipofilik (apolar) yapıda olması gerekir vücuda girdikten sonra ise atılabilmesi için hidrofilik (polar) yapıda olması gerekir işte metabolizma vücuda giren bu maddeleri daha polar hale getirerek vücudun dışına atılabilmelerini sağlamaktadır.

Metabolizma sonucunda ilaçların dönüştüğü bileşiklere o ilacın metaboliti adı verilir. Kimyasal maddelerin/ilaçların metabolizma sonucunda en çok miktarda oluşan metabolitine ana metabolit (major metabolit) adı verilir, az miktarda oluşana ise minör metabolit denilmektedir. İlaçların çoğu vücutta birkaç çeşit reaksiyona maruz kaldıkları için birkaç çeşit metabolit oluşabilir. Bazen metabolit tekrar metabolizmaya uğrayarak bir diğer metabolite dönüşür. Vücutta ilacın hepsi metabolizmaya uğramaz bir kısmı değişmeden atılır (Kayaalp, 2005).

Metabolizmada görev yapan enzimler sadece ilaçları değil, enzime substrat olabilecek bütün diğer kimyasal maddeleri de metabolize ederler. Besinle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollarla insan vücuduna giren kimyasal maddelere ilaçlar dahil ksenobiyotikler adı verilir (insektisidler, fungusidler, sigara dumanı gibi). Bu enzimler aynı zamanda endojen maddelerin de metabolizmasında rol oynarlar.

Metabolizmadan sorumlu enzimlerin bazıları az veya çok bütün hücrelerde bulunurlar bazıları ise selektif olarak bazı organlarda veya dokularda yerleşmişlerdir. Bu organların başında karaciğer gelir. Akciğerler, böbrekler, mide-barsak mukozası, kan ve diğer yapılar ve barsak florasındaki bakterilerde içerdikleri enzimlerle metabolizmaya katkıda bulunurlar.

İlaçların ve diğer ksenobiyotiklerin vücutta maruz kaldığı enzimatik olaylar, kimyasal değişimin türüne göre dört ana grupta toplanırlar (1.Oksidasyon, 2.İndirgenme, 3.Kopma, 4.Konjugasyon). Bunlardan ilk üçüne birinci faz reaksiyonları adı verilir. İlk ikisinde moleküldeki bir kimyasal grup daha polar bir gruba dönüştürülür. Üçüncüsünde ise esterleşme veya eterleşme ile maskelenmiş

polar bir grup kopma sonucunda serbest hale gelir. Konjugasyon ise esas itibarı ile bir sentez reaksiyonudur, buna ikinci faz reaksiyonu adı verilir. İkinci faz reaksiyonu birinci fazda oluşan polar metaboliti daha fazla polar hale getirir. Bazı ilaçlar sadece birinci faz reaksiyonlarına maruz kalıp atılırlar, bazıları sadece ikinci faz reaksiyonlarına maruz kalıp atılırlar, bazı ilaçlar iki faza da maruz kalmadan değişmeden atılırlar, ancak birçok ilaç peş peşe birinci ve ikinci faza maruz kalarak atılır.

Oksidasyon reaksiyonlarını katalizleyen temel enzimler şöyle sınıflandırılabilir:

- 1) Mikrozomal Enzim Sistemi
 - a) CYP enzimlerini içeren monooksijenazlar
 - b) Flavin içeren monooksijenazlar
- 2) Non-mikrozomal Enzim Sistemi
 - a) Sitozolik enzimler (alkol dehidrogenaz vb.)
 - b) Mitokondriyel enzimler (MAO vb.)

Metabolizmada görev yapan enzimlerden en önemli grubu CYP enzimleri oluşturur. Yukarıda anlatılan Faz I reaksiyonlarından oksidasyon olaylarının büyük bir kısmı karaciğer parenkima hücrelerindeki (hepatositlerdeki) mikrozomal CYP enzimleri tarafından yapılır. Bu hücrelerde veya vücudun diğer organlarında bulunan mikrozomal olmayan bazı enzimlerin yaptığı az sayıda oksidasyon olayları da mevcuttur.

1.3. CYP ENZİM SİSTEMİ

İlaçlar ve diğer ksenobiyotiklerin çok büyük bir bölümünün metabolizmasında en önemli rolü bu geniş enzim ailesi oynar. Bu enzim ailesi ilk olarak 1958 yılında keşfedilmiştir (Coleman, 2005). CYP enzim sistemi, P450 bağımlı mono oksijenazlar veya karışık fonksiyonlu oksidazlar olarak adlandırılır. Karaciğerin bu oksidasyon

yapan mikrozomal enzimleri tamamı ile tanımlanmamış bir grup enzimden oluşmaktadır.

CYP mikrozomal hemoproteinlerden oluşan geniş bir ailedir. Eksojen, endojen çok çeşitli bileşiklerin oksidasyonunda (yükseltgenme) ve redüksiyonunda (indirgenme) görev alır. CYP enzimleri, ilaçlardan ve diğer ksenobiyotiklerden başka, steroidler, yağ asitleri, safra asitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve biyojen aminler gibi endojen maddelerin ve bunlardan bazılarının prekürsörlerinin oksidatif metabolizmasında ve/veya biyosentezinde de rol oynadıkları kadar karsinojenlerin ve mutajenlerin metabolizmasında da rol oynar (Shimada ve ark., 1994; Nelson ve ark., 1996 ; Bertz ve Granneman, 1997; Badyal ve Dadhich, 2001; Coleman, 2005).

CYP enzimlerinin 3 bileşeni vardır.

- a) Sitokrom P450
- b) NADPH-Sitokrom c (P450) redüktaz
- c) Lipit (fosfolipit)

Bu üç bileşenden Sitokrom P450 ve NADPH-Sitokrom c (P450) redüktaz endoplazmik retikulumun fosfolipit matriksinde gömülü olarak bulunmaktadır. NADPH-Sitokrom c redüktaz'ın görevi Sitokrom P450'ye elektron transferi yapmaktır ve fosfolipit ise Sitokrom P450 ve NADPH-Sitokrom c redüktaz arasındaki ilişkide önemli rol oynar.

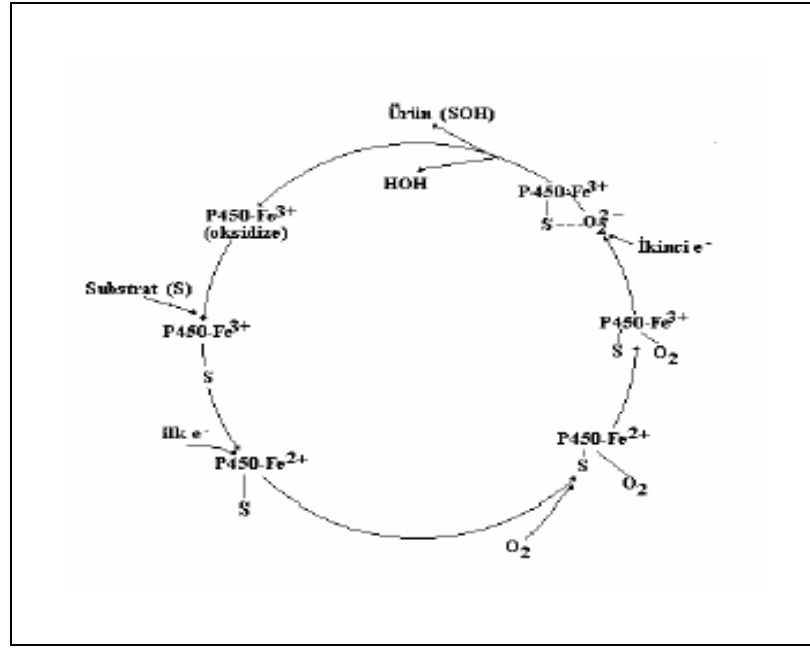
CYP450 enzim sistemi, katalitik fonksiyonları bilinmeden önce spektral özellikleri ile tanımlanan proteinlerden oluşmuştur. Bu gruptaki proteinler, mikrozomlardan hazırlanan süspansiyonlarından karbondioksit gazı geçirildikten sonra indirgeyici bir ajan varlığında spesifik bir absorban spektrumu verirler. Bu işlem sırasında indirgenmiş hem proteinine karbondioksit bağlanır ve 450 nm'de pik yapan bir spektrum elde edilir. Bu proteinlere sitokrom P450 adının verilmesi bundandır (Özerol, 1996; Omura, 1999).

Bu geniş aile ve enzimleri kodlayan genler aminoasit dizilimindeki benzerliğe göre ailelere ve alt ailelere ayrılmıştır. Üyelerinin çoğu için onların sentezini kontrol eden genlerin yapısı ve kromozomal yerleşimleri belirlenmiştir. Aminoasit dizilimindeki benzerlik aynı aile içinde % 40'tan azdır. Aynı alt aile içindeki benzerlik ise %55'ten fazladır. Belirli bir enzim proteini belirli bir gen tarafından kodlandığından geniş enzim ailesinin üretimi için CYP genleri geniş ailesinden de söz edilebilir. CYP insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde, mantar ve bakterilerde bulunmaktadır (Nelson ve ark., 1996). Halen ökaryot ve prokaryot canlı türlerinde 150'den fazla P450 geninin varlığı gösterilmiştir. Günümüzde bilinen 70 CYP ailesinden 17 tanesi insanlarda mevcuttur (Coleman, 2005) ve insanlarda bulunan bu 17 enzim ailesinin fonksiyonları Çizelge 1'de gösterilmiştir. Bu enzim ailelerinden CYP1, CYP2 ve CYP3 aileleri daha çok ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasını gerçekleştirir ve insanlarda bulunan CYP formlarının yaklaşık yarısı bu üç aileye aittir. Diğer aileler daha çok endojen bileşiklerin metabolizmasından sorumludur (Gonzalez, 1989, Nelson ve ark., 1996; Nelson, 1999; Badyal ve Dadhich, 2001; Coleman, 2005).

CYP enzimleri standardizasyon için özel bir adlandırma sistemine göre adlandırılırlar. Bu adlandırmada CYP, sitokrom P450'yi ifade eder; ondan sonra gelen sayı aile numarasını gösterir ve bunu izleyen harf alt aileyi belirler, daha sonraki sayı ise bu alt aile içindeki enzimleri ifade eder (CYP3A4 gibi). Bazı ailelerde ise tek bir üye bulunduğu için aile numarasından sonra açıklayıcı başka bir işaret bulunmaz (CYP17, CYP 19'da olduğu gibi). CYP enzimlerini kodlayan genlerde aynı işaretlerle gösterilir ancak yazılı metinde genden söz ediliyorsa CYP simgesi italik olarak yazılır (*CYP1A2*, *CYP2C19* gibi) (NC-IUB, 1989; Nelson ve ark., 1996; Badyal ve Dadhich, 2001).

CYP enziminin aktif noktası demir iyonudur. Bu nokta oksitlenmiş durumda iken substratı bağlar, böylece enzim substrat ile kompleks yapar. Bundan sonra NADPH-sitokrom P450 redüktaz enzimi aracılığı ile NADPH'tan alınan bir elektron enzim-substrat kompleksine transfer edilir. Böylece kompleks indirgenir ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$ haline dönüşür). İndirgenmiş enzim substrat kompleksi moleküler oksijenle

birleşir ve bunun ardından ikinci bir elektronun transferi ile kompleks bir daha indirgenir. İkinci elektron sitokrom b5 üzerinden NADH tarafından verilir ve bu olayı NADH-sitokrom b5 redüktaz enzimi katalize eder. Sonuçta enzim-substrat-oksijen kompleksi, su, oksidlenmiş substrat ve oksidlenmiş durumdaki serbest sitokrom P450 enzimine ayrışır (Şekil 1).



Şekil 1. Sitokrom P450'deki reaksiyon basamakları. Substratın bağlanması, ilk ve ikinci elektronların transfer edilmesi ve moleküler oksijenin bağlanması.

1.3.1.CYP Enzim Sistemine Etki Eden Faktörler

İlaçlardan başka faktörlerde CYP proteinlerini etkileyerek ilaç etkileşmelerinde ve ilaç metabolizmasında önemli değişikliklere neden olabilir. CYP enzimlerini etkileyen faktörler iki ana başlık altında toplanabilir (1.Fizyolojik Faktörler, 2.Çevresel Faktörler).

Çizelge 1- İnsanda Bulunan CYP Aileleri ve Fonksiyonları (Gonzalez, 1992; Nelson ve ark., 1996; White ve ark.,1997; Lund ve ark., 1999; Nelson, 1999)

CYP ENZİM AİLESİ	FONKSİYONU
CYP 1	İlaç ve Ksenobiyotik Metabolizması
CYP 2	İlaç ve Ksenobiyotik Metabolizması, Araşidonik Asit Metabolizması
CYP 3	İlaç ve Ksenobiyotik Metabolizması, Steroid Metabolizması
CYP 4	Yağ Asidi Hidroksilasyonu
CYP 5	Tromboksan Sentezi
CYP 7	Kolesterol 7 α - Hidroksilasyonu
CYP 8	Prostasiklin Sentezi
CYP 11	Kolesterol Yan Zincir Yarılmaması, Steroid 11 β Hidroksilasyonu, Aldosteron Sentezi
CYP 17	Steroid 17 α -Hidroksilasyonu
CYP 19	Androjen Aromatizasyonu
CYP 21	Steroid 21-Hidroksilasyonu
CYP 24	Steroid 24-Hidroksilasyonu
CYP 26	Retinoik Asit Hidroksilasyonu
CYP 27	Steroid 27-Hidroksilasyonu
CYP 39	Bilinmiyor
CYP 46	Kolesterol 24-Hidroksilasyonu
CYP 51	Sterol Biyosentezi

1.3.1.1. Fizyolojik Faktörler

a-Tür Farklılığı

Türler arasında CYP bulunup bulunmama ve metabolizma bakımından farklılık gösterir. Bazı türlerde bazı CYP enzimleri yoktur yada bulunan miktarı azdır veya farklı bir fonksiyonu vardır. İlaç etkileşmelerinin deney hayvanlarından insanlara ekstrapolasyonunda bu izoenzimlerin türler arasında farklılık göstermesi nedeniyle güçlükler yaşanmaktadır. Örneğin; insanlarda CYP2D nin yalnızca tek aktif izoenzimi bulunmasına rağmen (CYP2D6), sıçanlarda beş veya altı farklı CYP2D izoenzimine rastlanır. Bu nedenle CYP2D ile ilgili sıçanlarda yapılan ilaç etkileşmesi deneyleri insanlarda yararlı olmayabilir (Nelson, 1999; Badyal ve Dadhich, 2001) .

b-Genetik Faktörler

Genetik faktörler denilince akla genetik polimorfizm gelir. Her izoenzim spesifik bir gen tarafından kontrol edilir, genetik varyasyon (değişkenlik) izoenzimlerdeki bireysel farklılığı ve bundan dolayı da ilaçların bireylerdeki metabolizma kapasitesini etkiler. Klinik olarak anlamı olan polimorfizmler CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9 ve 2C19 için tanımlanmıştır (Murray, 1992; Frye ve ark., 1997; Odani ve ark., 1997; Badyal ve Dadhich, 2001; Coleman, 2005). Bu konuya daha ayrıntılı bir şekilde polimorfizm konusu anlatılırken değinilecektir.

c-Yaş

Maalesef çok yaşlı popülasyon yaşın meydana çıkardığı hastalıklar ve diğer nedenlerden ilaçları tek başına kullanmamaktadır. Birçok ilacı bir arada kullanmaları (polifarmasi) gerekmektedir. Metabolizmadaki yaşa bağlı değişimler hepatositlerdeki

biyokimyasal değişimlerin sonucunda ortaya çıkar. Yaşın metabolizmadaki etkisi 1950'lerden beri bilinmektedir. İlerlemiş yaşlarda CYP enzim aktivitesi her iki cins içinde azalma gösterir. Yaşlılarda antipirin, lidokain , diazepam ve teofilin metabolizması azalır. Bilinen 10 CYP izoenzimi için yaşa bağlı azalma geçerlidir (CYP1A2, 2A6, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6 VE 2E1 için) (Sotanieui ve ark., 1997; Badyal ve Dadhich, 2001). CYP1A2, 3A4, 2C9 ve 2D6'nın in vivo aktivitesinin yeni doğanlarda düşük olduğu rapor edilmiştir fakat maksimum artış genç yetişkinlik dönemindedir ve yaşlandıkça aktivite azalmaktadır (Tanaka, 1983; Badyal ve Dadhich, 2001).

d-Cinsiyet

İnsanlarda karaciğerdeki CYP izoenzimlerin aktivitesindeki cinsiyete bağlı farklılıklar tanımlanmıştır. Bayanlarda CYP3A4 aktivitesi erkeklere göre daha fazladır bu nedenle ortalamanın üzerinde ilaç etkileşmesine konu olurlar (Tanaka, 1983). Diazepam ve prednizolonun bayanlardaki klerensi daha fazla iken propanolol gibi bazı ilaçların ise erkeklerdeki klerensi daha fazladır (Tanaka, 1983). Erkekler genelde ilaç denemelerinde en fazla kullanılan cinsiyettir. Bundan dolayı ilaçların bayanlardaki yan etkileri ve metabolizma farklılıkları bilinmemektedir. FDA bayanları klinik denemelere katılmaya teşvik etmektedir bu teşvikin bir nedeni de ilaçları metabolize eden enzimlerdeki varyasyonu belirlemektir (Kashuba ve ark., 1998).

f-Hastalık

CYP üzerindeki etki düşünöldüğünde akla ilk gelen karaciğer hastalıklarıdır. Birkaç çalışma karaciğerdeki hastalıkların CYP'yi etkilediğini göstermiştir. Sirozlu hastalarda CYP1A2, 2E1 ve 3A4 izoenzimlerinin düzeylerinin azaldığı görölmüştür. Sirozlu hastalarda CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçlar kullanıldığında ilaçların

klerensinde değişim rapor edilmiştir (Murray, 1992; Badyal ve Dadhich, 2001). Karaciğerle ilgili bir hastalığı olan hastalarda 2C19'un aktivitesinin azaldığı 2D6 aktivitesinin değişmediği rapor edilmiştir (Adedoyin ve ark., 1998; Badyal ve Dadhich, 2001). Hepatik karsinomalı hastalarda 2C alt ailesinin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Murray, 1992; Badyal ve Dadhich, 2001). Bu izoenzimlerin hastalıktan etkilenmelerinin ayrıntılı bilgileri ve çalışmalar arttıkça doğru ilaç kullanımları da artmaktadır.

g-Hormonlar

Testesteron yetersizliğinde CYP aktivitesi azalır. Bu CYP aktivitesinin yaşlılarda az olmasının nedeni olarak gösterilmektedir (Tanaka, 1983). Östrojenin bazı ilaçların oksidasyonunu azalttığı bulunmuştur (örneğin: imipramin). Oral kontraseptiflerin (östrojen/progesteron'un kombine oldukları) diazepam ve klordiazepoksid'in klerensini azalttığı rapor edilmiştir (Kirkwod ve ark., 1991). Menstrual siklus evrelerinde CYP aktivitesi değişkenlik gösterir. Luteal fazda teofilin'in klerensinin azaldığı tespit edilmiştir (Tanaka, 1983). Ovülasyona yakın zamanlarda antipirin'in metabolizmasının arttığı rapor edilmiştir (Kirkwod ve ark., 1991). Hipofiz ve karaciğerin CYP üzerinde önemli regülasyon görevi olduğu düşünülmektedir. Büyüme hormonu yetersizliği; CYP enzimlerinin işleyişinin azalmasına neden olabilir (Liddle, 2000).

h-İnflamasyon

İnflamasyon araçlarının insanlarda CYP aktivitesini baskıladığı rapor edilmiştir. Bu inhibisyon nedeniyle CYP'e bağımlı ilaç metabolizmasında anormal yüksek plazma seviyeleri ve ilaç toksisitesi oluşabilir. Bu duruma oral antikoaguların herpes zooster, teofilin'in akut solunum yolu viral enfeksiyonu, nifedipin'in akut febril enfeksiyon ve kinin'in malaryada kullanılmasında gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 1994). Büyük olasılıkla Tümör nekroz faktörü ve interlökin-1 gibi iki önemli inflamasyon faktörü

bu olaylarda rol oynamaktadır. Bu faktörlerin sıçan ve farelerde CYP'i inhibe ettiği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 1994).

I-Hamilelik

Hamilelik CYP enzimlerini uyarabilir. Hamile bayanlarda CYP2D6'nın indüksiyonu ile metoprolol'ün metabolizmasının arttığı rapor edilmiştir (Wadelium ve ark., 1997).

1.3.1.2. Çevresel Faktörler

a-Beslenme

Açlık ve obezitenin kemirgenlerde CYP enzimlerini uyardığı bilinmektedir, fakat insanlarda bu koşullar inhibisyona neden olur. İnsanlarda obezitenin enfluran ve sevofluran metabolizmasını arttırdığı rapor edilmiştir (O'Shea ve ark., 1994; Badyal ve Dadhich, 2001). Karbonhidratça fakir proteince zengin beslenme metabolizmayı hızlandırır bunun tersi ise yavaşlatır. Bunu dışında brokoli, lahana, kömürde pişmiş et, greyfurt ve diğer turunçgiller metabolizmayı etkilemektedir (Badyal ve Dadhich, 2001). Bu etkileşme olayları bu yiyecek ve içeceklerde bulunan antioksidanlar, bitkisel toksinler, polifenoller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, flavonoidler gibi birçok madde tarafından oluşturulmaktadır. Greyfurt suyunda bulunan naringenin ve bergamottin CYP3A4 aktivitesini inhibe eder. Izgarada pişmiş etlerde bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler, heterosiklik aminler CYP1A1 ve 1A2 aktivitesini indükler (Smith ve ark., 1996; Coleman, 2005)

b-Kimyasal maddelere maruziyet

Kimyasal maddelere maruziyet sonucunda enzim indüksiyonu veya enzim inhibisyonu görülebilir. Egzoz gazları ve diğer şekillerle kirlenmiş hava içinde bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH'lara) maruziyet sonucunda CYP1A2'nin indüksiyonu ile teofilin metabolizmasının hızlanabileceği rapor edilmiştir (Badyal ve Dadhich, 2001).

c-Yaşam tarzı

Yaşam tarzı kişinin bazı alışkanlıklarını da belirler. Alkol ve sigara alışkanlığı bunlardandır. Sigaranın CYP enzimlerini indüklediği bilinmektedir. Sigaranın fenasetin ve teofilin'in klerensini arttırdığı rapor edilmiştir (Sarkar ve Jackson, 1994). Alkol'ün 2E1 aktivitesini indüklediği bilinmektedir (Badyal ve Dadhich, 2001; Coleman, 2005).

1.3.2. İlaç Metabolizmasında Önemli Rol Oynayan CYP Alt Aileleri

1.3.2.1. CYP1A

CYP1A alt ailesinin iki tane üyesi mevcuttur. Bu üyeler CYP1A1 ve CYP1A2'dir. Bu enzimler PAH'lar, TCDD (Schmidt ve Bradfield, 1996) ve sigara ile (Willey ve ark., 1997; Zevin ve Benowitz, 1999) indükleniler. Bu alt aile içerisinde ilaç metabolizması açısından önemli olan enzim CYP1A2 enzimidir.

CYP1A1 genelde karaciğer dışındaki dokularda bulunmaktadır. CYP1A1 sigara içmekle ve PAH tipindeki indükleyiciler tarafından karaciğer dışındaki

dokularda, en çok da akciğer ve plesenta da indüklenirler. CYP1A1'e karaciğerde çok düşük düzeylerde rastlanmıştır (Guengerich, 1991; McKinnon ve ark., 1991; Pasanen ve Pelkonen, 1994; Rauino ve ark., 1995a ve 1995b; Pelkonen ve ark., 1998). CYP1A1 birkaç PAH üzerinde aktivite gösterir (Guengerich, 1991). CYP1A1'in in vivo ilaç metabolizmasına katılmasındaki rolü hesaba katılacak kadar önemli değildir. Ancak pek çok prekarsinojenin aktivasyonundaki katkısından dolayı özellikle akciğer kanseri ile ilişkilendirilmektedir ve üzerinde bu yönde çalışmalar yürütülmektedir. CYP1A1 prekarsinojenlerin aktivasyonunu sağlar ve bu bileşiklerin DNA'ya bağlanmaları sonucunda mutasyon meydana gelebilir ve yine bu özelliği kansere neden olarak gösterilmektedir. CYP1A1'in polimorfizm nedeniyle Japon popülasyonunda miktarları yüksektir ve bu nedenle Japon popülasyonunda akciğer kanseri riskinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Kawajiri, 1999).

İnsan karaciğerine spesifik olan CYP1A2 (Rauino ve ark., 1995a) ilaç metabolizmasında önemlidir ve kömürde pişirilmiş et, turpgiller, sigara dumanı, PAH'lar, poliklorlu bifeniller gibi çevresel kirletici bileşikler tarafından indüklenebilir (Adams ve ark., 1997). 4-aminobifenil, 2-aminoantrasen ve 2-naftilamin gibi arilaminlerin metabolik aktivasyonu da CYP1A2 tarafından yapılır (Guengerich, 1991). CYP1A2 insan karaciğerindeki total CYP enzimlerinin yaklaşık %15'ini temsil eder (Pelkonen ve Breimer, 1994; Shimada ve ark., 1994). İnsan karaciğerindeki CYP1A2 enzim seviyeleri bireyler arasında çeşitlilik gösterir (Shimada ve ark., 1994). CYP1A2 aktivitesindeki bireyler arası varyasyonun fazla olması bu enzimin in vivo düzeylerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (Kunze ve Trager, 1993). CYP1A2 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

1.3.2.2.CYP2A

İnsanlarda; CYP2A alt ailesinde 3 tane gene vardır (CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13) ve 19. kromozomda yerleşmiştir. CYP2A7 inaktiftir ve CYP2A13 karaciğerde tanımlanmamıştır. CYP2A13 burun mukozasında katalitik olarak aktif bir protein

olarak tanımlanmıştır ve nikotin'den tütüne spesifik nitrozamin oluşmasında son derece önemli olduğu tespit edilmiştir (Gu ve ark., 2000). Bu enzim alt ailesinin ilça metabolizması açısından en önemli üyesi CYP2A6'dır.

CYP2A6 ile kodlanmış enzim toplam P450'nin yaklaşık %10'unu temsil eder ve kumarinin 7-hidroksilasyonunu katalizler (Pelkonen ve ark., 2000). İnsan karaciğerinde CYP2A6'nın polimorfik olduğu ifade edilmiştir (Oscarson ve ark., 1998). CYP2A6 için hiçbir endojen substrat bulunamamıştır. CYP2A6'nın nikotin (Cashman ve ark., 1992; Nakajima ve ark., 1996b) ve kotinin metabolitinin (Nakajima ve ark., 1996a) metabolizmasına katıldığı gösterilmiştir. Bu enzim ayrıca birkaç prekarsinojenin ve aflatoksin B1 gibi premutajenlerin (Yun ve ark., 1991; Salonpää ve ark., 1993) ve birkaç nitrozaminin (Yamazaki ve ark., 1992; Tiano ve ark., 1994) metabolik aktivasyonunu katalizler. Halotan ve kumarin'i de içine alan birkaç ilaç ve kimyasal bu enzim tarafından da metabolize edilir. Halothan ve kumarin CYP2A6'nın in vivo ve in vitro araştırmalarının ikisi için de yaygın olarak kullanılan substratlardır (Rendic ve Di Carlo, 1997; Pelkonen ve ark., 1998).

1.3.2.3.CYP2B

CYP2B6 insanlardaki CYP2B alt ailesinin tek aktif üyesi olduğu halde, birde insan genomunda *CYP2B7* geni bulunmuştur (Czerwinski ve ark., 1994).

Uzun zaman için, CYP 2B6'nın her insanın karaciğerinde olmadığı düşünülüyordu. Mimura ve ark., (1993) CYP2B6 için 50 adet insan karaciğer örneğini değerlendirdi ve karaciğerlerin sadece dörtte birinin bu proteini içerdiği sonucuna ulaştı. Diğer araştırmacıların yaptığı çalışmalarda Mimura ve arkadaşlarını (1993) desteklemekteydi (Yamano ve ark., 1989; Shimada ve ark., 1994). Mimura ve arkadaşları tarafından bulunan en yüksek CYP2B6 seviyesi toplam P450'nin %2'sinden düşüktü. Bugün, birçok araştırma bu enzimin her insan karaciğerinde bulunduğunu göstermektedir, ancak enzim seviyeleri bireyden bireye değişiklik göstermektedir (Ekins ve ark., 1997 ve 1998; Stresser ve Kupfer, 1999). İnsan

karaciğerindeki CYP2B6 proteininin miktarının toplam P450'nin %1'inden daha düşük olduğu görülmektedir ve bu enzimin bulunmadığı bireyler hakkındaki daha önceki raporların sebebi büyük ihtimalle kullanılan antikörlerin ya da belirleme metotlarının hassasiyetinin zayıf olmasındandır. Bugün, daha hassas ve spesifik antikörler bulunmaktadır ve teşhisi böylece mümkün olmaktadır (Stresser ve Kupfer, 1999). CYP2B6 üzerinde yürütülen diğer çalışmalar bu enzimin bireylerdeki varlığının ne kadar değişken olduğunu göstermektedir (Ekins ve ark., 1997; Ekins ve ark., 1998; Stresser ve Kupfer, 1999). CYP2B6 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

1.3.2.4. CYP2C

CYP2C alt ailesi, 10. kromozom üzerinde lokalize olmuştur ve toplam P450'nin yaklaşık %20'sini oluşturarak insan karaciğerinde en çok bulunan ikinci CYP proteinidir (Shimada ve ark., 1994). Bu alt aile insan karaciğerinde bulunan üç aktif üyeden oluşur. Bu üyeler CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19'dur. Bunlardan CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfik olarak tanımlanmıştır (Goldstein ve de Morais, 1994; Gill ve ark., 1999). Bu alt aile üyeleri arasında CYP2C18'de vardır ancak bu izozime karaciğerde rastlanmamıştır (Richardson ve ark., 1997).

CYP2C8 insan karaciğerinde çok düşük seviyelerde bulunduğundan ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Yine de; güçlü bir kanser ilacı olan taksol'ün CYP2C8 tarafından kısmen metabolize edildiği bilinmektedir (Haris ve ark., 1994; Sonnichsen ve ark., 1995). CYP2C8 ayrıca endojen ajanlardan retinol'ün ve retinoik asit'in metabolizmasında yer almaktadır (Leo ve ark., 1989). CYP2C alt ailesinin bu üyesinin ksenobiyotik metabolizmasındaki rolünü aydınlatmak üzerinde çalışmak zordur çünkü bu izoform için iyi ve spesifik substratlar ve inhibitörler bulunmamaktadır. Birçok durumda, CYP2C8, CYP2C9 substratlarının metabolizmasına küçük bir oranda katılmaktadır (Wrighton ve ark., 1993). CYP2C8 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

CYP2C9, insan karaciğerindeki majör CYP2C izoformudur (Goldstein ve deMorais, 1994) ve farklı aktif proteinler üreten en azından üç farklı allele genetik olarak polimorfik olduğu belirtilmiştir. CYP2C9 siklooksijenaz-II'nin selektif inhibitörü olan selekoksib (Tang ve ark., 2000) dahil olmak üzere s-warfarin (Rettie ve ark., 1992), tolbutamid, fenitoin (Doecke ve ark., 1991), sülfometoksazol (Cribb ve ark., 1995) gibi klinik olarak önemli, zayıf asidik olan bir çok ilacın ve non-steroidal anti-inflamatuar bileşiklerin (Leeman ve ark., 1993) metabolizmasında önemli rol oynamasına rağmen, polimorfizmlerinin fonksiyonel sonuçları henüz çok açık değildir. İki farklı allelin, CYP2C9*2 ve CYP2C9*3, beyaz ırkta görülme sıklıkları %7 ile 19 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Furuya ve ark., 1995; Stubbins ve ark., 1996; Sullivan-Klose ve ark., 1996). CYP2C9 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

CYP2C alt ailesinin bir diğer üyesi CYP2C19'dur. Genetik polimorfizm nedeniyle CYP2C19 ile zayıf metabolize edici fenotiplerin s-mefenitoin 4-hidroksilaz aktivitesi ya daha az veya tamamen inaktif olarak ortaya çıkmaktadır. Bu fenotipler, CYP2C19'un değişken en az iki majör ve birçok minör alleli tarafından üretilmekte (Goldstein ve de Morais, 1994) ve sonuç olarak CYP2C19 substratları beklenildiği gibi metabolize edilmemektedir (Pelkonen ve ark., 1998). Bu durum ilacın birikmesine ve in vivo konsantrasyonlarda terapötik seviyeyi aşmasına ve de beklenmeyen toksik etki oluşmasına yol açabilir. CYP2C19'un selektif inhibitörü için in vivo ve in vitro yapılan araştırmalar devam etmektedir. Çünkü kullanılan inhibitör olan omeprazol diğer CYP'leri de inhibe etmektedir (Funck-Bretano ve ark., 1997). S-mefenitoin'in 4-hidroksilasyonu eksikliği beyaz ırkta %2-5 arasında değişen bir oranda bulunmaktadır (Relling ve ark., 1990). CYP2C19 ile zayıf metabolize edicilerin sıklığı Asyalıların yaklaşık %20'sinde ve beyaz ırkın %2-4'ünde saptanmıştır (İngelman-Sunberg ve ark., 1999). CYP2C19 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

1.3.2.6. CYP2D

İnsan genomu CYP2D alt ailesinden sadece bir tane fonksiyonel gen içerir ki bu da CYP2D6 olarak adlandırılır (Nelson ve ark., 1996). Ayrıca iki tane CYP2D7 psedogeni ve iki tane de CYP2D8 psödogeni bulunmaktadır (Heim ve Meyer, 1992; Nelson ve ark., 1996).

CYP2D6, CYP2D alt ailesinin tek aktif üyesidir. CYP2D6 için 60'tan fazla allelik varyasyon rapor edilmiştir (Streetman ve ark., 2000). Bu nedenle tanımlanan protein de değişkenlik göstermektedir. CYP2D6 toplam P450'nin %1-5'lik kısmını oluşturmaktadır (Pelkonen ve Breimer, 1994; Shimada ve ark., 1994; Pelkonen ve ark., 1998) ve Beyaz Irk'ın %7-8'i bu enzim için yavaş metabolize edicidir (Heim ve Meyer, 1992). Zayıf metabolize edicilerin sıklığı beyaz ırk için %6'dır (İngelman-Sunberg ve ark., 1999). Ultra hızlı metabolize edicilerde trisiklik antidepresanların metabolizmasında artma ve etkide azalma görülmüştür (Dalen ve ark., 1998).

CYP2D6 üzerinde yapılan araştırmalar daha ilginç bir hal almıştır çünkü CYP2D6'nın Parkinson hastalığıyla (Barbeau ve ark., 1985; Armstrong ve ark., 1992; Smith ve ark., 1992; Agundez ve ark., 1995), karaciğer ve akciğer kanserine karşı duyarlılıkla ilişkisi ortaya konmuştur (Idle, 1981; Ayesh ve ark., 1984; Agundez ve ark., 1994; Caporaso ve ark., 1995; Bouchardy ve ark., 1996).

CYP2D6 substratlarının ortak bir özelliği, oksidasyon yerinden 5 veya 7 Å uzaklıkta en az bir temel nitrojen atomu içermeleridir. İkinci olarak oksidasyon yerinin yanında düzlemsel bir hidrofobik alan bulunmaktadır, üçüncü olarak substratlar molekülün düzlemsel kısmının üzerinde negatif moleküler elektrostatik potansiyel göstermektedir (Koymans ve ark., 1992; Strobl ve ark., 1993; De Groot ve ark., 1997). Bu enzim için substrat olduğu bilinen ilaçlar antiaritmikler ve diğer kardiyovasküler ilaçları, β-adrenerjik blokerleri, trisiklik antidepresanları, nöroleptikleri ve yaygın kullanıma sahip birçok terapötik ajanı içerir (Cholerton ve ark., 1992). CYP2D6 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2'de

gösterilmiştir. Piyasadaki birçok ilacın CYP2D6 tarafından metabolize edilmesi ve bu enzimin polimorfizm göstermesi nedeniyle, araştırmacılar yeni bulunan ilaçların bu CYP formuna affinitesinin ölçülmesi ve böylece ilaç-ilaç etkileşmelerinin tahmin edilmesi ve önlenmesi gerekliliğini öne sürmektedirler.

1.3.2.7. CYP2E

Bu alt ailedeki tek enzim CYP2E1'dir (Nelson ve ark., 1996). Karaciğerdeki CYP içeriğinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır (Shimada ve ark., 1994; İmoaka ve ark., 1996). Beyin ve akciğerde tanımlanmıştır (Rauino ve ark., 1995a). *CYP2E1* geninin kodlandığı bölge farklı etnik gruplarda ve türlerde mevcuttur. Etnik gruplar içinde polimorfizm nedeniyle belirgin farklılıklar görülmektedir, ancak polimorfizmlerin in vivo aktiviteleri değiştirmesine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Endojen substratların metabolizmasında önemli rol oynadığı öne sürülen ve rapor edilen bütün polimorfizmler genin kodlanmamış kısmında bulunmaktadır (Ronis ve ark., 1996; Yin ve ark., 1997).

CYP2E1 ekspresyonu birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. Örneğin, izoniazid translasyonu artırırken (Park ve ark., 1993) ve etanol ve imidazol benzer şekilde enzim stabilizasyonunu sağlarken (Eliasson ve ark., 1990); orucun genin transkripsiyonunu artırarak (Johansson ve ark., 1990) ve diyabetin mRNA'yı stabilize ederek (Song ve ark., 1987) protein seviyesini yükselttiği bilinmektedir. CYP2E1 substratları genellikle küçük moleküller olmakla birlikte klinik öneme sahip çok az sayıda ilaç içermektedir. Parasetamol, kafein (Gu ve ark., 1992), klorokzazon (Peter ve ark., 1990) ve enfluran (Thummel ve ark., 1993) önemli substratlardan birkaçıdır. Organik çözücülerin çoğu, anestetikler, kısa zincirli alkoller ve birçok nitrozamin ve karsinojenler (Hong ve Yang, 1985; Koop, 1992; Sohn ve ark., 1991; Yang ve ark., 1985) de ayrıca bu enzimin ksenobiyotik substratlarıdır. CYP2E1, lipid peroksidasyon ürünleri (Terelius ve Ingelman-Sundberg, 1986), ketonlar (Koop ve Cassazza, 1985) ve linoleik asit ve araşidonik

asit gibi yağ asitleri (Laethem ve ark., 1993) gibi birçok endojen maddenin metabolizmasına katılır. CYP2E1 enziminin substratları, inhibitörleri ve indüktörleri Çizelge 2’de gösterilmiştir.

1.3.2.7. CYP3A

CYP3A alt ailesi, protein seviyeleri bireyden bireye 40 kat farklılık gösterebilmesine rağmen (Guengerich, 1995) insan karaciğerindeki toplam P450 içeriğinin yaklaşık %30-40’ını oluşturmaktadır (Shimada ve ark., 1994; Pelkonen ve Breimer, 1994). Alt aile üç üyeden oluşmaktadır: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 (Nelson ve ark., 1996). Ancak son zamanlarda bir dördüncü üye tespit edilmiştir. Tespit edilen dördüncü üye CYP3A43’tür. CYP3A4 bu üyeler ve diğer CYP’ler arasında insan karaciğerinde en çok bulunan CYP enzimidir ve birçok dokuda tespit edilmiştir, karaciğerdeki ve ince bağırsaktaki varlığı ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmaları açısından büyük öneme sahiptir (Guengerich, 1999).

CYP3A alt ailesinden CYP3A4 insan karaciğer mikrozomlarında gerçekleşen ilaç metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir. CYP3A4 total CYP içeriğinin % 30 – 40’ını oluşturan majör CYP enzimidir (Shimada ve ark., 1994). Günümüzde kullanılan ve CYP ile metabolize edilen ilaçların yaklaşık yarısı CYP3A4 tarafından metabolize edilir (Bertz ve Granneman, 1997). Örneğin, testosteron 6 β -hidroksilasyonu, midazolam 1-4-hidroksilasyonları, nifedipin oksidasyonu ve eritromisin N-demetilasyonu bu enzim tarafından katalize edilir.

CYP3A4 bazı ilaçlarla indüklenebilir örneğin; rifampisin, deksametazon, karbamazepin ve fenobarbital tipi indükleyiciler ile indüklenebilir (Pelkonen ve ark., 1998). CYP3A4’ün inhibitörleri kimyasal yapı bakımından büyük çeşitlilik gösterir. Örneğin azollü antifungallerden ketokonazol, itrakonazol güçlü inhibitördür. Ketokonazol CYP3A4’ten başka diğer CYP’leri de inhibe eder ancak 1 μ M konsantrasyonda CYP3A4 için göreceli olarak seçicidir (Newton ve ark., 1994;

Baldwin ve ark., 1995). CYP3A4'ün substratı olan steroid yapıdaki progesteron analogu gestadon uzun zamandır mekanizma temelli CYP3A4 inhibitörü olarak bilinmektedir (Pelkonen ve ark., 1998).

Bu özellikleri nedeniyle, CYP3A4 substrat seçiciliği ve katalitik özellikleri ve ilaç etkileşmesindeki rolü bakımından aktif araştırmaların hedefi haline gelmiştir. CYP3A4'ün özelliklerinin henüz tam olarak ortaya konmadığı birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (Ueng ve ark., 1997; Wang ve ark., 2000). Örneğin hala sitokrom b₅, hızı kısıtlayan basamaklar ve iki yüklü katyonlar üzerinde yapılan araştırmalar devam etmektedir (Guengerich, 1999). Wang ve ark. (2000) çok kullanılan CYP3A4 substratları ile in vitro ilaç-ilac etkileşmeleri modelleri üzerinde çalışmıştır. Sonuçlar CYP3A4'ün çok karmaşık bir enzim olduğunu ve etkileşim modellerinin substrata bağlı olduğunu göstermiştir. CYP3A4 tarafından katalizlenen enzimatik olaylar her zaman tipik yarışmalı enzim inhibisyon kinetiğine uymaz. Bir substrat başka bir substratın in vitro metabolizmasını inhibe de edebilir uyara da bilir veya kendi metabolizmasını aktive de edebilir (Shou ve ark., 1994). İnhibisyon kinetiği iki substrat/inhibitör molekülünün veya iki substratın her bir molekülünün veya bir substrat ve bir efektörün bir molekülünün bağlanma noktalarına bağlı olarak kooperatif veya allosterik olabilir (Shou ve ark., 1994; Ueng ve ark., 1997; Guengerich, 1999; Wang ve ark., 2000). CYP3A4 tarafından katalizlenen reaksiyonlardaki kooperatiflik uzun zamandır bilinmesine rağmen bu alanda büyük bir gelişme kaydedilememiştir. Bu çalışmalar substrat ve efektör için en az iki farklı bağlanma noktası olduğunu öne sürmektedir. Effektörün bağlanma noktasının yeri henüz bilinmemektedir, ancak aktif noktaya yada ayrı bir allosterik noktaya bağlandığı düşünülmektedir (Ueng ve ark., 1997). Harlow ve Halpert (1998) substrat ve efektör moleküllerinin komşu noktalara bağlandığını ve her ikisinin de büyük bir bağlanma boşluğuna beraber bağlandıklarını öne süren bir kooperatif model sunmuşlardır. Bu model her iki bağlanma noktasının da reaktif oksijenden faydalanabilmesini öne sürmesi dışında Shou ve ark., (1994)'nın modeli ile uyumludur.

Bu sonuçlara dayanarak CYP3A4'ün aktif alanının çok geniş ve esnek olduğu düşünülmektedir ki bu da geniş substrat seçiciliği ile örtüşmektedir. CYP3A4'ün bilinen substratlarının büyüklüğü asetaminofen gibi küçük moleküllerden (M=151) siklosporin gibi çok büyük moleküllere kadar (M=1201) çeşitlilik göstermektedir (Guengerich, 1999). Shou ve arkadaşları (1994) aktivatörün aktif bölgeye bağlanırken substrat boşluğundan su moleküllerini dışarı ittiğini ve H₂O₂ salınımını engellediğini öne sürmektedir. Birleştirilen bu modeller birlikte aktivasyon, otoaktivasyon, mutual (ortak) inhibisyon, kısmi inhibisyon, substrat inhibisyonu, bifazik saturasyon eğrisi ve bölgesel seçiciliğini içeren tipik olmayan CYP3A4 kinetiklerini açıklamaktadır.

CYP3A4 araştırmaları için çok zaman harcanmasına rağmen hala bu enzimin incelenmesi gereken birçok özelliği bulunmaktadır. Araştırmacılar CYP3A4 ksenobiyotik metabolizmasında önemli rol oynadığından katalitik doğasının çok basit olmayacağı olasılığını göz önünde bulundurmaldırlar. Sadece bir substrat veya inhibitöre bağlı olarak bulunan sonuçlara kesin olarak bakılmamalıdır.

Son yıllarda özellikle ince barsakta CYP3A4 ile birlikte çalışan ve membranlar-arası bir dışa atım pompası olan P-glikoproteini (P-gp) önem kazanmıştır. Kanserde kemoterapisinde kullanılan tümör hücrelerinin maruz kaldığı ilaçlara karşı dirençte önemli rol oynamaktadır. P-gp insan organlarından bağırsaklar, karaciğer, adrenal bezler ve böbrekte bulunmaktadır. P-gp ilaçların safraya ve idrara elimine edilmesinde önemli rol oynar, ve beyine ilaç girişini sınırlandırarak kan-beyin bariyeri olarak görev yapar (Jalava ve ark., 1997). CYP3A4 ve P-gp ince barsakta birlikte çalışarak birçok ilacın ilk geçiş metabolizmasına uğramasına ve atılmasına neden olurlar. CYP3A4 ve P-gp'nin inhibisyonu veya indüksiyonu bunların substratı olan ilaçların direk olarak ilk geçiş metabolizmasını ve biyoyaralanımını etkiler bu nedenle CYP3A4 ve P-gp birçok etkileşmeye yol açmaktadır.

CYP3A5 başlıca ekstrahepatik dokulardan akciğerde (Kivistö ve ark., 1996; Anttila ve ark., 1997), kolonda (Gervot ve ark., 1996), böbreklerde (Schuetz ve ark., 1992; Haehner ve ark., 1996), özefagusta (Lechevrel ve ark., 1999) ve hipofiz bezinde (Murray ve ark., 1995) tespit edilen polimorfik özellik gösteren CYP3A enzimidir (Wrighton ve ark., 1989). Yetişkin bireylerin yaklaşık % 20'sinin karaciğerinde CYP3A5 bulunmaktadır (Guengerich, 1999).

CYP3A7 fötüs karaciğerinde ve yetişkin endometriumunda ve plasentada bulunmaktadır (Schuetz ve ark., 1993; Hakkola ve ark., 1994, Thummel ve Wilkinson, 1998).

CYP3A4,5,7 enzimlerinin substratları, inhibitörleri, indüktörleri, Çizelge 2'de gösterilmiştir.

1.3.3. CYP Enzimlerinin İndüksiyonu, İnhibisyonu ve Polimorfizmi

İlaç etkileşmeleri için asıl önemli olan durumlar bunlardır. Bir ilaç başka bir ilacın metabolizmasını inhibe ederek, indükleyerek onunla etkileşebilir ve istenmeyen advers etkiler ortaya çıkabilir. Yada polimorfizm nedeniyle bir ilacın metabolizması diğer kişilerde olduğu gibi olmaz ve yine istenmeyen durumlar oluşabilir. Bir ilacın bir CYP enzimini inhibe yada indükte edebilmesi için ille de o enzim için bir substrat olmasına gerek yoktur. Bazı ilaç ve maddeler substratı olmadığı enzimleride inhibe yada indükte edebilirler.

1.3.4.1. İndüksiyon

Enzim indüksiyonuna bağlı ilaç etkileşmeleri inhibisyon temelli ilaç etkileşmeleri kadar yaygın değildir; ancak aynı derecede klinik öneme ve etkiye sahiptir. Mikrozomal enzimlerin indüklenmesi bu enzimin substratı olan veya olmayan bir

maddenin çeşitli faktörlerle enzimin dokudaki etki yerindeki miktarını artırması dolayısı ile enzimin etkinliğini artırması olayıdır. CYP enzimleri kimyasal maddeler tarafından en fazla indüksiyona uğratılan enzimlerdir. Enzim indüksiyonu canlıların çevreye adaptasyonunda ve çevredeki zararlı maddelerin etkisizleştirilmesinde önemlidir. Böylece canlı kendine zararlı maddeyi daha fazla detoksifiye ederek kendini korur (Kayaalp, 2005). Eğer bir ilaç kendi metabolizmasını indüklerse , bu otoindüksiyon olarak adlandırılır (örneğin karbamazepin) (Badyal ve Dadhich, 2001). Enzim indüksiyonu aşağıdaki mekanizmalarla olabilmektedir (Badyal ve Dadhich, 2001; Kayaalp, 2005).

- m-RNA üretiminin artmasıyla
- endoplazmik retikulumda enzimin sentezini yaptıran mRNA'nın çevirisinin artması ile
- m-RNA stabilizasyonu ile
- protein düzeyinin artışı ile
- protein stabilizasyonu ile
- protein sentezinin artışı ile

CYP'lerin indüklenmesi metabolize ettikleri ilaçların metabolizmasının hızlanmasına neden olacaktır. Sonuçta ilacın kendisinin veya metabolitinin aktif olmasına bağlı olarak etki değişecektir. Metabolit aktif ise etkide bir artış oluşacaktır ama metabolit inaktif ise etkide azalma oluşur.

1.3.3.2. İnhibisyon

Enzimin inhibisyonu inhibitör etkinliği sonucu enzim miktarı ve etkinliğinin azalmasıdır. İnhibisyon olayı indüksiyon olayına göre daha çok görülür ve ilaç etkileşmelerinde en önemli role sahiptir. Bir ilacın metabolizmasının inhibisyonu sonucunda eğer ilacın kendisi aktif ise, ilacın plazma konsantrasyonu yükselecek ilacın etkisi artacak ve sonunda toksik etkiler ortaya çıkacaktır. Ama ilaç bir ön ilaç

ise ve metabolizma sonucunda aktif metabolite dönüşüp etki gösteriyor ise o zaman ilacın etkisi oluşmayacaktır (Badyal ve Dadhich, 2001; Kayaalp, 2005).

Enzim inhibisyonunun çeşitli mekanizmaları vardır.

- Aynı enzim tarafından metabolize edilen substratların enzimin aktif bölgesi için yarışması sonucu inhibisyon oluşabilir. Sonuçta aktif bölgeye affinitesi yüksek olan bağlanır ve diğerinin metabolizmasını inhibe edilir (kompetitif inhibisyon).
- Bazı ilaçlar substratı oldukları enzimi non-kompetitif olarak inhibe ederler. Burada inhibitör enzime irreversivle olarak bağlanır.
- Bazı ilaçlar reaktif bir ara ürüne oksitlendikten sonra enzime kovalan bağla bağlanır ve böylece enzimi geri dönüşsüz olarak inhibe ederler. Bunlara enzimin inaktive edilmesinden önce kendilerinin reaktif metabolitlere dönüşerek aktive edilmeleri gerektiği için “intihar eden inhibitörler”, “suicide inhibitors” veya “mekanizmaya dayalı inhibitörler” adı verilir (Badyal ve Dadhich, 2001; Kayaalp, 2005).

Bazı ilaçlar yüksek konsantasyonda kendi metabolizmalarını inhibe ederler, bazen de ilacın bir metaboliti onun başka bir yoldan metabolizmasını inhibe edebilir. Enzimin inhibisyonu sonucunda ilaçların metanolizması yavaşlar ve ilaçlar vücutta toksik seviyelere ulaşırlar. Eğer ilaç bir önilaç ise ve inhibisyona uğrayan enzim sistemince aktive ediliyorsa bu durumda ilacın etkisi zayıflar veya ortadan kalkar.

1.3.3.3.Polimorfizm

Irklar ve/veya bir toplumun bireyleri arasında CYP'lerin metabolik kapasitelerinin, miktarlarının gen mutasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterebileceği belirlenmiştir. Azalmış metabolik enzim kapasitesine sahip bireyler zayıf/yavaş metabolize ediciler denir. İlacın eliminasyon hızının genetik yapıya göre değişmesinin ana nedeni, ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin sentez hızının ve/veya niteliğinin genetik polimorfizm göstermesidir. Enzim polimorfizmi, o enzimi

sentez ettiren genin noksan veya inaktif olması şeklindeyse bu enzim üzerinden olan ilaç metabolizması meydana gelmez. Eğer enzim azalmış olarak kısmen sentez ediliyorsa metabolizma hızı azalmıştır. Genetik polimorfizmin diğer bir durumu sentez edilen enzim miktarının aynı kalıp sentez edilen enzimin fonksiyonel olarak bozuk olmasıdır, bu durumda ilacın substrata özgüllüğü değişir. Bazı polimorfizmler sadece gende mevcuttur ve fenotipe yansımaz bu tür bir polimorfizmin klinik açıdan bir önemi yoktur. İlaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotipe yavaş metabolize edici, normal olduğu fenotipe ise hızlı metabolize edici denir. Yavaş metabolize edicilerde ilaç eliminasyon hızı azalır, genellikle ilacın etkisi şiddetlenir ve toksik belirtiler ortaya çıkabilir. Bazende gen dublikasyonu sonucu enzim normale göre daha fazla miktarda oluşur ve substrat yıkılması çok hızlanır; bu özelliği gösteren bireylere çok hızlı metabolize edici denilir (Kayaalp, 2005).

Beyaz ırk'ın yaklaşık %5-10'u ile Asyalılar'ın %1'i CYP2D6 ile yapılan ilaç metabolizmasında yavaş (zayıf) metabolize edicidir (Murray, 1992) . Hintliler'de yavaş metabolize edicilerin sıklığı yaklaşık %2-4,8'dir (Abraham ve ark., 2000). Yavaş metabolize ediciler ilaç advers etkilerine daha yatkındırlar çünkü metabolizma yavaşlayınca kandaki ilaç seviyesi artar. CYP2D6 kodein ve morfin'in O-demetilasyonundan sorumludur. Bu nedenle yavaş metabolize edicilerde kodein alımından sonra aneljezi durumu ya hiç oluşmaz ya da zayıflar (Thummel ve Wilkinson, 1998; Abraham ve ark., 2000). Trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, meksiletin ve birkaç β -adrenerjik reseptör blokerleri gibi önemli bazı ilaçların eliminasyonlarında CYP2D6 polimorfizmi nedeniyle belirgin bireylerarası farklılık gözlemlenmiştir (Crewe ve ark., 1992). Türk toplumunda CYP2D6 ile yavaş metabolize edicilerin sıklığı %1-2 iken ultra hızlı metabolize edicilerin sıklığı %8'dir (Aynacıoğlu ve ark., 1999). CYP2C19 enzimi ile ilaç metabolizmasında Beyazlar'ın yaklaşık %5'i ve Asyalılar'ın %20'si yavaş metabolize edicidir (Murray, 1992). Hint popülasyonunda ise CYP2C19 ile yavaş metabolize edicilerin sıklığı %11-20'dir (Lamba ve Dhiman, 1998). Çinliler'de 2C19 ile yavaş metabolize edicidirler ve bu nedenle diazepam'ın sedatif etkilerine daha yatkındırlar ve onlara düşük dozlarda diazepam verilir (Badyal ve Dadhich, 2001). CYP1A2'de ise beyaz

ırkın yakalaşık %3-4'ü yavaş metabolize edicidir (Sotanieui ve ark., 1997). Helicobacter pylori'nin tedavisi için uygulanan ilaç omeprazol kalitromisin ile yapılan kombine ilaç terapisinde 2C19 ile yavaş metabolize edicilerde hızlı metabolize edicilere göre daha iyi sonuç alınmaktadır. Çünkü yavaş metabolize edicilerde omeprazol metabolizması kalitromisin tarafından inhibe edilir (Futura ve ark., 1999). Bu da genetik polimorfizmin bir yararı olarak sayılabilir.

CYP1A1, polimorfizm gösterir ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardan (PAH) potansiyel karsinojenlerin üreticisidir ve PAH'lar tarafından indüklenebilir. Bu isoformun polimorfizm nedeniyle bireylerde veya populasyonlarda yüksek seviyelerde bulunması akciğer ve göğüs kanseri gibi bazı doku kanserlerin görülme sıklığı ile ilişkilendirilmektedir (Coleman, 2005).

Toplumlar için bu araştırmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bazı toplumlarda bazı CYP enzimleri değişik hızlarda çalıştığından bazı ilaçların tedavi dozları ve toksik dozları toplumdan topluma yada bireylerde farklılık gösterebilmektedir.

İlaçların metabolizmasını gerçekleştiren CYP enzimlerinin substratları, inhibitörleri, indüktörleri, polimorfizmi ve kromozomal yerleşimi Çizelge 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. CYP Enzimlerinin Substratları, İnhibitörleri, İndüktörleri, Polimorfizmi ve Kromozomal Yerleşimi
(P450 Drug Interaction Table, 2006)

SUBSTRATLAR							
1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Amitriptilin Estradiol Fenasetin Asetaminofen Fluvoksamin Haloperidol İmipramin Kafein Klomipramin Klozapin Meksiletin Naproksen Olanzapin Ondansetron Propanolol Riluzol Ropivakain Siklobenzapirin Takin Teofilin Tizanidin (R)Varfarin Verapamil Zileuton Zolmitriptan	Bupropion Efavirenz İfosfamid Metadon Siklofosfamid	Amodiakuin Paklitaksel Repaglinid Serivastatin Torsemid	<u>Proton pompası inh.</u> Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol E-3810 <u>Antiepileptikler</u> Diazepam Fenitoin Fenobarbiton S-Mefenitoin Amitriptilin Heksobarbital İmipramin İndometazin Karisoprodol Klomipramin R-Mefobarbital Moclobemid Nelfinavir Nilutamid Primidon Progesteron Proguanil Propranolol Siklofosfamid Sitalopram Teniposid R-Varfarin	<u>NSAİ İlaçlar</u> Diklofenak İbuprofen Lornoksikam Meloksikam S-Naproksen Piroksikam Suprofen <u>Oral Hipoglisemikler</u> Glipizid Tolbutamid <u>Anjiyotensin II</u> <u>Blokerleri</u> İrbesartan Losartan <u>Sülfonilüreler</u> Gliburid Glibeniklamid Glimepirid Glipizid Tolbutamid Amitriptilin Fenitoin Fluoksetin Fluvastatin Nateglinid Rosiglitazon Selekoksib Tamoksifen Torsemid S-Varfarin	<u>Beta Blokerler</u> Karvedilol S-Metoprolol Propafenon Timolol <u>Antidepresanlar</u> Amitriptilin Klomipramin Desipramin İmipramin Paroksetin <u>Antipsikotikler</u> Haloperidol Perfenazin Risperidon Tioridazin Alprenolol Amfetamin Aripiprazol Atomoksetin Bufuralol Klorfeniramin Klorpromazin Kodein Debriskuın Deksfenfluramin Dekstrometorfan Duloksetin Enkainid Fenasetin Fenformin	<u>Anestezikler</u> Enfluran Halothan İsofluran Methoksifluran Sevofluran Asetaminofen Anilin Benzen Etanol Klorzoksazon N,N-Dimetil- Formamid Teofilin	<u>Makrolid Antibiyotikler</u> Eritromisin Klaritromisin Telitromisin <u>Antiaritmikler</u> Kinidin <u>Benzodiazepinler</u> Alprazolam---Diazepam Midazolam---Triazolam <u>İmmun Modülatörler</u> Siklosporin Takrolimus (FK506) <u>Antiviraller</u> İndinavir---Nelfinavir Ritonavir---Saquanavir <u>Antihistaminikler</u> Astemizol Klorfeniramin Terfenadin <u>HMG Ko A Red. İn.</u> Atorvastatin--- Lovastatin Serivastatin---Simvastatin <u>Steroidler</u> Estradiol--Hidrokortizon Progesteron--Testosteron <u>Kalsiyum Kanal</u> <u>Blokerleri</u> Amlodipin Diltiazem Felodipin Lerkamidipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil

SUBSTRATLAR(DEVAM)

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
					Flekainid Fluoksetin Fluvoksamin Lidokain Metoklopramid Metoksiamfetamin Meksiletin Minaprin Nebivolol Nortriptilin Ondansetron Perhekzilen Prometazin Propanolol Spartein Tamoksifen Tramadol Venlafaksin		Alfentanil Aripiprazol Buspiron Dapson Dekstrometorfan Doketaksiel Domperidon Eplerenon Fentanil Finasiterid Glivec Haloperidol İrinotekan Kafein Kafergot Kinin Kodein Kokain Kuetiapin Lidokain Metadon Nateglinid Ondansetron Pimozid Propranolol Salmeterol Silasitazol Sildenafil Sirolimus Sisaprid Taksol Tamoksifen Taksol Terfenadin Trazodon Vincristin Zaleplon Zolpidem

İNİHİTÖRLER							
1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Amiodaron Florokinolonlar Fluvoksamin Furafillin İnterferon Metoksalen Mibefradil Simetidin Siprofloksasin	Tiotepa Tiklopidin	Gemfibrozil Glitazon Kuersetin Montelukast Trimetoprim	Felbamat Fluoksetin Fluvoksamin İndometazin Ketokonazol Kloramfenikol Lansoprazol Modafinil Oksikarbazepin Omeprazol Probenesid Sertralin Sulfafenazol Sulfametoksazol Tiklodipin Topiramet	Amiodaron Fenilbutazon Fenofibrat Flukonazol Fluvastatin Fluvoksamin İzoniazid Lovastatin Probenesid Sertralin Sulfafenazol Sulfametoksazol Teniposid Vorikonazol Zafirlukast	Amiodaron Bupropion Doksepin Doksorubisin Duloksetin Essitalopram Fluoksetin Halofantrin Haloperidol Kinidin Klomipramin Klorfeniramin Klorpromazin Kokain Levomepromazin Metadon Metoklopramid Mibefradil Midodrin Moklobemid Paroksetin Ranitidin Ritonavir Selekoksib Sertralin Simetidin Sitalopram Terbinafin Tiklopidin <u>Histamin H1</u> <u>Reseptör</u> <u>Antagonsleri</u> Difenhidramin Klorfeniramin Klemastin Perfenazon Hidroksizin Tripeleminamin	Dietilditiokarbamat Disülfiram	<u>HIV Antiviralleri</u> Delaviridin İndinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Amiodaron Aprepitant Kloramfenikol Simetidin Kalitromisin Dietilditiyokarbamat Diltiazem Eritromisin Flukonazol Fluvoksamin Gestoden Greyfurt suyu İmatinib İtrakonazol Ketokonazol Mifepriston Nefazodon Norfloksasin Norfluvoksetin Mibefradil Star suyu Verapamil Vorikonazol

İNDÜKTÖRLER

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Beta Naftoflavon Brokoli Brüksel Lahanası İnsülin Kömür Ateşinde Izgara Metil Kolantren Modafinil Nafsilin Omeprazol Tütün	Fenobarbital Rifampin	Rifampin	Karbamazepin Noretindron Prednizon Rifampin	Rifampin Sekobarbital	Deksametazon Rifampin	Etanol İzoniazid	<u>HIV Antiviralleri</u> Efavirenz Nevirapin Barbitüratlar Fenitoin Fenobarbital Glukokortikoidler Karbamazepin Modafinil Oksikarbazepin Pioglitazon Rifabutin Rifampin St. John's Wort Troglitazon

POLİMORFİZM VE KROMOZOMAL YERLEŞİMİ

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Kromozom 15	Kromozom 19 Polimorfik <u>Bevaz Irk</u> %3-4 Zayıf Metabolize Edici	Kromozom 10	Kromozom 10 Polimorfik <u>Bevaz Irk</u> %3-5 Zayıf Metabolize Edici <u>Asvalılar</u> %15-20 Zayıf Metabolize Edici <u>Türk Toplumunu</u> %1 Zayıf Metabolize Edici	Kromozom 10 Polimorfik <u>Bevaz Irk</u> %1-3 Zayıf Metabolize Edici	Kromozom 22 Polimorfik <u>Bevaz Irk</u> %5-10 Zayıf Metabolize Edici <u>Türk Toplumunu</u> %1-2 Zayıf Metabolize Edici %8 Ultra Hızlı Metabolize Edici (Aynacıoğlu ve ark., 1999)	Kromozom 10	Kromozom 7

1.4. KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kalsiyum kanal blokerleri olarak adlandırılan ilaçlar yaklaşık olarak 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Başta hipertansiyon olmak üzere anjina pectoris, atrial fibrilasyon, atrial ritm bozukluğu, supraventriküler taşikardi, subarknoid hemorajilerin kısa süreli tedavisinde ayrıca migren, raynaud fenomeni, özafagial spazm ve bipolar hastalıkta kullanılmaktadır (Abernethy ve Schwartz, 1999; Hedge, 2005; Kayaalp, 2005). Bu ilaçların terapötik indikasyonlarının çokluğu nedeniyle daha fazla hasta bu ilaçları günlük temelde kullanmakta ve buna bağlı olarak, kazara ve kasten aşırı doz riski artmaktadır. Hastalar akut doz aşımaları, kendi kendine ilaçla tedavi girişimleri sonucunda oluşan kazara doz aşımaları, ilaç toksisitesi ve ilaç-ilâç etkileşimleri ile oluşan toksisite sonucunda hastaneye başvurular. 2003 yılında kalsiyum kanal blokerlerine maruziyet nedeniyle 9650 vaka rapor edilmiştir (Watson ve ark., 2004). Bu maruziyetlerden 3554 vakada etki gözlenmemiş; 900 vakada minimal etkiler rapor edilmiş, 1142 vakada orta dereceli etkiler rapor edilmiş, 339 vakada başlıca büyük etkiler rapor edilmiş ve 57 vakada ölümle sonuçlanmıştır. kalsiyum kanal blokerlerine maruziyetlerin %5,2'si öldürücü olmuştur (Watson ve ark.; 2004).

Günümüzde piyasada bulunan bütün kalsiyum kanal blokerleri stoplazma membranındaki L-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanalları üzerinde bulunan özel bağlanma yerlerine yüksek afiniteli olarak bağlanır ve bu kanalları bloke ederler, ve böylece hücre içine Ca^{++} girişini azaltarak etki gösterirler. Bu etkiler damar düz kası ve kalp hücreleri düzeyinde oluşur. Kalsiyum girişini azaltarak damarları gevşetirler, kalp kasını ve diğer kalp hücrelerini deprese ederler. Bu kanallar hücrel depolarizasyon döngüsünde faz II platosundan sorumludur. Düz kas hücrelerindeki voltaja bağımlı Ca^{++} salımı sonucunda Ca^{++} calmadulin'e bağlanır. Bu Ca^{++} -calmadulin kompleksi; miyozin hafif zincirli kinazı aktive eder ve fosforilize miyozin'e dönüşür ve aktinin miyosin ile etkileşimi sağlanmış olur. Bu olaylar zinciri vasküler düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olur ve vasküler tonus artar. Kalp kas hücrelerinde ise, L-tipi kalsiyum kanalları ile sarkoplazmik retikulumdan hücre içine voltaja bağımlı olarak kalsiyum salıverilmesi gerçekleşir ve sonuçta Ca^{++}

ve troponin etkileşirler ve bu sayede de aktin ve miyozin'in bağlanması sağlanmış olur. Ayrıca kalsiyum kanal blokerlerinin bazıları ve çoğunlukla da diltiazem ve verapamil; sinoatrial nod veya atrioventriküler (AV) nod arasından her iki kardiyak iletide inhibisyona neden olurlar. İlaça bağlı klinik etki; L-tipi Ca^{++} kanalının eski hale dönmesinin gecikmesi ve kardiyak ileti döngüsündeki faz 4'ün uzaması ile oluşur (Hedge, 2005).

Kalsiyum kanal blokerlerinin halen tedavide kullanılanları yapıcı farklı olmalarından dolayı başlıca üç gruba ayrılırlar. Bu üç gruptan CYP3A4 tarafından metabolize edilen önemli Kalsiyum kanal blokerleri Çizelge 3'te gösterilmiştir. Diğer bir grup olan Difenil piperazinler grubuna ait tek ilaç olan Mibefradil kullanımına bağlı yan etkiler nedeni ile piyasadan geri çekilmiştir.

Çizelge 3. CYP3A4 Tarafından Metabolize Edilen Önemli Kalsiyum Kanal Blokerleri

Dihidropridin(DHP) Türevleri	Fenilalkilamin Türevleri	Benzotiazepin Türevleri
Amlodipin Felodipin Lerkanidipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin	Verapamil	Diltiazem

Kalsiyum kanal blokerleri yaygın olarak sitokrom P450 sistemi –özellikle de CYP 3A4 izoenzimi- tarafından metabolize edilir (Kroemer ve ark., 1993; Pichard ve ark., 1990; Guengerich ve ark., 1999). Potansiyel olarak birçok ilaç etkileşmesi oluşabilir ve bu nedenle Kalsiyum kanal blokerlerinin klerensi azalabilir ve tedavi etkisi değişebilir ve doz aşımı oluşabilir. Bu ilaç ilaç etkileşimleri potansiyel olarak toksisiteye ve terapötik dozun değişmesine neden olabilir. Sık rastlanan etkileşmelerin bir kısmı antifungaller, simetidin, fluoksetin, greyfurt suyu, ve makrolid grubu antibiyotiklerdir. Kalsiyum kanal blokerleri büyük oranda ilk

geçiş etkisine uğrar bu potansiyel doz aşımına, ilacın dokudaki etki derecesinin artmasına, ve sistemik toksisitenin uzamasına neden olur (Luomanmaki ve ark., 1997). Kalsiyum kanal blokerlerinin birçoğu büyük dağılım hacmine (Vd) sahiptir, nifedipin'in dağılım hacmi istisnai olarak daha düşüktür (Vd=0,8-1,2 L/kg).

Kalsiyum kanal blokerlerinin kontrollü salım yapan birçok preparatı günümüzde mevcuttur; bu preparatların belirli besinlerle dramatik etkilere neden olduğu hakkında klinik senaryolar vardır. Miligram dozda alımında bile özellikle pediatrik popülasyonda oldukça büyük şiddetli toksisite ihtimali artmaktadır (Belson ve ark., 2000). Sürekli salım yapan preparatlar gecikmiş absorpsiyon ve gecikmiş toksisite başlamasına neden olabilirler. Hastalar sürekli etkili bir preparat aldıklarında toksisite işaretlerinin de gecikmiş olarak ortaya çıkması gözlemlenebilir.

Doz aşımı veya doz artışı ile karşı karşıya kalındığında ortaya çıkan toksik etkiler, genellikle klinik etkilerin artmış halidir; en sık rastlanan klinik toksik bulgu hipotansiyondur. Özellikle daha fazla kardiyotoksik etkiye meyilli olan verapamil ve diltiazem alımında bradikardi de ayrıca sık rastlanan bir etkidir. İleti bloğu; AV nodal bloğu, ventriküler kasılma, intranentriküler iletinin gecikmesi ve kalpte kasılmanın olmayışı ile ortaya çıkabilecek toksik etki bulgularıdır (Henrikson ve Chandra-Strobos, 2003). Kalsiyum kanal blokerlerinin intoksikasyonunda, hastalarda ciddi hipotansiyon görülmediğinde, hastalar bağıl sınırlı nörolojik belirtilere sahip olmaya eğilimlidir. Ama güçlü hipotansiyonda letarji (uyuşukluk), uyku hali, nöbet, felç ve koma gibi herhangi bir nörolojik rahatsızlık beklenebilir (Hedge, 2005).

İlaç etkileşmeleri göz önünde bulundurulduğunda bir kalsiyum kanal blokeri olan mibefradil trajik sonuçlar doğuran bir ilaçtır ve ilaç ilaç etkileşmelerinin ne kadar önemli olduğunu bize bir kez daha hatırlatmıştır. Mibefradil 1998 yılında piyasaya sürülmesinin ilk yılı içersinde geri çekilmiştir çünkü klinik açıdan çok önemli hatta ölümcül birçok ilaç etkileşmesine neden olduğu tespit edilmiştir (Ellison, 1998; Mullins ve ark., 1998; Schmassmann-Suhijar ve ark., 1998;

Krähenbühl ve ark., 1998; Anonymous, 1998). Mibefradil'in CYP3A4 aktivitesini güçlü bir şekilde mekanizmaya-dayalı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Prueksaritanont ve ark., 1999). İn vitro çalışmalar mibefradil'in CYP3A4 ve CYP2D6 üzerinde güçlü inhibisyona neden olduğunu göstermiştir (Welker ve ark., 1998; Wang ve ark., 1999; Bohets ve ark., 2000).

1.4.1 Amlodipin

Amlodipin uzun etkili yani uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeridir (Abernethy, 1989; Meredith ve Eliot, 1992; Kuramoto ve ark., 2003). Hipertansiyon, kronik stabil anjina, vasospastik anjina, myokardial iskemi, konjestif kalp yetmezliği ve reynaud hastalığında kullanılır (Hutchison ve Shannon, 2003). Miyokard hücrelerinde, kardiyak pacemaker hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerindeki yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder ve membranlar arası kalsiyum salınımını önler ve böylece damarlarda vazodilatasyon sağlar ve etkisini gösterir (Burges ve Moisey, 1994). Günlük doz genelde 5 mg'dır ancak cevap alınamayan durumlarda 10 mg'a çıkarılabilir. Alımından 30-50 dakika sonra etki başlar maksimum konsantrasyona 6-12 saat sonra ulaşır ve oral biyoyaralanımı %57-91 arasında değişmektedir (Nissen, 2003; Burges ve Moisey, 1994). Plasma proteinlerine %93 oranında bağlanır ve sanal dağılım hacmi 12-20 L/kg'dır (Salhanick ve Shannon, 2003). Eliminasyon hızı 11/mL/dak./Kg'dır ve bu hız diğer kalsiyum kanal blokerlerinin yaklaşık üçte biri kadardır. Bu nedenle daha uzun etkilidir ve eliminasyon yarı ömrü 31-46 saattir (Burges ve Moisey, 1994; Meredith ve Eliot, 1992; Abernethy, 1989; Kuramoto ve ark., 2003). Karaciğerde CYP3A4 tarafından büyük bir kısmı (yaklaşık %90) inaktif metabolitine çevrilir. Amlodipin'in CYP2B6, 2C8, 2C9 ve 3A4 üzerinde inhibisyon etkisi vardır. Yaklaşık % 60'ı inaktif metaboliti şeklinde idrara elimine edilir ve %20-25'i ise feçesle atılır (Salhanick ve Shannon, 2003). Advers etkileri ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi, bulantı, albasması (flushing), abdominal ağrı, hafif refleks taşikardi, bilinç kaybı ile oluşan uyuşukluk halidir (Kayaalp, 2005).

1.4.2 Diltiazem

Diltiazem benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir ve angina pectoris, hipertansiyon ve supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır (Buckley ve ark., 1990; Varis ve ark., 2000). Diltiazem yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederek vasküler düz kas ve miyokard hücrelerine kalsiyum girişini engeller böylece koroner ve periferel arteriyollerdeki tonusu azaltır (Jones ve Hall, 2000, Varis ve ark., 2000). Tavsiye edilen oral günlük doz 120 – 360 mg'dır (Buckley ve ark, 1990). Modifiye salım yapan şekilleri de mevcuttur. Diltiazem'in advers etkileri genellikle iyi tolare edilebilir ve advers etki insidansı %2'den azdır (McGraw ve ark., 1982). En çok rastlanan advers etkiler diltiazem'in vazodilatör etkilerinden kaynaklanan etkilerdir ve bunlar yüz damarlarındaki genişlemeyle oluşan yüzde kızarıklık (albasması, flushing), baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk (asteni), sinus bradikardisi, konstipasyon, birinci derece A-V bloku, ayak bileği ödemi, hipotansiyondur (Varis ve ark., 2000, Kayaalp, 2005). Diltiazem oral alımdan sonra hemen hemen tamamen absorbe olur. Diltiazem önemli derecede ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve oral biyoyararlanımı yalnızca %40 civarındadır (Kelly ve O'Malley, 1992). Hızlı salım yapan formülasyonlarında plasma pik konsantrasyonuna (C_{max}) 1,5 saatte ulaşır (Buckley ve ark., 1990). Diltiazem %80-90 civarında plasma proteinlerine ve genellikle de albumine bağlanır (Buckley ve ark., 1990). Diltiazem'in sanal dağılım hacmi (V_d) yaklaşık 5,0 l/kg'dır (Hermann ve ark., 1983). Diltiazem büyük oranda CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir (Pichard ve ark., 1990; Sutton ve ark., 1997). Diltiazem'in %70'i idrarla, %17'si feçesle atılır (Höglund ve Nilsson., 1988). Diltiazem'in metabolitlerinin de farmakolojik etkisi vardır ancak bu metabolitlerin terapötik etkideki rolleri hakkında bir şey söylemek zordur (Jones ve Hall, 2000). Diltiazem'in ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 4,5 saattir (2 saat ile 11 saat arasında değişmektedir) (Buckley ve ark., 1990). Diltiazem diğer ilaçlarla birlikte oral uygulandığında, metaboizması inhibe olabilir ve eliminasyonu uzayabilir ve bundan dolayı da diltiazem ve metabolitleri vücutta birikebilir (Tsao ve ark., 1990). Diltiazem'in mikrozomal ilaç oksidasyonu üzerindeki inhibisyonu ile ilgili ilk rapor

Renton tarafından 1985 yılında yayımlanmıştır. Daha sonraki bir çalışmada diltiazem ve metabolitlerinin insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP3A4'ü inhibe ettiği bildirilmiştir (Sutton ve ark., 1997). Bununla birlikte diltiazemin N-demetil ve N,N-didemetil metabolitlerinin diltiazem'in kendisine oranla CYP3A4'ü daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği ortaya çıkmıştır. N-demetil metaboliti diltiazeme oranla 11 ve N,N-didemetil metaboliti ise 100 kat daha güçlü CYP3A4 inhibitörüdür (Sutton ve ark., 1997; Jones ve Hall, 2000; Boelsterli, 2003). Diltiazem ve metabolitleri CYP3A4 enzimini reversible kompetitif ve/veya irreversible mekanizmalara bağlı olarak inhibe ederler (Jones ve Hall, 2000). Yapılan güncel çalışmalar diltiazem'in ince barsak CYP3A4 aktivitesini %62 oranında irreversible olarak inhibe ettiğini ortaya çıkarmıştır (Pinto ve ark., 2005). İnce barsaktaki CYP3A4 birçok ilacın ilk geçiş eliminasyonundan sorumludur ve bunu inhibisyonu ile birçok ilacın biyoyaralanımında önemli değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle diltiazem ve metabolitlerinin in vivo enzim inhibisyonu ve ilaç-ilaç etkileşmelerinde önemli bir rolü vardır (Sutton ve ark., 1997; Jones ve Hall, 2000, Varis ve ark., 2000). Diltiazem aynı zamanda P-gp'ini de inhibe etmektedir (Cornwell ve ark., 1987). Diltiazem böbrek tübüllerindeki P-gp'inin sekresyonunu etkileyerek, digoksinin yarılanma ömrünü ($t_{1/2}$) uzatmakta ve klerensini azaltmaktadır (Rameis ve ark., 1984).

1.4.3. Felodipin

Felodipin, dihidropridin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Hipertansiyon ve anjina pectoris tedavisinde kullanılır. Damar düz kaslarındaki ve kalp kasındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek etki gösterir. Damarlar üzerindeki etkisi kalp kası üzerindeki etkisinden daha fazladır. Günlük doz 2,5-10 mg arasında değişir. Oral alımdan sonra neredeyse tamamen absorbe olur ve büyük ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve sistemik biyoyaralanımı yaklaşık olarak %20'dir. Maksimum plazma konsantrasyonuna oral alımdan sonra 2,5-5 saatte ulaşır. Felodipin plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanır. Kontrollü salım yapan ve hemen salım yapan şekilleri mevcuttur. Hemen salım yapan şekillerinde yarılanma ömrü 11-16 saattir. Felodipin CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Felodipinin %

70'i idrarla ve % 10'u feçes ile atılır. Yan etkileri, periferal ödem, yorgunluk, palpasyon, konstipasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, flushing gibi etkilerdir ve diğer kalsiyum kanal blokerleriyle benzerlik göstermektedir. Felodipin CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte alınması sonucunda felodipinin plazma düzeyi birkaç kat artabilir. Bu artış biyoyararlanımın artması ve felodipin metabolizmasının azalması sonucunda oluşmaktadır. Bu artış felodipin'in etkilerinde artışa neden olur. Bu etkiler kan basıncında düşme ve kalp hızında artma şeklinde ortaya çıkmaktadır (Kayaalp, 2005).

1.4.4. Lerkanidipin

Lerkanidipin hafif ve orta dereceli hipertansiyon tedavisinde yalnız başına veya kombine olarak kullanılan dihidropridin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Günlük kullanım dozu 10 veya 20 mg'dır. Etki mekanizması diğer kalsiyum kanal blokerlerindeki gibidir. Oral alımdan sonra neredeyse tamamen absorbe olur ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1,5-3 saate ulaşır. Büyük oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve oral biyoyararlanımı yaklaşık olarak %10'dur. %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Büyük oranda CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Metabolizmasından sonra %50'si inaktif metabolitleri şeklinde idar ile elimine edilir. Yan etki profili diğer kalsiyum kanal blokerleri ile benzerlik gösterir (Kayaalp, 2005).

1.4.5. Nifedipin

Nifedipin dihidropridin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir ve vasküler düz kas ve kardiyak hücrelerdeki kalsiyum kanallarını inhibe ederek membranlar arası kalsiyum salımını önleyerek etki gösterir. Periferal arteriollerde vasodilatasyon sağlar ve kan basıncının düşmesine neden olur. Vasospastik anjina ve kronik stabil anjina

tedavisinde kullanılır. Nifedipin oral alımdan sonra neredeyse tamamen absorbe olur. Kontrollü ve hemen salım yapan preparatları mevcuttur. Kan basıncını çabuk düşüren kısa etkili bir dihidropridin türevidir ve bu özelliği nedeniyle refleks kalp stimülasyonuna neden olur. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde daha çok modifiye salım yapan şekilleri kullanılır ve hemen salınan şekilleri daha çok acil durumlarda kan basıncını düşürmek için kullanılır. İlk geçiş eliminasyonu diğer kalsiyum kanal blokerine göre daha düşüktür ve oral biyoyaralanımı yaklaşık %65 ve modifiye salım yapan preparatlarda bu %90'lara kadar çıkabilmektedir ve hemen salım yapan şekillerinde eliminasyon yarı ömrü 2 saatken uzatılmış etkililerde 7 saate kadar çıkabilir ama genelde ortalama 5 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %92-98'dir. CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve %60-80'i inaktif metaboliti, olarak idrar ile atılır. Yan etkileri arasında başta hipotansiyon olmak üzere baş ağrısı, palpasyon, yüzde bacaklarda damar genişlemesi nedeniyle yanma ve yüzün kızarması, ayak bileği ödemi, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı sayılabilir.

1.4.6. Nisoldipin

Dihidropridin türevi kalsiyum antagonistleri arasında kalsiyum kanallarının bağlanma yerine en yüksek afinite gösteren ilaçtır. Farmakolojik etkileri nifedipin'e benzer kalpte refleks stimülasyona neden olur. Plazma proteinlerine %99'dan fazla bağlanır. Hipertansiyon ve stabil anjina tedavisinde günde bir kez 10 mg olarak kullanılır. Gerekğinde günlük doz 40 mg'a çıkarılabilir. Yan tesirleri taşikardi, palpasyon, hiperdinamik dolaşım, baş ağrısı, ayak bileği ödemi, flushing, baş dönmesi, uzun süre kullanımında gingiva hiperplazisi, serum transaminazlarda artıştır (Kayaalp, 2005).

1.4.7. Nitrendipin

Dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokeridir. Kalpte refleks stimülasyon ve hiperdinamik dolaşıma neden olabilir. Eliminasyon yarı ömrü 15-20 saattir.

Hipertansiyon tedavisinde günde 20-40 mg olarak kullanılır. Oral alımdan sonra etkisi 30 dakikada başlar, 1,5-4 saatte doruğa erişir ve 8-24 saat sürer. Diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Yan etkileri diğer kalsiyum kanal blokerleri ile benzerlik gösterir (Kayaalp, 2005).

1.4.8. Verapamil

Verapamil fenilalkilamin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Hipertansiyonda, kronik stabil anjinada, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati, ritm bozukluklarında, atrial fibrilasyonda ve benzeri durumlarda antihipertansif, antianjinal ve antiaritmik olarak kullanılır. Etki mekanizması diğer kalsiyum kanal blokerleri gibidir. Kontrollü ve hızlı salım yapan şekilleri mevcuttur. Hızlı salım yapan şekli oral alımdan sonra %90 oranında absorbe olur. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve oral biyoyararlanımı bu nedenle %20-35 arasındadır. Plasma pik konsantrasyonuna oral alımdan 1-2 saat sonra ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 2,8-7,4 arasındadır. Verapamil karaciğerde CYP3A4 ve CYP1A2 tarafından büyük oranda metabolize edilir. 12 tane metaboliti tanımlanmıştır ancak bunlar içinde en önemlisi norverapamildir. Norverapamil'in etkinliği verapamil'in %20'si kadardır. Verapamil'in yaklaşık %70'i metabolitleri şeklinde idrar ile atılır, %16'si feçesle atılır, yaklaşık %3-4'ü değişmeden idrarla atılır. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Yan etkileri kalp yetmezliği, hipotansiyon, AV bloğu, hızlı ventriküler cevap, ödem, bradikardi, baş ağrısı, bilinç kaybı, yorgunluk, halsizlik, konstipasyon, bulantı, yüzde kızarıklık ve göğüs ağrısıdır(Kayaalp, 2005).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilen kalsiyum kanal blokerleri ile bu enzimin inhibisyonuna veya indüksiyonuna sebep olarak kalsiyum kanal blokerleri ile metabolizma düzeyinde etkileşime giren ve böylece kalsiyum kanal blokerlerinin dozunun veya toksisitesinin artmasına veya etkisinin azalmasına neden olan ilaçlar arasındaki etkileşmeler ile kalsiyum kanal blokerlerinin CYP3A4 enzimini inhibe etmesi sonucunda CYP3A4'ün diğer substratları durumundaki ilaçlar arasındaki metabolizma düzeyindeki etkileşmelerden klinik açıdan önemli olanlar ve bunlar hakkında yurt içinde ve dışında şimdiye metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmelerine yönelik yapılan çalışmalar ve vaka raporları araştırılarak bu projede değerlendirilecektir.

3.BULGULAR

Kalsiyum kanal blokerleri ve CYP3A4 enziminin substratı, inhibitörü ve indüktörü olan diğer ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerlerinin kendi aralarındaki etkileşmelerden klinik açıdan önemli olanlar ile greyfurt suyu ve St. John's Wort ile kalsiyum kanal blokerleri arasındaki etkileşmeler aşağıda sunulmuştur.

3.1. Amlodipin İle Simvastatin Arasındaki Etkileşme

Simvastatin hiperkolesterolemide kullanılan bir HMG-KoA redüktaz inhibitörüdür ve hiperkolesterolemi genellikle hipertansiyona eşlik eden koroner arter hastalıkları için bir risk faktörüdür. Bu nedenle simvastatin (ve diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) ve kalsiyum kanal blokerlerinin sıklıkla bir arada reçete edildikleri olur. Simvastatin aktif olmayan bir önilaçtır ve vücutta esterazlar tarafından simvastatin asit'e çevrilir ve simvastatin asit HMG-CoA redüktaz'ı inhibe eder. Simvastatin ve simvastatin asit CYP3A4 tarafından metabolize edilir (Vickers ve ark., 1990a ve 1990b; Prueksaritanont ve ark., 1997). Amlodipin'de CYP3A4 tarafından metabolize edilir (Guengerich ve ark., 1991). Bir in vitro çalışmada amlodipin'in CYP1A1, CYP2B6 ve CYP2C9'u güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve CYP3A4'ü ise zayıf bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Kato ve ark., 2000).

Sekiz sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada gönüllülere 4 hafta boyunca günde 5 mg simvastatin verilmiş ve sonra 4 hafta boyunca da günde 5 mg simvastatin ve 5 mg amlodipin birlikte verilmiştir. Amlodipin simvastatin'in maksimum konsantrasyonunu ortalama 9,6 ng/ml'den 13,7 ng/ml'ye plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanını (EAA) ise 34,3 ng.h/ml'den 43,9 ng.h/ml'ye arttırmıştır (Nishio ve ark., 2005). Yaklaşık olarak %30'luk bir artış sözkonusudur. Burada amlodipin'in simvastatin'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını inhibe etmesi sözkonusudur. Bu çalışmada simvastatin'in etkisinde önemli bir artış yada simvasatatin yan etkisi rapor

edilmemiştir (Nishio ve ark., 2005). Ancak amlodipin ve simvastatin dozları kullanılan en küçük dozlardadır ve denekler sağlıklıdır. Simvastatin'in diltiazem ile etkileşmesi incelenirken daha ayrıntılı olarak bahsedilecek olan yan etkileri düşünüldüğünde, bireysel farklılıklar, ve başka ilaçların da tedaviye eklenmesi göz önünde bulundurulduğunda daha önemli etkileşmelerin ortaya çıkması olasıdır. Kronik kullanımda hastalar mutlaka yan etkiler yönünden uyarılmalı ve simvastatin dozu azaltılmalıdır.

3.2. Amlodipin İle Greyfurt Suyu Arasındaki Etkileşme

Greyfurt suyu CYP3A4'ün inhibitörüdür ve kalsiyum kanal blokerlerinin bir çoğu ile etkileşmeye girer. Amlodipin ile greyfurt suyu arasındaki etkileşme için yapılan çalışmada 12 sağlıklı erkek gönüllüye 5 mg amlodipin ve birlikte bir bardak (250 ml) greyfurt suyu verilmiştir. Greyfurt suyu ile amlodipin kullanan grup su ile alanlarla karşılaştırıldığında amlodipin'in maksimum konsantrasyonunun (C_{max}) %115 ve EAA'nın %116 artığı gösterilmiştir. Gönüllülerde kan basıncında ve kalp hızında su ile alan grupla karşılaştırıldığında küçük değişiklikler saptanmıştır (Josefsson ve ark., 1996). Ancak deneklerin sağlıklı olması dikkate alındığında greyfurt suyu ile birlikte amlodipin kullanılmamasına ve özellikle kronik olarak bir arada kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Bu etkileşme greyfurt suyu tarafından CYP3A4'ün inhibisyonu ile amlodipin metabolizmasının azalması sonucunda oluşmaktadır. Amlodipin metabolizması azalmış ve plazma düzeyi artmıştır. Greyfurt suyunun bu etkiyi hangi mekanizmalarla meydana getirdiğine felodipin ile greyfurt suyu etkileşmelerinde daha ayrıntılı bir şekilde değinilecektir.

3.3. Amlodipin İle HIV Antiviralleri Arasındaki Etkileşme

Hipertansiyon HIV virüsü ile infekte hastalarda ortaya çıkabilen önemli bir kardiyak sorundur. HIV virüsüne karşı kullanılan antiviraller (proteaz inhibitörleri) ile amlodipin ve diğer kalsiyum kanal blokerlerinin sıklıkla bir arada reçete edildikleri

görlür. İndinavir, ritonavir, diltiazem ve amlodipin arasındaki etkileşmeyi incelemek üzere yapılan bir araştırmada; HIV-seronegatif sağlıklı deneklere günde 5 mg amlodipin birinci ve yedinci günler arasında ve yirminci ve yirmialtıncı günler arasında verilmiştir. Aynı zamanda bütün deneklere 100 mg ritonavir ve 800 mg indinavir her 12 saatte bir olmak üzere sekizinci ve yirmialtıncı günler arasında kullanılmıştır. İndinavir ve ritonavir amlodipin'in EAA'ını %89,8 artırmıştır. İndinavir ve ritonavirin EAA'ı amlodipin'den etkilenmemiştir. Burada ki mekanizma amlodipin ve HIV-antiviralleri CYP3A4 enziminin substratıdır ve bu antiviraller aynı zamanda bu enzimin inhibitörüdür ve amlodipin'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması bu antiviraller tarafından inhibe edilmiştir ve bu nedenle amlodipin biyoyararlanımı artmıştır. Bu çalışmada kardiyovasküler yan etki görülmemiştir. Ancak bu proteaz inhibitörleri ile amlodipin'in daha düşük dozlarda kullanılması gereklidir ve amlodipin dozu ayarlanmalıdır. Hastalar kardiyovasküler yan etkiler açısından yakından izlenmelidir (Glesby ve ark., 2005).

3.4. Diltiazem İle Metilprednizolon Arasındaki Etkileşme

Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoiddir ve çok geniş kullanım alanına sahiptir. Glukokortikoidler vücutta birçok fizyolojik aktivitede rol oynarlar ve başta antiinflamatuvar, immünosüpresif ve antiallerjik etkileri olmak üzere birçok durumda farmakolojik etkileri nedeniyle kullanılırlar. Terapötik etkinlikleri çok fazladır ve hastalarda kısa zamanda yanıt oluşturmaları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler. Ancak yan etkileri de çok ciddi ve fazladır. Başlıca yan etkileri vücut sıvısı ve elektrolit denge bozuklukları, cushing sendromu, osteoporoz, osteonekroz, psişik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, infeksiyon gelişiminin kolaylaşması, ciltte atrofi, myopati ve halsizlik, ödem, hipokalemi, endokrinolojik yan etkiler (büyümenin baskılanması gibi), göz üzerindeki yan etkiler (görme kaybına kadar gidebilir) ve adrenal korteks atrofisidir (Kayaalp, 2005; Varis ve ark., 2000). Metilprednizolon romatoid artrit, osteoartrit, romatizma, alerji, şok, astım, larenks ödemi, hemopatiler, enfeksiyon hastalıklarının belirtilerinin giderilmesi, kollajen, dermatolojik, oftalmik, solunum, hematolojik ve

gastrointestinal hastalıklar, trişinoz, menenjit, tüberküloz, çeşitli enflamasyonlar ve daha birçok terapötik etki için kullanılır. Metilprednisolon başlıca CYP3A4 enzimi tarafından ilk geçiş eliminasyonuna uğratılır ve vücuttan da bu enzim ile metabolize edilerek atılır (Narang ve ark., 1983). Yapılan bir çalışmada (Varis ve ark., 2000); plasebo ile karşılaştırıldığında diltiazem'in metilprednisolon'un $EAA_{(0-\infty)}$ 'ını 2,6 kat, maksimum konsantrasyonunu (C_{max}) 1,6 kat artırmış ve yarılanma ömrünü ($t_{1/2}$) 1,9 kat uzatmıştır; ve yine aynı çalışmada 12-23 saatler arasındaki $EAA_{(12-23)}$ 'ının 28,2 kat arttığı görülmüştür. Burada ki mekanizma CYP3A4'ün diltiazem tarafından inhibisyonu sonucunda metilprednisolon'un ilk geçiş eliminasyonunun ve metabolizmasının azalmasıdır. Diltiazem ve metilprednisolon arasındaki bu etkileşme klinik açıdan önemlidir. Bu çalışmada hastalar yan etkiler yönünden izlenmemiştir (Varis ve ark., 2000). Ancak metilprednisolon'un ciddi yan etki potansiyeli ve hem diltiazem hem de metilprednisolonun tedavide uzun süre kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda diltiazem ile metilprednisolon arasındaki CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak oluşan etkileşme klinik açıdan önem kazanmaktadır. Diltiazem, özellikle uzun dönemlerde bir arada kullanımlarında metilprednisolonun toksik etkilerinin artmasına neden olabilir. Hastalar metilprednisolon ile birlikte diltiazem kullanımı konusunda özellikle de uzun dönemli bir kullanım söz konusu ise uyarılmalıdır. Metilprednisolonun dozu yakından takip edilmeli ve ayarlanmalıdır veya tedaviye birbiri ile etkileşmesi olmayan alternatif ilaçlarla devam edilmelidir.

3.5. Diltiazem İle Simvastatin Arasındaki Etkileşme

HMG KoA (hidroksimetilglutaril-koenzim A) redüktaz inhibitörleri (statinler) olarak adlandırılan ilaçlar kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı inhibe ederler ve kolesterol sentezini azaltıp kolesterol düşürücü olarak hiperkolesterolemide kullanılırlar. En çok rastlanan yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi etkilerdir sık görülmeyen ancak önemli olan yan etkileri karaciğer bozukluğu, iskelet kasındaki abnormaliteler, miyopati ve ağır kas hasarı ile kendini gösteren rabdomiyolizdir (Grundy, 1988; Tobert, 1988). Miyopati insidansı %0,1-0,2 iken rabdomiyoliz

oldukça nadir görülür (Tobert, 1988; Pedersen, 1996). Statinlerden lovastatin, simvastatin, serivastatin ve atorvastatin CYP3A4'ün substratıdır (Lennernas ve Fager, 1997; Lea ve McTavish, 1997; Boberg, 1997) ve bu enzim tarafından büyük oranda ilk-geçiş eliminasyonuna uğratılırlar (Mauro, 1993; Lennernas ve Fager, 1997; Lea ve McTavish, 1997) ve bu nedenle biyoyaralanımları %5-10 arasındadır (Muck ve ark., 1997).

Yapılan bir çalışmada diltiazem ve simvastatini birlikte alan hastalarda kolesterol düşürücü etkinin arttığı ve diltiazem alan hastaların almayanlarla karşılaştırıldığında simvastatin'e verilen kolesterol düşürücü cevabın belirgin bir şekilde yüksek olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Simvastatin'i 2 doz (10mg) kullanan ve diltiazem ile birlikte bir doz kullanan deneklerde kolesterol düşüşünün aynı düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Yeo ve Yeo, 2001). Buradaki mekanizma diltiazem'in simvastatin'in CYP3A4 tarafından yapılan metabolizmasını inhibe etmesi ve sonuçta simvastatinin vücuttaki düzeyinin artması ve böylece kolesterol düşürücü etkinin de artmasıdır. Başka bir çalışmada diltiazem, simvastatinin pik plasma konsantrasyonunu 3,6 kat ve simvastatinin metaboliti olan simvastatin asit konsantrasyonunu 3,7 kat ve simvastatin'in EAA'nı 5 kat artırmış ve eliminasyon yarı ömrünü ise 2,3 kat uzatmıştır (Mousa ve ark., 2000). Bunun yanında diğer bir çalışma göstermiştir ki diltiazem ve simvastatin birlikte kullanıldıklarında simvastatin'in plasma konsantrasyonu artmış ve bunun sonucunda da total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri azalmıştır (Watanabe ve ark., 2004). Üç yıldır simvastatin kullanan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada tedaviye diltiazem eklendiğinde hastalarda rabdomiyoliz ve hepatit olduğu gözlenmiştir. Bu diltiazemin simvastatin metabolizmasını etkileyerek rabdomiyoliz ve hepatit oluşturduğuna dair ilk rapordur (Kanathur ve ark., 2001).

Statinler ve kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve verapamil'in bir arada kullanılması sonucunda kas abnormalitelerine bağlı 41 tane advers olay rapor edilmiştir bu advers olaylarda 37 tanesi diltiazem ile geri kalanı verapamil ile ilgilidir (De Gier ve Huyts, 2002). Bunlardan diltiazem ile ilgili iki örnek olgu şöyledir. 63 yaşındaki erkek hasta kronik olarak günde 40 mg simvastatin kullanmaktadır ve

hastaya diltiazem başlanır. Diltiazem başlanınca potansiyel etkileşme düşünülerek simvastatin dozu 20 mg'a düşürülür. Yine de hastada miyalji gelişir ve simvastatin verilmekten vazgeçilir ve hastadaki miyalji ortadan kalkar. Diğer bir vakada şöyledir; 77 yaşında bayan bir hasta 4 ay kadar önce kolesterolü nedeniyle simvastatin kullanmaya başlar ve bundan bir ay sonra ise diltiazem kullanmaya başlar ve bununla birlikte hastada rabdomiyoliz gelişir (De Gier ve Huyts, 2002).

Diltiazem tarafından inhibe edilen CYP3A4'ün ilk geçiş etkisi aktivitesi nedeniyle statinlerin biyoyararlanımları artar ve yan etkilerin görülme olasılığı çoğalır. Statinlerin diltiazem gibi CYP3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte kullanılması ile kas sistemindeki bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır (Ahmad, 1993). Statinlerin diltiazem'le veya CYP3A4'ü inhibe eden başka ilaçlarla birlikte kullanılması gerekli ise CYP3A4 ile metabolize olmayan statinlerden fluvastatin (daha çok CYP 2C8/C9 ile metabolize olur) veya pravastatin (CYP ile metabolizması önemsizdir) (Kocarek ve Reddy, 1996; Desager ve Horsmans, 1996; Jacobsen ve ark., 1999) hiç olmazsa oral biyoyararlanımı diğerlerine göre yüksek olan (yaklaşık %60) serivastatin tercih edilmelidir (Muck ve ark., 1997). Fluvastatin CYP3A4 tarafından metabolize edilmediği için kalsiyum kanal blokerleri ve diltiazem ile önemli klinik etkileşim göstermesi olası değildir (Desager ve Horsmans, 1996).

3.6. Diltiazem İle Lovastatin Arasındaki Etkileşme

Başka bir çalışmada diltiazem ve lovastatin arasındaki etkileşme 10 sağlıklı denek üzerinde çalışılmış ve diltiazem'in lovastatin'in EAA'nı ortalama 4 kat artırdığı hatta bazı bireylerde bunun 10 kata kadar çıkabildiği tespit edilmiştir (Azie ve ark., 1998). Bu çalışmada hepatik CYP3A4 aktivitesi daha yüksek olan bireylerde etkileşmenin daha güçlü olarak ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Burada yine diltiazem tarafından lovastatin metabolizmasının inhibisyonu söz konusudur. Aynı çalışmada diltiazemin pravastatinin metabolizmasını etkilemediği gösterilmiştir (Azie ve ark., 1998). Çünkü pravastatinin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması önemsizdir (Azie ve ark., 1998). Yapılan başka bir çalışma da

lovastatin oral yoldan verilirken diltiazem intravenöz olarak verilmiştir ve diltiazem lovastatinin EAA'ında, maksimum konsantrasyonunda (C_{max}), yarılanma ömründe ($t_{1/2}$) ve pik konsantrasyon süresinde (t_{max}) önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgu diltiazemin lovastatinin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen ilk geçiş eliminasyonunu inhibe ettiğinin göstergesidir. Sistemik eliminasyonundaki inhibisyon önemli derecede değildir (Masica ve ark., 2000). Lovastatin ve diltiazem etkileşmesi nedeniyle rapor edilen bir vakada; 60 yaşındaki erkek bir hasta akut renal yetmezlik, hepatit ve rabdomiyoliz nedeniyle acil servise başvurmuştur. Yapılan testler sonucunda karaciğer enzimlerinin normalden 3 kat az olduğu tespit edilmiştir. Hastanın medikal hikayesi incelendiğinde lovastatin kullanırken 3 hafta önce diltiazem başlandığı ve tedavideki tek değişikliğin bu olduğu öğrenilmiştir (Lewin ve ark., 2002).

Diltiazem ve statinlerin etkileşmesi nedeniyle kronik birlikte kullanımın hastalarda yol açacağı sonuçlara dikkat edilmelidir. Diltiazemin statinlerin metabolizmasını inhibe ettiği bir gerçektir. Bu nedenle sıklıkla bir arada reçete edilen bu ilaçların bir arada kullanımında dikkatli olunmalıdır. Statinlerin eğer diltiazem ile bir arada kullanılacaksa dozu düşürülmeli ve hastalar yan etkiler yönünden yakından takip edilmelidir.

3.7. Diltiazem İle Sisaprid arasındaki Etkileşme

Sisaprid CYP3A4'ün substratıdır ve gastrointestinal motilite bozukluklarında yaygın olarak kullanılan antikolinergik bir ilaçtır. Gastroösefagial reflü bozukluğu nedeniyle sisaprid kullanan 45 yaşındaki bir bayan aynı zamanda hipertansiyon için diltiazem'i kullanınca senkop (bayılma, bilinç kaybı) geçirmiş ve yapılan incelemede QT-aralığının uzadığı tespit edilmiştir. Sonra sisaprid tedavisi kesildiğinde QT-aralığı normale dönmüş ve semptomlar tekrar etmemiştir. Burada ki mekanizma diltiazemin CYP3A4 tarafından yapılan sisaprid metabolizmasının inhibisyonu ile sisaprid seviyesinin artışı ve bunun sonucunda oluşan kardiyotoksik etki ve QT-aralığı uzamasına neden olmasıdır (Thomas ve ark., 1998). Ani kardiyak ölümler ve

senkopla birlikte gözlenen Uzun QT sendromu (UQTS) çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilen bir kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. UQTS ventriküler aritmiler için bir risk faktörüdür ve sonuçta yüksek ölüm oranına sahip “torsade de pointes (TdP)” tipi aritmiler oluşabilir. Günümüzde CYP3A4’ün inhibisyonu nedeniyle birçok ilacın bu ölümcül riske sahip olduğu bilinmektedir (Beyazıt ve ark., 2005). İlaça bağlı olarak FDA tarafından 1993 yılından 2000 yılına kadar 341 ventriküler aritmi vakası rapor edilmiş ve bunların 80 tanesi ölümlle sonuçlanmıştır (Michalets ve Williams, 2000).

3.8. Diltiazem İle Triazolam Arasındaki Etkileşme

Triazolam triazolobenzodiazepin türevi güçlü bir hipnotik ilaçtır ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Diltiazem ve triazolam arasındaki etkileşmeye yönelik yapılan bir çalışmada 7 sağlıklı erkek gönüllü kullanılmış ve 25 mg triazolam’ı takiben 3 gün 180 mg diltiazem verilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında diltiazem’in triazolam’ın EAA’ını 3 kat ve plazma pik konsantrasyonunu 2 kat artırdığı ve yarılanma süresini 2 kat uzattığı ve bunu sonucunda triazolam’ın sedatif etkilerinin şiddetlendiği, etki süresinin uzadığı deneklerde uyuşukluk halinin olduğu bildirilmiştir (Kosuge ve ark., 1997) ve bunun diltiazem’in triazolam’ın CYP3A4 tarafından katalizlenen ilk geçiş metabolizmasını inhibe etmesi ile olduğu bildirilmiştir. (Varhe ve ark, 1996; Kosuge ve ark., 1997). Diltiazem ve triazolam bir arada kullanılmamalı, kullanılacaksa doz ayarlanmalı ve hastalar takip edilmeli ve bu konuda uyarılmalıdır.

3.9. Diltiazem İle Midazolam Arasındaki Etkileşme

Midazolam benzodiazepin türevi bir ilaçtır ve genel anestezinin induksiyonunda kullanılır. Midazolam CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve kardiyak anestezide sıklıkla kullanılmaktadır. Diltiazem ve midazolam arasındaki etkileşme için 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar bypass ameliyatına alınmadan önce hastalara

diltiazem verilmiş ve daha sonra anestezi için midazolam ve alfentanil uygulanmıştır ve sonuçta diltiazem verilen grupta midazolamın EAA'nın %24 arttığı, midazolam yarı ömrünün %43 uzadığı tespit edilmiştir. Bunun sonucunda diltiazem alan ve sonra anestezi indüksiyonunda alfentanil ve midazolam alan hastalarda trakeal ekstübasyon (yani anestezinin etkisinden kurtulma) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2,5 saat gecikmeyle olmuştur (Ahonen ve ark., 1996). Buradaki mekanizma diltiazem'in midazolam'ın CYP3A4'e bağımlı metabolizmasını inhibe etmesidir. Böylece midazolamın metabolizması azalmış etkisi ve etki süresi uzamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda alfentanil'de kullanılmıştır ancak buna alfentanil ile diltiazem arasındaki etkileşimde değinilecektir.

3.10. Diltiazem İle Alfentanil Arasındaki Etkileşme

Alfentanil de bir anesteziiktir. Sıklıkla kardiyak anestezide kullanılır. Alfentanil CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Diltiazem ve alfentanil arasındaki etkileşme için 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar bypass ameliyatına alınmadan önce hastalara diltiazem verilmiş ve daha sonra anestezi için alfentanil uygulanmıştır ve sonuçta diltiazem verilen grupta alfentanilin EAA'nın %40 arttığı, alfentanil yarı ömrünün %50 uzadığı tespit edilmiştir. Bunun sonucunda diltiazem, midazolam ve alfentanil alan hastalarda trakeal ekstübasyon kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2,5 saat gecikmeyle olmuştur (Ahonen ve ark., 1996). Burada yine diltiazemin alfentanil'in CYP3A4'e bağımlı metabolizmasını inhibe etmesi sözkonusudur.

3.11. Diltiazem İle HIV Antiviralleri Arasındaki Etkileşme

İndinavir, ritonavir, diltiazem ve amlodipin arasındaki etkileşmeyi incelemek üzere yapılan bir araştırmada; HIV-seronegatif sağlıklı gönüllülere günde 120 mg diltiazem birinci ve yedinci günler arasında ve yirminci ve yirmialtıncı günler arasında

verilmiştir. Aynı zamanda bütün deneklere 100 mg ritonavir ve 800 mg indinavir her 12 saatte bir olmak üzere sekizinci ve yirmialtıncı günler arasında kullanılmıştır. İndinavir ve ritonavir diltiazemin EAA'ını %26,5 artırmıştır. Deneklerin %15'inde diltiazem'in EAA'ı 4 kat artmıştır. Diltiazem metabolitlerinden olan deasetildiltiazem'in EAA'ı %102,2 artmıştır ama de-metildiltiazemin EAA'ı %27,4 azalmıştır. İndinavir ve ritonavirin EAA'ı diltiazem'den etkilenmemiştir. Burada ki mekanizma diltiazem ve HIV-antiviralleri CYP3A4 enziminin substratıdır ve bu antiviraller aynı zamanda bu enzimin inhibitörüdür ve diltiazem'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması bu antiviraller tarafından inhibe edilmiştir ve bu nedenle diltiazem'in biyoyararlanımı artmıştır. Bu çalışmada kardiyovasküler yan etki görülmemiştir. Ancak bu proteaz inhibitörleri ile diltiazemin daha düşük dozlarda kullanılması gereklidir ve diltiazem dozu ayarlanmalıdır. Hastalar kardiyovasküler yan etkiler açısından yakından izlenmelidir (Glesby ve ark., 2005).

3.12. Diltiazem İle Buspiron Arasındaki Etkileşme

Buspiron CYP3A4 tarafından metabolize edilen anksiyolitik bir ilaçtır. Uzun süren orta ve ağır dereceli anksiyetenin tedavisinde kullanılır. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirliliktir. Günde 20-30 mg dozda kullanılır. Etkisi 1-3 hafta arasında başlar (Kayaalp, 2005). Buspiron metabolizmasının CYP3A4 inhibitörlerinden etkilendiği bilinmektedir. Dokuz sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada deneklere 10 mg buspiron günde tek doz olarak verilmiş ve bununla birlikte 60 mg diltiazem günde tek doz olarak verilmiştir. Sonuçta diltiazem'in buspironun EAA'ını 5,3 kat ve maksimum konsantrasyonunu 4 kat artırdığı bulunmuştur (Lamberg ve ark., 1998). Buspiron advers etkiler açısından mutlaka izlenmeli ve gerekliyse dozu mutlaka azaltılmalıdır.

3.13. Diltiazem İle Siklosporin Arasındaki Etkileşme

Siklosporin organ transplantasyonu yapılmış hastalarda kullanılan kalsinürin inhibitörü önemli ve etkinliği en yüksek olan immunsupresif ilaçtır. Otoimmün basamakları önleyerek immunsupresyonu sağlar. Önemli yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler nefrotoksisite, nörotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite ve hipertansiyondur. En sık görülen ciddi yan etkisi böbrek bozukluğudur. Siklosporin karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Yan etkileri çok fazla olduğu için doz ayarlamasında çok önemlidir dozun etki oluşturabilecek en az dozda kullanılması gereklidir. Özellikle kardiyak transplant hastalarında siklosporin ve kalsiyum kanal blokerleri bir arada kullanılır. Yapılan çalışmalarda diltiazemin siklosporinin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar göstermiştir ki siklosporin ile diltiazem kullanımında hastalarda %15 ile %48 oranında doz azaltımı gerekmektedir. Doz azaltılması yapılmadığı takdirde siklosporin nefrotoksisitesi oluşabilmektedir (Bleck ve ark., 1996; Christians ve ark., 1996; Ozener ve ark., 1995; Asberg ve ark.1999; Sharma ve ark., 1996; Smith ve ark. 1994; Rosenthal ve Ezra, 1995; Iqbal ve ark., 1995; Shennib ve Auger, 1994; Pochet ve Pirson, 1986).

3.14. Diltiazem İle Kinidin Arasındaki Etkileşme

Kinidin antiaritmik olarak kullanılan bir ilaçtır ve CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Kinidin yan etkileri açısından önemli bir ilaçtır ve yaklaşık olarak hastaların %30'unda bu yan etkilerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Yan etkileri bulantı, kusma, diyare, karın krampıdır. Yüksek dozlarda alındığında çinkonizme neden olabilir. Taşikardi ve emboliye neden olabilir. QT aralığını uzatarak, ventrikül taşikardi ve fibrilasyona neden olabilir (Kayaalp, 2005). Oniki sağlıklı erkek denek üzerinde yapılan bir çalışmada deneklere 2 gün önceden günde iki kere diltiazem 90 mg verilmiş ve iki gün sonra buna günde iki kere kinidin 100 mg eklenmiştir. Sonuçta diltiazem'in kinidin'in EAA'nını yaklaşık % 50 artırdığı, eliminasyon yarı ömrünü yaklaşık olarak % 35 uzattığı ve oral klerensini %33 azalttığı ancak

maksimum konsantrasyonunu etkilemediği rapor edilmiştir. Diltiazem metabolizmasında kinidin ile kullanımından kaynaklanan bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada deneklerde PR ve QT aralığındaki uzamanın arttığı gözlemlenmiştir (Laganiere ve ark., 1996). Buradaki mekanizma diltiazem tarafından kinidin'in CYP3A4 bağımlı metabolizmasının inhibe edilmesidir. Eğer hastalar kinidin ve diltiazemi bir arada kullanacaksa kinidin dozu yakından izlenmeli, hastaların QT aralığındaki uzama takip edilmelidir. QT aralığındaki uzamanın "torsades de pointes" adı verilen tehlikeli ventriküler taşikardi yapma özelliğinde olduğu unutulmamalıdır.

3.15. Diltiazem İle Takrolimus Arasındaki Etkileşme

Takrolimus siklosporin gibi bir kalsinörin inhibitörü bir immünsupresandır. Takrolimus barsaklarda bulunan P-gp ve CYP3A4'ün substratıdır ve diltiazem CYP3A4 ve P-gp'yi inhibe eder. Takrolimus ile diltiazem arasındaki etkileşme nedeniyle rapor edilen bir vakada; 68 yaşındaki erkek hasataya 4 ay önce hepatit C ve siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Hastaya günde 8 mg takrolimus başlanmış ve bu dozda takrolimusun kan konsantrasyonu 12,9 ng/mL'de sabitlenmiştir. Artrial fibrilasyon nedeniyle hastaya diltiazem sürekli infüzyon bir gün için başlanmış takibinde ise günde 3 kere 30 mg diltiazem tablet verilmiştir. 3 gün sonra hastada deliryum, konfüzyon, ajitasyon gibi etkiler ortaya çıkmıştır. Ve hastanın kan takrolimus konsantrasyonunun 55 ng/mL olduğu ölçülmüştür. Diltiazem ve takrolimus kesilmiştir. Kesilme sonucunda takip eden üç gün içinde takrolimus konsantrasyonu 6,7 ng/mL'ye düşmüştür ve mental bozukluklar ortadan kalkmıştır. Bundan sonra oral takrolimus 3 mg olarak başlanmış ve doz dört gün içinde 5 mg'a çıkarılmıştır ve böylece takrolimus konsantrasyonu 9-10 ng/mL'ye çıkmış ve eski düzeylerine ulaşmıştır (Hebert ve Lam, 1999). Bu vakada diltiazemin takrolimus metabolizmasını önemli derecede inhibe ettiği ve konsantrasyonunu toksik seviyelere ulaştırdığı görülmektedir. Bu iki ilaç bir arada kullanılmamalı veya takrolimus düzeyi ve yan etkiler çok yakından izlenmelidir.

3.16. Diltiazem İle Karbamazepin Arasındaki Etkileşme

Karbamazepin antiepileptik bir ilaçtır ve epileptik ve manikdepresif hasatalarda öncelikle olmak üzere trigeminal vevralji gibi nörolojik ağrı durumlarında da kullanılmaktadır. CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir. Yapılan çalışmalarda diltiazem ile karbamazepinin birlikte kullanımı sonucunda karbamazepin'in plazma düzeylerinin %40-72 oranında arttığı tespit edilmiştir (Brodie ve MacPhee, 1986, Eimer ve Carter, 1987). Bir vakada diltiazem ile karbamazepin'in birlikte kullanılması ile karbamazepin nörotoksitenin arttığı rapor edilmiştir. Hasta önceleri stabil karbamazepin serum düzeyine sahipken sonra atrial fibrilasyon tedavisi için diltiazem almaya başlamıştır. 3 gün sonra hasta nörolojik semptomlarla hastaneye başvurmuştur. Hasatada karbamazepinin eliminasyonunun azaldığı ve bunun sonucunda bu etkilerin olduğu ortaya çıkmıştır. Karbamazepin dozu %62 azaltıldığında bu nörolojik yan etkiler ortadan kalkmıştır (Eimer ve Carter, 1987). Bu konudaki başka bir vakada epilepsi için karbamazepin kullanan başka bir hastada diltiazem kullanılması ile yine tehlikeli nörolojik toksik etkilerin ortaya çıktığı ve diltiazemin kesilmesi ile karbamazepin serum konsantrasyonunun ve etkilerin azaldığı rapor edilmiştir . Yine 43 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kalsiyum kanal blokerleri ve antikonvülzanlardan karbamazepin ve fenitoin arasındaki etkileşmenin frekansı ölçülmüş ve bu 43 hastadan 10 tanesinde karbamazepin ve 3 tanesinde fenitoin ve kalsiyum kanal blokeri kullanımına bağlı toksik etkiler rapor edilmiştir. Ve kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve verapamil'in bu etkileri ortaya çıkardığı ancak nifedipinin bu etkileri oluşturmadığı görülmüştür (Bahls ve ark., 1991). Buradaki mekanizma diltiazem tarafından karbamazepinin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasının inhibe edilmesidir (Bahls ve ark., 1991; Eimer ve Carter, 1987).

3.17. Felodipin ile Greyfurt Suyu Arasındaki Etkileşme

Etanol ve felodipin'in etkileşmesini incelemek üzere yapılan bir klinik çalışmada etanolün tadını maskeleyen için greyfurt suyu kullanan bir grup Kanadalı

araştırmacı 1989 yılında tesadüfen greyfurt suyu ve felodipin arasındaki etkileşmeyi keşfettiler (Bailey ve ark., 1989 ve 1991). Bu keşif greyfurt suyu-ilaç etkileşmeleri hakkındaki ilk rapordur. Bu keşif ile greyfurt suyu-ilaç etkileşmeleri yoğun bir şekilde araştırılmaya başlandı ve bir çok ilaç ile greyfurt suyunun önemli ilaç etkileşmelerine neden olduğu ortaya çıkarıldı. Çalışmalar günümüzde hala devam etmektedir. Felodipin ve bir bardak greyfurt suyunun birlikte alınmasından sonra felodipinin plazma konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı ve bunun sonucunda felodipin toksisitesinin yani hipotansif etkilerin arttığı ortaya çıkarılmıştır (Bailey ve ark., 1991). Yapılan bu çalışmada 6 hipertansif hastaya 250 mL greyfurt suyu ile birlikte felodipin verilmiştir. Sonuçta felodipin'in su ile alınması ile karşılaştırıldığında greyfurt suyunun felodipin'in EAA'ını 3 kat artırdığı ortaya çıkarılmıştır. Greyfurt suyunun felodipin'in pik plazma konsantrasyonunu (C_{max}) da artırdığı ancak eliminasyon yarı ömrünü ($t_{1/2}$) değiştirmedeği tespit edilmiştir. Felodipinin primer metaboliti olan dehidrofelodipinin EAA'ı greyfurt suyu ile artmıştır. Felodipin gastro-intestinal sistemden genellikle tamamen absorbe olur (Edgar ve ark., 1985). Buna rağmen presistemik eliminasyonuna bağlı olarak biyoyaralanımı %15-20'dir. Presistemik eliminasyon ince bağırsakta bulunan CYP3A4 tarafından gerçekleştirilir. Felodipin'in dehidrofelodipin'e ve dehidrofelodipin'inde ikincil metabolitlere metabolizması CYP3A4 tarafından katalize edilir. Bu metabolizma ince bağırsakta enterositler ve karaciğerdeki hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Bailey ve ark. (1991) bulduğu bu bulgular greyfurt suyunun felodipin ve dehidrofelodipin metabolizmasını inhibe ettiğini göstermektedir. Felodipinin plazma konsantrasyonunun artmasıyla kan basıncının düşmesi, kalp hızının artması, baş ağrısı, flushing gibi vasodilatasyona bağlı yan etkiler oluşmaktadır (Bailey ve ark., 1991; McNeece, 2002). Greyfurt suyu intravenöz olarak alınan felodipin'in farmakokinetiğini değiştirmedeği için etkileşmenin presistemik ilaç metabolizmasının inhibisyonu sonucunda gerçekleştiği öne sürülmüştür. Böylece greyfurt suyunun CYP3A4'e bağımlı ilk geçiş metabolizmasını inhibe ettiği bulunmuştur (Lundahl ve ark., 1997). Sonra yapılmış bir çalışma da bu bulguyu güçlendirmektedir. Bu in vivo çalışmada günde 3 kere 5 gün boyunca greyfurt suyu tüketimi ile ince barsak enterositlerindeki CYP3A4 protein içeriği ortalama %62, felodipinin EAA ve C_{max} değeri de sırası ile 3 ve 5 kat

azalmıştır (Lown ve ark., 1997). Ancak buna karşın ince barsak CYP3A4 mRNA düzeyi, karaciğerdeki CYP3A4 aktivitesi, ince barsak P-gp düzeyi ve kolondaki CYP3A5 düzeyinde değişim olmamıştır. Bundan başka barsak CYP2D6 ve CYP1A1'in protein içeriğinde de değişme olmamıştır. Bu sonuçlar greyfurt suyunun barsaklardaki bu inhibisyon etkisinin sadece kompetitif inhibisyon mekanizması ile olmadığı ile temellendirilebilir. Çünkü ince barsak CYP3A4 mRNA düzeyi değişmediğinden, greyfurt suyu bu etkisini transkripsiyon sonrası mekanizmalarla oluşturmaktadır, belki de bu etki mekanizma temelli (suicide) enzim inhibisyonu ile CYP3A4'ün parçalanmasının hızlanması sonucunda oluşmaktadır. CYP3A4 aktivitesinin yeniden oluşabilmesi için yeni enzim sentezi gerekmektedir (Lown ve ark., 1997). Bu bulgular, Lundahl et al. (1995) tarafından yapılan, tek bir doz greyfurt suyunun ilacın alınmasından 24 saat önce alındığında bile felodipin farmakokinetiği üzerinde hala etkili olduğunu ortaya koyan araştırma ile uyumludur.

Greyfurt suyu (Citrus paradisi) falvonoidler ve furanokumarinlerin monomer ve dimerlerini taşımaktadır ve bu inhibisyon etkisinin bu bileşiklerden kaynaklandığı yapılan son çalışmalarda kesinleşmiştir. Özellikle flavonoidlerden naringin ve furanokumarinlerden bergamottin bu inhibisyon ile ilişkilendirilmektedir. Naringin ve onun aglikon kısmı olan naringenin'in insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP3A4 bağımlı ilaç metabolizması kompetitif olarak inhibe ettiği bilinmektedir. İn vitro olarak naringenin'in naringin'den daha güçlü bir inhibitör olduğunu gösterilmiştir (Guengerich ve ark., 1990; Miniscalco ve ark., 1992). He ve ark.(1998) greyfurt suyundaki majör furanokumarin olan bergamottin'in CYP3A4'ün mekanizma temelli (suicide) inhibitörü olduğunu göstermiştir. Son çalışmalar greyfurt suyundaki furanokumarinlerden dihidrobergamottinin greyfurt suyundaki miktarı flavonoidlerden çok daha az olmasına rağmen CYP3A4'ü flavonoidlere oranla 100 kat daha güçlü olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Fukuda ve ark., 1997; Guo ve ark., 2000).

Bunun üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda felodipin ile birlikte tek bir doz greyfurt suyu alınması ile felodipin'in EAA %43-234 oranında, felodipinin C_{max} 'ını ise %70-225 oranında artmıştır (Bailey ve ark., 1991;

Fuhr ve ark., 1998; Edgar ve ark., 1992; Lundahl ve ark., 1995). Tüm bu çalışmalarda greyfurt suyu felodipinin t_{max} 'ını etkilememiştir ve eliminasyon $t_{1/2}$ 'si genellikle değişmemiştir. Yine başka bir çalışmada greyfurt suyunun felodipinin EAA ve C_{max} 'ını sırasıyla %211 ve % 335 arttırmıştır. Greyfurt suyu felodipinin presistemik eliminasyon metabolizmasını barsak duvarında bulunan CYP3A4'ü seçici olarak post-translasyonel aşamada inhibe ederek etkiler. Greyfurtun bu etkileri alındıktan 24 saat sonra bile devam etmektedir. Greyfurt suyunun tekrarlayan dozlarda alımı felodipinin EAA ve C_{max} 'ının kümülatif olarak artmasına neden olmaktadır. Hatta bazı çalışmalar eğer felodipin kullanılmaya başlanacaksa greyfurt suyunun 2-3 gün önceden kesilmesi gerektiğini, inhibisyon etkisinin bu kadar uzun süre devam ettiğini göstermiştir (McNeece, 2002). Felodipin ile olan etkileşmenin keşfinden sonra diğer kalsiyum kanal blokerleri ve greyfurt suyu arasındaki etkileşimler yoğun olarak çalışmalara konu olmuştur.

3.18. Felodipin ile Eritromisin Arasındaki Etkileşme

Eritromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. CYP3A4 enziminin substratı ve inhibitörüdür. Felodipin eritromisin ile birlikte kullanıldığında, su ile alımıyla karşılaştırıldığında felodipin EAA'ı ve plazma pik konsantrasyonu ve eliminasyon yarı ömrü birkaç kat artmıştır. Bu artış bireyler arasında farklılık göstermektedir. Eritromisin dehidrofelodipin'in de EAA'nını plazma pik konsantrasyonunu ve eliminasyon yarı ömrünü artırmıştır fakat dehidrofelodipin/ felodipin oranını azaltmıştır. Felodipin'in M3 metabolitinin EAA'ı ve M3 metaboliti/felodipin oranı artmıştır. Bu bulgular eritromisinin CYP3A4 metabolizmasını iki metabolik yollada inhibe edildiğini desteklemektedir. Eritromisin felodipin etkileşmesi greyfurt suyu felodipin etkileşmesi ile karşılaştırıldığında eritromisin felodipin'in EAA'ı greyfurt suyuna göre daha fazla artırmıştır. Buda eritromisin'in greyfurt suyuna göre daha güçlü inhibisyona neden olduğunun göstergesidir. Felodipin'in EAA'nındaki bu farklılık presistemik ilaç eliminasyonunun etkilendiğini gösterir. Eritromisin felodipin'in metabolizmasını inhibe ederek önemli bir farmakokinetik ilaç etkileşmesine neden olmaktadır. Eritromisin ve greyfurt suyu benzer mekanizmalarla

inhibisyona neden olmaktadır. Eritromisin felodipinin metabolizmasını barsak ve karaciğer de inhibe etmesi olasıdır. Ancak yalnızca tek sefer alınan greyfurt suyu ile olan etkileşim barsak duvarında eritromisine oranla daha etkilidir (Bailey ve ark., 1996). Eritromisin ve felodipin arasındaki etkileşme nedeniyle rapor edilen bir vakada hasta günde 10 mg felodipin ve 250 mg eritromisini birlikte kullanmaktadır. Hastada flushing, ayak ve ayak bileği ödemi, hipotansiyon ve taşikardi oluşur. Hastaya verilen eritromisin kesilince felodipin düzeyi 6 nmol/L'den 2 nmol/l'ye düşmüştür ve hastada ortaya çıkan yan etkiler ortadan kalkmıştır (Leidhome ve Nordine, 1991). Bailey ve ark., (1996) yaptığı çalışmada eritromisinin felodipin konsantrasyonunu yaklaşık 3 kat artırdığı rapor edilmiştir. Yine yapılan başka çalışmada eritromisin'in felodipin'in EAA'ını ve Cmax'ını yaklaşık 2,5 kat artırdığı ve eliminasyon yarı ömrünü 2 kat uzattığı rapor edilmiştir bu artışı desteklemektedir (Abramowicz , 1995).

3.19. Felodipin İle İtrakonazol Arasındaki Etkileşme

İtrakonazol azol türevi bir antifungal ajandır ve CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkisi mevcuttur. Bu nedenle felodipin ve itrakonazol arasında da etkileşme mevcuttur. İtrakonazol felodipin'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını inhibe eder. Yapılan çalışma da itrakonazol'ün felodipin'in EAA'ını 8 kat, maksimum konsantrasyonunu (C_{max}) 6 kat artırdığı ve eliminasyon yarı ömrünü 2 kat uzattığı ve bunun sonucunda da felodipin toksisitesine bağlı olarak sistolik ve diastolik kan basıncının düştüğü ve kalp hızının arttığı rapor edilmiştir (Jalava ve ark., 1997).

3.20. Felodipin ile Karbamazepin Arasındaki Etkileşme

Karbamazepin oral olarak kullanılan bir antikonvülzandır ve CYP3A4'ün indükleyicisidir. Felodipin'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını indükleyerek felodipin'in daha hızlı metabolize edilmesine neden olmaktadır. Epileptik hastalarda felodipin ve karbamazepin etkileşmesi üzerinde çalışılmış 22

deneğe 4 gün süre ile günde iki kez felodipin verilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında epileptik hastalarda felodipin seviyesinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir. İki hastanın plazmasında felodipin ölçülemediği görülmüştür. Felodipinin EAA'ı epileptik hastalarda 2 nmol/L iken kontrol grubunda ise 30 nmol/L olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda felodipin'in yarı ömrü 2,6 saat iken epileptik grupta felodipin yarı ömrü ölçülemediği görülmüştür (Capewell ve ark., 1998). Burada CYP3A4'ün ilaç metabolizmasındaki rolünün ne kadar karışık olduğunun bir kanıtı daha ortaya çıkmıştır. Karbamazepin aslında CYP3A4'ün genellikle indüklenmesine neden olur ancak diltiazem ve karbamazepin arasındaki etkileşme de karbamazepin metabolizması diltiazem tarafından inhibe edilmektedir. Buda CYP3A4 enzimine bağlı etkileşmelerin substrat ve indüktör yada inhibitöre göre farklılık gösterdiğini kanıtlamaktadır.

3.21. Nifedipin İle Diltiazem Arasındaki Etkileşme

Diltiazem ile nifedipin arasındaki etkileşmeyi incelemek üzere yapılan bir çalışmada 18 sağlıklı erkek gönüllü kullanılmış ve gönüllülere günde 60 ve 180 mg diltiazem ve 20 mg nifedipin verilmiştir. Diltiazem ile birlikte alınmadığında yani nifedipin tek kullanıldığında nifedipin'in farmakokinetik parametrelerinde farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında günde 60 mg tek doz diltiazem'in nifedipin'in EAA'nı %35,1 artırdığı ve total vücut klerensini %24 azalttığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada günde üç kez 60 mg diltiazem alan deneklerdeki nifedipin'in EAA'nı %151,1-188,0 oranında artırdığı ve total vücut klerensini %58,2-63,9 oranında azalttığı eliminasyon yarı ömrünün uzadığı rapor edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada nifedipin 20 mg alınırken sağlıklı deneklerin bir kısmına 30 mg bir kısmına 90 mg diltiazem verilmiştir. 30 mg ve 90 mg diltiazem alan gruplarda nifedipin'in EAA'ı sırasıyla 2,2 kat ve 3,1 kat ve Cmax'ı sırasıyla 2,0 ve 1,7 kat artmıştır. Nifedipin diltiazem ile kombine kullanılacaksa nifedipin dozu azaltılmalıdır. Çalışmada deneklerdeki yan etkiler incelenmemiştir. Diltiazem nifedipin'in CYP3A4 tarafından yapılan metabolizmasını inhibe eder. Bu

iki ilaç birlikte kullanılacaksa bu etkileşme mutlaka göz önünde bulundurularak hastalar yakından izlenmelidir (Ohashi ve ark., 1993).

3.22. Nifedipin İle Klaritromisin Arasındaki Etkileşme

Klaritromisin antimikrobik etkili bir ilaçtır ve CYP3A4'ün substratı ve inhibitörüdür. Hipertansiyonu için nifedipin, kaptopril ve doksazosin kullanan 77 yaşındaki erkek hastanın tedavisine klaritromisin eklenmesinden 2 gün sonra hastada hipotansiyon, vazodilatör şok, kalp bloğu ve birçok organda yetmezlik olduğu rapor edilmiştir. Bu etkilerin nifedipin'in artmış etkilerine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Klaritromisinin CYP3A4'ü inhibe etmesi sonucunda nifedipin plazma düzeylerinin arttığı ve bu nedenle bu advers etkilerin ortaya çıkmış olabileceği vurgulanmıştır (Gerónimo-Pardo ve ark., 2005). Burada bundan başka nifedipin ve doksazosin arasında CYP3A4'e bağlı bir etkileşme mevcuttur. Doksazosin de CYP3A4 tarafından metabolize edilen bir ilaçtır ve antihipertansif olarak kullanılır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar 2 mg doksazosin ve 20 mg nifedipin alan deneklerde doksazosin'in EAA ve C_{max} 'ının sırasıyla %83 ve %86 azaldığı gösterilmiştir (Adalat; 2005). Ancak bu durumun etkileşmedeki rolü tespit edilememiştir. Buradaki etkileşme mekanizması tam olarak açık olmamakla birlikte böyle birden çok etkileşmenin ortaya çıkabildiği çoklu ilaç terapilerinden kaçınmak gerekmektedir. İki bir arada iken etkileşme klinik açıdan önemli olmasa da tedaviye başka bir ilacın dahil edilmesi etkileşimin niteliğini ve niceliğini değiştirebilir ve bunun sonucunda istenmeyen önemli advers olaylar ortaya çıkabilir.

3.23. Nifedipin İle Hiv Antiviralleri Arasındaki Etkileşme

HIV virüsüne karşı kullanılan proteaz inhibitörleri CYP3A4 enzimini inhibe etmektedir. Nifedipin ve proteaz inhibitörleri ile ilgili bir olguda, 51 yaşındaki HIV ile infekte hasta nelfinavir kullanmaktadır hastaya hipertansiyonu içinde uzatılmış salımlı nifedipin başlanır. Bu tedavi başlangıcının hemen ardından hastada

semptomatik orthostasis ve kalp bloğu gelişir. Hastadaki diğer toksik bulgular baş dönmesi, yorgunluk, hipotansiyon ve ritm bozukluğudur. Hastanın elektrokardiyogramındaki bozukluklar nelfinavir'in kesilmesinden 24 saat sonra düzelir ve toksik etkiler ortadan kalkar. Sonra hastaya tekrar nelfinavir başlanır ve yan etkiler tekrar gelişir. Sonra hastaya ritonavir ve indinavir başlanır ancak toksik etkiler devam eder. Hastaya bu ilaçlar kesilip efavirenz vermeye başlanır ve bu yan etkiler ortaya bir daha ortaya çıkmaz (Rossi ve ark., 2002). Bu toksik etkiler nifedipin'in plazma seviyesinin artmasından kaynaklanan etkilerdir. HIV antiviralleri nifedipin'in CYP3A4 tarafından yapılan metabolizmasını inhibe ettiği için nifedipin plazma seviyesi artmış ve hastada toksik etkiler oluşmuştur.

3.24. Nifedipin İle St. John's Wort Arasındaki Etkileşme

Antidepresan olarak yaygın bir şekilde kullanılan bitkisel kaynaklı St.John's Wort (*Hypericum perforatum* ekstresi) ile nifedipin arasında önemli bir etkileşme mevcuttur. Yapılan bir çalışmada St.John's Wort'un nifedipin'in ortalama plazma konsantrasyonunu düşürdüğü belirlenmiştir. Bu çalışmada 22 sağlıklı deneğe 18 gün boyunca günlük 900 mg St.John's Wort (*Hypericum perforatum*) verildikten sonra 10 mg oral tek doz nifedipin verilmiştir ve 30 dakika içinde nifedipin'in yalnız başına kullanıldığındaki plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında %53 oranında azalma görülmüştür (Simith ve ark., 2001). Buradaki mekanizma nifedipin ve diğer kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 ve P-gp'nin substratıdır ve bunlar tarafından metabolize edilir (Yu, 1999). St.John's Wort'un insanlarda CYP3A4'ü (Gurley ve ark., 2002; Roby ve ark., 2000) ve P-gp'yi (Durr ve ark., 2000; Hennesy ve ark., 2002) indüklediği bilinmektedir. Bu nedenle nifedipin'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması hızlanmış P-gp aktivitesinin de artmasıyla nifedipinin ilk geçiş eliminasyonu artmış ve plazma konsantrasyonu azalmıştır. Plazma konsantrasyonu azaldığından ilaç etkiside azalmıştır. Hastalar St.John's Wort ve kalsiyum kanal blokerlerini birlikte almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

3.25. Nifedipin İle Vinkristin Arasındaki Etkileşme

Vinkristin kanserde kullanılan kullanılan bir vinka alkaloididir. Kanserde kullanılan bu ilaçların oldukça önemli toksik etkileri vardır. Bu nedenle bu ilaçların dozlarındaki küçük artışlar bile çok önemli sonuçlara ve toksisiteye yol açabilir. Vinkristin CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve metabolizması CYP3A4 inhibitörleri tarafından etkilenebilir. Nifedipin ve vinkristin arasında CYP3A4'ün inhibisyonu nedeniyle bir etkileşme mevcuttur. Yapılan bir çalışmada nifedipin'in vinkristin'in yarılanma ömrünü 4 kat artırdığı tespit edilmiştir (Fedeli ve ark., 1989).

3.26. Nifedipin İle Rifampin Arasındaki Etkileşme

Rifampin'in CYP3A4 enzimini indüklediği bilinmektedir. Nifedipin ile rifampin arasındaki etkileşme için 6 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmada bir gruba 20 mcg/kg dozunda nifedipin İV olarak verilmiş diğer gruba ise 20 mg/gün oral nifedipin verilmiştir. Her iki gruba da nifedipin verilmeden önce 7 gün boyunca 600 mg/gün rifampin verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oral yoldan nifedipin alan grupta nifedipin'in oral klerensi artmıştır. Kontrol grubunda klerens 1,5 L/dk iken rifampin alan grupta 20,9 L/dk olarak ölçülmüştür. Nifedipin biyoyararlanımı kontrol grubunda %41,2 iken rifampin alan grupta %5,3 olarak ölçülmüştür. İV olarak nifedipin alan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nifedipin metabolizmasında önemli bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgu CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen nifedipin metabolizmasının presistemik eliminasyon düzeyinde rifampin tarafından indüklenmesinin biyoyararlanımı düşürmesi açısından daha önemli olduğunu kanıtlamaktadır (Holtbecker ve ark., 1996). Rifampin CYP3A4'ü indükleyerek nifedipin'in biyoyararlanımını ve vücuttaki düzeylerini düşürür.

3.27. Nisoldipin ile Fenitoin Arasındaki Etkileşme

Fenitoin epilepside kullanılan bir ilaçtır ve CYP3A4'ün indükleyicisidir. Yapılan bir çalışmada 12 epilepsi hastasına ve 12 sağlıklı kontrol grubuna 40 ve 20 mg nisoldipin verilmiştir. Nisoldipin kullanan epilepsi hastalarında maksimum konsantrasyon (C_{max}) 0,19 μ g/L olarak bulunurken kontrol grubunda 1,06 μ g/L olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nisoldipin'in EAA'ı epilepsi hastası olan grupta 10 kat daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda EAA 15,2 μ g/L/h iken epilepsi hastalarında 1,6 μ g/L/h olarak tespit edilmiştir. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) kontrol grubunda 4,5 saat iken epileptik grupta 10 saat olarak ölçülmüştür. Buradaki mekanizma fenitoin tarafından CYP3A4'ün indüklenmesi ve nisoldipin'in ilk geçiş metabolizmasının artmasıdır (Michelucci ve ark., 1996). Nisoldipin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve bu nedenle oral biyoyararlanımı %3,7-8,4 arasındadır (Friedel ve Sorkin, 1988). Zaten fazla olan bu ilk geçiş etkisi fenitoin tarafından indüklenmiş ve biyoyararlanım iyice azalmıştır. Bu nedenle nisoldipin'in hipotansif etkisi ortadan kalkmış ve ilaç etkisizleşmiştir (Michelucci ve ark., 1996).

3.28. Nisoldipin ile Greyfurt Suyu Arasındaki Etkileşme

Nisoldipin ve greyfurt suyunda önemli bir etkileşme gösterdiği bulunmuştur. Nisoldipin ve 250mL greyfurt suyu kullanılmasıyla nisoldipin'in EAA'ı ve C_{max} 'ı sırasıyla %98 ve % 306 arttırmıştır (Bailey ve ark., 1993). Ancak nisoldipin'in bu yüksek konsantrasyonunun kan basıncında klinik açıdan önemli bir değişiklik yapmadığı sadece az bir derecede kalp hızında artmaya neden olduğu saptanmıştır. Nisoldipin ve greyfurt suyu arasındaki etkileşmeyi anlamak için bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada nisoldipin yalnız su ile, greyfurt suyu ile, kapsül haline getirilmiş naringin ile birlikte alınmıştır. Nisoldipinin yalnız su ile alınması ile karşılaştırıldığında greyfurt suyu nisoldipin'in maksimum konsantrasyonunu %406, EAA'nını ise %198 arttırmıştır. Nisoldipinin maksimum konsantrasyona ulaşma zamanını ise %58 azaltmıştır. Bu farmakokinetik etkiler presistemik

metabolizmadaki inhibisyondan kaynaklanmaktadır. Araştırmada nisoldipin ile birlikte naringin kapsül alımında nisoldipin'in farmakokinetiği değişmemiştir. Buda naringinin greyfurt suyundaki etkili madde olmadığını yada tek başına etkili olmadığını göstermektedir. Çalışmada nisoldipin konsantrasyonundaki artış nedeniyle minör toksik yan etkiler oluşmuştur (Bailey ve ark., 1993). Başka bir çalışmada greyfurt suyunun nisoldipin plazma seviyesini artırması ile sistolik ve diastolik kan basıncının normale göre daha fazla düştüğü rapor edilmiştir (Takanaga ve ark., 2000). Hastalar nisoldipin kullanmaya başlamadan 3 gün önce greyfurt suyu içmeyi bırakmalıdır (Takanaga ve ark., 2000). Bu yan etkiler çalışmada kullanılan deneklerin sağlıklı bireylerden oluşması nedeniyle minör miktarda ortaya çıkmış olabilir. Bu çalışma sonucunda ve güncel bilgiler ışığında hastalar nisoldipin ve greyfurt suyunun bir arada kullanılmaları konusunda uyarılmalıdır.

3.29. Verapamil İle Greyfurt Suyu Arasındaki Etkileşme

Her iki cinsten 24 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada gönüllülere 7 gün boyunca 120 mg verapamil verilmiş ve 5-7 günler arasında da greyfurt suyu veya su verilmiştir. Sonuç olarak greyfurt suyu R ve S verapamilin EAA'sını 1,45 kat ve maksimum plazma konsantrasyonunu 1,63 kat artırmıştır. Greyfurt suyu ile birlikte verapamil alan iki bireyde PR intervalinin normale göre 350 ms daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu uzamanın tehlikeli aritmilere neden olabileceği unutulmamalıdır. Buradaki mekanizma verapamil'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasının greyfurt suyu tarafından inhibe edilmesidir. Deneklerin sağlıklı olduğu ve kronik kullanım düşünüldüğünde hastalar greyfurt suyu ile birlikte verapamil almamaları konusunda uyarılmalıdır (Fuhr ve ark., 2002). Daha önce greyfurt suyunun verapamil'in metabolizmasını önemli oranda etkilemediği ile ilgili raporlar mevcuttur (Zaidenstein ve ark., 1998; Ho ve ark., 2000). Ancak yine de verapamil ile greyfurt suyu bir arada kullanılmamalıdır.

3.30. Verapamil İle Telitromisin Arasındaki Etkileşme

Telitromisin antibakteriyel etkili makrolid grubu bir antibiyotiktir. Verapamil ve telitromisin arasındaki ilaç etkileşmesi ile ilgili bir olgu rapor edilmiştir. Bu olguda 76 yaşındaki, beyaz, bayan, hipertansiyon hastası olduğu için günde 180 mg verapamil kullanmaktadır. Hastada kısa ve zayıf nefes alıp verme, tansiyon düşüklüğü ve bradikardi oluşmuş ve hasta acile başvurmıştır. Kan basıncının 50-60 mmHg ve kalp hızının 30/dak. olduğu tespit edilmiştir. Hastanın hikayesi incelendiğinde 2 gün önce akut sinüzit nedeniyle telitromisin 800mg/gün kullanmaya başladığı öğrenilmiştir. Hastada ortaya çıkan tabloya bakıldığında verapamil toksisitesi olduğu düşünülmüştür. Telitromisin CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Bu olguda telitromisinin verapamilin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını inhibe ettiği ve bu nedenle verapamilin toksik dozlara ulaştığı ileri sürülmüştür. Bu verapamil ve telitromisin arasındaki etkileşim hakkındaki ilk rapordur (Reed ve ark., 2004).

3.31. Verapamil İle Simvastatin Arasındaki Etkileşme

Verapamil, CYP3A4'ü orta güçte mekanizmaya dayalı olarak inhibe eder (Yeo ve Yeo, 2001). Verapamil'in CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen simvastatin metabolizmasını inhibe etmesi ile ilgili sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada deneklere simvastatin verilmeye başlanmadan iki gün önce günde 240 mg verapamil verilmiştir. Verapamil'in simvastatin'in EAA'nını ortalama 4,6 kat ve maksimum konsantrasyonunu 3,9 kat artırdığı tespit edilmiştir (Kantola ve ark., 1998). Bu çalışmada simvastatin'in EAA'ındaki artış bireyler arasında değişiklik göstermiştir. Bireylerdeki artış 1,5-17 kat arasında değişmektedir. Bu çalışmada bireylerde simvastatin plazma seviyesi artışı nedeniyle yan etki rapor edilmemiştir ancak kronik kullanım, deneklerin sağlıklı oluşu ve bireysel farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda bu iki ilacın bir arada ya kullanmamak ya da kullanımında dikkatli olmak ve simvastatin düzeylerini izleyerek gerekliyse dozu azaltmak gerekmektedir (Kantola ve ark., 1998; Yeo ve Yeo, 2001).

3.32. Verapamil İle Rifampin Arasındaki Etkileşme

Rifampin'in antitüberküloz olarak kullanılan bir ilaçtır ve CYP3A4 enzimini indüklediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 8 sağlıklı erkek gönüllüye günde 120 mg rasemik verapamil verilmiş ve buna 24 gün devam edilmiştir. Buna ek olarak 5. ve 16. günlerde günde 600 mg rifampin verilmiştir. Rifampin ile verapamil klerensinin 32 kat arttığı ve oral biyoyararlanımının 25 kat azaldığı rapor edilmiştir. Burada meydana gelen etkileşme rifampin'in verapamil'in ilk geçiş eliminasyonundan sorumlu CYP3A4'ün indüklenmesi sonucunda verapamil metabolizmasının artmasıdır. (Fromm ve ark., 1996) . Aynı çalışmada intravenöz olarak verilen verapamil'in metabolizmasında önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu etkileşmenin ilk geçiş metabolizması düzeyinde olduğunun kanıtıdır. Verapamil seviyesi azalacağından etkisi de ortadan kalkacaktır.

3.33. Verapamil İle St John's Wort Arasındaki Etkileşme

St. John's Wort'un CYP3A4'ü indüklediği bilinmektedir. Verapamil ve St. John's Wort arasındaki etkileşmeyi anlamak için yapılan çalışmada, 8 sağlıklı erkek gönüllüye 120 mg verapamil verilmeden 100 dakika önce 300 mg St. John's Wort verilmiş ve bu doz günde 3 kere tekrar edilmiştir yani St. John's Wort dozu günde 900 mg'dır. 14 gün boyunca birlikte kullanım sürdürülmüştür. St. John's Wort'un R- ve S-verapamil'in EAA'ını sırasıyla %78 ve % 80 azalttığı, maksimum konsantrasyonu ise yine sırasıyla %76 ve %78 azalttığı rapor edilmiştir. Bu azalma St. John's Wort'un CYP3A4'ü indüklemesi ile verapamil'in ilk geçiş eliminasyonunun artması ile gerçekleşmektedir. Bu azalma verapamil'in etkilerinin azalmasına hatta ortadan kalkmasına neden olabilir (Tannergren ve ark., 2004).

3.34. Verapamil İle Sirolimus Arasındaki Etkileşme

Verapamil ve sirolimus arasındaki etkileşmeyi anlamak için 26 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 mg sirolimus ve 180 mg verapamil verilen grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sirolimus'un C_{max} ve EAA'ı sırasıyla 2,3 ve 2,2 kat artmıştır (Zimmerman, 2004) .

Kalsiyum kanal blokerleri ile CYP3A4 düzeyinde meydana gelen etkileşmeler aşağıdaki çizelgelerde sunulmuştur.

Çizelge 4. CYP3A4'ün Kalsiyum Kanal Blokerleri tarafından inhibisyonu ile CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizması azalan ve bu nedenle vücuttaki düzeyleri artan ilaçlar.

CYP3A4'ü İnhibe Eden Kalsiyum Kanal Blokeri	Metabolizması Azalan ve Vücuttaki Düzeyi Artan İlaç
Amlodipin	Simvastatin
Diltiazem	Metilprednizolon
Diltiazem	Simvastatin
Diltiazem	Lovastatin
Diltiazem	Sisaprid
Diltiazem	Triazolam
Diltiazem	Midazolam
Diltiazem	Alfentanil
Diltiazem	Buspiron
Diltiazem	Siklosporin
Diltiazem	Kinidin
Diltiazem	Takrolimus
Diltiazem	Karbamazepin
Diltiazem	Nifedipin
Nifedipin	Vinkristin
Verapamil	Simvastatin
Verapamil	Sirolimus

Çizelge 5. CYP3A4'ü inhibe ederek Kalsiyum Kanal Blokerleri'nin metabolizmasını azaltan ve vücuttaki düzeylerini artıran ilaçlar

CYP3A4'ü İnhibe Eden İnhibitör	Metabolizması Azalan ve Vücuttaki Düzeyi Artan Kalsiyum Kanal Blokeri
Greyfurt Suyu	Amlodipin
İndinavir--Ritonavir	Amlodipin
İndinavir--Ritonavir	Diltiazem
Greyfurt Suyu	Felodipin
Eritromisin	Felodipin
İtrakonazol	Felodipin
Diltiazem	Nifedipin
Klaritromisin	Nifedipin
Nelfinavir-Ritonavir-İndinavir	Nifedipin
Greyfurt Suyu	Nisoldipin
Greyfurt Suyu	Verapamil
Telitromisin	Verapamil

Çizelge 6. CYP3A4'ü indükleyerek Kalsiyum Kanal Blokerleri'nin metabolizmasını artıran ve vücuttaki düzeylerini azaltan ilaçlar.

CYP3A4'ü indükleyen İndüktör	Metabolizması Artan ve Vücuttaki Düzeyi Azalan Kalsiyum Kanal Blokeri
Karbamazepin	Felodipin
St. John's Wort	Nifedipin
Rifampin	Nifedipin
Fenitoin	Nisoldipin
Rifampin	Verapamil
St. John's Wort	Verapamil

4.TARTIŞMA

Kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 enzimi tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. CYP3A4 enzimi toplam karaciğer toplam CYP'in %30-40'ını oluşturan major CYP enzimidir. Günümüzde kullanılan, CYP ile metabolize edilen ilaçların yaklaşık yarısı bu enzim tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimin metabolize ettiği ilaçların çokluğu ve kalsiyum kanal blokerlerinin tedavide yaygın, kronik olarak kullanımı, bu ilaçların birlikte kullanımı nedeniyle CYP3A4 enzimi düzeyinde meydana gelen birçok etkileşme bu projede incelenmiştir.

Bazı ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanıldığında CYP3A4'ü inhibe ederek kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını azaltmaktadır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerlerinin plazma düzeyleri artmakta ve doz artışına bağlı olan toksik etkiler oluşabilmektedir. Bazı kalsiyum kanal blokerleri ise yine birlikte kullanımda CYP3A4 tarafından metabolize edilen bazı ilaçların metabolizmasını CYP3A4'ü inhibe ederek seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Bu artan seviyeler nedeniyle toksik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bazı ilaçlar ise kalsiyum kanal blokerlerinin CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen metabolizmasını CYP3A4'ü indükleyerek artırmakta ve kalsiyum kanal blokerlerinin plazma düzeylerini azaltmaktadır.

CYP3A4 metabolizma bakımından çok karmaşık bir enzim olduğundan ortaya çıkan etkileşmeler de değişkenlik göstermektedir. Ortaya çıkan etkileşmeler her durumda farklılık gösterebilmektedir. Örneğin; bir kalsiyum kanal blokeri ile kullanıldığında CYP3A4 metabolizması inhibe edilen ilaç, başka bir kalsiyum kanal blokeri ile kullanıldığında bu kalsiyum kanal blokerinin metabolizmasını indükleyebilmektedir. CYP enzimleri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça ilaçlar arasındaki bu etkileşmelerin önüne geçmekte mümkün olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri ile CYP düzeyinde etkileşime girdiğini bildiğimiz ilaç ve diğer

ksenobiyotikler ile kalsiyum kanal blokerlerinin bir arada kullanılmasında dikkatli olunmalı ve eğer mümkünse bu ilaçlar bir arada reçete edilmemelidir. Her yeni çalışma ve vaka raporları CYP düzeyindeki bu etkileşmelerin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu projede; kalsiyum kanal blokerleri ve diğer ilaçlar arasındaki klinik olarak önemli etkileşmeler anlatılmaya çalışılmıştır. CYP3A4 birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olduğu için birçok ilaç etkileşmesine de konu olmaktadır. CYP enzimleri ile ilgili bilgimiz gün geçtikçe artmakta ve yeni etkileşmeler ortaya çıkmaktadır. Günümüzde CYP ile ilgili etkileşmeler ilaç prospektüslerinde yer almaya başlamıştır. Kalsiyum kanal blokerleri için yukarıda değinilenler dışında diğer bütün ilaçlar için aşağıdaki uyarılara dikkat edilmelidir.

Günümüzde ilaç çeşitliliğinin artması çok sayıda tedavi alternatifinin sunulması, ilaçların hasta tarafından doktora danışılmadan bilgisizce kullanılması, hastanın kullandığı başka ilaçların dikkate alınmaması, çoklu ilaç terapisi (polifarmasi), farklı doktorların birbirinden habersiz ilaç yazması sonucunda genellikle hasta için zararlı kimi zamanda ciddi tehlikeler yaratabilen hatta ölümlerle sonuçlanabilen etkileşmeler oluşmaktadır. ABD’de 1977-1997 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ilaca bağlı yaşamsal tehdit oluşturan durumlar araştırılmış olguların %50’sinin ilaç yan etkisi, %35’inin alerjik reaksiyon, %11’inin ilaç etkileşimi ve %4’ünün ise tedavi ve kullanım hatasına bağlı olduğu saptanmıştır (Marcellino ve Kelly, 2001). İlaç etkileşimlerinin %11 gibi önemli bir oranda olması dikkat çekicidir.

İlaç etkileşmeleri sözkonusu olduğunda piyasaya yeni çıkmış ve ciddi toksik etki gösterdiği tahmin edilen veya ciddi ilaç etkileşmelerine yol açma olasılığı yüksek olan ilaçların kullanımına temkinli yaklaşmak gerekmektedir ve eğer istenen terapötik etki uzun süredir kullanılan yani toksik etki profili ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri daha iyi bilinen bir ilaçla elde edilebiliyorsa tedavide bu ilaç tercih edilmelidir.

Etkileşmeler ilaçlar arasında olabildiği gibi besinler, diğer ksenobiyotikler ve ilaçlar arasında da olabilmektedir. Besinlerin CYP enzimlerini etkilemesi sonucunda ortaya çıkan ciddi hatta ölümcül etkileşmeler rapor edilmiştir ve edilmeye devam etmektedir. OTC olarak adlandırılan ve herkesin kolayca ulaşabildiği ilaçlar ve diğer ilaçlar arasında da çok önemli etkileşmeler olabileceği unutulmamalıdır.

İki ilaç bir arada iken etkileşme klinik açıdan önemli olmasa da tedaviye başka bir ilacın yada CYP'yi etkileyen besinlerin dahil edilmesi etkileşimin niteliğini ve niceliğini değiştirebilir ve bunun sonucunda istenmeyen önemli advers olaylar ortaya çıkabilir.

Hastaya ilaç reçete edilirken hastanın cinsiyeti, yaşı, metabolizma organlarında bir yetersizlik veya başka bir hastalık olup olmadığı hatta yapılabiliyorsa genetik polimorfizmi göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın yaşam biçimi, sigara ve alkol kullanıp kullanmadığı, ilaçlarla birlikte çeşitli meyve suları içip içmediği (örn: greyfurt suyu), başka hastalıkları için çeşitli meyve ekstraktları kullanıp kullanmadığı hastaya sorulmalı ve ilaç reçete edilirken bunlarla olabilecek etkileşmelerin önüne geçilmelidir.

Doktorlar tarafından ilaç reçete edilirken sürekli güncellenen CYP ilaç etkileşimleri çizelgesi (Çizelge 2) yanlarında olmalıdır ve hastaya yazılan ilaçların eğer ilaç CYP tarafından metabolize ediliyorsa kullandığı diğer ilaçlar göz önünde bulundurulurken hasta uyarılmalı ve aynı CYP'yi kullanan yada ilacı metabolize eden CYP'yi inhibe eden yada indükleyen ilaçların bir arada reçete edilmesinden kaçınılmalıdır. Eğer mutlaka birlikte kullanılması gerekiyorsa ortaya çıkabilecek durumlar hastaya aktarılmalı ve hastanın her hangi bir yan etkide doktora başvurması sağlanmalıdır. Eğer hastaya yazılan ilacı metabolize eden CYP'yi etkileyen besinler mevcut ise hasta bu konuda da uyarılmalıdır.

Yapılan araştırmalar hasta acil servise başvurduğunda en büyük sorunun hastanın kullandığı ilaçların sorgulanmaması olduğu gösterilmiştir (Gaeta ve ark.,

2002). Acil servise başvurularda toksisitenin ilaç etkileşimi sonucunda olup olmadığını saptamak zordur ancak bu saptamanın yapılabilmesi açısından öncelikle müdahaleyi yapan doktorun bu olasılığı aklına getirmesi gereklidir. Bu nedenle ortaya çıkabilecek olası bir etkileşme için hastanın kullandığı ilaçların sorgulanması ve kişilerin ilaç etkileşimi açısından riskli bir gruba girip girmediğinin belirlenmesi son derece önemli bir konudur. Doktorların ilaç etkileşimlerinin hepsini bilmeleri veya aklında tutmaları olası olmadığından riskin azaltılması açısından önemli etkileşimlere yol açabilecek ilaçlar ve risk grupları iyi bilinmelidir. Bu konuda eczacılara büyük görev düşmektedir. İlaç etkileşimleri konusunun asıl olarak eczacıların mesleki konusu olduğu düşünüldüğünde reçete edilen ilaçlar arasında ortaya çıkabilecek metabolizma düzeyindeki etkileşme için hastalar uyarılmalı gerekiyorsa reçete yazan doktor ile irtibata geçilmelidir. Yukarıda değinilen bu istenmeyen olayların ortaya çıkmasını önlemek doktorların ve eczacıların görevidir. Bu görevin yerine getirilmesi için doktorların ve eczacıların bu konuda kendini iyi yetiştirmesi ve sürekli olarak güncel bilgileri takip etmesi gerekmektedir. Arzu edilen bu etkileşmelerin ortaya çıkmadan önlenmesidir. Bu da bu konudaki bilgi birikimimizi arttırmamız ve bu bilgilerimizi güncel tutmamız ile ilgilidir.

ÖZET

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Metabolizma Düzeyindeki İlaç Etkileşmeleri ve CYP 3A4 İzoenziminin Önemi

Çoklu ilaç terapisi sırasında ilaç-ilaç etkileşmeleri nedeniyle beklenmeyen toksik etkiler oluşabilir. Metabolizma düzeyinde meydana gelen etkileşimler ilaç etkileşmeleri içinde önemli bir yere sahiptir. CYP enzim sistemi çeşitli alt ailelere ayrılmıştır. Bu alt aileler içinde en önemli enzim CYP3A4 izoenzimidir. Günümüzde kullanılan ve CYP'ler tarafından metabolize edilen ilaçların yaklaşık olarak yarısı bu CYP tarafından metabolize edilmektedir.

Endikasyonlarının çokluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Bu yaygın kullanım nedeniyle kalsiyum kanal blokerleri ile ilişkilendirilen birçok etkileşme rapor edilmiştir. Bu projede kalsiyum kanal blokerlerinin kendi aralarındaki ve diğer ilaçlarla olan CYP3A4 düzeyindeki klinik açıdan önemli etkileşmeler incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CYP enzim sistemi, CYP3A4, ilaç etkileşmesi, kalsiyum kanal blokerleri, metabolizma.

SUMMARY

The Metabolic Drug Interactions of Calcium Channel Blockers and Significance of CYP3A4 Isoenzyme

During multiple drug treatment unexpected toxic effects can be observed due to the drug-drug interactions. Interactions occurring at metabolism level have high significance in drug interactions. CYP enzyme system responsible for metabolism of numerous drugs is divided to several subfamilies. The most important enzyme in these subfamilies is CYP3A4 isoenzyme. Almost half of the drugs currently used are metabolised by this isoenzyme.

Calcium channel blockers are used widely in various indications are metabolised by CYP3A4. Due to the widespread usage of the drug significant number of interactions have been reported. In this project the clinically important interactions of calcium channel blockers between each other and other drugs have been studied at the CYP3A4 level.

Key Words: CYP enzyme system, CYP3A4, drug interaction, calcium channel blockers, metabolism,

KAYNAKLAR

- ABERNETHY DR. (1989) The pharmacokinetics profile of amlodipine . *Am. Heart. J.* **118**:1100-1103.
- ABERNETHY DR, SCHWARTZ JB. (1999) Calcium-antagonist drugs. *N Engl JMed.* **341**:1447-1457.
- ABRAHAM BK, ADITHAN C, SHASHINDRAN CH, VASU S, ALEKUTTY NA. (2000) Genetic polymorphism of CYP2D6 in a Keralite (South India) population. *Br J Clin Pharmacol.* **49**:285-6.
- ABRAMOWICZ M, ed. (1995).Grapefruit juice interactions with drugs , *Med Lett*; **37**:73-4.
- ADALAT CC monograph extended release tablets (2005) Bayer Pharmaceutical Corporation.(http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/APR_PI/Adalatcc_PI.pdf.NDA 20-198/S-017. (erişim tarihi: 15/05/2006).
- ADAMS DA, EDWARDS RJ, DAVIES DS & BOOBIS AR (1997) Specific inhibition of human CYP1A2 using a targeted antibody. *Biochem. Pharmacol.* **54**: 189-197.
- ADEDOYIN A, ARNS PA, RICHARD WO, WILKINSON GR, BRANCH RA. (1998) Selective effect of liver disease on the activity of specific metabolising enzymes:investigation of Cytochrome P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther.* **64**:8-17.
- AGÜNDEZ JAG, MARTÍNEZ C, LADERO JM, LEDESMA MC, RAMOS JM, MARTÍN R, RODRÍGUEZ A, JARA C & BENÍTEZ J (1994) Debrisoquine oxidation genotype and susceptibility to lung cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* **55**: 10-14.
- AGÜNDEZ JAG, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, LUENGO A, BERNAL ML, MOLINA JA, AYUSO L, VAZQUEZ A, PARRA J, DUARTE J, CORÍA F, LADERO JM, ALVAREZ CJ & BENÍTEZ J (1995) Association between the oxidative polymorphism and the early onset of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **57**: 291-298.
- AHMAD S. (1993) Diltiazem myopathy [letter]. *Am Heart J.***126**:1494-5.
- AHONEN J,OLKKOLA KT, SALMENPERA M, HYNYNEN M, NEUVONEN P. (1996) Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* **85**:1246-1252.
- ANONYMOUS. (1998) Roche Laboratories announced withdrawal of Posicor from the market. FDA Talk Paper June 8, 1998.

- ANTTILA S, Hukkanen J, HAKKOLA J, STJERNVALL T, BEAUNE P, EDWARDS RJ, BOOBIS AR, PELKONEN O & RAUNIO H (1997) Expression and localization of CYP3A4 and CYP3A5 in human lung. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **16**: 242-249.
- ARMSTRONG M, DALY AK, CHOLERTON S, BATEMAN DN & IDLE JR (1992) Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet.* **339**: 1017-1018.
- ASBERG A, (1999). Pharmacokinetic interactions between microemulsion formulated cyclosporine A and diltiazem in renal transplant recipients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **55(5)**:383-387.
- AYESH RA, IDLE JR, RITCHIE JC, CROTHERS MJ & HEZEL MR (1984) Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature*; **312**: 169-170.
- AYNACIOĞLU AS, SACHSE C, BOZKURT A, KORTUNAY S, NACAK M, SCHRODER T, KAYAALP SO, ROOTS I, BROCKMOLLER J. (1999). Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in Turkish Population. *Clin Pharmacol Ther.*; **66** (2):185-192.
- AZIE NE, BRATER DC, BECKER PA, JONES DR, HALL SD. (1998) The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* **64**: 369-377.
- BADYAL DK., DADHICH AP., (2001). Cytochrome P450 and Drug Interactions. *Indian Journal of Pharmacology.* **33**:248-259.
- BAHLS FH, OZUNA J, RITCHIE DE. (1991). Interaction between calcium channel blockers and anticonvulsants carbamazepine and phenytoin. *Neurology.* **41**:740-42.
- BAILEY DG, SPENCE JD, EDGAR B, BAYLIFF CD, ARNOLD JM. (1989) Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med.* **12**:357-362.
- BAILEY DG, SPENCE JD, MUNOZ C, ARNOLD JM. (1991) Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet.* **337**:268-269.
- BAILEY DG, BEND JR, ARNOLD JM, TRAN LT, SPENCE JD. (1996). Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol. Ther.* **60**(1):25-33.
- BAILEY DG, PHD, JMO ARNOLD, MD, HA STRONG, PHD, C MUNOZ, MD, AND JD. SPENCE, MD. (1993). Effect of grapefruit Juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.*; **54**:589-94.
- BAILEY DG, BEND JR, ARNOLD MO. (1996). Erythromycin felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.*; **60**:25-33.

- BALDWIN SJ, BLOOMER JC, SMITH GJ, AYRTON AD, CLARKE SE & CHENERY RJ (1995) Ketoconazole and sulphaphenazole as the respective selective inhibitors of P-4503A and 2C9. *Xenobiotica*, **25**: 261-270.
- BELSON MG, GORMAN SE, SULLIVAN K, GELLER RJ. (2000) Calcium channel blocker ingestions in children. *Am J Emerg Med*.**18**:581-586.
- BERTZ RJ, GRANNEMAN GR., (1997) Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin. Pharmacokinet.* **32**: 210-258.
- BEYAZIT Y, GÜVEN GS, İSKİT AB. (2005) Uzun QT sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* **36**:43-48.
- BLECK JS, et al. (1996). Diltiazem increases blood concentrations of cyclized cyclosporine metabolites resulting in different cyclosporine metabolite patterns in stable male and female renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol.*,**41**:551-556.
- BOBERG M, ANGERBAUER R, FEY P, KANHAİ WK, KARL W, KERN A,(1997) Metabolism of cerivastatin by human liver microsomes in vitro. Characterization of primary metabolic pathways and of cytochrome P450 enzymes involved. *Drug Metab Dispos.* **25**:321-31.
- BOHETS H, LAVRIJSEN K, HENDRICKX J, VAN HOUTD J, VAN GENECHTEN V, VERBOVEN P, MEULDERMANS W, HEYKANTS J. (2000) Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol*;**129**:1655-1667.
- BOELSTERLI URS A.,(2003). Mechanistic Toxicology. Taylor & Francis Group.
- BOUCHARDY C, BENHAMOU S & DAYER P. (1996) The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res.* **56**: 251-253.
- BROCKMÖLLER J, NEUMAYER HH, WAGNER K, WEBER W, HEINEMAYER G, KEWITZ H, ROOTS I. (1990). Pharmacokinetic interaction between cyclosporin and diltiazem. *Eur J Clin Pharmacol*;**38**:237-242.
- BRODIE MJ, MACPHEE GJ. (1986) Carbamazepine neurotoxicity precipitated by diltiazem. *BMJ*; **292**(6529):1170-1171.
- BUCKLEY MM, GRANT SM, GOA KL, MCTAVISH D, SORKIN EM. (1990) Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* **39**:757-806.
- BURGES R, MOISEY, D. (1994) Unique pharmacologic properties of amlodipine. *Amer J Cardio.* **73**:2A-9A.

- CAPEWELL S, FREESTONE S, CRITCHLEY JA, POTTAGE A, PRESCOTT LF. (1998) Reduced felodipin bioavailability in patients taking anticonvulsants. *Lancet*. **2** (8609): 480-2.
- CAPORASO N, DEBAUN MR & ROTHMAN N (1995) Lung cancer and CYP2D6 (the debrisoquine polymorphism): sources of heterogeneity in the proposed association. *Pharmacogenetics*. **5**:129-134.
- CASHMAN JR, PARK SB, YANG Z-C, WRIGHTON SA, JACOB P & BENOWITZ NL (1992) Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine *N*'-oxide. *Chem. Res. Toxicol.* **5**: 639-646.
- CHEN YL, VRAUX VL, LENEVEU A, DREYFUS F, STHENEUR A, FLORENTIN I *et al.* (1994). Acute-phase response, interleukin-6 and alteration of cyclosporin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* **55**:649-60.
- CHOLERTON S, DALY AK & IDLE JR (1992) The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol. Sci.* **13**: 434-439.
- CHRISTIANS U, *et al.* (1996). Are Cytochrome P-450 3A enzymes in the small intestine responsible for different cyclosporine metabolite patterns in stable male and female renal allograft recipients after co-administration of diltiazem? *Transplant Proc*; **28**(4):2159-2161.
- COLEMAN MICHAEL D. (2005) Human Drug Metabolism. John Wiley & Sons, Ltd.
- CORNWELL MM, PASTAN I, GOTTESMAN MM. (1987) Certain calcium channel blockers bind specifically to multidrug-resistant human KB carcinoma membrane vesicles and inhibit drug binding to P-glycoprotein. *J Biol Chem.* **262**:2166-2170.
- CREWE HK, LENNARD MS, TUCKER GT, WOODS FR, HADDOCK RE. (1992) The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6(CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.* **34**:262-5.
- CRIBB AE, SPIELBERG SP & GRIFFIN GP (1995) N4-Hydroxylation of sulfamethoxazole by cytochrome P450 of the cytochrome P450 2C subfamily and reduction of sulfamethoxazole hydroxylamine in human and rat hepatic microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **23**: 406-414.
- CZERWINSKI M, MCLEMORE T, GELBOIN H & GONZALEZ F (1994) Quantification of CYP2B7, CYP4B1, and CYPOR messenger RNAs in normal human lung and lung tumors. *Cancer Res.* **54**: 1085-1091.
- DALEN P, DAHL M-L, RUIZ ML, NORDIN J & BERTILSSON L (1998) 10-hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther.* **63**: 444-452.

- DE GIËR JJ, HUYTS JCPM (2002). Commentaren medicatiebewaking Pharmacom Medicom. Houten: *Stichting Health Base*: IA 136.
- DRESSER GK, BAILEY DG, CARRUTHERS SG. (2000) Grapefruit juice--felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* **68**(1):28-34.
- DE GROOT MJ, BIJLOO GJ, MATENS BJ, VAN ACKER FAA & VERMEULEN NPE (1997) A refined substrate model for human cytochrome P450 2D6. *Chem. Res. Toxicol.* **10**: 41-48.
- DESAGER JP, HORSMANS Y. (1996) Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokin.* **31**: 348-371.
- DOECKE DJ, VERONESE ME, POND SM, MÍNERS JO, BÍRKETT DJ, SANSOM LM & MCMANUS ME (1991) Relationship between phenytoin and tolbutamide hydroxylations in human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **31**: 125-130.
- DURR D, STÍGER B, KULLAK-UBLÍCK GA. (2000). St. John's Wort induces intestinal Pglycoprotein/ MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* **68**(6):598-604.
- EÍMER M, CARTER BL. (1987) Elevated serum carbamazepine concentrations following diltiazem initiation. *Drug Intell Clin Pharm.* **21**:340-342.
- EKÍNS S, VANDENBRANDEN M, RÍNG BJ & WRÍGHTON SA (1997) Examination of purported probes of human CYP2B6. *Pharmacogenetics* . **7**: 165-179.
- EKÍNS S, VANDENBRANDEN M, RÍNG BJ, GÍLLESPÍE JS, YANG TJ, GELBOÏN HV & WRÍGHTON SA (1998) Further characterization of the expression in liver and catalytic activity of CYP2B6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **286**: 1253-1259.
- ELLÍSON RH. (1998). Voluntary withdrawal of Posicor from the market. Press release, Roche Laboratories. June 8,1998.
- ELÍASSON E, JOHANSSON I & INGELMAN-SUNDBERG M (1990) Substrate-, hormone, And cAMPRegulated cothochrome P450 degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **87**: 3225-3229.
- FEDELÍ, L., COLOZZA, M., BOSCHETTE, E. (1989).Pharmacokinetics of Vincristine in cancer patients treated with nifedipine. *Cancer* . **64**:1805–11.
- FRIEDEL HA, SORKÍN EM.(1988) Nisoldipine: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and re-lated cardiovascular disorders. *Drugs*; **36**:682-73 1.

- FROMM MF, BUSSE D, KROEMER HK, EICHELBAUM M. (1996). Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. *Hepatology*; **24**:796–801.
- FRYE RF, MATZKE GR, ADEDOYIN A, PORTER JA, BRANCH RA. (1997) Validation of the five drug “Pittsburgh cocktail” approach for assessment of selective regulation of drug metabolic enzymes. *Clin Pharmacol Ther.* **62**:365-76.
- FUHR U et al. (2002). Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol* . **58**: 45-53.
- FUHR U., MAIER-BRUGGEMAN A., BLUME H., MUCK W., UNGER S., KHULMAN J., HUSCHKA C, ZAIGLER M, RIETBROCK S, STAIB AH. (1998). Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther*; **36**: 126-132.
- FUNCK-BRENTANO C, BECQUEMONT L, LENEVEU A, ROUX A, JAILLON P & BEAUNE P (1997) Inhibition by omeprazole of proguanil metabolism: mechanism of the interaction *in vitro* and prediction of *in vivo* results from the *in vitro* experiments. *J. Pharm. Exp. Ther.* **280**: 730-738.
- FURUYA H, FERNANDEZ-SALGUERO P, GREGORY W, TABER H, STEWARD A, GONZALEZ FJ & IDLE JR (1995) Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirements in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics*. **5**: 389-392.
- FUTURA T, OHASHI K, KOBAYASHI K, IIDA I, YOSHIDA H, SHIRAI N *et al.* (1999) Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther.* **66**:265-74.
- GAETA TJ, FLORIAN M, ENDER K, BOVE J, DIAZ J.(2002) Potential Drug-Drug Interactions in elderly patients Presenting with Syncope . *The J Emerg Med* . **22**: 159-162.
- GERÓNIMO-PARDO M, CUARTERO-DEL-POZO AB, CORTIÑAS-SÁEZ M, PEYRÓ-GARCÍA R. (2005) Clarithromycin–Nifedipine Interaction as Possible Cause of Vasodilatory Shock. *The Annals of Pharmacotherapy*. **39** (3): 538-542.
- GERVOT L, CARRIERE V, COSTET P, CUGNENC PH, BERGER A, BEAUNE P & DE WAZIERS I (1996) CYP3A5 is the major cytochrome P450 3A expressed in human colon and colonic cell lines. *Environ Tox Pharm.* **2**: 381-388.
- GILL HJ, THIA JF, KITTERINGHAM NR, PIRMOHAMED M, BACK DJ & PARK BK (1999) The effect of genetic polymorphisms in CYP2C9 on sulphamethoxazole *N*-hydroxylation. *Pharmacogenetics*. **9**: 43-53.

- GLESBY MJ, ABERG JA, KENDALL MA, FICHTENBAUM CJ, HAFNER R, HALL S, GROSSKOPF N, ZOLOPA AR, GERBER JG.(2005). Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther.* **78**(2):143-53.
- GOLDSTEIN JA & DE MORAIS SMF (1994) Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* . **4**: 285-299.
- GONZALEZ FP .(1989). The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol. Rev.* **40**:243-288.
- GONZALEZ FJ .(1992). Human cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci.* **13**: 346-352.
- GRUNDY SM. (1988) HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med*; **319**:24-33.
- GU L, GONZALEZ FJ, KALOW W & TANG BK (1992) Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics.* **2**: 73-77.
- GU J, SU T, CHEN Y, ZHANG QY & DING X (2000) Expression of biotransformational enzymes in human fetal olfactory mucosa: potential roles in developmental toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **165**: 158-162.
- GUENGERICH, FP. (1991) Oxidation of toxic and carcinogenic chemical by human cytochrome P450 enzymes. *Chem. Res. Toxicol.* **4**: 391-407.
- GUENGERICH, FP. (1995) Human cytochrome P-450 enzymes. In *Cytochromes P-450*, ed. Ortiz de Montellano PR, pp. 473-535, New York, Plenum.
- GUENGERICH FP (1999) Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **39**: 1-17.
- GUENGERICH FP, BRAIN WR, IWASAKI M, SARI MA, BAARNHIELM C, BERNTSSON P.(1991). Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P450III_{A4}. *J. Med. Chem.* **34**: 1838-1844.
- GURLEY BJ, GARDNER SF, HUBBARD MA.(2002). Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*; **72**(3):276-287.
- HAEHNER BD, GORSKI JC, VANDENBRANDEN M, WRIGHTON SA, JANARDAN SK, WATKINS PB & HALL SD(1996) Bimodal distribution of renal cytochrome P450 3A activity in humans. *Mol Pharmacol* . **50**:52-59.
- HAKKOLA J, PASANEN M, PURKUNEN R, SAARIKOSKI S, PELKONEN O, MAENPAA J, RANE A & RAUNIO H(1994) Expression of xenobiotic-

metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. *Biochem Pharmacol* **48**: 59-64.

HARLOW GR & HALPERT JR (1998) Analysis of human cytochrome P450 3A4 cooperativity: construction and characterization of a site-directed mutant that displays hyperbolic steroid hydroxylation kinetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 6636-6641.

HARRIS JW, RAHMAN A, KIN B-R, GUENGERICH FP & COLLINS JM (1994) Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res.* **54**: 4026-4035.

HEBERT MF AND LAM AY. (1999) Diltiazem increases tacrolimus concentrations. *The Annals of Pharmacotherapy.* **33**(6). 680-682.

HEDGE M., (2005). Calcium Channel Blocker Toxicology. *Journal Of Pharmacy Practice.* **18**;3:169-174

HEIM MH & MEYER UA (1992) Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: *CYP2D6*. *Genomics.* **14**: 49-58.

HENNESSY M, KELLEHER D, SPIERS JP (2002). St. John's Wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* **53**(1):75-82.

HENRIKSON CA, CHANDRA-STROBOS N. (2003). Calcium channel blocker overdose mimicking an acute myocardial infarction. *Resuscitation.*; **59**:361-364.

HERMANN P, RODGER SD, REMONES G, THENOT JP, LONDON DR, MORSELLI PL. (1983). Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*, **24**:349-352.

HO PC, GHOSE K, SAVILLE D, WANWIMOLRUK S. (2000) Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **56**: 693-698.

HOLTBECKER N, FROMM MF, KROEMER HK, OHNHAUS EE AND HEIDEMANN H. (1996). The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **24**(10):1121-1123.

HONG J & YANG S (1985) The nature of microsomal *N*-nitrosodimethylamine demethylase and its role in carcinogen activation. *Carcinogenesis.* **6**: 1805-1809.

HÖGLUND P, NILSSON LG. (1988). Physiological disposition of intravenously administered ¹⁴C-labeled diltiazem in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*; **10**:401-409.

- HUNT BA, SELF TH, LALONDE RL AND BOTTORFF MB. (1989) Calcium channel blockers as inhibitors of drug metabolism. *Chest*; **96**:393–399.
- HUTCHISON TA, SHANAN DR, (2003) eds. DRUGDEX System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. 115.
- IDLE JR (1981) Hydroxylation phenotype and hepatocellular carcinoma. In: Davis M, Tredger JM & Williams R eds. Drug reactions and the liver. London, Pitman Medical, pp. 313-315.
- IMAOKA S, YAMADA T, HĪROĪ T, HAYASHĪ K, SAKAKĪ T, YABUSAKĪ Y & FUNAE Y (1996) Multiple forms of human P450 expressed in *Saccharomyces cerevisiae*, systematic characterization and comparison with those of the rat. *Biochem Pharmacol* **51**: 1041-1050.
- INGELMAN-SUNDBERG M, OSCARSON M & MCLELLAN RA (1999) Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* . **20**: 342-349.
- IQBAL S, et al. (1995). Diltiazem inhibition of cyclosporine metabolism provides cost effective therapy. *Clin Pharmacol Therap*; **57**(2):219.
- JACOBSEN W, KĪRCHNER G, HALLENSLEBEN K, MANCĪNELLĪ L, DETERS M, HACKBARTH I, . (1999) Comparison of cytochrome P450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl–CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver. *Drug Metab Dispos*. **27**:173-9.
- JALAVA KM, OLKKOLA KT, NEUVONEN PJ. (1997). Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther*; **61**:410–15.
- JOHANSSON I, LĪNDROS KO, ERĪKSSON H & INGELMAN-SUNDBERG M. (1990) Transcriptional control of CYP2E1 in the perivenous liver region and during starvation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **173**: 331-338.
- JONES DR, HALL DS. Calcium Channel Blockers. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. (2000) Metabolic drug interactions. Lippincott Williams & Wilkins. 333-345.
- JOSEFSSON M, ZACKRĪSSON AL, AHLNER J. (1996) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin pharmacol*. **51**:189-193.
- KANTOLA, T., KĪVĪSTO, K.T., NEUVONEN, P.J.(1998). Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther*; **64**: 177-82.

- KANATHUR N, MATHAI MG, BYRD RP JR, FIELDS CL, ROY TM. (2001). Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rabdomiyoliz and hepatitis. *Tenn Med.*; **94**(9):339-41.
- KASHUBA ADM, BERTINO JS, ROCCI ML, KULAWAY RW, BECK DJ, NAFZIGER AN. (1998). Quantification of 3-month intraindividual variations and influence of sex and menstrual cycle phases on CYP3A activity as measured by phenotyping with intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* **64**:269-77.
- KATOH M, NAKAJIMA M, SHIMADA N, YAMAZAKI H, YOKOI T. (2000). Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 1,4-dihidropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**:843-852.
- KAWAJIRI K. (1999). CYP1A1. In: Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J & Boffetta P (eds) *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*: 159-172. IARC Scientific Publications No. 148, Lyon.
- KAYAALP SO. (2005). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara. (Onbirinci Baskı) Hacettepe TAŞ Yay.
- KELLY JG, O'MALLEY K. (1992) Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists. An update. *Clin Pharmacokinet.* **22**:416-433.
- KIRCH W, KLEINBLOESEM CH AND BELZ GG. (1990). Drug interactions with calcium antagonists. *Pharmacol Ther.* **45**:109-136.
- KIRKWOD C, MOORE A, HAYER P, DEVANE CL, PELONERO A. (1991). Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.*; **50**:404-9.
- KIVISTÖ KT, GRIESE E-U, FRITZ P, LINDER A, HAKKOLA J, RAUNIO H, BEAUNE P & KROEMER HK (1996) Expression of cytochrome P4503A enzymes in human lung: a combined RT-PCR and immuno-histochemical analysis of normal tissue and lung tumors. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* **353**: 207-212.
- KOCAREK TA, REDDY AB. (1996). Regulation of cytochrome P450 expression by inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase in primary cultured rat hepatocytes and in rat liver. *Drug Metab Dispos*; **24**:1197-204.
- KOOP DR (1992) Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J.* **6**: 724- 730.
- KOOP DR & CASSAZZA JP (1985) Identification of ethanol-inducible P-450 isozyme 3a as the acetone and acetol monooxygenase of rabbit microsome. *J. Biol. Chem.* **260**: 13607.

- KOSUGE K, NISHIMOTO M, KIMURA M, UMEMURA K, NAKASHIMA M, OHASHI K. (1997) Enhanced effect of triazolam with diltiazem. *Br J Clin Pharmacol.* **43**:367-72.
- KOYMANS L, VERMEYLEN NPE, VAN ACKER SABE, TECOPELE JM, HEYKAANTS JJP, LAVRIJSEN K, MEULDERMANS W & KELDER GMDO (1992) A predictive model for substrates of cytochrome P-450-debrisoquine (2D6). *Chem. Res. Toxicol.* **5**: 211-219.
- KRAHENBUHL S, MENAFOGLIO A, GIOSTRA E AND GALLINO A (1998) Serious interaction between mibefradil and tacrolimus. *Transplantation.* **66**:1113–1115.
- KROEMER HK, GAUTIER J-C, BEAUNE P, HENDERSON C, WOLF CR AND EICHELBAUM M. (1993). Identification of P450 enzymes involved in metabolism of verapamil in humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*; **348**:332–337.
- KUNZE KL & TRAGER WF (1993) Isoform-selective mechanism based inhibition of human cytochrome P450 1A2 by furafylline. *Chem. Res. Toxicol.* **6**: 649-656.
- KURAMOTO K, ICHIKAWA S, HIRAI A, KANADA S, NAKACHI T, OGIHARA T. (2003). Azelnidipine and amlodipine : a comparison of their pharmacokinetics and effect on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* **26**:201-208.
- LAETHEM RM, BALAZY M, FALCK JR, LAETHEM CL & KOOP DR (1993) Formation of 19(S)-, 19(R)-, and 18(R)-hydroxyeicosatetraenoic acids by alcohol-inducible cytochrome P450 2E1. *J. Biol.Chem.* **268**: 12912-12918.
- LAGANIERE S, DAVIES RF, CARIGNAN G, FORIS K, GOERNERT L, CARRIER K, PEREIRA C, MCGILVERAY I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and quinidine. *ClinPharmacolTher.* 1996;60(3):255-64.
- LAMBA JK, DHIMAN KK. (1998) Genetic polymorphism of the hepatic cytochrome P4502C19 in north Indian subjects. *Clin Pharmacol Ther*; **63**:422-7.
- LAMBERG TS, KIVISTO KT AND NEUVONEN PJ. (1998). Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone. *Clin Pharmacol Ther.*; **63**:640–645.
- LEA AP, MCTAVISH D. (1997) Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs*; **53**:828-47.
- LECHEVREL M, CASSON AG, WOLF CR, HARDIE LJ, FLINTERMAN MB, MONTESANO R & WILD CP (1999) Characterization of cytochrome P450 expression in human oesophageal mucosa. *Carcinogenesis* **20**: 243-248.

- LEEMAN T, TRANSON C, BONNABRY P & DAYER P (1993) A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Drugs Exp. Clin.Res.* **19**: 189-195.
- LEÍDHOLM H, NORDÍNE G.(1991). Erythromycin-felodipine interaction [letter]. *Drug Intell Clin Pharm*; **25**:1007-8.
- LENNERNAS H, FAGER G.(1997). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinetics*; **32**:403-25.
- LEO MA, LASKER JM, RAUCY JL, KÍM C-I, BLACK M & LÍEBER CS (1989) Metabolism of retinol and retinoic acids by human liver cytochrome P450IIC8. *Arch. Biochem. Biophys.* **269**: 305-312.
- LEWÍN JJ, JM NAPPI, AND MH TAYLOR. (2002) Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *The Annals of Pharmacotherapy*,**36**(10): 1546-1549.
- LÍDDLE C. (2000). The pituitary-liver axis in human drug metabolism. World conference on . Clinical pharmacology and therapeutics; July 15-20;Florence, Italy.
- LUND EG, GUÍLEYARDO JM & RUSSELL DW (1999) cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* .**96**: 7238-7243.
- LUNDAHL J, REGARDH CG, EDGAR B, JOHNSON G. (1997). Effects of grapefruit juice ingestion pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol.*;**52**:139-145.
- LUOMANMAKÍ K, TÍULA E, KÍVÍSTO KT, NEUVONEN PJ. (1997).Pharmacokinetics of diltiazem in massive overdose. *Ther Drug Monit.*;**19**:240-242.
- MAOZ E, GROSSMAN E, THALER M, ROSENTHAL T. (1992) Carbamazepine neurotoxic reaction after administration of diltiazem.*Arch Intern Med.*;**152**:2503-4.
- MASÍCA AL, AZÍE NE, BRATER DC, HALL SD, JONES DR. (2000). Intravenous diltiazem and CYP3A-mediated metabolism. *Br J Clin Pharmacol*; **50**(3):273-76.
- MARCELLÍNO K., KELLY WN.(2001). Potential risks and prevention, part 3: Drug induced threats to life. *Am J Healt-Syst Pharm.* **58**: 1399-1405.
- MAURO VF. (1993) Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin.*Clin Pharmacokinet*;**24**:195-202.
- MCGRAW BF, WALKER SD, HEMBERGER JA, GÍTOMER SL, NAKAMA M. (1982). Clinical experience with diltiazem in Japan. *Pharmacotherapy*;**2**:156-161.
- MCKÍNNON RA, HALL PM, QUATTROCHÍ LC, TURKEY RH & MCMANUS ME (1991) Localisation of CYP1A1 and CYP1A2 messenger RNA in normal human

- liver and in hepatocellular carcinoma by *in situ* hybridization. *Hepatology*. **14**: 848-856.
- MCNEECE J. (2002) Grapefruit juice interactions. *Australian Prescriber*; 25(2): 37-38.
- MEREDITH PA, ELLIOTT HL. (1992). Clinical pharmacokinetics of amlodipine . *Clin Pharmacokinet*. **22**:22-31.
- MICHALETS EL, WILLIAMS CR. (2000). Drug interaction with cisapride:clinical implications.*Clin Pharmacokinet*.**39**:49-75.
- MICHELUCCI R., CIPOLLA G., PASSARELLI D., GATTI G., OCHAN TM., HEINIG R.TASSINARI,C. A. AND PERUCCA E. (1996) Reduced Plasma Nisoldipine Concentrations in Phenytoin-Treated Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, **37**: 1107-1110.
- MIMURA M, BABA T, YAMAZAKI H, OHMORI S, INUI Y, GONZALEZ FJ, GUENGERICH FP & SHIMADA T (1993) Characterization of cytochrome P-450 2B6 in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos*. **21**: 1048-1056.
- MOUSA O, BRATER DC, SUNBLAD KJ, HALL SD. (2000). The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.*;**67**(3):267-74.
- MUCK W, RITTER W, OCHMANN K, UNGER S, AHR G, WINGENDER W. (1997) Absolute and relative bioavailability of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther*.**35**:255-60.
- MULLINS ME, HOROWITZ BZ, LINDEN DH, SMITH GW, NORTON RL AND STUMP J (1998) Lifethreatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA*. **280**:157-158.
- MURRAY M.(1992) P450 enzymes: inhibition mechanisms, genetic regulation and effect of liver disease. *Clin Pharmacokinet*. **23**:132-46.
- MURRAY M & REIDY GF (1990) Selectivity in the inhibition of mammalian cytochromes P-450 by chemical agents. *Pharmacol. Rev*. **42**: 85-101.
- NAKAJIMA M, YAMAMOTO T, NUNOYA K-I, YOKOI T, NAGASHIMA K, INOUE K, FUNAE Y, SHIMADA N, KAMATAKI T & KUROIWA Y (1996a) Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **277**: 1010-1015.
- NAKAJIMA M, YAMAMOTO T, NUNOYA K-I, YOKOI T, NAGASHIMA K, INOUE K, FUNAE Y, SHIMADA N & KUROIWA Y (1996b) Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab. Dispos*. **24**: 1212-1217.
- NARANG PK, WILDER R, CHATTERJI DC, YEAGER RL, GALLELLI JF. (1983) Systemic bioavailability and pharmacokinetics of methylprednisolone in patients

with rheumatoid arthritis following 'high-dose' pulse administration. *Biopharm Drug Dispos*; **4**:233-248.

NC-IUB (Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry).(1989).

Nomenclature of electron-transfer proteins. *Recommendations. Eur J Biochem.*, **200**:599-611.

NELSON DR, KOYMANS L, KAMATAKÍ T, STEGEMAN JJ, FEYEREISEN R, WAXMAN DJ, WATERMAN MR, GOTOH O, COON MJ, ESTABROOK RW, GUNSALUS IC & NEBERT DW (1996) P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* **6**: 1- 42.

NELSON DR. (1999) Cytochrome P450 and individuality of species. *Arch.Biochem Biophys.* **369**:1-10.

NEWTON DJ, WANG RW & LU AYH (1994) Cytochrome P-450 inhibitors: evaluation of specificities in the *in vitro* metabolism of therapeutic agents by human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **23**: 154-158.

NISHIO S, WATANABE H, KOSUGE K, UCHIDA S, HAYASHI, H, OHASHI K. (2005) Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hipercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res.* **28**:223-227.

NÍSSEN, DAVID, ED. MOSBY'S DRUG CONSULT. (2003). St.Louis; Elsevier Science:III-157.

ODANÍ A, HASHIMOTO Y, OTSUKÍ Y, UWARÍ Y, FURUSHO K, INUI K. (1997) Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin Pharmacol ther.* **62**:287-92.

OHASHÍ K, SUDO T, SAKAMOTO K, TATEISHÍ T, FUJÍMURA A, KUMAGAI Y, AND EBÍHARA A. (1993). The influence of pretreatment periods with diltiazem on nifedipine kinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology.*, **33**:222-225.

OMURA, T. (1999). Forty Years of Cytochrome P450. *Biophys.Res.Commun.*; **266**:690-698.

OSCARSON M, GULLSTÉN H, RAUTÍO A, BERNAL ML, SÍNUES B, DAHL M-L, STENGÅRD JH, PELKONEN O, RAUNÍO H & INGELMAN-SUNDBERG M (1998) Genotyping of human cytochrome P450 2A6 (CYP2A6), a nicotine C-oxidase. *FEBS Lett.* **438**: 201-205.

- O'SHEA D, DAVIS SN, KIM RB, WILKINSON GR. (1994). Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin Pharmacol Ther*; **56**:359-67.
- ÖZEROL, E., (1996) Sitokrom P450 monoooksijenaz enzim sistemleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*. **3(3)**: 257-275.
- OZENER C.,(1995). The effect of diltiazem on cyclosporine dosage and serum concentrations in renal transplant patients. *Kidney Int* **48**:1678.
- P450 Drug Interaction Table. (2006).<http://medicine.iupui.edu/flockhart/P450druginteractiontable/html>.(erişim tarihi 10.06.2006). (Indiana University Department of Medicine. veb.sitesinden alınmıştır.)
- PARK KS, SOHN DH, VEECH RL & SONG BJ (1993) Translational activation of ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) by isoniazid. *Eur. J. Pharmacol.* **248**: 7-14.
- PASANEN M & PELKONEN O. (1994) The expression and environmental regulation of P450 enzymes in human placenta. *Crit. Rev. Toxicol.* **24**: 211-229.
- PEDERSEN TR, BERG K, COOK TJ, FAERGEMAN O, HAGHFELT T, KJEKSHUS J., (1996) Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med* **156**:2085-92.
- PELKONEN O, BREİMER DD. (1994) Role of environmental factors in the pharmacokinetics of drugs: Considerations with respect to animal models, P-450 enzymes, and probe drugs. In (Welling PG & Balant LP eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, **110**: 289-332, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- PELKONEN O, MÄENPÄÄ J, TAAVİTSAİNEN P, RAUTİO A & RAUNİO H (1998) Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* **28**: 1203-1253.
- PELKONEN O, RAUTİO A, RAUNİO H & PASANEN M (2000) CYP2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. *Toxicology* **144**: 139-147.
- PETER R, BÖCKER R, BEAUNE PH, IWASAKİ M, GUENGERİCH FP & YANG CS (1990) Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P450IIE1. *Chem. Res. Toxicol.* **3**: 566-573.
- PİCHARD L, FABRE I, FABRE G, DOMERGUE J, SAİNT AUBERT B, MOURAD G AND MAUREL P. (1990). Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos.***18**:595-606.

- PÍCHARD L, GÍLLET G, FABRE I, DALET-BELUCHE I, BONFÍLS C, THENOT JP, MAUREL P. (1990) Identification of the rabbit and human cytochromes P-450III_A as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos.* **18**:711-719.
- PÍNTO AG, HORLANDER J, CHALASANÍ N, HAMMAN M, ASGHAR A, KOLWANKAR D, HALL SD. (2005) Diltiazem inhibits human intestinal cytochrome P450(CYP3A) activity invivo without altering the expression of intestinal mRNA or protein.*Br J Clin Pharmacol* .**59**:440-6.
- POCHET JM, PÍRSON Y. (1986) Cyclosporin-diltiazem interaction. *Lancet* **1**:(8487):979
- PRUEKSARÍTANONT T, GORHAM LM, MA B, et al. (1997). In vitro metabolism of simvastatin in humans: identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s.*Drug. Metab. Dispos.* **25**:1191-1199.
- PRUEKSARÍTANONT T, MA B, TANG C, MENG Y, ASSANG C, LU P, REÍDER PJ, LÍN JH AND BAÍLLÍE TA (1999) Metabolic interactions between mibefradil and HMG-CoA reductase inhibitors: An *invitro* investigation with human liver preparations. *Br J Clin Pharmacol* **47**:291–298.
- RAUNÍO H, PASANEN M, MÄENPÄÄ J, HAKKOLA J & PELKONEN O (1995a) Expression of extrahepatic cytochrome P450 in humans. In: Pacifici GM & Fracchia GN (eds) *Advances in Drug Metabolism in Man*: 234-287. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- RAUNÍO H, HUSGAFVEL-PURSAÍNEN K, ANTTÍLA S, HÍETANEN E, HÍRVONEN A & PELKONEN O (1995b) Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility-review. *Gene* **159**: 113-121.
- REED M, WALL GC, SHAH NP, HEUN JM, HÍCKLÍN GA. (2004). Verapamil Toxicity Resulting From a Probable Interaction with Telithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy*.**39**:357-360.
- RELLÍNG MV, AOYAMA T, GONZALEZ FJ & MEYER UA. (1990). Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CYP2C subfamily. *J. Pharmacol. Exp. Ther.***252**: 442-447.
- RENDÍC S & DÍ CARLO FJ (1997) Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab. Rev.* **29**: 413-580.
- RENTON KW. (1985) Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the calcium channel blockers diltiazem and verapamil. *Biochem Pharmacol.* **34**: 2549-2553.

- RENWICK AG, LE VIE J, CHALLENGER VF, WALLER DG, GRUCHY B, GERORGE CF.(1987). Factor affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **32**:351-55.
- RETTIE AE, KORZEKWA R, KUNZE KL, LAWRENCE RF, EDDY AC, AOYAMA T, GELBOIN HV, GONZALEZ FJ & TRAGER WF (1992) Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-450 2C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem. Res. Toxicol.***5**: 54-59.
- RICHARDSON TH., GRIFFIN KJ.,JUNG F.,RAUCY JL., JOHNSON EF.,(1997).Targeted antipeptide antibodies to cytochrome P450C18 based on epitope mapping of an inhibitory monoclonal antibody to P450C5. *Arch. Biochem. Biophys.* **338**:157-164.
- ROBY CA, ANDERSON GD, KANTOR E. (2000). St. John's Wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther*; **67**(5):451-457.
- RONIS MJJ, LINDROS KO & INGELMAN-SUNDBERG M (1996) The CYP2E subfamily. (Ioannides C & Parke DV eds.) pp. 211-239, CRC Press, Boca Raton, USA.
- ROSENTHAL T, EZRA D. (1995). Calcium antagonists: Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* **13**:157–187.
- ROSSI DR, RATHBUN RC, SLATER LN. (2002). Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Pharmacotherapy* , **22**:1302-6.
- SALHANICK S, SHANNON MW. (2003) Management of calcium antagonist overdose. *Drug Safety.* **26**:65-79.
- SALONPÄÄ P, HAKKOLA J, PASANEN M, PELKONEN O, VÄHÄKANGAS K, BATTULA N, NOUSO K & RAUNIO H(1993) Retrovirus-mediated stable expression of human CYP2A6 in mammalian cells. *Eur. J.Pharmacol.* **248**: 95-102.
- SARKAR M, JAKSON BJ. (1994) Theophylline N-demethylation as probes for P4501A1 and P4501A2. *Drug Metab Dispo.* **22**:125-34.
- SCHLANZ KD, MYRE SA AND BOTTORFF MB.(1991) Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists. *Clin Pharmacokinet.* **21**:344–356.
- SCHMASSMANN-SUHJAR D, BULLINGHAM R, GASSER R, SCHMUTZ J, HAEFELI WE.(1998). Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet.* **351**:1929-30.
- SCHMIDT JV & BRADFIELD CA (1996) Ah receptor signalling pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol.* **12**:55-89.
- SCHUETZ EG, SCHUETZ JD, GROGAN WM, NARAY-FEJES-TOTH A, FEJES-TOTH G, RAUCY J, GUZELIAN P, GIONELA K & WATLINGTON CO (1992)

- Expression of cytochrome P450 3A in amphibian, rat, and human kidney. *Arch Biochem Biophys* **294**: 206-214.
- SCHUETZ JD, KAUMA S & GUZELIAN PS (1993) Identification of the fetal liver cytochrome CYP3A7 in human endometrium and placenta. *J. Clin. Invest.* **92**: 1018-1024.
- SHARMA A, et al. (1996) Cyclosporine (CSA) neoral kinetics in children treated with diltiazem. *Journal of the American Society of Nephrology* **7(9)**:1923.
- SHENNIB H, AUGER JL. (1994). Diltiazem improves cyclosporine dosage in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*; **10**:292-6.
- SHIMADA T, YAMAZAKI H, MIMURA M, INUI Y, GUENGERICH FP. (1994) Interindividual variation in human liver cytochrome P450 enzymes involved in oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* . **270**: 414-23. 215-22.
- SHOU M, GROGAN J, MANCEWICZ JA, KRAUSZ KW, GONZALEZ FJ, GELBOIN HV & KORZEKWA KR (1994) Activation of CYP 3A4: Evidence for the simultaneous binding of two substrates in a cytochrome P450 active site. *Biochemistry*. **33**: 6450-6455.
- SMITH CAD, GOUGH AC, LEIGH PN, SUMMERS BA, HARDING AE, MARANGANORE DM, STURMAN SG, SCHAPIRA AHV, WILLIAN AC, SPURR NK & WOLF CR (1992) Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet* **339**: 1375-1377.
- SMITH TJ, GUO Z, GUENGERICH FP, YANG CS. (1996) Metabolism of 4-(methylnitrosamine)-1-β-pyridil-1-butanone(NNK) by human cytochrome P450 and its inhibition by phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis*. **17**:809-13.
- SMITH CL,(1994) Clinical and medicoeconomic impact of the cyclosporine diltiazem interaction in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy* **14(4)**:471-81.
- SMITH M, LIN KM & ZHENG YP (2001). An open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St. John's Wort, ginseng, or Ginkgo biloba (abstract). *Clin Pharmacol Ther*; **69(2)**:P86.
- SOHN OS, ISCHIZAKI H, YANG CS & FIALA ES (1991) Metabolism of azoxymethane, methylazoxymethanol and N-nitrosodimethylamine by cytochrome P450IIE1. *Carcinogenesis*. **12**: 127-131.

- SONG B-J, MATSUNAGA T, HARDWICK JP, PARK SS, VEECH RL, YANG CS, GELBOIN HV & GONZALEZ FJ (1987) Stabilization of cytochrome P450 messenger ribonucleic acid in the diabetic rat. *Mol. Endocrinol.* **1**: 542-547.
- SONNICHSEN DS, LIE O, SCHUETZ EG, SCHUETZ JD, PAPPO A & RELLING MV (1995) Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**: 566-575.
- SOTANIEUÏ EA, ARRANTO AJ, PELKONEN O, PASANEN M. (1997) Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathological conditions. *Clin Pharmacol Ther.* **61**:331-9.
- STREETMAN DS, BERTINO JS & NATZIGER AN (2000) Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of *in vivo* cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* **10**: 187-216.
- STRESSER DM & KUPFER D (1999) Monospecific antipeptide antibody to cytochrome P-450 2B6. *Drug Metab. Dispos.* **27**: 517-525.
- STROBL GR, VON KREUDENER A, STÖCKIGT J, GUENGERICH FP & Wolff T (1993) Development of a pharmacophore for inhibition of human liver cytochrome P-450 2D6: molecular modelling and inhibition studies. *J. Med. Chem.* **36**: 1136-1145.
- STUBBINS MJ, HARRIES LW, TARBÏT MH & WOLF CR (1996) Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* **6**: 429-439.
- SULLIVAN-KLOSE TH, GHANAYEM BI, BELL DA, ZHANG Z-Y, KAMINSKY LS, SHENFIELD GM, MINERS JO, BIRKETT DJ & GOLDSTEIN JA (1996) The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* **6**: 341-349.
- SUTTON D, BUTLER AM, NADIN L, MURRAY M. (1997) Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation:inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *JPharmacol Exp Ther.* **282**:294-300.
- TAKANAGA H ET AL. (2000) Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther;* **67**: 201-214.
- TANAKA E.(1983) *In vivo* age related changes in hepatic drug oxidising capacity in humans. *Clin Pharmacol Ther.* **23**: 247-55.
- TANG C, SHOU M, MEI Q, RUSHMORE TH & RODRIGUES AD (2000) Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the oxidative metabolism of celecoxib, a novel cyclooxygenase-II inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **293**: 453-459.

- TANNERGREN C, ENGMAN H, KNUTSON L, HEDELAND M, BONDESSON U, LANNERNAS H. (2004). St. John's Wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther*; **75**:298-309.
- TERELIUS Y & INGELMAN-SUNDBERG M (1986) Metabolism of n-pentane by ethanol-inducible cytochrome P450 in liver microsomes and reconstituted membranes. *Eur. J. Biochem.* **161**: 303-308.
- THOMAS AR, CHAN LN, BAUMAN JL, OLOPADE CO. (1998) Prolongation of the QT interval related to cisapride-diltiazem interaction. *Pharmacotherapy.* **18**:381-5.
- THUMMEL KE, KHARASCH ED, PODOLL T & KUNZE K (1993) Human liver microsomal enflurane defluorination catalyzed by cytochrome P-450 2E1. *Drug Metab. Dispos.* **21**: 350-357.
- THUMMEL KE, WILKINSON GR.(1998) *In vitro* and *in vivo* drug interactions involving CYP3A. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* **38**:389-430.
- TIANO HF, WANG RL, HOSOKAWA M, CRESPI C, TINDALL KR & LANGENBACH R (1994) Human CYP2A6 activation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK): mutational specificity in the gpt gene of AS52 cells. *Carcinogenesis* **15**: 2859-2866.
- TOBERT JA. (1988) Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol*; **62**: 28J-34J.
- TSAO S-C, DICKINSON TH, ABERNETHY DR. (1990) Metabolite inhibition of parent drug biotransformation. Studies of diltiazem. *Drug Metab Dispos*, **18**:180-182.
- UENG Y-F, KUWABARA T, CHUN Y-J & GUENGERICH FP (1997) Cooperativity in oxidations catalyzed by cytochrome P450 3A4. *Biochemistry.* **36**: 370-381.
- VARHE A, OLKKOLA KT, NEUVONEN PJ. (1996) Diltiazem enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Clin Pharmacol Ther.***59**: 369-375
- VARIS T, BACKMAN JT, KIVISTÖ KT, NEUVONEN PJ (2000). Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* **67**: 215-221.
- VICKERS S, DUNCAN CA, CHEN IW, ROSEGAY A, DUGGAN DE (1990a). Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug. Metab. Dispos.* **18**:138-145.
- VICKERS S, DUNCAN CA, VYAS KP, (1990b). In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase. *Drug. Metab. Dispos.* **18**:476-483.

- WADELÏUM M, DARJ E, FRENNE G, RANE A.(1997) Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* . **62**: 400-7.
- WANG JS, WEN X, BACKMAN JT, TAAVÏTSAÏNEN P, NEUVONEN PJ, KÏVÏSTÖ KT. (1999) Midazolamalpha-hydroxylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by calcium channel blockers, itraconazole and ketoconazole. *Pharmacol Toxicol*;**85**:157-161.
- WANG RW, NEWTON DJ, LÏU N, ATKÏNS WM & LU AYH (2000) Human cytochrome P-450 3A4: In vitro drug-drug interaction patterns are substrate-dependent. *Drug Metab. Dispos.* **28**: 360-366.
- WATANABE H, KOSUGE K, NÏSHÏO S,ve ark, (2004) Pharmacocinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholeterolemia and hypertension. *Life Sci.* **76**: 281-292.
- WATSON WA, LÏTOVÏTZ TL, KLEÏN-SCHWARTZ W, (2004) 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* **22**: 335-404.
- WELKER HA, WÏLTSHÏRE H AND BULLÏNGHAM R (1998) Clinical pharmacokinetics of mibefradil. *Clin Pharmacokinet* **35**: 405–423
- WHÏTE JA, BECKETT-JONES B, GUO YD, DÏLWORTH FJ, BONASORO J, JONES G & PETKOVÏCH M .(1997). cDNA cloning of human retinoic acid-metabolizing enzyme (hP450RAI) identifies a novel family of cytochromes P450. *J Biol Chem* **272**: 18538-18541.
- WÏLLEY JC, COY EL, FRAMPTON MW, TORRES A, APOSTOLAKOS MJ, HOEHN G, SCHUERMANN WH, THÏLTY WG, OLSON DE, HAMMERSLEY JR, CRESPI CL & UTELL MJ (1997) Quantitative RT-PCR measurement of cytochromes p450 1A1, 1B1, and 2B7, microsomal epoxide hydrolase, and NADPH oxidoreductase expression in lung cells of smokers and nonsmokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* **17**:114-124.
- WRÏGHTON SA, RÏNG BJ, WATKÏNS PB & VANDENBRANDEN M (1989) Identification of a polymorphically expressed member of the human cytochrome P-450III family. *Mol Pharmacol* **86**: 97-105.
- WRÏGHTON SA, VANDENBRANDEN M, STEVENS JC, SHÏPLEY LA, RÏNG FJ, RETTÏE AE & CASHMAN JR (1993) *In vitro* methods for assesing human hepatic drug metabolism: their use in drug development. *Drug Metab. Rev.* **25**: 453-484.
- YAMANO S, NHAMBURO PT, AOYAMA T, MEYER UA, INABA T, KALOW W, GELBOÏN HV, MCBRÏDE OW & GONZALEZ FJ (1989) cDNA cloning and

sequence and cDNA-directed expression of human P450IIB1: Identification of a normal and two variant cDNAs derived from the CYP2B locus on chromosome 19 and differential expression of the IIB mRNAs in human liver. *Biochemistry* **28**: 7340-7348.

- YAMAZAKI H, INUI Y, YUN CH, GUENGERICH FP & SHIMADA T (1992) Cytochrome P450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of *N*-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis* **13**: 1789-1794.
- YANG CS, TU YY, KOOP DR & COON MJ (1985) Metabolism of nitrosamines by purified rabbit liver cytochrome P-450 isozymes. *Cancer Res.* **45**: 1140-1145.
- YEO K.R. & YEO W.W. (2001). Inhibitory effects of verapamil and diltiazem on simvastatin metabolism in human liver microsomes. 2001 Blackwell Science Ltd. *Br J Clin Pharmacol*, **51**: 461-470.
- YIN H, ORCARSON M, JOHANSSON I, YUE Q-Y, DAHL M-L, TABONE M, ARINCO S, ALBANO E & INGELMAN-SUNDBERG M (1997) Genetic polymorphism of human *CYP2E1*: characterization of two variant alleles. *Mol. Pharmacol.* **51**: 370-376.
- YU DK. (1999). The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol*; **39**:1203-1211.
- YUN CH, SHIMADA T & GUENGERICH FP (1991) Purification and characterization of human liver microsomal cytochrome P-450 2A6. *Mol. Pharmacol.* **40**: 679-685.
- ZAIDENSTEIN R et al (1998) The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol*; **54**: 337-340.
- ZEVIN S & BENOWITZ NL (1999) Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* . **36**: 425-438.
- ZIMMERMAN JJ. (2004). Exposure-Response Relationships and Drug Interactions of Sirolimus. *AAPS J.* **6** (4): article 28. DOI: 10.1208/aapsj060428.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Fatih
Soyadı: KODALAK
Doğum Yeri ve Tarihi: Terme (Samsun) - 31/01/1980
Uyruğu: T.C.
Medeni Durumu: Evli
Askerlik Durumu: Sevk Tehirli
İletişim Adresi ve Telefonu: Rağıp Tüzün Caddesi. 79/1
Yenimahalle/ ANKARA
Ev Tel: 0 (312) 3440788
İş Tel: 0 (312) 3061057-58
Cep Tel: 0 (505) 3183064
Yabancı Dili: İngilizce
Ünvanları: Eczacı (19/09/2002)
Mesleki Deneyimi: --06/01/2003-17/03/2004 tarihleri arasında Ankara İl Sağlık Müdürlüğü İlaç ve Eczacılık Şube Müdürlüğü
--17/03/2004 tarihinden beri Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hastane Eczacılığı