



T.C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARIN FARMAKOGENETİĞİ

Serdar ŞAHİN

DÖNEM PROJESİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU

Gaziantep

2012

104682

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARIN FARMAKOGENETİĞİ

Serdar ŞAHİN

Dönem projesi Savunma Tarihi: 13.06.2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu dönem projesi çalışmasının bir “ Yüksek Lisans “ derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu dönem projesi tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “ Yüksek Lisans “ dönem projesi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU
Dönem Proje Danışmanı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KÜTÜPHANESİ

ÖNSÖZ

Bu dönem projesi çalışmasının giriş bölümünde, konunun bilimsel dayanağı ve amacı hakkında bilgi verilmiştir.

İkinci bölümde, kardiyovasküler ilaçların farmakogenetiği ve enzimleri ile ilgili genel bilgilere yer verilmiştir.

Üçüncü bölümde, kardiyovasküler ilaç tedavisinin farmakogenetiği hakkında bilgi verilmiştir.

Dördüncü bölümde Kardiyovasküler İlaçlara Cevapta Etnik Farklılıklar ile ilgili konulara yer verilmiştir.

Büyük bir özveride bulunarak dönem projesi yöneticiliğini üstlenen, her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bilimsel katkılarından dolayı ve dönem projesi danışmanlığımı üstlenen Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU'na, bütün çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

KISALTMALAR VE SİMGELER

KV	:Kardiyovasküler
PCR	:Polimeraz Zincir Tepkime
VKORC1	:Vitamin K Epoxide Redüktaz Kompleks Subunit 1
MDR1	:Multi Drug Rezistans 1
P-gp	:P-glikoprotein
SNP	:Single-Nükleotid Polimorfizm
NPC1L1	:İntestinal Kolesterol Transporteri Olan Nieman-Pick C1
ACE	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
RAS	:Renin Anjiyotensin Sistemi
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
ADR	:İlaç Yan Etkileri
TX	:Tromboksan
AA	:Araşidonik Asit
ADP	:Adenozin-difosfat
COX-1	:Siklooksijenaz-1
TXA2	:Tromboksan A2
INR	:Normalize Edilmiş Oran
F2	:Faktör II
F7	:Faktör VII
ADD1	:Alfa Adducin
GNB3	:G Protein Beta-3 Subünit
RAAS	:Renin Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
HMGCR	:HMG-CoA Redüktaz Geni
RCT	:Revers Kolesterol Transportuyla
CETP	:Kolesterol Ester Transfer Protein
SREBF1	:Sterol Regülatör Element Bağlayıcı Faktör 1
BP	:Kan Basıncı
ARB	:Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
LVEF	:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LPL	:Lipoprotein Lipaz

LIPC	:Hepatik Lipaz
LDLR	:Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptör
SREBF1	:Sterol Regulator Element Bağlayıcı Faktör 1

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1. CYP2C9, CYP2D6, CYP3A ve ABCB1'in Kardiyovasküler İlaç Substratları.	7
Tablo 2. Trombosit agregasyon inhibitörlerine cevap konusunda genetik ilişki çalışmaları.....	15
Tablo 3. Antihipertansif cevabında genetik ilişki çalışmaları.....	22
Tablo 4. Kolesterol düşürücü ilaçlara cevaptaki genetik ilişki çalışmaları.....	28
Tablo 5. Değişen varfarin Doz/Cevap'ta önemli yeri olan genlerin (CYP2C9 ve VKORC) varyant alel sıklıklarındaki etnik farklılıklar	33
Tablo 6. Antihipertansif ilaç tedavisi ile kan basıncı azalmasındaki tahmini havuz	36
Tablo 7. V-HeFT Deneplerinde mortalite oranlarındaki etnik farklar.....	42

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

- Şekil 1.** Töropatik INR'yi sağlayabilmek için etnisiteye göre, gerekli varfarin doz ortalamaları. 30
- Şekil 2.** Antihipertansif ilaçların uygulanmasından sonra siyah ve beyazlarda kan basıncındaki azalmanın grafiği. 37
- Şekil 3.** Çeşitli ADRB1 diplotip grupları arasındaki metoprololle antihipertansif cevapları. 40

ÖZET
KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARIN FARMAKOGENETİĞİ

Serdar ŞAHİN
Dönem Projesi

Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dönem Projesi Danışmanı: Prof. Dr. A. Şükrü AYNACIOĞLU
Haziran 2012, Sayfa:80

Farmakogenetik; ilaçlara yanıtındaki farklılıkların genetik nedenlerini ortaya çıkarmayı amaçlayan bir bilim dalıdır. İnsandaki birçok enzimler ve proteinler, kardiyovasküler (KV) ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkilemektedir. Bu enzim ve proteinlerdeki polimorfizmlere bağlı olarak, farklı bireylerde aynı dozda ilaç uygulanmasından sonra bile kardiyovasküler (KV) ilaçlara tedavi yanıtında büyük varyasyonlar görülebilmektedir. Bir hastada ilaç cevabı için en önemli proteinlerden bazıları şunlardır; Sitokrom P450 (CYP) 2D6, CYP2C19, CYP3A4 ve ABCB1 taşıyıcısıdır. İlaç etkileşimleri ya da önemli yan etkiler bakımından bu proteinler genetik değişkenliğe bağlı olarak kardiyovasküler ilaç yanıtındaki farklılıkların büyük çoğunluğunu açıklayabilmektedir. Enzimlerin ikinci ilgi grupları olarak kardiyovasküler ilaçların farmakodinamiğinde rol alan enzimler; renin-anjiyotensin sistem ve lipid metabolizmasındaki enzimlerdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar ölümün birinci sebeplerindedir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için örneğin, hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisinde tüm dünyada kardiyovasküler ilaçlar oldukça fazla kullanılmaktadır. Bu ilaçlara cevapta kişiler arasında belirgin varyasyonlar bulunmaktadır ve kısmen cinsiyet, yaş, diyet, beraberinde kullanılan ilaçlar ve çevresel faktörlerle de bu durum açıklanmaktadır. Farmakogenetik araştırmalara şu anki yaklaşım, bireyselleştirilmiş tıbbın beklentilerini karşılayabilecek sonuçlara ulaşmamaktadır. Dolayısıyla, konuya yeni yaklaşımlar ve çalışılan SNP sayısında artış, daha güçlü çalışmalar, çalışma tasarımı ve (farmako-) genetik analizde yeni istatistikî yöntemler gerekmektedir. 1980'lerin başında etnik gruplar arasında kan basıncı (BP) düşürücü etkisi olan β -blokerlere ve daha az olarak da diüretiklere cevapta klinik farklılıklar fark edilmiştir. Vaktiyle en ikna edici açıklama Veteriner Affairs (VA) Cooperative Trial'dan gelmiş; diğer bazı çalışmalarla beraber şu varsayımı öne sürmüştür; beyazların (Avrupa kökenli olanların) siyahlardan (Afrika kökenli olanlardan) β -blokerlere antihipertansif cevabının daha iyi olduğu ve siyahların diüretiklere beyazlardan daha iyi cevap verdiği idi. Zamanla cevaptaki bu farklılıklar iyice kabul görmüş, öyle ki etnik köken antihipertansif ilaç tedavisi seçiminde yardımcı bir yol gösterici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Her ne kadar hipertansiyonda β -blokerler ve ACE inhibitörlerine cevap vermesi arasında etnik farklılıklar olsa da, kardiyovasküler ilaçlara cevapta etnik farklılıklar açısından diğer ilaç örnekleri de gösterilmektedir. İlaçlara yanıtta fark edilmiş etnik farklılıklar varken ve birçok genetik polimorfizmin etnik/ailesel olarak frekansının değiştiği bilinmekteyken, farmakogenetiğin ilaçlara cevaptaki etnik farklılıkları anlamaya yardımcı olup olmayacağı sorusu da pek şaşırtıcı değildir. Bu makale, en çok karşılaşılan kardiyovasküler ilaçlara etnik cevaptaki farklılıkların örneklerini ve farmakogenetik verilerin bu farklılıkları anlamada rolünü özetlemektedir.

Anahtar Sözcükler: Farmakogenetik; Farmakokinetik; Farmakodinamik; Kardiyovasküler ilaçlar; Etnisite; Sitokrom; Polimorfizm.

ABSTRACT

PHARMACOGENETICS OF CARDIOVASKULAR DRUGS

Serdar ŞAHİN
Term Project

University of Gaziantep, Institute of Health Sciences
Department of Pharmacology

Term Project Advisor: Prof. Dr. A. Sukru AYNACIOĞLU
June 2012,Page:80

Pharmacogenetics is a field that seeks to unravel the genetic underpinnings of variable drug responses. Many enzymes and proteins in human are involved in the pharmacokinetic and pharmacodynamic sources of cardiovascular (CV) drugs. Due to these enzymes and proteins, variability in response to the CV drugs might be very high in different individuals after intake of the same drug dose. The most important proteins involved in the patient response to a drug are cytochrome P450 (CYP) 2D6, CYP2C19, CYP3A4 and the ABCB1 transporter. These enzymes, at the origin of important side effects or drug interactions, are responsible, at a great extent, of the cardiovascular drug response variability. The second relevant group of enzymes are involved in pharmacodynamic action of cardiovascular drugs: enzymes of the renin-angiotensin system and enzymes of the lipid metabolism. In developed countries cardiovascular disease is one of the leading causes of death. Cardiovascular drugs such as platelet aggregation inhibitors, oral anticoagulants, antihypertensives and cholesterol lowering drugs are abundantly prescribed to reduce risk of cardiovascular disease. Notable interindividual variation exists in the response to these pharmacotherapeutic interventions, which can be partially explained by factors such as gender, age, diet, concomitant drug use and environmental factors. Current approaches in pharmacogenetic research do not seem to lead to results that meet our expectations of individualized medicine. Therefore, new approaches are needed addressing issues and challenges such as the number of SNPs studied, study power, study design and application of new statistical methods in (pharmaco-)genetic analysis. In the early 1980s, clinical differences in response to the blood pressure (BP)-lowering effects of β -blockers and, to a lesser extent, diuretics were noted between ethnic groups. The most convincing evidence at that time came from a Veterans Affairs (VA) Cooperative Trial,¹ which, along with other smaller studies, suggested that whites (those of European ancestry) had a better antihypertensive response to β -blockers than blacks (those of African ancestry), whereas blacks had a slight better response to diuretics than whites. Over time, these differences in response became well accepted, such that ethnicity began to be used in helping to guide selection of antihypertensive drug therapy. Although the ethnic differences in response between β -blockers and ACE inhibitors in hypertension are perhaps the mostly widely recognized examples of ethnic differences in response to cardiovascular drugs, there are others. Given the recognized ethnic differences in drug responses and the fact that many genetic polymorphisms differ in frequency on the basis of ethnicity/ancestry, questions about whether pharmacogenetics may also lead to an understanding of the ethnic differences in drug response are not surprising. The present review will summarize the most widely recognized examples of cardiovascular drugs with differential response by ethnicity and the evidence that pharmacogenetics data may aid in our understanding of these differences.

Keywords: Pharmacogenetics; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Cardiovascular drugs; Ethnicity; Cytochrome; Polymorphism.

1.GİRİŞ

İnsandaki birçok enzimler ve proteinler, kardiyovasküler (KV) ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilişkilidir. Bu enzim ve proteinlere bağlı olarak, farklı bireylerde aynı dozda ilaç uygulanmasından sonra bile kardiyovasküler ilaçlara tedavi yanıtında büyük varyasyonlar görülebilmektedir (1,2). Farmakogenetik; ilaçlara cevapta çeşitli altta yatan genetik sebepleri ortaya çıkarmayı amaçlayan bir alandır. Farmakogenetik araştırmalar ilaca yanıtın genetik belirleyicileri üzerine çalışmayı ve ilaç yan etkilerini (ADR) en aza indirmeyi hedeflemektedir. İlaça cevap, ilaç hedeflerinin veya etki yollarının bir bileşeninin kodlandığı genlerin polimorfizmleri ile modifiye edilebilir ve farmakodinamik genler olarak kabul edilir. Bir ilacın metabolizmasında rol alan genler farmakogenetik genler örneğin, Sitokrom P450 (CYP) enzimi farmakogenetik genler olarak adlandırılır. Son olarak, bir hastalığın oluş yolu üzerinde olan ve bir ilacın etkisini modifiye edebilen genler vardır. Polimorfik Sitokrom P450 (CYP) enzim aktivitesi advers ilaç reaksiyonları özellikle ilaç geliştirilmesi açısından büyük bir ilgi uyandırmaktadır. Gerçektende yeni bir ilaç adayının metabolizmasında bir CYP izoformu rol oynuyorsa sağlık otoriteleri bu metabolik yollar ile ilişkili *in vivo* bilgi talep etmektedirler. Metabolizmadaki genetik varyasyonların *in vivo* klinik önemi bildirildiği taktir de bu olay ilaç geliştirilme sürecini değiştirebilmektedir ve bu bilgi klinik pratiğe dönüştürülebilmektedir.

2. KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARIN FARMAKOGENETİĞİ VE ENZİMLER

2.1. Farmakokinetik Olaylarda Rol Oynayan Enzimler

Bireye spesifik yanıtı etkileyen enzimlerin başında CYP2D6, CYP2C, CYP3A4 ve ABCB1 transporterları yer almaktadır (faz I, II ve III) (Tablo 1.). İlaç etkileşimleri ya da önemli yan etkiler bakımından bu proteinler genetik değişkenliğe bağlı olarak KV ilaç yanıtındaki farklılıkların büyük çoğunluğunu açıklayabilmektedir.

2.2. Faz I Enzimler (Sitokrom P450)

Son bilgiler ışığında insanda yaklaşık 60 farklı CYP geninin olduğu tahmin edilmektedir (bunlardan 57'si fonksiyonel gen ve 58'si psödogenlerdir) (3). Her ne kadar bu enzimlerin birçoğunun ilaçları metabolize etme kapasitesi bulunsa da insandaki P450 ilaç metabolizmasının büyük kısmını CYP enzim subfamilyasından CYP3A, CYP2D ve CYP2C katalizlemektedir (1,2).

Genetik polimorfizmlerden önce karaciğerdeki her bir CYP enzimlerinin miktarı göz önünde bulundurulmalıdır. Daha sonra da, temel olarak oksidatif enzimler yani; CYP3A, CYP2D6 ve CYP2C farmakogenetik çalışmalarda öncelikle araştırılmalıdır. Ayrıca daha sonra CYP1A, CYP2A6, CYP2B6 ve CYP2E1' de hesaba katılmalıdır.

2.3. Sitokrom P450 3A Subailesi

Her ne kadar CYP3A4, ilaçların birçoğunun metabolizmasında rol oynasa da bu enzimi kodlayan gendeki tanımlanmış genetik mutasyonlardan çok fazla etkilenmediği düşünülmektedir. Fakat yakın zamanda CYP3A5 ve 3A7 polimorfizmlerinin daha etkili olduğu bildirilmiştir.

CYP3A enzimleri, piyasadaki ilaçların yaklaşık %50'sini metabolize etmektedir. Öyle ki, CYP3A enzimleri sıklıkla ilaç yan etkilerinde ve ilaç-ilaç etkileşiminde yer almaktadır. Klinik olarak önemli olabilecek olaylar, besin bileşenleri ya da ilaçlar tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesidir. Ekspresyonda bireyler arasındaki varyasyonlar yüksektir ve büyük olasılıkla multifaktöriyel ve multiallelliktir. Ve aynı zamanda transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerle de bağlantılıdır.

2.4. Sitokrom P450 İzoenzim 2D6

CYP2D6 tüm ilaçların dörtte birini metabolize etmektedir ve bunların çoğu KV ilaç tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bir bireyin CYP2D6 enziminin metabolize etme durumu *CYP2D6* geninde bulunan birçok farklı mutasyonla açıklanabilir (4). Aslında, bu enzimi kodlayan gen yüksek derecede polimorfiktir ve genetik varyasyonların çoğu protein aktivitesini etkilemektedir. Enzimleri tam fonksiyonel olan bireyler hızlı metabolizör olarak bilinirken CYP2D6 enzim aktivitesi genetik olarak az ya da hiç olmayan bireyler yavaş metabolizör olarak adlandırılmaktadır. Yavaş metabolizörler daha abartılı bir ilaç cevabı gösterirler ve eğer bir ilaç temel olarak CYP2D6 tarafından metabolize ediliyorsa veya propafenon, karvedilol veya metoprolol gibi dar bir terapötik indekse sahipse toksite riski daha fazladır (1). Tersine, bazı bireylerin enzim aktivitesi çok daha yüksek olabilmektedir, bunlar ultra hızlı metabolizör olarak adlandırılmaktadır. Bu ultra hızlı metabolizörlerde bazı ilaçlar terapötik olarak aktif plazma konsantrasyonlarına erişemeyebilirler (Tabi ki bu genellemeler ilacın CYP2D6 tarafından biyoaktivasyonunun gerekli olmadığı durumlarda geçerlidir-kodein örneğinde olduğu gibi).

Bir bireyin metabolize etme durumu geniş bir terapötik indeksi bulunan belli bir substratı kullanılarak güvenle belirlenebilir, örneğin; CYP2D6 için dekstrometorfan veya debrisoquin gibi. Fenotiplendirme yaklaşımı, genel olarak idrardaki metabolik oranın hesaplanmasını gerektirir ki bu da değişmemiş ilacın ana metabolite oranıdır ve substrat ilacın tek bir doz uygulanmasını takip eden belirli bir zaman diliminde idrarda ölçülür. Pratik bir alternatif olarak, PCR yöntemleri ile genotiplendirme metabolizma durumunu tahmin etmede daha yararlı olabilir ve günümüzde DNA çipleri piyasada bulunmaktadır (örneğin, Roche Diagnostics AmpliChip™ CYP 450). Genotiplendirmenin fenotiplendirmeye birçok üstünlüğü bulunmaktadır ve metabolizma durumunun incelenmesinde tercih edilen bir yaklaşımdır, özellikle de devam eden tedavi sırasında ilaç-ilaç etkileşiminin önlenmesi bakımından önemlidir.

2.5. Sitokrom P450 2C Subailesi

İlacı metabolize eden enzimlerden CYP2C subailesinin üyeleri yüksek derecede bir dizi benzerlik taşır ve bu da hem moleküler hem de fonksiyonel seviyede farklı izoformların birbirinden ayrılmasını zorlaştırır. Ayrıca, CYP2C ailesinin üyeleri arasında substrat spesifitesi bakımından bir benzerlik bulunmaktadır. Ancak CYP2C9 insan

karaciğerinden en yüksek konsantrasyon da eksprese edilen izoformdur ve bu da subaile içerisinde olasılıkla ilaç-ilaç etkileşimlerinin çoğundan sorumludur.

CYP2D6 gibi, CYP2C enzimleri de genetik varyasyon gösterir. CYP2C9 polimorfizmleri CYP2C9 substratlarına bağlı olarak meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarını başlatıyor gibi gözükmektedir. Alellik varyantlar arasında *CYP2C9**2 ve *CYP2C9**3'nün yavaş metabolizör genotipten sorumlu olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu polimorfizmleri taşıyan kişiler (özellikle de homozigot varyant bireyler) sıklıkla CYP2C9 substratı olan ilaçların daha düşük dozlarına gereksinim duyarlar. Özellikle de varfarin ve diğer antikoagülanlar gibi dar terapötik indekse sahip olan ilaçlarda olduğu gibi. Gerçekten bu tür bir tedavi yavaş metabolizörlerde kanama riskine ya da tam tersi ultra hızlı metabolizörlerde etkisiz ilaç tedavisine yol açabilmektedir. Varfarin ve asenokumarol'da tedavinin bireyselleştirilmesi rutin bir yöntemdir ve tedaviye başlamadan önce *CYP2C9* genotipinin bilinmesi başlangıç dozunun daha iyi belirlenmesinde daha yararlı olabilmektedir. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Redüktaz Kompleks Subunit 1) anti vitamin K'nın farmakolojik hedefidir. CYP2C9 polimorfizmine ek olarak antikoagülan tedavisinde VKORC1 polimorfizmi de belirleyici olmakla birlikte, *CYP2C9**3 ve VKORC1-1639G/A veya 1173C/T'nin yaklaşık %50'si antikoagülan tedaviden sorumludur (5,6). Geniş terapötik indeksi olan ya da birden fazla metabolik yolağı olan ilaçlar için (propranolol), CYP2C9 genetik polimorfizmi fazla klinik öneme sahip değildir. İlaça maruziyet ve ilaç-ilaç etkileşimi açısından bakılacak olursa bir ilacın birden fazla CYP izoformu tarafından metabolize edilmesi daha tercih edilebilir bir durumdur.

Diğer polimorfik CYP2C ailesi enzimlerinden, CYP2C19 bazı KV ilaçların (metoprolol veya varfarin gibi) metabolizmasına minimal düzeyde katılmaktadır. CYP2C8 özellikle antidiyabetik ilaçların (glitazonlar gibi) metabolizmasında primer olarak önemlidir. Bu da indirekt olarak KV sistemi etkileyebilmektedir.

Tablo 1. CYP2C9, CYP2D6, CYP3A ve ABCB1'in Kardiyovasküler İlaç Substratları.
(1)'den adapte edilmiş)

Substratları	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A	ABCB1
<i>Antiagreganlar</i>				
Klopidogrel			x	
Dipiridamol				x
<i>Antiarytmikler</i>				
Amiodaron		x	x	x
Debrisoquin				x
Dizopiramid			x	
Enkainid		x		
Flekainid		x	x	
Lidokain		x	x	x
Meksiletin		x		
Propafenon			x	x
Kinidin			x	x
<i>Antihipertansifler</i>				
Kandesartan	x			
Kaptopril		x		
Klonidin		x		
Debrisoquin		x		
Enalapril			x	
Guanoksan		x		
Indapamid	x	x	x	x
Irbesartan	x			
Losartan	x		x	x
Prazosin				x
N propilajmalin		x		
Prosainamid		x		
Propafenon		x		
Reserpin				x
Sparteın		x		

Substratları	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A	ABCB1
Spironolakton				X
Tienilik asit	X			X
Torasemid	X			X
Valsartan	X			
Anti-vitamin K				
Asenokumarol	X			
Varfarin	X	X		
Beta blokörler				
Alprenolol		X		
Bisoprolol		X		
Bufuralol		X		
Bunitrolol				X
Bupranolol		X		
Karvedilol	X			
Seliprolol			X	X
Labetalol		X		
Metoprolol		X		
Nadolol				X
Pindolol		X		
Propranolol		X	X	X
Talinolol				X
Timolol		X		X
Kalsiyum kanal blokörleri				
Amlodipin			X	
Bepridil			X	X
Sinarizin		X		
Diltiazem			X	X
Felodipin			X	
Flunarizin		X		
Isradipin			X	
Lerkanidipin			X	
Mibefradil			X	X

Substratları	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A	ABCB1
Nevirapin			X	
Nisardipin				
Nifedipin			X	
Niludipin			X	
Nimodipin		X	X	
Nisoldipin			X	
Nitrendipin		X	X	
Perheksilin		X		
Verapamil			X	X
<i>Kardiyotonikler</i>				
Digoksin			X	X
Dijitoksin			X	X
<i>Lipid düşürücü ilaçlar</i>				
Atorvastatin			X	X
Serivastatin				X
Fluvastatin	X			
Lovastatin			X	X
Pravastatin			X	X
Rosuvastatin				X
Simvastatin				X
<i>Antidiyabetik ilaçlar</i>				
Glimepirid	X			
Glipizid	X			
Glibensilamid	X		X	
Nateglinid	X		X	
Fenformin		X		
Repaglinid			X	
Rosiglitazon	X			
Tolbutamid	X			
Troglitazon			X	

2.6. Diğer Sitokrom P450'ler

KV sistem ilaçların metabolizmasından aynı zamanda bazı minör CYP enzimleri, (CYP1A1, CYP2A6 ve CYP2B6) sorumludur. CYP2A6'daki genetik varyasyonların, azalmış enzim aktivitesinden; nikotin ve kumarin metabolizmasının değişmesinden sorumlu oldukları bildirilmiştir.

2.7. Faz II Enzimler

UDP glukuronoziltransferaz veya sülfotransferazlar KV ilaç metabolizmasında pek de bir öneme sahip değildir.

2.8. İlaç Transportörlerinin Farmakogenetiği

Taşıyıcı sistemleri, ATP-bağlayıcı kaset (ABC) süper ailesi tarafından temsil edilir ki bu da yedi subaileye bölünmektedir. ABCB1 proteini, diğer adıyla multi drug rezistans 1[MDR1] transportörlerinin ABC-B subailesinin bir üyesidir. Bu gen, majör ilaç transporter P-glikoproteini (P-gp) 'ni kodlar. Bu protein bağırsaklar, böbrekler, karaciğer ve diğer organlarda eksprese edilir. P-glikoprotein birçok ilacın renal ve intestinal hücreler boyunca transportunu sağlar ve bu şekilde eliminasyon ve dağılım olaylarında önemli bir rol oynar ve bir akış (efflux) mekanizması aracılığıyla kanser hücrelerinin sitotoksik ilaçlara direncinden sorumludur.

Birçok ilacın ABCB1'in substratı, indüktörü veya inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Siklosporin gibi bazı ilaçlar, P-gp'nin hem substratı hem de inhibitörüken diğerleri sadece ya inhibitörü (örneğin; nifedipin) veya substratıdır (örneğin; digoksin). CYP3A ve P-gp'nin birçok ortak substratı (örneğin; digoksin) ve modülatörü (örneğin; inhibitör verapamil) vardır. Dolayısıyla, bu enzim ailesi ve transportörleri sıklıkla birlikte araştırılmıştır. Özellikle bir kalsiyum kanal inhibitörü olan mibefradil hem CYP3A hem de P-gp için hem bir substratı hem de inhibitörüdür. Bu ilacın ciddi yan etkiler nedeniyle piyasadan kaldırılması bu nedenle tesadüf değildir. P-gp ekspresyonundaki farklılıklar, genetik polimorfizm ve ilaç etkisindeki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle de *ABCB1* genindeki 3435C/T polimorfizmi P-gp'nin intestinal ekspresyonunda azalmaya yol açmaktadır ve kalp yetmezliği tedavisi için verilen digoksinin plazma konsantrasyonlarındaki yükselmeye neden olduğu saptanmıştır (7). Ayrıca, 3435C/T mutasyonu kadınlardaki statin tedavisinin lipid cevabı ile ilişkilendirilmiştir (8). Ancak Thomson ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir

çalışmada bu ilişki saptanmamıştır (9). Ancak, başka bir tri-alelik ABCB1 polimorfizmi olan 2677G/T/A ile ufak ama belirgin bir ilişki bulmuşlardır. Böylece, bu polimorfizmi taşıyan hastalar P-gp substratı olan KV ilaçlarından daha düşük dozlara ihtiyaç duyabilirler.

Birçok farklı ilacın içeri veya dışarı transportunda yer alan membran-span proteinlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bunların başında, ATP bağlayıcı kaset ailesinin diğer üyeleri olan organik anyon ve katyon transport proteinleri gelmektedir (OATP ve OCTP) (10). Ancak, bu transportörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin ilaca cevabı etkileyip etkilemediği henüz gösterilememiştir. Yakın zamanda OATP1B1*1b, pravastatinin ve muhtemelen valsartan ve temokaprilinin de farmakokinetiğinde kişiler arasındaki varyasyonların belirleyici faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (11). Dahası, pravastatin aynı zamanda MRP2 olarak da bilinen ABCC2'nin ekspresyonundaki artışın ve ABCC2 1446C/G polimorfizmi pravastatinin sistemik etkilerindeki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). En önemli CYP450'lerin genotiplendirilmesi bugün piyasada bulunan testlerle kolaydır ama ABC transportörleri için daha az gereçler bulunmaktadır.

2.9. Farmakodinamik Düzeydeki Enzimler

İkinci grup enzimler ilaçların farmakodinamik etkileri ile ilişkilidir.

2.10. Hipolipemik İlaçların Hedefleri

Statinlere cevapta birçok gen potansiyel modülatör olarak belirlenmiştir ve statin tedavisine bireysel cevaptaki varyasyonlar genişçe araştırılmıştır. HMG CoA Redüktaz, statinlerin hedef enzimidir (13). En büyük çalışmalardan birinde Chasman ve arkadaşları; kolesterol sentezini, absorpsiyonunu, transportunu ve statin metabolizmasını etkilediği bilinen 10 gendeki 148 polimorfizmi araştırmışlardır (14). Bu 148 polimorfizmden (SNP), sadece iki tane gen (SNP12 ve SNP29) HMG CoA Redüktaz geninde bulunmaktadır. SNP12 veya SNP29 için heterozigot bireyler pravastatinle tedavi edildiklerinde kolesterol düşüşü belirgin olarak daha az olabilmektedir. Thomson ve arkadaşları, Chasman'ın çalışması da dahil olmak üzere yayınlanmış sayısız ilişkiyi incelemek için bir replikasyon çalışması düzenlemişlerdir (9). ABCB1, ABCG5/G8 ve OATP-C, CYP450, CYP3A4, CYP3A5 ve CYP7A1 ve ACE, ApoA1, ApoE, CETP, HMG CoA Redüktaz, LDL reseptörü ve LPL gibi

transportörler de dahil olmak üzere 16 gendeki 43 SNP için statin tedavisi alan 2735 kişiyi genotiplendirmişlerdir. LDL-C düşürücü, total kolesterol düşürücü, HDL-C yükseltici ve trigliserid düşürücü etkileri araştırılmıştır. Tek belirgin replikasyon ilişkisi ApoE2 ile bulunmuştur. Daha az sıklıkta görülen aleli taşıyan ve atorvastatini kullanan hastalardaki LDL-C düzeyinde, daha sık görülen alel için homozigot olan hastalara göre %3,5 daha fazla bir azalma sağlanmıştır. Bu araştırmacılar, fazla bir fark görülmediği için statin uygulanmasında bu genetik verilerin klinik kararı etkilememesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

İntestinal kolesterol transporteri olan Nieman-Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1), ezetimibinin moleküler hedefidir. Ezetimib kolesterol absorpsiyon inhibitörü olarak davranan yeni bir hipolipidemik ilaçtır. Post-ezetimib tedavisi sonucu LDL-C azalması ve bağırsaktan kolesterol emiliminde bireyler arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir (15). Bu farklılıkların NPC1L1'deki genetik varyasyonlarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (16). Her 8 kişiden birinde gözüken 1735C-25342A-27677T haplotipini taşımayan bireylerde ezetimib tedavisi ile daha fazla LDL-C kolesterol azalması olduğunu göstermişleridir.

2.11. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimler

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) veya diğer adıyla kininaz II kan basıncı regülasyonunda ve elektrolit dengesinde önemli bir rol oynadığı bilinen bir karboksipeptidazdır. İnaktif peptid anjiyotensin I'i hidrolize ederek potent bir vazopressör olan biyolojik olarak aktif peptid anjiyotensin II' ye ve aldosteron stimüle eden peptide dönüştürür. Ayrıca ACE potent bir vazodilatör olan bradikinini inaktif ürünlere dönüştürür.

ACE insertion/delesyon (I/D) polimorfizmi intron 16 da 287 bp (baz çiftlik) *Alu* tekrarının insertionu yada delesyonu ile ilişkilidir. Bu polimorfizmin Renin Anjiyotensin Sistemini (RAS) etkilemek suretiyle hipertansiyonda rolü olabileceği sanılmaktadır. Delesyon aleli, dolaşımdaki ACE'nin artan seviyesi ile kuvvetle ilişkilidir (17).

ACE2 bu sistemin yeni bulunmuş bir üyesidir ve anjiyotensin II'yi anjiyotensine dönüştürür. Dolaşımdaki ACE2'nin fenotipik varyantlarının %67'sinden genetik faktörler sorumludur (19).

İnsan numunelerinde benazepril, enalapril, perindopril, kinapril, ramipril, trandolapril metabolitleri veya her ikisi de ACE inhibitörlerinin terapötik konsantrasyonlarını belirlemek için yöntemler geliştirilmiştir (20). Sonuçlara göre trandolapril kan basıncı ve ACE aktivitesi üzerinde enalaprilden daha etkindir ve aktif metaboliti nin (trandolaprilat) daha yüksek lipofilik özelliği ve ACE'ye daha iyi afinitesi vardır (21). Her ne kadar ACE I/D polimorfizminin ACE inhibitör cevabına etkisi olduğu tanımlanmışsa da, bu ilaçlara yatkınlığı etkilemiyor gibi görünmektedir (22). Bu durumda, serum ACE aktivitesi, ACE inhibitör cevabında ACE I/D polimorfizminden daha önemli olabilir. Bu görüş, serum ACE regülasyonunda ortak bir faktör olduğunu öne süren yakın zamandaki bulgularla pekiştirilmektedir, bu da ACE aktivitesinin genetik belirlenmesinden farklı bir görüştür (23). Yine de, eğer yüksek doz kaptopril ve diğer ACE inhibitörleri ACE aktivitesini baskılayabiliyorsa, inhibisyonun seviyesi ne vasküler farmakodinamik performansla ne de klinik iyileşme ile koreledir. Özellikle düşük dozlardaki ACE inhibitörleri, ACE aktivitesini yavaş yavaş düşürürken etkinlik zamanla artmıştır. ACE aktivitesini doğrudan bir risk faktörü olarak sunan başka bir negatif görüşse, anjiyotensin I ve bradikinin gibi ACE substratlarının enzimatik reaksiyonunu sınırlayan temel etkenler olarak görüldüğü ve endotelial membranda yapılan ACE'nin dolaşımdaki enzimden aktivite açısından daha önemli olduğudur. ACE inhibitör etkinliğinin saptanmasında bradikinin yarı ömrünün çok kısa olması nedeniyle bradikinin düzeylerinin ölçülmesi fazla bir yarar sağlamayacaktır. Sentetik substratların (furalakrilik peptidler) kullanımı da şuan da bu iki endojen substrata göre ACE inhibitör tedavi etkinliğini değerlendirme açısından tercih edilmektedir.

Dolayısıyla umut vaat edici fonksiyonel veriye ve yüksek frekansta alel varyantına rağmen farmakogenetik çalışmalar I/D polimorfizmi açısından tutarsızdır. Gerçekten de, sadece yüksek doz ACE inhibitörleri D alelinin etkisini azaltıyor gibi görünmekte iken, beta-blokörlerin ve yüksek doz ACE inhibitörlerinin DD genotipine sahip hastalar için maksimum faydalı olduğu görünmektedir (24).

3. KARDİYOVASKÜLER İLAÇ TEDAVİSİNİN FARMAKOGENETİĞİ

Özellikle gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar ölümün birinci sebeplerindendir (25). Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltmak için örneğin, hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisinde tüm dünyada kardiyovasküler ilaçlar oldukça fazla kullanılmaktadır. Bu ilaçlara cevapta kişiler arasında belirgin varyasyonlar bulunmaktadır ve kısmen cinsiyet, yaş, diyet, beraberinde kullanılan ilaçlar ve çevresel faktörlerle de bu durum açıklanmaktadır. Yinede bu varyasyonun büyük bir bölümü bilinmezliğini koruyor. Genetik varyasyon bu kardiyovasküler ilaçlara cevaptaki varyasyonun açıklanmasına katkı sağlayabilir (26).

Kardiyovasküler tedavi alanında kullanılan ilaçlardan en yaygın kullanılan dört ilaç sınıfı; platelet agregasyon inhibitörleri (aspirin, klopidogrel), antikoagülanlar (varfarin, asenokumarol, fenprokumon), antihipertansif ilaçlar (diüretikler, beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin-2 tip1 antagonistleri) ve kolesterol düşüren ilaçlar (statinler).

3.1. Trombosit Agregasyon İnhibitörleri

Aspirin ve klopidogrel gibi trombosit agregasyon inhibitörleri ile yapılan farmakotedavi, kardiyovasküler risk yönetiminde önemli bir basamaktır. Yüksek riskli hastalarda, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inmenin primer ve özellikle de sekonder olarak önlenmesindeki rolü iyi bir biçimde ortaya konulmuştur (28). Ancak hastaların bazıları trombosit agregasyon inhibitör tedavisine rağmen tromboembolik vasküler olaylar geçirmektedir (29). Tedavinin başarısız olmasına genetiğin muhtemel katkısını araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar platelet agregasyon tedavisine “ direnci” aydınlatmak ya da tedavi sonucunu belirlemek amacıyla genelde platelet fonksiyon testlerini; tromboksan seviyeleri (TX) (idrarda ve serumda), araşidonik asit (AA) testleri, adenosin-difosfat (ADP) testleri kullanmışlardır (30). Aspirin ya da klopidogrel kullanımına bağlı olarak MI ve inme gibi klinik sonuçlar verebilen bu iki ilacın farmakogenetiği ile ilgili olarak çok az çalışma yapılmıştır. Tablo 2. birden fazla *in vivo* olarak çalışılmış genlere genel bir bakış vermektedir.

Tablo 2. Trombosit agregasyon inhibitörlerine cevap konusunda genetik ilişki çalışmaları

Gen	Çalışma	SNP	Bulgular	Benzerlik	Farklılık
<i>Aspirin</i>					
COX1	Maree et al. 2005 (31)	5 SNPs>**	842G taşıyıcıları aspirin tedavisine daha az duyarlı	(32,33)*	(33, 34) *
COX2	Gonzalez-Conejero et al. 2005(33)	G765C	765C aspirine karşı artmış duyarlılık		(41)
ITGB3	Undas et al. 1999 (36)	PIA1/PIA2	PIA2 aspirine daha az duyarlı	(37, 38)	(39-42)
<i>Klopidogrel</i>					
ITGB3	Angiolillo et al. 2004 (45)	PIA1/PIA2	PIA2 taşıyıcılarında A1A1 taşıyanlara kıyasla daha düşük anti-trombosit etki		(40, 46)
P2Y12	Bura et al. 2006 (47)	H1/H2	H2H2 taşıyıcıları klopidogrele daha az cevap vermekte		(40,48,47)
CYP2C19	Hulot et al. 2006 (49)	I/*2	*1/*2 azalmış trombosit cevablılığı		(50,51)

*TXB2 testinde sonuçlar tekrarlanabilmiştir, AA indüklenmiş trombosit agregasyon testinde tekrarlanamamıştır.

** A842G, C22T, G128A, C644A ve C714A.

Aspirin, siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini irreversible olarak inhibe eder ve tromboksan A2'nin (TXA2) miktarında azalmaya yol açar. TXA2 trombosit agregasyonundan sorumludur. Dolayısıyla *COX-1* genindeki polimorfizm aspirin tedavisine cevabı etkileyebilir.

2005'te Maree ve arkadaşları, aspirin cevabında trombosit fonksiyonu ve *COX-1* genindeki polimorfizm arasında bir ilişki saptamışlardır (31). En az iki hafta boyunca aspirin tedavisi alan kardiyovasküler hastalığı olan 144 hastada beş ortak SNP genotiplenmiştir. Aspirin yanıtı ki serum TXB2 seviyesi ve AA-indüklenmiş trombosit agregasyonu tarafından belirlenmektedir, A842G polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur. -842G polimorfizmini taşıyan hastalar aspirin tedavisine daha duyarsızlardır (31). Lepantalo ve arkadaşları, elektif perkutan koroner müdahale yapılan 101 hastada benzer sonuçlar bildirmişlerdir (32). Gonzalez-Conejero ve arkadaşları A842G polimorfizmi ile linkage disequilibrium halinde olan C50T polimorfizmini araştırmışlardır. Tromboksan TXB2 testi sonuçları bir önceki çalışmadaki ile ilişkili olduğu saptanırken, AA-indüklenmiş trombosit agregasyonu testi sonuçlarında bir ilişki saptanmamıştır (33). Bu sonuçlar genel olarak birbiriyle aynı yöndedir ve -842G alelinin aspirine karşı azalmış trombosit duyarlılığı ile ilişkilidir. 38 sağlıklı katılımcının dahil olduğu sadece küçük bir çalışmada AA-indüklenmiş trombosit agregasyonunda veya TXB2 sentezinde herhangi bir fark bulunamamıştır (34). Aspirin ve A842G ve C50T polimorfizmleri arasındaki etkileşimin tam mekanizması daha gün ışığına çıkarılamamıştır.

Hem aspirin hem de klopidogrel'in farmakogenetiğine dair birkaç kez araştırılmış bir başka gense trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün bir subüniti olan trombosit glikoprotein IIIa (ITGB3)'ü kodlayan gendir. Çoğu araştırma P1A1'in yabancıl tip varyantındaki P1A1/A2 polimorfizmi üzerine odaklanmıştır (35). Undas ve arkadaşları ilk kez, aspirine *in vivo* maruziyet sonrası trombosit fonksiyonunda bu polimorfizmin etkisini göstermişler ve homozigot P1A1 taşıyıcılara karşı P1A1/P1A2 genotipini taşıyanların aspirine daha az duyarlı olduklarını bildirmişlerdir (36). Bu bulgular küçük çalışmalarda tekrarlanmıştır (37,38) ancak daha büyük çalışmalar böyle bir ilişki bulamamıştır (39,41) hatta tersi sonuç göstermiştir (42) ve önceki *in vitro* çalışmaların sonuçlarından yana olmuştur (43,44). Klopidogrele cevapta varyasyonlar ile ITGB3 P1A1/P1A2 polimorfizmleri arasındaki ilişki hakkında tutarsız sonuçlar

bildirilmiştir (40,45,46). PIA1/PIA2 polimorfizminin trombosit agregasyonu inhibitörlerinin farmakogenetiğine katkısı henüz aydınlatılamamıştır.

COX-1 ve *ITGB3* genetik varyasyonlarına ek olarak, *COX-2* ve *P2Y12* polimorfizmleri de sırasıyla aspirinin (33) ve klopidogrel'in (47) modifiye yanıtı ile ilişkilendirilmiştir ancak çok az sayıda hastada çalışılmıştır ve daha büyük çalışmalar bu sonuçları tekrarlamamıştır (40,41,48).

Klopidogrel bir ön ilaçtır ve hepatik Sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri tarafından aktive edilmelidir ki trombosit agregasyonunu önleyebilsin. Klopidogrel, *CYP2C19* geni tarafından kodlanan *CYP2C19* enzimi aracılığıyla metabolize olmaktadır. *CYP2C19**2 sık karşılaşılan bir varyanttır ve enzim aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Hulot ve arkadaşları 28 sağlıklı kişide *2 alelini taşıyan heterozigot bireylerin klopidogrelle trombosit cevabının azalmış olduğunu göstermişlerdir (49).

Yetmişdört (50) ve doksandört (51) sağlıklı bireyin katıldığı iki başka çalışma da *CYP2C19**2 alelinin klopidogrelle trombositlerin cevabındaki azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak; *CYP2C19**2 polimorfizmi klopidogrelle bireyler arasındaki cevaptaki farklılığın bir kısmını açıklamaktadır ancak bu ilaç gen etkileşiminin klinik yansımalarını aydınlatmak için daha geniş çalışmalar gereklidir.

3.2. Antikoagülanlar

Kumarin-varfarin, fenprokumon ve asenokumarol trombotik hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde sıkça kullanılmaktadır. Fakat kumarini dozlandırmak, dar terapötik aralığı ve belirli bir doza yanıtta büyük bireyler arası farklılıklar olması nedeniyle zordur (54). Dolayısıyla yüksek bir doz hemoraji riskini artırabilir ve yetersiz bir dozda ise tromboembolizmin önlenmesinde başarısızlığa neden olabilir. Kilo, diyet, hastalık durumu gibi ve diğer ilaçların birlikte kullanımı kumarinlerin yanıtını etkilemektedir (55). Buna ek olarak, genetik varyasyonların da bireyler arasındaki kumarin yanıtının farklı sonuçlar olabileceğini açıklamada rolü var gibi gözükmektedir. Bugüne kadar kumarinin farmakogenetiği ile ilgili çalışmalar da daha çok *CYP2C9* ve *VKORC1* polimorfizmlerini, ortalama günlük dozu etkilemeleri, kanama riski, kanamayı önlemeyi hedefleme ve dozu önceden tahmin etme üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Her ne kadar kumarinin etkinliği iyice anlaşılmış olsa da (56), ileri farmakogenetik araştırmalar trombotik hastalıkları önlemede kumarinin etkinliğindeki varyasyonları gösterebilir.

CYP2C9 enzimini kodlayan *CYP2C9* geninde en çok araştırılan varyantlar *CYP2C9**2 (C430T) ve *CYP2C9**3 (A1075C)'dir ve *2 ve/veya *3 varyantları yabani tip *CYP2C9**1 ile karşılaştırıldığında aktivitesi azalmış bir enzimi kodlar. Sanderson ve arkadaşları, sistematik bir meta analizde her iki varyant aleli taşıyan bireylerde daha dūřuk varfarin dozlarının gerektiğini bildirmiştir. *2 ve *3 taşıyıcılarının CYP2C9 enziminin varfarini yavaş metabolize etmesine bağlı olarak daha yūksok plazma varfarin dūzeyleri nedeniyle artmış kanama riskinin olduğunu gōstermiřlerdir (54,57). Ayrıca asenokumarol iēin de *CYP2C9**2 ve *CYP2C9**3 varyantları dūřok doz ihtiyaēlarıyla ilişkilidir (58,61).

Dahası *CYP2C9**3 genotipi 6 ay iēinde stabil antikoagūlasyon yakalama řansında azalma, fazla miktarda antikoagūlasyon iēin artmıř risk, standart dozda asenokumarol sonrası daha yūksok INR (62) ve majōr kanama olayları iēin artmıř bir risk (63) ile iliřkilidir.

Her ne kadar fenprokumon ūzerine arařtırmalar seyrek de olsa, *CYP2C9**2 ve/veya *CYP2C9**3 alelleri de daha dūřok doz gereksinimiyle, stabilite řansının azalmasıyla, antikoagūlasyon riskinin artmasıyla (64) ve kanamayla (65) iliřkilendirilmiřtir. Rotterdam ēalıřmasında, *CYP2C9* genotipi ve fenprokumon tedavisi arasında muhtemelen istatistiksel gūcūn dūřok olması ve ēalıřma tasarımı nedeniyle bōyle bir iliřki bulunmamıřtır (61,63). Dahası, *CYP2C9* genotipinin fenprokumon cevabındaki varyasyona katkısı daha az olabilir ēūnkū asenokumarol ve varfarin, fenprokumona kıyasla CYP2C9 enzimiyle daha fazla metabolize edilir.

Kumarinler antikoagūlan etkisini, vitamin K Epoksit Redūktaz Kompleksini (VKORC) inhibe ederek ortaya koyar ve bōylece, VKORC'yi vitamin K epoksitten redūkte vitamin K'ye (66) dōnūřūnū engeller (66) ki bu da Faktōr II, VII, IX ve X gibi birkaç pıhtılařma faktōrūnūn fonksiyonu iēin gereklidir.

Varfarinin düşük doz gereksinimiyle ilişkili olarak; *VKORC1* genindeki C1173T polimorfizminin T aleli vitamin K epoksit redüktazı kodlayan gen son zamanlarda (54), asenokumarol (67,69) ve fenprokumon (67,68)'da da daha düşük doz gereksiniminin olduğu gösterilmiştir. Bu tek SNP yaklaşımına ek olarak, *VKORC1* genindeki 10 SNP'den oluşan beş haplotip, varfarine yanıtındaki bireysel değişiklikleri kısmen açıklayan düşük ve yüksek doz varfarin haplotip grupları A ve B'ye indirgenmiştir. Ayrıca, fenprokumon kullanan T alel taşıyıcılarında kanama riskinde artış (68) ve ciddi bir şekilde yüksek antikoagülasyon riskinde bir artış (INR>6.0) (71) ile ilişkilidir.

Pıhtılaşma faktörü II ve VII gibi vitamin K-bağımlı proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler de çalışılmıştır. Faktör II (F2) geninin T165M polimorfizmi ve Faktör VII (F7) geninin G-401T ve G-402A polimorfizmleri farmakogenetik araştırmaların bir parçası olmuştur.

D'Ambrosio ve arkadaşları, F2 T165M polimorfizminin M alelini taşıyanların daha düşük dozda varfarine ihtiyaç duyduklarını bildirmiştir (72). Diğer çalışmalar F2 T165M polimorfizmi ve varfarin dozu ihtiyacı arasında bir ilişkiyi doğrulamamışlardır (73,74). İki çalışma F7 G-402A polimorfizminin A alelini taşıyanların ve F7 G-401T T aleli taşıyanların daha düşük dozda varfarine gereksinimi ile ilişkili bulunurken bazı çalışmalar da bu ilişki bulunmamıştır (72,73). Varfarine cevaptaki farklılıklara bu polimorfizmlerin ne kadar katkısının olduğu henüz belirlenmemiştir.

Birçok çalışma *VKORC1* ve *CYP2C9* polimorfizmleri de dahil çeşitli faktörlerin kumarin yanıtındaki bireyler arası değişkenliğe (%60 kadar) ve ayrıca kumarin dozlamasındaki algoritmalara katkısının olduğunu ileri sürmektedir (55). Ancak, bu bilgiyi antikoagülan tedavinin ana kurallarına dahil etmeden önce bu dozlama algoritmalarının kontrollü klinik araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir (54,55).

3.3. Antihipertansif İlaçlar

Kardiyovasküler ilaç tedavisinin en sık endikasyonu hipertansiyondur. Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler morbidite ile güçlü ilişkisi, kimi hangi ilaçla tedavi edelim sorusunu gündeme getirmektedir. Geçtiğimiz on yıllarda, tedaviye cevabı önceden tahmin edebilen markerlar için muazzam bir arayış olmuştur. Hipertansiyon

tedavisinde elimizdeki ana ilaç sınıfları diüretikler, beta-blokörler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 tip1 reseptör antagonistleridir (75).

3.3.1. Diüretikler

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk sıra ilaçlardır (76). Tiazidlerin uzun dönem yararlı etkilerinin periferik vasküler dirençte azalma, katekolaminlere azalmış damar duyarlılığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin indirekt aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bugüne kadar diüretiklerin farmakogenetiği hakkında birkaç farmakogenetik çalışma yayınlanmıştır.

Beş gendeki polimorfizm birden fazla çalışmada yer almıştır. Bunlar; alfa adducin (ADD1) G460W, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) I/D, anjiyotensin (AGT) -6A, anjiyotensin reseptör (AGTR1) A1166C ve G protein beta-3 subünit (GNB3) C825T'dir.

ADD1 G460W polimorfizminin, muhtemelen diüretiklere cevabı etkileyerek W alelini taşıyan hastalarda artmış reabsorbsiyonla hipertansiyonda renal proksimal tübül sodyum reabsorbsiyonunu etkilediği sonuçları gösterilmiştir (77). İlk olarak Cusi ve arkadaşları ADD1 G460W polimorfizmini ve hidroklorotiazide cevabının değişmesi ile ilişkisini bildirmiştir (78). Heterozigot hipertansif hastaların, yabancıl tip homozigot hipertansif hastalara göre 2 aylık hidroklorotiazid tedavisine ortalama arteryel basınçta daha büyük bir düşüşle cevap verdiklerini bulmuşlardır (78). Bu çalışmayı takiben ADD1 W alelini taşıyanların hidroklorotiazide daha iyi cevap verdiğini gösteren iki başka çalışmada bu sonuçlar tekrarlanmıştır (79,80). 36.000 hastadan oluşan geniş kapsamlı çalışmalar (81) bu bulguları tekrarlayamamıştır (81,84) ve dolayısıyla, diüretiklere kan basıncı cevabını tahmin etmede ADD1 G460W polimorfizminin temel rolünü elemektedir. Ayrıca, inme ya da MI gibi klinik sonuçları araştıran bazı çalışmalar ADD1 W alel ile diüretiklere daha iyi bir yanıt arasında ilişki olduğunu göstermiştir (85). Yine de, bu sonuçlar tekrarlanamamaktadır (81,86).

Araştırmacılar *ADD1* geni dışında, anjiyotensin I'i anjiyotensin II 'ye dönüştüren renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) merkezi bir rolü olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi kodlayan *ACE* genindeki I/D polimorfizmine büyük ilgi göstermişlerdir. *ACE*, vasküler tonusun korunmasında ve su-sodyum dengesi

regülasyonunda önemli bir rol oynar. Tablo 3. 'de listelenmiş çalışmalara bakarak, ACE I/D polimorfizminin kan basıncına etkisi hakkında hiçbir çıkarım yapılamaz çünkü genotipin etki yönü her iki tarafa doğru gibi görünmektedir. Ayrıca, hiçbir klinik sonuç üzerine diüretik tedavi ile ACE I/D polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır (87). RAAS'ta çalışılmış diğer polimorfizmler *AGT* ve *AGTR1* geninde bulunmaktadır. *AGT* A(-6)G ve M235T polimorfizmleri ve *AGTR1* A1166C polimorfizmleri sadece Afrikalı Amerikan kadınlarda diüretiklere cevapla ilişkilendirilmiştir (88). Bu sonuçlar Doetinchem Cohort çalışmasında tekrarlanmamıştır (83). Önceki bulguların tersine (88) kırk beş Çinlide yapılmış küçük bir çalışmada *AGT* A(-6)G polimorfizminin G alelini taşıyanların diüretiklere kan basıncı cevabının daha büyük olduğunu göstermiştir (89). Açıkçası, diüretiklere cevapta bu polimorfizmlerin muhtemel rolünün aydınlatılması için daha büyük çalışmalar gerekmektedir. Dahası, *GNB3* C825T polimorfizmiyle bir ilişki bildirilmiş ve tekrarlanabilmiştir, her iki çalışma da TT genotipini taşıyan kişilerin kan basıncını düşürmede diüretiklerden daha fazla yarar sağlayacağını göstermiştir (83,90). Bu olası gen-tedavi etkileşiminin mekanistik yolağının, *GNB3* C825T polimorfizmin T alelinin daha düşük plazma renin düzeyi ve yükselmiş aldosteron-renin oranı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (91) . Schelleman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da, *GNB3* C825T polimorfizmi ve klinik olaylar arasında bir ilişki saptayamamışlardır (86).

Tablo 3. Antihipertansif cevabında genetik ilişki çalışmaları

Gen	SNP	Sonuç	Çalışma	Bulgular	Benzerlik	Farklılık
<i>Diüretikler</i>						
ADD1	G460W	Kan Basıncı MI/inme	Cusi et al.(78) Pস্য et al.(85)	W aleli taşıyıcılarında daha iyi yanıt veriyor W aleli taşıyıcılarında daha iyi yanıt veriyor	(79, 80)	(81,84) (81,86)
ACE	I/D	Kan Basıncı	Sciarrone et al.(80)	II taşıyıcılarında daha iyi yanıt veriyor	(143)**	(143)**
AGT	A(-6)G*	Kan Basıncı	Frazier et al.(88)	-6A daha fazla yanıt (Afrika kadınlarında)		(83,89)
AGTR1	A1166C	Kan Basıncı	Frazier et al.(88)	A aleli daha iyi yanıt (Afrika kadınlarında)		(83,89)
GNB3	C825T	Kan Basıncı	Turner et al.(90)	CC'ye kıyasla TT'ler daha iyi yanıt veriyor	(83)	
<i>Beta Blokörler</i>						
ADRB1	R389G	Kan Basıncı	Sofowora et al.(95)	AA, GG'lerden daha fazla yanıt vermekte	(94,96,97)	(93,98,99)
AGT	A(-6)G*	Kan Basıncı	Kurland et al.(100)	-6A aleli daha fazla yanıt		(101,102)
<i>ACE inhibitörleri</i>						
ACE	I/D	Kan Basıncı	Hingorani et al. (104)	Etkisiz	(83,87,102, 103,144- 145)***	(157-161) (II > DD) (104-165) (DD>II)
AGT	M235T	Kan Basıncı	Hingorani et al. (104)	MT ve TT, MM'den daha fazla yanıt vermekte	(83,84, 147-148) (86)	
<i>Angiotensin2 tip1 reseptör antagonistleri</i>						
ACE	I/D	Klinik olay	Bis et al. (149)	TT'ler daha az inme riskine sahip (MI değil)		
CYP11B2	I/D	Kan Basıncı	Kurland et al. (101)	II taşıyıcılarında daha fazla yanıt		(106, 107)
AGTR1	C-344T A1166C	Kan Basıncı Kan Basıncı	Kurland et al. (105) Miller et al. (150)	TT taşıyıcılarında daha fazla yanıt C taşıyıcılarında daha fazla yanıt		(107) (101, 106)

* M235T polimorfizmi ile linkage eşitsizliği halinde. ** Kadınlarda benzer sonuçlar vardır. DD genotipi erkekler daha fazla fayda görmüştür. *** O'Toole et al. (145): Lisinopril ilişkisi. kaptopril ilişkisi. AfrA = Afrika Kökenli Amerikalı.

3.3.2. Beta-Blokörler

β_1 -selektif beta blokörlerin ana hedefi ADRB1 tarafından kodlanan beta1-adrenoreseptörlerdir ve bu reseptörlerin intraselüler GTP bağlanma domaininde bulunan Arg389Gly polimorfizmi sık görülen bir varyanttır. Arg389 varyantının 3-4 kat daha yüksek adenilsiklaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir ki bu da beta blokörlere yanıtta değişkenliğe neden olabilmektedir (92). O'Shaughnessy, ADRB1 polimorfizmi atenolol veya bisopronolol yanıtının değiştirmedığını bulmuştur (93). 2003 yılında yapılan üç çalışma da Arg varyantının beta blokörlere daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir (tüm kan basınçlarını SBP, DBP ve MBP düşürmüştür) (93,94,96,97). Ancak başka iki çalışmada bu sonuç gözlenmemiştir (98,99).

Beta adrenerjik reseptörleri, G-proteine bağlı reseptörlerdir. Dolayısıyla GNB3 C825T polimorfizmi olasılıkla beta blokajına yanıt olarak kan basıncını modifiye etmektedir. Sadece kadınlarda GNB3 C825T polimorfizminin CC genotipi, beta blokörlere daha iyi bir yanıt verdiği bildirilmiştir (99) ama bu bulgu Doetinchem çalışmasında doğrulanmamıştır (83).

Beta blokerlerin farmakogenetiği ile AGT A(-6)G polimorfizmi ile ilişkilendirilmiş ancak bu ilişki sadece bir kez bildirilmiştir (100) ve diğer çalışmalar bu ilişkiyi doğrulayamamıştır (101,102).

3.3.3. ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörlerinin ilaç hedefini kodlayan ACE geni üzerine yaklaşık 20 defa çalışılmıştır. Tablo 2.'de ACE inhibitörlerine kan basıncı cevabını inceleyen tüm çalışmalar gösterilmiştir. Bunlar arasında ACE I/D genotipine göre tek dozdan birkaç yıla kadar değişen aralıktaki tedavi süreleri olan küçük ve geniş çalışmaları ve hem hastalar hem de sağlıklı gönüllüler üzerindeki çalışmaları bulunmaktadır. Başlangıçta, küçük çalışmalar II'yi taşıyan kişilerde ACE inhibitörlerinin kan basıncında daha etkili olduğu bildirmiştir. Daha yakın zamanda daha fazla hastada yapılmış çalışmalar (87,103) bu sonuçları doğrulayamamıştır ve bu durum ACE I/D polimorfizminin ACE inhibitörleriyle tedavide kan basıncı cevabının güçlü bir etkileyeni olmadığını düşündürmektedir.

ACE inhibitörlerine cevapla ilişkili RAAS'ta bulunan başka bir gen de anjiyotensin (*AGT*) genidir. Başlangıçta 125 kişide yapılan bir çalışma da M235T polimorfizminin T alelinin homozigot M alelinin taşıyıcılarıyla kıyaslandığında ACE inhibitörlerine daha iyi kan basıncı düşüşü cevabı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (104). Diğer bazı çalışmalar ki; birisinde 1447 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve böyle bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 3.). Sonuç olarak ACE inhibitörlerine cevap ile *AGT* M235T polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı kanaatine varılabilir.

3.3.4. Anjiyotensin II Antagonistleri

RAAS üzerine etkili diğer bir antihipertansif grup ilaç anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistleridir. RAAS'daki genler, anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin farmakogenetiğinde aday genler olarak görülmektedir. İrbesartan alan yaklaşık 50 kişinin katıldığı SILVHIA deneyindeki çalışmalar ACE I/D (101) ve CYP11B2 C-344T polimorfizminin modifiye kan basıncı cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101,105). ACE II polimorfizmini taşıyan kişiler (101) ve CYP11B2 TT varyantını taşıyan kişiler (105) irbesartana daha kuvvetli kan basıncı cevabı vermiştir. Redon ve arkadaşları telmisartan ile tedavi edilen 206 bireyin katıldığı benzer bir çalışma başlatmışlar ancak araştırılan hiçbir RAAS geni polimorfizmi ile arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (106). SILVHIA deneyinin sonuçlarının tersine, Ortlepp ve arkadaşları, CYP11B2 C-344T polimorfizminin C alelinin kandesartana daha iyi cevap ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (107). Şuan için, Anjiyotensin II antagonistlerinin yanıtında RAAS'daki polimorfizmlerin rolü bilinmemektedir.

3.4. Kolesterol Düşürücü İlaçlar

Statinler primer olarak HMG-CoA Redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterolü düşürüp koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltırlar. Her ne kadar büyük klinik deneyler majör koroner olaylarda ortalama %27'lik relatif risk azalması gösterse de (108), statin tedavisinden yarar sağlamada çok büyük değişkenlikler göstermektedir. Statinlerin muhtemel pleiotropik etkileri ile ilişkili genler her geçen gün daha da ilginç hale gelse de statinlerin farmakodinamik yolunda bulunan birçok gen, primer hiperkolesterolemi'li hastalarda, farmakogenetik araştırmaların bir parçası olmuştur özellikle de kolesterol yolu ile ilişkili olan genler.

HMG-CoA Redüktaz (*HMGCR*) geni tarafından kodlanan statinlerin ilaç hedefi, birçok SNP'nin araştırıldığı hedef genlerden bir tanesiydi (109,110). PRINCE çalışması, *HMGCR* geninde 33 SNP araştırılmıştır. Bu 33 SNP'den ikisi (SNP12 ve SNP29) hem total kolesterol hem de LDL kolesterol ile ilgili farmakogenetik ilişki bulunmuştur (109). SNP29 aynı zamanda ACCESS çalışmasında *HMGCR* geninde çalışılmış dört SNP'den biridir ve böyle bir ilişki gösterilmemiştir (110). Hem SNP12 hem de SNP29 kodlanmayan bölgede bulunmaktadır ve PRINCE çalışmasında bulunan sonuçların moleküler bir açıklamasının olup olmadığının belirlenmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

Kolesterol ester transfer protein (CETP) enzimi kolesterolün periferik dokudan tekrar karaciğere (revers kolesterol transportuyla (RCT) adı verilir) transportunda merkezi bir rol oynar. Taq1B, *CETP* geninde sık karşılaşılan bir polimorfizm olup Lipid transfer aktivitesinde ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerindeki varyasyonlarla ilişkilidir (111) ve bu yüzden statinlerin cevabını etkileyebilir. CETP konsantrasyonlarının homozigot B1 taşıyıcılarda en yüksek ve CETP homozigot B2 taşıyanlarda ise en düşük olduğuna inanılmaktadır. Taq1B'nin statin tedavisine etkisi ilk kez Kuivenhoven ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır, pravastatin tedavisine *B1B1* genotipinde koroner ateroskleroz ilerlemesini azalttığı oysaki *B2B2* genotipli bireylerde pravastatin tedavisinden bir yarar sağlanamadığını göstermişlerdir (112). Ancak, diğer bazı çalışmalarda bu bulgu desteklenememiştir (113,116,117). 13.000 hastanın üzerinde katılımın olduğu daha geniş bir meta-analizde statinlerle *CETP* geninin Taq1B polimorfizmi arasında bir gen-tedavi ilişkisi saptanamamıştır (118). *CETP*'ye benzer şekilde; lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (LIPC) da lipoproteinler arasında lipid transferini sağlayan ve lipolizi düzenleyen enzimleri kodlayan genlerdir. Bu genler statin tedavisine lipid cevabında farklılıklar ile ilişkilendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (110,119,120).

Apolipoprotein E (ApoE) üç alel –*E2*, *E3* ve *E4*– tarafından belirlenen genetik olarak polimorfik bir protein olup hepatik kolesterol içeriğini etkiler. *E4* izoformunda olan lipoproteinler *E3* izoformuna göre karaciğer tarafından daha fazla uptake edilirler ki bu da *E2* izoformuna göre daha etkili bir şekilde karaciğerine uptake edilir. Ordovas ve arkadaşları *E2* genotipini taşıyanların *E3* ve *E4* taşıyanlara kıyasla statin tedavisine cevapta daha büyük bir LDL düşüşü yaşadıklarını bildirmişlerdir (121). Büyük bir

ilgiyle, birçok benzer çalışma statinlerin farmakogenetiğinde *ApoE* polimorfizminin rolünü açığa çıkarmak için yapılmıştır (Tablo 4.). Yapılan bir çok çalışmada, Ordovas ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (110,122,123).

Lipid profili düzelmesi göz önüne alındığında statin tedavisinden en fazla *ApoE2* taşıyıcıları istifade ediyor gibi görünmektedir ancak, Scandinavian Simvastatin Survival Study (S4)'nin bir alt çalışması *ApoE4* genotipini taşıyan kişilerin en büyük mortalite riskinde azalmaya sahip olduklarını göstermiştir (124). Bu sonuçlar tekrarlanamamıştır (125) ve gen-tedavi ilişkisinin klinik sonuçlar üzerine muhtemel etkisi hala bilinmemektedir. *ApoE* haricinde, apolipoprotein B (ApoB) ve apolipoprotein A1 (ApoA1)'i kodlayan genlerdeki genetik varyasyonlar farmakogenetik araştırmaların bir parçası olmuştur ve benzer şekilde tam bir ilişki ortaya konamamıştır (Tablo 3.). Paraoksonaz enzimini kodlayan PON1, ApoA1 ile yakından ilişkilidir ve *PON1* geninin transkripsiyonel aktivitesinin Simvastatin ile arttığı gösterilmiştir (126). 51 hastanın katıldığı küçük bir çalışma da QQ genotipini taşıyanlara göre, PON1 *R192Q* polimorfizminin R alelinin daha iyi HDL cevabı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Başka bir çalışma, bu sonuçları doğrulamamıştır (128) ve bu aday geninin rolünün aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.

Düşük dansiteli lipoprotein reseptör (LDLR)'ündeki bazı fonksiyonel mutasyonlar ailesel hiperkolesterolemi (FH)'ye neden olurken LDLR'deki daha sık görülen genetik varyasyonların statinlere olan kolesterol düşüşü cevabını etkilediği gösterilmiştir. Sterol regülatör element bağlayıcı faktör 1 (SREBF1) ve SREBF chaperone (SCAP)'in LDLR (129) ve Lipid metabolizmasındaki diğer enzimlerin (131) ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir ve dolayısıyla modifiye cevapla ilgili genetik varyasyonlar araştırılmıştır. Bu güne kadar hem *LDLR* geninin hem de *SREBF1* ve *SCAP* genlerinin farmakogenetik çalışmalarda ilişkilerinin olup olmadığı belirlenememiştir (Tablo 4.). İleri çalışmalar lipid metabolizmasındaki bu önemli genlerdeki genetik varyasyonların rolünü açıklayabilir.

Statinlere Lipid düşürücü cevapta rol alan genlere ek olarak ACE'deki ve toll like reseptör 4 (*TLR4*) genlerindeki polimorfizmler de çalışılmıştır. ACE *I/D* polimorfizmi ilk olarak *LCAS*'da çalışılmış ve kolesterol azalması ve ateroskleroz progresyonunda en fazla faydanın DD genotipi taşıyan kişilerde olduğu gösterilmiştir (131).

GENHAT (132) ve ACCESS (111)'daki daha geniş çalışmalar *LCAS*'daki etkileşimi doğrulayamamıştır ve hatta CARE (133) ve Rotterdam çalışması (134) tam tersi sonuçlar bildirmiştir. Eğer statinlerin etkinliği ile ACE *I/D* arasında bir etkileşim varsa bu etkileşim zayıftır ve moleküler temeli bilinmemektedir. Toll like reseptörü doğal ve edinsel bağışıklığı yönlendirir. *TLR4* gen D299G'daki fonksiyonel bir polimorfizm REGRESS ve SAS'da çalışılmıştır, her ikisine de yaklaşık 650 hasta katılmıştır. Her iki çalışmada da hastalar statinle tedavi edildiğinde G alelini taşıyanların taşımayanlara göre daha düşük kardiyovasküler olay riski taşıdıklarını göstermiştir (135,136), bu da statinlerin toll like reseptör gibi inflamatuvar faktörlerle etkileştiğini düşündürmektedir.

Statinlerin hepatik uptake'inde yer alan solute carrier organic transporter (*SCLO1B1*)'yi ve yine statinlerin hepatobilyer ekspresyonunda yer alan adenzin tri fosfat bağlayıcı kaset (ABC) B1 transporterini kodlayan farmakokinetik genlerdeki polimorfizmler, statinlerin farmakokinetiğini ve böylece Lipid düşürücü cevabı da etkileyebilir. *SCLO1B1 T521C* polimorfizmi TT genotipi taşıyan hastalarda statinlerin kullanılmasıyla total kolesterol miktarı daha fazla düşmektedir (137). Bu bulguların muhtemel bir açıklaması, C alelinin statinlerin bozulmuş hepatik uptake ile ilişkili olabileceğini varsaymaktadır (139). Başka diğer çalışmalar, bu ilişkiyi doğrulayamamıştır (110,139,140). *ABCBI* genindeki C3435T polimorfizmi statin tedavisine farklı yanıtlar ile ilişkilendirilmiş (117) ancak Fiegenbaum ve arkadaşları bu ilişkiyi bulmamışlar ancak *ABCBI* genindeki G2677T/A polimorfizmi ile bir ilişkiyi bulmuşlardır (142). Şuan da, farmakodinamik düzeyde *SCLO1B1* ve *ABCBI* genlerindeki polimorfizmlerle statinler arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4. Kolesterol düşürücü ilaçlara cevaptaki genetik ilişki çalışmaları

Gen	SNP	Sonuç	Çalışma	Bulgular	Benzerlik	Farklılık
ApoE	E2/E3/E4	LDL düşüş HDL artışı Ölüm	Ordovas et al. (121) Ballantyne et al. (157) Gerdes et al. (124)	En fazla LDL düşüşü E2 taşıyanlarda E2'de artmış HDL cevabı E4 taşıyanlarda zayıflamış mortalite riski	(110,122, 123, 151,152) (155,156)	(109,153-156) (125)
LDLR	AvalI/PvuII	LDL düşüş	Salazar et al. (158)	A+ ve P1 taşıyanlarda gecikmiş LDL düşüşü		(109,159)
ApoB	I/D XbaI	LDL düşüş TC düşüş	Guzman et al. (160) Ye et al. (151)	II taşıyanlarda en fazla LDL düşüşü X aleli taşıyan hastalarda daha fazla TC düşüşü		(109) (154)
APOA1	G-75A	HDL düşüş	Lahoz et al. (161)	GG genotipi taşıyanlarda daha fazla HDL cevabı		(110,183)
CETP	TaqIB	HDL düşüş Changes MSD/CE	van Venrooy et al.(162) Kuivenhoven et al.(112)	B1 aleli ile HDL'de daha fazla artış B1B1 taşıyanlarda azalmış ateroskleroz progresyonu	(90-93,88)	(109,110,161)
HMGCR	33 SNPs	LDL düşüş	Chasman et al. (85)	SNP12, SNP29 için heterozigot olanlarda azalmış cevap		(86)
ACE	I/D	LDL düşüş Angiogram/CE	Marian et al. (131) Marian et al. (131)	DD kişilerde artmış cevap		(86)
CYP7A1	A-204C	LDL düşüş	Kajinami et al. (164)	DD kişilerde daha yüksek gerileme oranı		(86,108-110)
SREBP1	G-36del	HDL yanıt	Salek et al. (165)	C aleli LDL kolesterolün azalması cevabı		(86,152)
SCAP	A2386G	TC/TG/LDL	Fiegenbaum et al.(166)	del/del taşıyanlarda azalmış ApoA1 cevabında azalma		(166)
LIPC	C-514T	HDL yanıt	Lahoz et al. (120)	G aleli taşıyanlarda daha iyi cevap		(165,166)
LPL	S447X	TC düşüş	Thompson et al. (86)	En fazla HDL yanıtı T aleli taşıyanlarda		(86)
TLR4	D299Q	CE düşüş	Boekholdt et al. (135)	X homozigot olanlarda en fazla TC düşüşü		(95)
PONI	R192Q	HDLartış	Malin et al. (127)	G aleli taşıyanlarda en fazla cevap	(112)	(104)
SLCO1	B1 T521C	TC düşüş	Tachibana-Imoriet al. (137)	R aleli taşıyanlarda en fazla cevap		(86, 115,116)
ABCB1	C3435T G2677T/A	LDL düşüş	Kajinami et al. 2004(117)	TT taşıyanlarda daha iyi cevap C3435T polimorfizminin CC taşıyıcılarında daha küçük LDL düşüşü G2677T/A etkisiz		(118,167)

CE = klinik olaylar, MSD =segment çapının ortalaması, TC = total kolesterol, TG = trigliserid.

4. KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARA CEVAPTA ETNİK FARKLILIKLAR

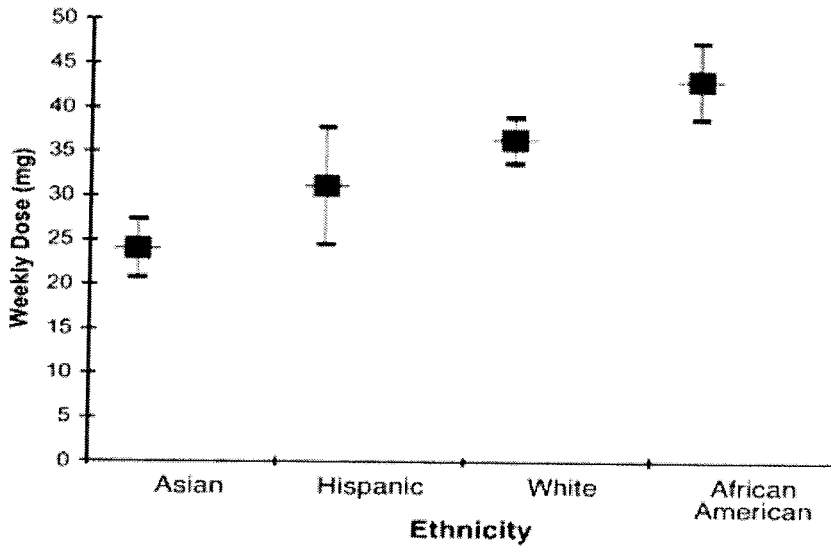
4.1. Farmakogenetiğin Potansiyel Katkısı

1980'lerin başında etnik gruplar arasında kan basıncı (BP) düşürücü etkisi olan β -blokörlere ve daha az olarak da diüretiklere cevapta klinik farklılıklar fark edilmiştir. Vaktiyle en ikna edici açıklama Veteriner Affairs (VA) Cooperative Trial'dan gelmiş; diğer bazı çalışmalarla beraber şu varsayımı öne sürmüştür; beyazların (Avrupa kökenli olanların) siyahlardan (Afrika kökenli olanlardan) β -blokörlere antihipertansif cevabının daha iyi olduğu ve siyahların diüretiklere beyazlardan daha iyi cevap verdiği. İlk anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü onaylandıktan kısa bir süre sonra 1980'lerin ortalarında beyazların ACE inhibitörlerine siyahlardan daha iyi yanıt verdiği fark edilmiştir. Zamanla cevaptaki bu farklılıklar iyice kabul görmüş, öyle ki etnik köken antihipertansif ilaç tedavisi seçiminde yardımcı bir yol gösterici olarak kullanılmaya başlanmıştır (170,171). Her ne kadar hipertansiyonda β -blokörler ve ACE inhibitörlerine cevap vermesi arasında etnik farklılıklar olsa da, kardiyovasküler ilaçlara cevapta etnik farklılıklar açısından diğer kardiyovasküler ilaç örnekleri de gösterilmektedir.

İlaçlara yanıtta fark edilmiş etnik farklılıklar varken ve birçok genetik polimorfizmin etnik/ailesel olarak frekansının değiştiği bilinmekteyken, farmakogenetiğin ilaçlara cevaptaki etnik farklılıkları anlamaya yardımcı olup olmayacağı sorusu da pek şaşırtıcı değildir (172). Bu makale, kardiyovasküler ilaçlara cevaptaki etnik farklılıkların örneklerini ve farmakogenetik verilerin bu farklılıkları anlamada rolünü özetlemektedir. Literatürde, etnik farklılıklarla genetik arasındaki ilişkilerin birçok örneği vardır ve bunlar replikasyona uğramamışlardır. Burada araştırılan farmakogenetik örnekler, replikasyon kanıtlarının olduğu veya çoklu negatif bulguların olduğu örnekleri içermektedir. Irk ve genetiği çevreleyen sosyal yüklü konuların ışığında gruplara etnik denilerek (benzer atasal orijinli ya da belli sosyal ya da kültürel uygulamaları paylaşan grupları kastederek) ya da insanların geldiği üç büyük kıtaya atıfta bulunmaktadır (Avrupa, Afrika ve Asya kökenli).

4.2. Varfarin Tedavisine Cevapta Etnik Farklılıklar

2-3'lük INR (uluslararası normalize edilmiş oran) aralığı için gerekli olan varfarin dozundaki etnik farklılıklar literatürde belgelenmiştir ancak araştırmacılar pek rağbet etmemektedir. Örneğin, varfarin ile ilgili özellikle antikoagülasyon tedavi uygulama kurallarında tipik idame dozdaki etkisinin, çoğunlukla beyazlarda yapılmış çalışmalar sonucu etnisite ile ilgisi olup olmadığı hakkında pek bilgi vermemektedir (173). Şekil 1.'de Asyalılar, Hispanikler, beyazlar ve siyahlarda 2-3'lük INR'yi sağlayıp devam ettirebilmek için gerekli ortalama varfarin dozlarını göstermektedir (174). Her ne kadar bu veriler göreceli olarak küçük çapta bir gruptan sağlansa da, Asyalılar için ortalama günlük doz 3,4 mg, beyazlarda 5,1 mg ve siyahlarda 6,1 mg'dır ve bu etnik gruplar için uygun dozlardır. En yüksek dozdaki algoritmanın tedaviye başlangıç dozu önerisinin günlük 5 mg olduğuna bakılırsa Şekil 1.'de bunun beyazlar için başlama dozu olduğu, Asyalılar için aşırı doz ve siyahlar içinde yetersiz dozda olduğu mantıklı olarak tahmin edilebilir. Asyalılardaki daha düşük doz ihtiyacına FDA tarafından dikkat çekilmiştir ve Asyalılardaki daha düşük doz ihtiyacını belirten etiketlemeyi onaylamıştır (175). Her ne kadar bazıları tedaviye uygunsuz dozda başlanmasının INR'nin yakın takibi ile kısa zamanda düzeltilebileceğini savunsa da, veriler tedavinin ilk 30 gününde kanama riskinin en yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir (176). Daha doğrusu başlangıç dozunun erken kanama riskini azaltma olasılığı vardır.



Şekil 1. Töröpatik INR'yi sağlayabilmek için etnisiteye göre, gerekli varfarin doz ortalamaları (171,172). *Annals of Pharmacotherapy* izniyle, Dang ve arkadaşları (174) tarafından yeniden basılmıştır.

Dozdaki farklılıklara ek olarak, varfarin tedavisi risklerinin de etnik farklılık gösterip göstermediği sorusu bulunmaktadır. 2-3 INR aralığında gerçekleştirilmiş daha büyük deneylerde faydanın (tromboembolik olayların azalması) ile risklerin (kanama) varfarin tedavisinde dengelenmesi neredeyse sadece beyazlarda yapılmıştır. Dolayısıyla, bu oranın diğer etnik gruplarda da en uygun INR aralığı olup olmadığı net değildir, bazı verilere göre Asyalılar için durum öyle değildir. Örneğin, mekanik kapak replasmanı yapılmış 563 Tayvan'lı hastada yapılan bir çalışmada (ki bunlarda genelde INR aralığı 2,5-3,5 arasındadır), araştırmacılar tromboembolizm riskinin INR > 2 ile < 2 arasında bir fark olmadığını saptamıştır (177). Varfarinle tedavi edilen 491 Çin'li hastada yapılan bir çalışmada, en düşük kanama ve tromboembolik oran ile ilişkili INR'ler 1,8 ile 2,4 arasındaydı (178). Bu verilere göre, Asyalılar beyazlara kıyasla daha düşük INR düzeylerinde daha yüksek tromboembolik korumaya sahip olabilir. Son olarak, atriyal fibrilasyonlu 667 Japon hasta ile yapılan bir çalışma bir yıl boyunca devam etmiş ve majör kanama için INR $\geq 2,27$ bir ya da 4.33 ile ilişkili bulunmuştur (hedef INR 1,6'dan 2,6'ya). Ayrıca, düşük doz varfarin kullanımına (hedef INR 1,6-2.6) rağmen, majör kanama oranı ve intrakraniyal kanama oranı tam doz antikoagülan kullanan batı toplumunda görülen orana benzerdi (hedef INR 2 ile 3 arası) ve düşük yoğunlukta varfarin tedavisi ile batı toplumunda görülen oranın yaklaşık 2 katı idi (179). Birleştirildiğinde, bu verilere göre Asyalıların tromboemboliden korunması için daha düşük INR'lere ihtiyaçları vardır ve daha düşük INR değerlerinde kanama riskleri de artmıştır.

4.3. Varfarin Farmakogenetiği

Kardiyovasküler ilaçlar arasında varfarin en güçlü farmakogenetik veriye sahiptir. Ayrıca, stabil bir INR doz aralığı sağlanması açısından da etnik farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilir. Değişen varfarin dozuyla ilgili iki gen açıkça ilişkilendirilmiştir; varfarin metabolizmasından sorumlu ana enzimi kodlayan Sitokrom P450 2C9, CYP2C9 ve varfarinin farmakolojik etkisini gösterdiği protein VKORC1 (Vitamin K Epoksit Redüktaz)'dır. Varfarin dozu ve CYP2C9 genotipi arasındaki genetik ilişkiye dair ilk makale 1999'daydı (180) ve o zamandan bu yana sayısız çalışma değişik etnik topluluklardaki bu ilişkiyi belgelendirmiştir (181,182). Özellikle iki polimorfizm vardır ki; CYP2C9*2 ve CYP2C9*3, her ikisi de enzimin normal metabolik aktivitesini azaltmaktadır, ama *3 polimorfizmi, *2 polimorfizminden çok daha fazla yapmaktadır. 2775 hastanın ve varfarin dozu ile polimorfizmleri ilişkilendiren 8 farklı çalışmanın

dahil edildiği 2005'teki meta-analize göre, *2 alelinin en az bir varyant kopyasını taşıyanlar günlük 0.85 mg'dan daha düşük varfarine ihtiyaç duymaktadır (%95 CI -1.11 ile -0.60 mg arası) ve *3 alelinin en az bir kopyasını taşıyanların günlük 1.92 mg'dan daha az varfarine ihtiyaç duydukları belirtilmiştir (%95 CI -2.47 ile -1.37 mg arası) (182). Birkaç başka çalışma da göstermiştir ki; CYP2C9 varyant alelini taşıyan bireylerde stabil dozun sağlanması için gerekli süre daha uzundur ve özellikle de tedavinin başlangıç döneminde kanama riski artmıştır (ilk 1-3 ay gibi) (180,182,184). CYP2C9 varyantının etkisi üzerine veriler Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Asya da birçok toplumda mevcuttur ve birbirleriyle uyumlu bir biçimde CYP2C9 polimorfizmi ile genetik bir ilişki göstermektedirler. Farklılık gösterense bu polimorfizmin sıklığıdır ve dolayısıyla etnik topluluktaki genel etkisidir. Tablo 5. CYP2C9 varyant alellerinin alel frekansını göstermektedir ve etnisiteler arasında belirgin farklılıklar vardır. Özellikle CYP2C9 varyant alelleri diğer gruplara kıyasla beyazlarda çok daha sık görülmektedir, dolayısıyla toplum düzeyinde CYP2C9 varyantının varfarin dozuna etkisi beyazlarda daha fazladır. Etnisite ile değişen varfarin duyarlılığı muhtemelen VKORC1'in varyant alelleri ile daha iyi açıklanabilir. Bu gen de birkaç farklı polimorfizm çalışılmıştır ve kanıtlar şu anda promotör polimorfizmi (literatürlerde de 3673 G>A veya -1639 G>A olarak geçmektedir), fonksiyonel polimorfizme en güçlü aday olarak gösterilmiştir (187,188). Birçok farklı polimorfizm çalışılmıştır ve bu SNP'ler arasında beyazlarda ve Asyalılarda büyük derecede aralarında bağlantı (linkage) eşitsizliği olduğu ve yine SNP (single nükleotid) polimorfizmlerinin hepsinde benzer bir genetik ilişki olduğu belirtilmiştir. Fakat birçok diğer gende olduğu gibi VKORC1'in bağlantı (linkage) eşitsizliğinin derecesi siyahlarda diğer gruplara göre daha düşüktü. VKORC1 SNP'lerin çeşitli laboratuvar analizlerinde, çok sayıda SNP beyazlarda varfarin dozu ile ilişkili olduğu ama sadece 3673 ve 6484 önemli sayıda siyah da varfarin dozu ile belirgin bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu da fonksiyonel polimorfizmin çalışılmasının önemini vurgulamaktadır çünkü SNP'ler arasında bağlantı (linkage) eşitsizliğine güvenmek farklı atasal kökeni olan toplumlar arasında problem olabilir. Tablo 5. aynı zamanda etnisiteler arasında beklenen fonksiyonel VKORC1 polimorfizmlerinin karşılaştırmasını göstermektedir aynı zamanda siyah ve beyazlardaki varyant yaklaşık %10 ve %45 sıklıkta, Asyalılarda %90-95 majör alel görülme sıklığının olması çarpıcı farkları da ortaya koymaktadır (185).

Tablo 5. Değişen varfarin Doz/Cevap'ta önemli yeri olan genlerin (*CYP2C9* ve *VKORC1*) varyant alel sıklıklarındaki etnik farklılıklar.

Varyant	Beyazlar	Siyahlar	Asyalılar
<i>CYP2C9</i> *2	8% ile 18%	Yok	Yok
<i>CYP2C9</i> *3	5% ile 13%	1% ile 2%	2% ile 5%
Diğerleri†	Yok/Nadir	2% ile 4%	Yok/Nadir
<i>VKORC1</i> varyant‡	35% ile 45%	8% ile 10%	90% ile 95%

Veriler farklı kaynaklardan alınmıştır.183,185–187

† Diğerleri *CYP2C9**4, *5, *6 ve *11'i içerir.

‡ Çalışmalar çeşitli *VKORC1* SNP'leri içermektedir çünkü güçlü bağlantı eşitsizliği (linkage disequilibrium) vardır ve alel sıklıkları benzerdir veya aynıdır ve hepsi varfarin dozu ile belirgin ilişki göstermektedir. En sık çalışılanlar 3673 G-A (aynı zamanda -1639; rs99232331 olarak da bilinir), 6484 C-T (aynı zamanda 1173; rs9934438 olarak da bilinir) ve 6853 G-C(rs8050894)'dür. Buradakiler -1639 ve SNP'ler ile güçlü bağlantı eşitsizliği (linkage disequilibrium) içinde olan tipik varyant alel frekanslarıdır.

Bu güne dek, VKORC1 SNP'ler ve varfarin dozları arasındaki genetik ilişki hakkında yayınlanmış >30 makale bulunmaktadır ve hepsi belirgin bir ilişki göstermiştir; varyant alelin daha düşük dozda varfarin ile ilişkisini açıklamaktadır (181,187,195). Birçok çalışmada, beyazlarda GG homozigotlar için ortalama doz (-1639'a göre) günlük 6.1 mg iken, GA genotipli olanlar için gerekli günlük doz 4.5 mg ve AA homozigot olanlar için gerekli günlük doz 3.0 mg'dır. Asyalılarda GG ve GA için uygun dozlar genellikle ayrı ayrı bildirilmiş (düşük G aleli frekansı nedeniyle) ama AA homozigot bireylerin günlük ihtiyacı 2.8 mg olup beyazlarda AA genotipi olanların doz gereksinimlerine benzerdir. Yeterli sayıda siyahlarla yapılan bir Kohort çalışmasında, GG, GA ve AA genotipleri için günlük doz gereksinimleri sırayla 5.7, 4.5 ve 3.1 mg'dı, beyazlarla neredeyse aynı (189). Çoğu siyahın GG genotipinde, çoğu Asyalının da AA genotipinde olduğu bilindiğinden, bu veriler dozdaki etnik farklılıklara büyük katkı sağlamaktadır.

Genetik varyasyonun, özellikle de VKORC1 polimorfizminin varfarin dozu ihtiyacındaki farklılıkları açıklamaya yardımcı olduğuna hiç şüphe yoktur. Sayısız farklı araştırma grubu varfarin dozundaki değişkenliği genetik, demografik ve klinik faktörlerle belirlemeye çalışmıştır. Bu çalışmalara göre varfarin dozundaki varyasyonlar %50 ila %60 arasında açıklanabilir ve genetik faktörler bu varyasyonun yaklaşık üçte ikisini açıklamada yardımcı olur. Devamlı varfarin dozu varyasyonları ile ilişkilendirilen klinik/demografik faktörler şunlardır; yaş (artan yaşla azalan doz), vücut boyutu (vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi veya kilo ile değerlendirilir; artan vücut boyutuyla artan doz) ve çoğu çalışmada sigara kullanma durumu ve etkileşen ilaçlar önemli faktörlerdir. Yüksek vitamin K içerikli gıdaların varfarin dozu ihtiyacı üzerine olan ve iyi bilinen etkisi göz önüne alındığında, etnik gruplar arasındaki diyetel farklılıkların varfarin duyarlılığına olan farklara muhtemelen katkısı olmaktadır. Her ne kadar bu güne değin test edilmemiş olsa da, vitamin K yolundaki özellikle VKORC1 ya da diğer genlerin belirgin bir gen-diyet etkileşimi olabilir ve farklılıklara katkıda bulunabilir ve etnisite ile değişebilir. Dolayısıyla genotipe ek olarak birçok başka demografik, klinik ve çevresel faktörler varfarin dozu gereksinimindeki etnik farklılıklara katkı sağlıyor olabilir.

Bu bulguların klinik çevresinde bir adım daha ileri gidebilmek için, bazı araştırmacılar prospektif olarak küçük kohortlar halinde birkaç grup, varfarin dozunun genetik ve non-genetik faktörlerden oluşan bir varfarin doz denklemi ileri sürmüşlerdir (186,191,196,198). İki çalışma prospektif olarak biri sadece CYP2C9'u diğeri hem CYP2C9 hem de VKORC1 (200)'i göz önünde bulundurarak genotip-guide'li vs. genel tedavi yaklaşımlarını karşılaştırarak test etmiştir. Her iki çalışma da relatif olarak küçüktü (≈ 200 kişi, her biri) ve genotip-guide'li ile genel tedavi yaklaşımları arasında karışık sonuçlar bulunmaktaydı. Fakat bu çalışmalar ve diğerleri açıkça, yeterli güçte randomize klinik çalışma ihtiyacını desteklemekteydi.

Varfarinin farmakogenetik bilgilerinin klinik kullanımı ile ilgili zorluklardan biri, farklı coğrafik ve etnik gruplar arasında bir ilgisi olmayan dozaj algoritma/denklemine eksik olmasıdır. Bu dozaj algoritma/denklemi, varfarin doz gereksinimini etkileyenin sadece VKORC1 ve CYP2C9 genotipleri değil aynı zamanda çeşitli klinik ve demografik faktörlerin de etkili olabileceğini açıklamaktadır. Varfarin dozlandırmasını yönlendirecek ve genetik bilginin kullanımını test eden sadece 2 küçük randomize prospektif çalışma bulunmaktadır (199,200).

4.4. Antihipertansif Tedavilere Cevapta Etnik Farklılıklar

Antihipertansif ilaçların etnisite ile cevaptaki oluşan klinik farklılıkların elde edildiği ilk tedaviler kardiyovasküler tedavilerdir. Fourth Report of the Joint National Committee (JNC-IV)'nin 1988'de yayınladığı "Yüksek Kan Basıncının Tespiti Değerlendirilmesi ve Tedavisi" hakkındaki makalesi antihipertansif tedavi seçiminde ırk/etnisitenin göz önünde bulundurulmasını öneren ilk makaleydi (201) ve peşi sıra gelen 3 JNC guidelineleri de benzer önerilerde bulundu. En dikkate değer farklar β -blokörlere, ACE inhibitörlerine ve anjiyotensin reseptör blokörlerine (ARB) verilen cevaplardır. 1982 VA Cooperative çalışma grubunda, beyazların %62'sinde ve siyahların %54'ünde propranolol ile BP hedefine ulaşıldığını bulması ve hidroklorotiazid ile beyazların %55'inin ve siyahların %71'inin bu hedefin elde edilebilmesi araştırmacılar tarafından yaygın bir şekilde takip edildi (169). Benzer şekilde 10 yıl aradan sonra başka bir VA Cooperative çalışması özellikle de daha yaşlı siyah hastalarda atenolol ve kaptoprilin BP düşürmede hidroklorotiazid ve diltiazemden daha az etkin olduğunu bulmuşlardır (202,203). 2004'te yayınlanan bir meta-analiz 1984 ve 1998 arasında yayınlanmış diğeri belirli kriterlere uyan siyah ve beyazlar arasındaki antihipertansif cevaptaki farklılıkları

belirten 15 klinik araştırmayı incelemiştir (204). Analizi Tablo 6. özetlenmiştir ve siyahların genel olarak diüretik ve kalsiyum kanal blokörlerine daha iyi yanıt verirken beyazların tüm ilaç sınıflarına benzer yanıt verme eğiliminde olduğunun altını çizmektedir. Grupların karşılaştırmalarında, siyahlar diüretik ve kalsiyum kanal blokörlerine daha iyi yanıt verirken beyazlar ACE inhibitörleri ve β -blokörlere siyahlardan biraz daha iyi yanıt vermekteydi. Lisinopril, quinapril ve losartan hakkındaki daha yeni veriler ACE inhibitörleri ve ARB'lerin farkını meta-analizle desteklemektedir (205,206).

Tablo 6. Antihipertansif ilaç tedavisi ile kan basıncı azalmasındaki tahmini havuz.

Ortalama Kan Basıncındaki Azalma*			
İlaç Kategorisi	Beyazlar	Siyahlar	Beyaz-Siyah Fark†
Diüretikler	11.5/9.1	15.0/10.7	-3.5/-1.5
CCBs	15.3/12.6	16.9/13.3	-2.4/-0.6
β -Blokörler	11.7/11.3	5.9/9.5	6.0/2.9
ACE inhibitörleri	12.8/11.4	8.5/8.0	4.6/3.0

CCBs, kalsiyum kanal blokör; DBP, diyastolik kan basıncı ve SBP, sistolik kan basıncı.

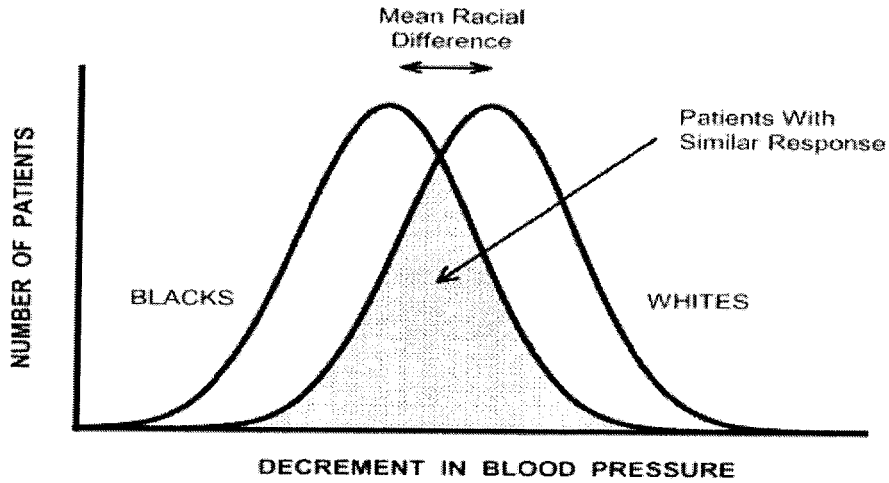
Veriler Brewster ve arkadaşlarından alınmıştır (203).

*SBP/DBP'ler mm Hg olarak verilmiştir.

†Beyaz ve siyah farkı, gruplar arasındaki farktır. Negatif değerler siyahlarda, pozitif değerler ise beyazlarda daha büyük cevabı göstermektedir.

Dolayısıyla literatüre göre her ne kadar küçükte olsa, siyah ve beyazlar da cevaplar arasındaki farklar devam etmektedir ve özellikle ACE inhibitörleri, ARB'ler ve β -blokörler arasında. Fakat meta-analizin ve diğer birkaç makalenin değindiği önemli bir

noktaysa her ne kadar gruplar arasında cevapta ortalama bir fark bulunsa da Şekil 2.'de gösterildiği gibi 2 grup arasındaki cevapta geniş ölçüde bir çakışma da bulunmaktadır (208). Bu açıdan bakıldığında etnisiteye göre, tedavi kararının zor olduğu görülmektedir.



Şekil 2. Antihipertansif ilaçların uygulanmasından sonra siyah ve beyazlarda kan basıncındaki azalmanın grafiği. Taralı alan, benzer cevap veren siyah ve beyazları temsil etmektedir. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve β -blokörlerde farklı cevaplar görülmüştür. Lippincott Williams & Wilkins. Copyright 2004, American Heart Association tarafından izin alınarak Sehgal (207)'dan alınmıştır.

Daha önemli soruysa BP cevabındaki bu ufak farkların farklı sonuçlara dönüşüp dönüşmediğidir. Sadece birkaç araştırma bu sorudan bahsetmiştir, en büyüğüse ALLHAT (Antihipertansive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)'dır (205). Amlodipin ve klortalidon (referans tedavi) karşılaştırıldığında siyah ve siyah olmayanlar arasında bir fark yoktu ancak lisinopril'de, etnisite ile sonuçların bazıları için belirgin farklı tedavi etkileri bulunmaktaydı. Özellikle Lisinopril (klortalidon ile karşılaştırıldığında) siyahlarda belirgin artmış inme riski ile ilişkiliydi (yaklaşık risk 1.40) ama beyazlarda böyle bir etki gözlenmemiştir (yaklaşık risk 1.00). Ayrıca kombine kardiyovasküler hastalık riskinde siyah ve siyah olmayanlar arasında belirgin fark bulunmaktaydı (siyahlarda yaklaşık risk 1.19 ve siyah olmayanlarda 1.06). Birçokları bu durumu siyah ve siyah olmayanlar arasındaki BP farklılıkları ile açıklarken BP'yi kontrol eden ALLHAT analizi bunu temel neden olarak

düşünmektedir (205). INVEST çalışmasında (International Verapamil SR and Trandolapril Study) hastalar kalsiyum kanal blokörlerine ya da β -blokör tedaviye randomize olarak ayrılmıştır ve siyahlar, beyazlar ya da Hispanikler için ilaç stratejisi bakımından sonuçlarda bir fark oluşmamıştır (ölüm, miyokardiyal, infarktüsü ve inme) (209). LIFE çalışmasında (Losartan Intervention for End Point reduction in hypertension) siyah olmayanlarda losartan atenolola üstünken (sınır oranı 0.83 , %95 CI 0.73'ten 0.94) siyahlarda artmış risk ile ilişkiliydi (sınır oranı 1.67 , %95 CI 1.04'ten 2.66) (210). The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) siyahlarda ACE inhibitörleri ile β -blokör veya kalsiyum kanal blokör tedavisi karşılaştırıldığında sonuçlar daha iyi veya farksızdı (211,212). Her ne kadar bu çalışma etnik gruplar arasında bir karşılaştırma sağlamasa da siyahlarda ilaç tedavisine bağlı olarak sonuçlarda bir fark olmadığını düşündürmektedir.

4.5. Antihipertansif İlaç Cevabında Farmakogenetik Ve Etnik Farklar

Genel olarak, literatüre göre antihipertansif ilaçlara BP düşürücü cevapta etnik farklar, sonuçlara daha az fark ile yansımaktadır. Asıl soru bu farkların genetik polimorfizm ile açıklanamaması. Hipotez Şekil 2.'de olduğu gibi; "cevap veren" genotipin frekansının farklı etnik toplumlarda değişiklik göstereceği ve böylece cevapta farklılıklara yol açacağıdır. Klinikle daha alakalı konu ise şu anda birçok klinisyenin etnisiteyi ilaç tedavisi seçiminde bir rehber olarak kullanmalarındır. Şekil 2.'de gösterildiği gibi, siyahların ve beyazların belli bir oranı tedaviye iyi yanıt verecektir. Şekil 2.'de olduğu gibi, beyazlar çoğunlukla "iyi yanıt verenler" den ve siyahlar çoğunlukla "kötü yanıt verenler" den oluşsa bile etnisitenin verilen tedaviye iyi ve kötü yanıt verecekleri yeterince iyi bir biçimde ayrıştırılmamıştır.

4.5.1 ACE İnhibitörleri Ve ARB'ler

Literatür genetik polimorfizm ve cevap hakkında pek bilgi sağlayamamaktadır. Sayısız aday gen ile ACE inhibitörleri ya da ARB' lere cevap ilişkisini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen hiçbiri istikrarlı olarak (uyumlu olarak) ilişkili değildir. Çoğu ACE genini çalışmıştır ve genle ilgili çoğu çalışma mutlak verilerle insertion/delesyon (I/D) polimorfizmi üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki en ikna edici çalışma, Gen HAT denilen ALLHAT'ın farmakogenetik alt çalışmasıdır. Bu çalışma I/D polimorfizimli 37939 hastada ALLHAT' da sonuçların ilişkilerini test etmiştir.

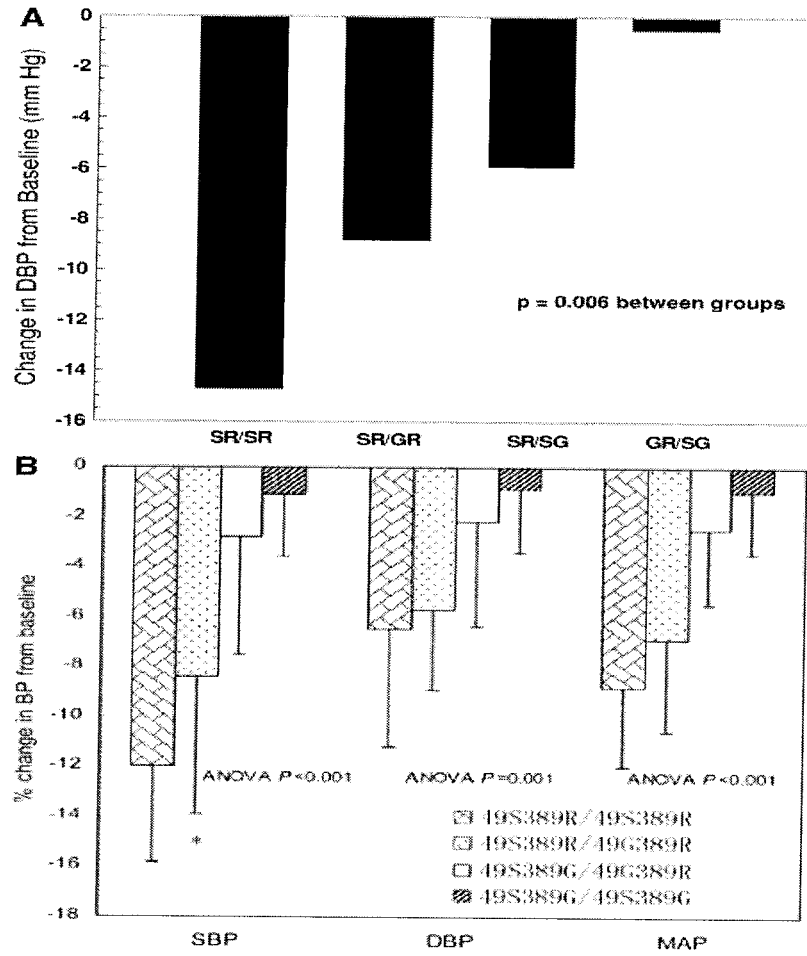
Bu polimorfizm ve BP düşüşü (Lisonopril veya çalışılmış başka herhangi bir ilaç ile) arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır; ne kombinasyon durumunda ne de tekli ilaç tedavisinde (213). Varfarinde geçtiği gibi, siyah ve beyazlar arasındaki linkage eşitsizliğindeki etnik farklılıklar bu genin ilişkilerini belgeleyebilmeyi azaltıyor olabilir, çünkü *I/D*' nin fonksiyonel bir polimorfizm olmadığına inanılmaktadır. Her ne kadar bu gen ilginçliğini korusa da, ACE inhibitörlerine ya da ARB'lere yanıtı etkileyebilecek herhangi bir polimorfizm hala saptanmayı beklemektedir.

ACE inhibitörleri ve ARB'lere cevap ile ilişkili oldukça çalışılmış başka bir gense anjiyotensin tip 1 reseptör genidir, *AGTR1* ACE 'ye benzer şekilde, bu genle ilgili hiçbir istikrarlı bulgu yoktur ve yakın zamanda beyazlarla, siyahlarda veya Hispaniklerde trandolapril ile BP cevabı ile ilgili hiçbir ilişki bildirilmemiştir (214). Ayrıca ACE inhibitörlerinin anjiyoödem riski açısından aşikar bir etnik farklılık bulunmaktadır. Siyahlar daha büyük risk altındadır (205) ama bu farklılıkları öngörebilecek hiçbir farmakogenetik çalışma bulunmamaktadır.

4.5.2. β -Blokörler

ACE inhibitörleri ve ARB'lerden farklı olarak β -blokörlere farmakogenetik literatür cevapta etnik farklılıklara bir miktar açıklama getirilebilmektedir. β_1 -adrenerjik reseptör genindeki (*ADRB1*) 2 genetik polimorfizminden 1 tanesi: Ser49Gly, Arg389Gly ve β -blokörlerle BP düşüşü arasındaki ilişkiyi bildiren literatürde en azından 6 makale vardır. Bunlardan biri hariç diğerleri Arg389Arg bireylerde BP düşüşünün belirgin olarak daha fazla olduğunu bildirirken diğeri istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşamayan farklar bulunmuştur (215). Çalışmalar Ser49Gly polimorfizminin tek başına cevabı önemli bir şekilde etkilemediğini ancak Arg389Gly polimorfizmi ile birlikte göz önüne alınırsa tek başına Arg389Gly'den daha bilgilendirici olabilir (216,217). Ayrıca bunlar fonksiyonel polimorfizm olarak rapor edildiklerinden, non-fonksiyonel bir polimorfizmi çalışmanın zorlukları ve linkage eşitsizliğindeki kökensel farklılıklar konu olmaktadır. Bu polimorfizmlerin etnik popülasyonlar arasındaki β -blokörler cevabındaki farklılıkları açıklamaya yardımcı olup olmayacakları sadece bir tanesinde yer almıştır, çünkü diğer çalışmalar çoğunlukla ya da sadece bir etnik gruptan oluşmaktaydı (216). Metoprolol ile BP yanıt belirleyicilerinden çoklu regresyon analizinde, *ADRB1* genotip tepkisi önemli bir belirleyicisi olup ancak etnisitede durum böyle değildir. Şekil 3. siyahları ve beyazları içeren bir US çalışmasındaki Ser49Gly ve Arg389Gly polimorfizmlerini göz

önüne alarak Metoprolole BP cevabını göstermektedir. Şekil 3.'te olduğu üzere en çok cevap veren 2 diplotip (2 polimorfizmin genotip kombinasyonu) 2 çalışmada da aynıydı. Şekil 3.'te gösterilen en çok cevap alınan 2 diplotipten birini Çinlilerin %54, beyazların %44 ve siyahların sadece %23'ü taşımaktadır. Bu, genin β -blokör cevabındaki etnik farklılıkları doğrudan açıklamaya yardımcı bir kanıt değildir ama böyle bir hipotezin desteklenmesinde birinci dereceden bir kanıttır.



Şekil 3. Çeşitli ADRB1 diplotip grupları arasında metoprolole antihipertansif cevapları (Ser49Gly ve Arg389Gly için genotip kombinasyonları), (A) Beyazlar ve Siyahlar, (B) Çinliler: S Ser49'u gösterir; R, Arg389; G, Gly49(ilki) veya Gly389 (ikincisi).DBP: Diyastolik Kan Basıncı SBP: Sistolik Kan Basıncı MAP: Ortalama Arteriyel Basınç. Johnson ve ark.(215) ve Liu ve ark.(216)'den alınmıştır.

4.5.3. Tiazid Diüretikler

Literatürde tiazid diüretiklerine cevap ile ilişkili tekrarlanabilmiş çok az sayıda çalışma örneği bulunmaktadır. Cevapta etnik farklılıklara bir bakış açısı sağlayabilecek en güçlü örnek; G proteini $\beta 3$ subünite geninin (*GN $\beta 3$*) fonksiyonel SNP'sidir ki antihipertansif cevap ile ilişkili olduğu en az iki çalışmada gösterilmiştir. Her ne kadar bir çalışma sadece beyazlarda yapılmış olsa da (218) diğeri hem beyazları hem de siyahları içermektedir (220). Dolayısıyla, β -blokör verilerine benzer şekilde bu verilerde etnisiteye göre genotipin daha iyi bir belirteç faktör olabileceği yönündedir. Bu çalışmada diyetteki sodyum alımının katkısından ve etnik farklılık potansiyelinden bahsedilmemiştir. β -blokörlerde olduğu gibi bu bulgular farmakogenetiğin cevaptaki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilmesine doğrudan kanıt sağlamamaktadır ama yönlendiricidir. Bununla birlikte, β -blokörler ve diüretikler ile ilgili çalışmalar genetik yanıt olarak etnik farklılıkların önemli (olmasa da sadece) bir faktör olabileceği, daha da önemlisi cevap verenlerle vermeyenlerin ayırımında etnisitenin üstün olabileceğini savunmaktadır.

4.6. Kalp Yetmezliği Tedavilerine Cevapta Etnik Farklar

Kalp yetmezliği tedavileri cevapta etnik farklılıklar göz önüne alındığında en çok tartışılan konulardandır. Bu büyük oranda sadece gönüllü Afrikalı ve Amerikalıların katıldığı izosorbid dinitrat-hidralazin (I-H) ile plasebo karşılaştırmasının etkinliğini ölçen ve kalp yetmezlikli Afrikalı ve Amerikalıların tedavisinde I-H'nin FDA onayına girmesine neden olan çalışma African American Heart Failure Trial (A-HeFT) bağlıdır.

4.6.1. Izosorbid-Hidralazin (I-H)

A-HeFT deneyi V-HeFT (Vasodilatör-Heart Failure Trial)-I ve V-HeFT-II deneylerinin verileri ile gerçekleştirilmiştir ve buna göre siyahlar I-H'den beyazlara göre daha fazla yarar sağlamışlardır (219). Özellikle V-HeFT-I'de siyahlarda plasebo ile karşılaştırıldığında I-H mortaliteyi belirgin olarak azaltırken beyazlarda azaltmamıştır (Tablo 7.) ancak etnisite ile cevaptaki farklılıklar arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine V-HeFT-II'de enalapril, I-H ile karşılaştırıldığında beyazlarda belirgin yarar sağlarken siyahlarda sağlamamıştır ancak hiçbir belirgin etnisite-tedavi ilişkisi saptanmamıştır. Dahası I-H ile mortalite oranları beyazlarda siyahlara göre daha yüksek sayıdadır (219).

Tablo 7. V-HeFT Deneylerinde mortalite oranlarındaki etnik farklar*

	Siyahlar	Beyazlar
V-HeFT I	n=180	n=480
I-H	9.7%	16.9%
Plasebo	17.3%	18.8%
<i>P</i> (vs plasebo)	0.041	0.48
V-HeFT II	n=215	n=574
I-H12.	9%	14.9%
Enalapril	12.8%	11.0%
<i>P</i> (vs enalapril)	0.95	0.02

*Carson ve ark.(219) alınan veriler.

4.6.2. ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörlerine cevaptaki etnik farklılıklar, V-HeFT deneyindeki etnisiteye bağlı cevaptaki farklılıkları bildiren araştırmacılar tarafından değinilmiştir (Tablo 7.) (219). Makale özellikle enapril ile tedavi edilen siyah ve beyazlardaki mortalitenin istatistiki karşılaştırmasını yapmamaktadır ve her ne kadar mortalite beyazlarda siyalara göre sayısal olarak daha düşük olsa da bu farkın istatistiki olarak anlamlı olma ihtimali düşük görünmektedir (Tablo 7.). Studies of Left Ventriculeir Dysfunction (SOLVD) önleme ve tedavi çalışmasında siyah ve beyazlardaki eşleştirilmiş Kohort analizinde araştırmacılar enapril'in tedavi etnisite etkileşimi için beyazlarda düzeltilmiş kalp yetmezliğinde hastaneye yatışta belirgin bir %49'luk azalma ve siyalarda belirgin olmayan bir %14'lük düzeltilmiş azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (p=0.005) (221). Fakat etnik gruplar arasında mortalite düşüşünde bir fark gözlenmemiştir. Hem V-HeFT II hem de SOLVD analizlerinde, beyazlarda enapril ile siyalara göre daha büyük bir kan basıncı azalması olmuştur. Sadece SOLVD önleme deneyini kapsayan başka bir analiz semptomatik kalp yetmezliği progresyonu ile enaprilin ilişkili risk azalmasında siyah ve beyazlar arasında hiçbir fark gözlenmemiştir (222). Son olarak yapılan bir meta analizde kalp yetmezliğinde siyah ve siyah olmayanlar arasında kalp yetmezliğindeki kardiyovasküler yan etkilerin azaltılmasında ACE inhibitör etkinliğinde hiçbir fark bulunmamıştır (223).

4.6.3. β -Blokörler

Birkaç yıl önce bir dönem boyunca, kalp yetmezliğinde bisoprolol, metoprolol CR/XL ve karvedilol'ün etkinlikleri rapor edilmiştir (224,226). Böylece busindolol ile yapılan büyük bir klinik çalışmada (BEST olarak adlandırılan, Beta-Blokör Evaluation of Survival Trial) primer hedefi tutturamaması sürpriz olmuştur (227). Diğer ilaçlar böylesi fayda sağlarken kalp yetmezliğinde mortaliteyi düşürmeyi başaramayan busindolol'ün neden böyle olduğunu açıklamak için araştırmacılar 2 hipotez öne sürmüştür. Çeşitli deneylerdeki hasta popülasyonlarındaki farklılıklara bağlı olabileceğini veya busindolol'ün etkinliğini azaltan başka farmakolojik özelliklerinin de olabileceği hipotezleri kurulmuştur. Çalışma popülasyonları arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında BEST'in diğer tüm çalışmalardan daha fazla sayıda siyah bulunması göze çarpan en büyük farktır (çalışmalardaki siyah olma yüzdeleri; busindolol deneyinde %23, bisoprolol deneyinde <%1 ve CR/XL metoprolol ve karvedilol deneylerinde %5) (226). Dahası, BEST alt grup analizinde siyahlar hiçbir fayda görmezken (sınır oranı 1.14, %95 CI 0.89'dan 1.53) siyah olmayanlarda belirgin bir mortalite azalması vardı (sınır oranı 0.82, %95 CI 0.70'den 0.96). Karvedilol'ün verilerinin etnisite ile yeniden incelenmesi siyahların beyazlara benzer risk azalması gösterdiği sonucunu değiştirmemiştir (228). Metoprolol CR/XL subgrup analiz verileri, etnik kökene göre bir fark bulunmaması pek inandırıcı gelmemektedir (203). Her ne kadar siyahlardaki tüm oranlar <1.0 olsa da, total mortalitede tahmini oranlar siyahlarda 0.79 (belirgin değil) ve beyazlarda 0.67 (belirgin) idi. Benzer olarak mortalite artı kalp yetmezliğinde hastaneye yatış oranları, siyahlarda yaklaşık 0.98 ve beyazlarda 0.70'ti (222,229). Dolayısıyla, her ne kadar araştırmacılar siyah ve beyazlar arasında bir fark olmadığı sonucuna varsalar da durumun böyle olduğu belli değildir. Çalışmanın etnik farkları test edemeyecek güçte olduğu mu yoksa böyle farkların olmadığı mı bilinmemektedir. İlginç olarak, FDA' nin metoprolol CR/XL için paket etiketlendirmesi US'li katılımcıların oluşturduğu metoprolol CR/XL klinik deneyinde (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)) hiçbir fayda sağlanamadığını belirtmektedir. MERIT-HF'deki neredeyse tüm siyahların Amerika Birleşik Devletlerinden geldiği göz önünde bulundurulacak olursa (229) bu popülasyondaki azalmış etkinliğin bu deneyde US popülasyonunda fayda görmemeye neden olmuş olması mümkündür. Dolayısıyla her ne kadar karvedilola cevapta etnik farklar olmaması için mantıklı kanıtlar olsa da bu durum metoprolol CR/XL için net değildir. Ayrıca iki karvedilol deneyini içeren bir meta-

analizde, metoprolol CR/XL deneyi ve BSET bulunmaktadır (222). BEST'i de içeren meta-analizde siyahlar da beyazlara göre belirgin daha düşük relatif risk bulunurken BEST verilerini kapsamayan meta analizde relatif risk azalmasında belirgin bir fark yoktu. Fakat 4 deneyden 3'ünü kapsayan bu meta analizde risk düşüş oranı (siyahlar/beyazlar) 1.0'dan büyüktü ki bu siyahlarda daha az risk düşüşü demektir (BEST hariç belirgin olmasa da). Diğer 3 deneyin toplamda BEST'den 82 tane daha az siyahı kapsadığı göz önüne alınacak olursa, siyahlarda β -blokörlere etkinliğin azalmış olmasını dışlamak oldukça zordur. Son olarak, BEST araştırmacıları diğer deneylerin demografiklerine çok uyumlu bir şekilde BEST'in bir subgrupunu oluşturdukları bir analiz yapmışlardır (227). BEST karşılaştırma subgrupunda mortalite de belirgin bir azalma göstermişlerdir.

5. KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNE CEVAPTA ETNİK FARKLILIKLAR VE FARMAKOGENETİK

5.1. Izosorbid-Hidralazin (I-H)

Eğer I-H'nin siyahlarda beyazlara göre daha etkin olduğunu kabul edecek olursak, böyle bir bulgunun muhtemelen sadece ya da daha sık siyahlarda bulunan "cevap veren" bir genotipin varlığıyla açıklanabilir. Fakat aynı derecede muhtemelen I-H bulguları için genetik veya etnik açıklamalar etnisite ile farklılık gösteren 2 farklı kalp yetmezliği fenotipindeki farklar cevaptaki farklılıkları etkileyebilir. Özellikle siyahlar daha çok hipertansif kalp yetmezliğine yatkınken beyazlarda daha çok iskemik kalp hastalığı alta yatan sebep olma eğilimindedir. Dolayısıyla hipertansif kalp yetmezliği siyah ve beyazların I-H'ye eşit derecede iyi cevap verebilir ve etnisitenin farklı cevaplarda fenotipteki farkların ve genetiğin rolünün kesin şekilde ayrıştırılması gelecekteki çalışmalar için muhtemel görünmemektedir. Fakat sebep bunlardan hangisi olursa olsun, beyazların belli bir kısmı I-H'den yarar görecektir ve siyahların da belli bir kısmı görmeyecektir.

5.2. β -Blokörler

Siyah ve beyazlar arasında busindolol 'e cevapta farklılıklar olduğuna dair mantıklı kanıtlar vardır ve her ne kadar diğer β -blokörlerle yapılan çalışmalar cevapta farklara dair ikna edici kanıtlar sağlamasa da dahil edilen siyahların sayısı azdı. Antihipertansif cevapta, β -blokörlerin farmakogenetik verileri böylesi cevaptaki farklılıkların potansiyel mekanik açıklaması için uyumlu olarak değerlendirilebilir. Çalışmalar göstermiştir ki, ADRB1 Arg 389 Gly polimorfizmi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)' nun iyileşmesinin karvedilol (230) metoprolol CR/XL (205) ve bisoprolol (233) ile ilişkisinin olması, aralarındaki ilişkiyi belirgin olarak göstermiştir. Özellikle tüm bu çalışmalarda Arg 389 Arg genotip grubu LVEF de en büyük iyileşmeyi göstermiştir ve LVEF deki iyileşme sağ kalımdaki iyileşmenin iyi bir göstergesidir ve böylesi bir farkın klinik ile ilişkisi olabilir.

Genotip ve LVEF' deki iyileşme arasındaki ilişki ile uyumlu bir şekilde BEST verileri Arg 389 Arg homozigotların plasebo ile karşılaştırıldığında busindolol ile belirgin bir mortalite düşüşü gösterirken Gly 389 taşıyanlarda böyle bir faydanın olmadığını

göstermiştir (233). Arg389Arg genotipinin frekansı beyazlara göre siyahlarda daha düşüktür ve bu cevapta potansiyel etnik farklar ile uyumludur. Özellikle de beyazlarda ki popülasyonun \approx %55'i Arg389Arg genotipinde iken siyahların \approx %30-35'idir. Bu durum literatürdeki karvedilol' da etnisiteye bağlı bir fark olmamasını ama busindolol ile daha büyük bir fark bulunmasını açıklamamaktadır. Kontraksiyon öncesi ventriküler trabeküller içinde, busindolol'ün sadece Arg389Arg ve Gly389 taşıyanlarda nötral antagonist gibi davrandıklarını bulmuşlardır. Bu verilere göre ilaçların ek özelliklerinin de genotipe bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği, dolayısıyla etnik gruplar ve ilaçlar arasındaki değişkenliği etkileyebilir.

Busindolol' ün genel popülasyonda mortaliteyi azaltamamasını etkilemiş olabilecek başka bir ek özelliği ise sempatolitik özellikleridir. Busindolol ile tedavi edilmiş popülasyonun bir kısmında, sempatolitik etkilerine bağlı olarak norepinefrin de oldukça büyük bir azalma olduğu ve norepinefrindeki en büyük düşüş olanların mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (234). Busindolol' ün sempatolitik etkileri α 2c-adrenerjik reseptör (ADRA2C)' ündeki aminoasitlerde 322 ile 325 I/D polimorfizmi delesyon (Del) taşıyanların busindolol ile daha fazla norepinefrin azaltmaya sahip olacağını açıklayabilir (235). Ayrıca BEST' te, ADRA2C Del taşıyıcıların plasebo ile karşılaştırıldığında busindololden fayda sağlamazken, insertion/insertion (ins/ins) homozigotlar busindolol tedavisinden belirgin yarar görmüştür. En fazla yarar gören grup hem ADRA2C ins/ins hem de ADRB1 Arg389Arg genotipi olanlardır. Arg389Arg Gly polimorfizminde ADRA2C 322-325 I/D polimorfizminde belirgin etnik farklar vardı. BEST' te siyahların %66 Del taşıyıcı iken beyazların %8' idi. Dolayısıyla busindolol' ün farklı sonuçları ile ilişkili 2 gen bulunmaktaydı, her ikisinde de siyahların beyazlara göre fayda göreceği cevabı veren genotipi olma ihtimali daha düşüktü.

Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan β -blokörlerde sempatolitik etki busindolol'a sınırlı görünmektedir. Yani bu bulgular diğer β -blokörler için söylenemez. Bu, cevaptaki etnik farklılıklarda neden busindololün en uçta olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Örneğin, ADRA2C Del taşıyıcılarının metoprolol ile ins/ins homozigotlara göre belirgin olarak daha fazla LVEF iyileşmesi gösterdiğini bulmuşlardır (236). Ayrıca ADRB1 Arg389 Gly polimorfizmi göz önüne alındığında LVEF iyileşmesi Arg389Arg homozigot/Del taşıyıcılarında bu genotip ten sadece 1 tanesini taşıyanlara göre daha

sinerjistik olmuştur. Bu bulgu aynı zamanda arttırılmış norepinefrin salınımına yol açan, reseptörün normal otoinhibitör fonksiyonunda bozukluk bulunan Del taşıyıcılarında, ADRA2C polimorfizminin bilinen fonksiyonel etkisi ile uyumludur (237). İlacın sempatotik etkisi olmadığı zaman Del taşıyıcılarının β -blokör tedaviye daha fazla yanıt vermesi beklenmektedir. İki ilacın verileri birlikte değerlendirildiğinde busindolol' ün en fazla fayda gösterebileceği genotip kombinasyonu (Arg389Arg artı ins/ins) ile metoprolol' ün ki (Arg 389 Arg artı Del taşıyıcıları) farklıdır. Siyahlarda daha çok ikinci genotip kombinasyonu görülme eğilimindedir ve bu veriler busindolol' e kıyasla metoprolol CR/XL' e cevapta siyah ve beyazlar arasındaki ufak fark ile uyumludur. β -blokörlerin kalp yetmezliğindeki farmakogenetik verileri birkaç durumu düşündürmektedir. İlk olarak, klinik deneylerde gözlenen cevaptaki etnik farklılıklar farmakogenetikle bir dereceye kadar açıklanabilir. Veriler aynı zamanda genotipe göre uygun β -blokör tedavisi seçiminin mümkün olduğunu ve böyle yaklaşımın hastanın etnisitesine göre tedavi seçmekten daha üstün olduğunu düşündürmektedir. Özellikle de her ne kadar literatüre göre busindolol siyahlarda suboptimal bir tedavi olsa da, bazı siyahlarda bunun etkin bir tedavi olduğunu genotip kombinasyonunu taşımakta olduğunu bildirmektedir. Dolayısıyla, kalp yetmezliğindeki β -blokör seçimini yönlendirmesi için genetik bilginin kullanılması yakında klinik bir gerçek olacak ve etnik gruplara göre cevaptaki farklılıkların ve benzerliklerin göz önünde bulundurulmasına göre daha güvenilir bir gösterge olacaktır.

5.3. İlaça Cevaptaki Etnik Farklılıklardaki Farmakogenetiğin Rolünün Belirlenmesindeki Zorluklar

Farmakogenetiğin ilaçlara cevapta etnik farklılıkları anlamamıza katkıda bulunabileceğini varsaymak oldukça çekici gelmektedir, burada aktarılan ve edilen bazı örnekler farmakogenetiğin böyle bir katkısının olduğunu desteklemektedir. Ancak farmakogenetiğin ilaçlara yanıtındaki etnik farklardaki rolünün belirlenmesinde fark edilmesi gereken bir takım zorluklar bulunmaktadır. İlk ilaç cevabındaki farklılıklara kalıtsal katkı deneysel olarak çok nadiren belirlenmiştir fakat ilacın tedavi ettiği hastalığa kalıtsal katkı ile yaklaşık olarak aynı olduğu varsayılacak olursa bu artana %30 ila %60 arasında varyasyonun genetik olduğunu ve kalanının da çevresel ya da demografik olduğunu temsil etmektedir. Ayrıca çoğu ilaç cevabı için genetik altta yatan durum çeşitli genler tarafından açıklanabilir. Böylece cevaptaki etnik farklara farmakogenetiğin katkısının hesaplanmasını daha da zor bir hale getirmektedir. Burada

gösterilen örneklerin tek genin potansiyel katkısının normalden daha fazla olmasının muhtemel olacağını, böylece cevaptaki etnik farklılıklara o genin potansiyel katkısını da uygun hale getirmektedir. Çevresel faktörlerin ilaç cevabına katkısı, özellikle de birçok kardiyovasküler hastalık için diyetin katkısı ve bunun nasıl genetik alt yapının cevaptaki etnik farklılıkları etkilediğini açıklamaya kavuşmak için beklemektedir. Son olarak, bulguların ya da teknolojinin pratiğe dönüştürülmesi ile ilişkili zorluklar vardır.

Birçok zorluğa rağmen, en azından bazı vakalarda farmakogenetik bulguların cevaptaki etnik farklılıkları açıklamaya yardımcı olabileceği görünmektedir. Kişileştirilmiş tıbbın hedeflerine ulaşıldıkça, genetik ve çevresel faktörler de dahil diğer hastaya özgü bilgilerin kullanılması bazı ilaçlar için ilaç tedavisi kararını verirken etnik bilginin kullanımında üstün olması muhtemeldir.

6. SONUÇ

Kardiyovasküler ilaç tedavisinde en kapsamlı incelenmiş farmakogenetik ilişkili genlere baktığımızda şuan da farmakogenetiğin klinik yansımalarına dair kanıtların oldukça az olduğu bilinen bir gerçektir. Her ne kadar polimorfizmlerle ilaç yanıtındaki farklılıklar arasında başlangıçta bir ilişki bulunmuş olsa da bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarla doğrulanamamıştır. Dahası, bulunan çoğu etki küçüktür. Dolayısıyla bu ilişkilerin klinik pratiğe yansımaları uzak gibi görünmektedir. Sadece kumarinler için antikoagülan tedaviyi optimize etmede *VKORC1* ve *CYP2C9* genlerinin genotiplenmesi farmakogenetik açıdan büyük bir önem taşımaktadır. Söz konusu genlerin, genotiplenmesinin maliyet-etkinlik ve yan etkilerin önlenmesi açısından oldukça önemli olduğu görülmektedir. *VKORC1* ve *CYP2C9* genotiplendirmelerinin antikoagülan tedavi planlamasında oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, enzimlerin aktiviteleri kardiyovasküler ilaç cevabındaki varyasyonlara oldukça etki etmektedir ve bireyselleştirilmiş tedavinin önemli bir belirleyicisidir. Ayrıca, klinik biyokimyada şu anda ölçülen diğer enzimler (γ GT, transaminazlar, CPK) farmakogenetiğe bağlı toksisiteleri belirlemede kullanılmaktadır (karaciğer veya kas hasarı veya alkol etkileşiminin takibi gibi). Klinisyenlerin tedavi seçimini bireyselleştirmelerine yardımcı olabilmek için tıropatik ilaç monitörizasyonu ile farmakogenetik testlerin birleştirilmesi oldukça yararlı olacaktır. Bu ilgili genleri genotipleme ve eş zamanlı olarak ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini çalışmak advers ilaç reaksiyonlarını azaltmada ve optimal tıropatik yanıtı artırmada önemli olacaktır. Farmakogenetiğin ilaçlara yanıtındaki etnik farklılıklardaki rolünün belirlenmesinde bir takım zorluklar bulunmaktadır. Çevresel faktörlerin ilaç cevabına katkısı, özellikle de birçok kardiyovasküler hastalık için diyetin katkısı ve bunun nasıl genetik alt yapının cevaptaki etnik farklılıkları etkilediğini açıklamaya çalışılmaktadır. Son olarak, bu bulguların ya da teknolojinin pratiğe dönüştürülmesi ile ilişkili zorluklar bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siest G, Jeannesson E, Berrahmoune H, et al. Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders. *Pharmacogenomics* 2004;5:779–802.
2. Siest G, Marteau JB, Maumus S, et al. Pharmacogenomics and cardiovascular drugs: need for integrated biological system with phenotypes and proteomic markers. *Eur J Pharmacol* 2005;527:1–22.
3. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004;14:1–18.
4. Linder MW, Prough RA, Valdes Jr R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43:254–66.
5. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005;106:135–40.
6. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645–9.
7. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473–8.
8. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to Atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol* 2004;93:1046–50.

9. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics J* 2005;5:352–8.
10. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett* 2006;234:4–33.
11. Maeda K, Ieiri I, Yasuda K, et al. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:427–39.
12. Niemi M, Arnold KA, Backman JT, et al. Association of genetic polymorphism in ABCC2 with hepatic multidrug resistance-associated protein 2 expression and pravastatin pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:801–8.
13. Schmitz G, Langmann T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Vascul Pharmacol* 2006;44:75–89.
14. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton Jr VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004;291:2821–7.
15. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomics* 2005;86:648–56.
16. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005;4:16.
17. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343–6.

18. Struthers AD, Anderson G, MacFadyen RJ, Fraser C, MacDonald TM. Nonadherence with ACE inhibitors is common and can be detected in clinical practice by routine serum ACE activity. *Congest Heart Fail* 2001;7:43–6.
19. Rice GI, Jones AL, Grant PJ, Carter AM, Turner AJ, Hooper NM. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension* 2006;48:914–20.
20. Maurer HH, Kraemer T, Arlt JW. Screening for the detection of angiotensin-converting enzyme inhibitors, their metabolites, and AT II receptor antagonists. *Ther Drug Monit* 1998;20:706–13.
21. Chevillard C, Jouquey S, Bree F, et al. Compared properties of trandolapril, enalapril, and their diacid metabolites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23(Suppl 4):S11-5.
22. Schelleman H, Klungel OH, van Duijn CM, et al. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene and adherence to ACE inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:483–5.
23. Boomsma F, Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, et al. Association between plasma activities of semicarbazide-sensitive amine oxidase and angiotensin-converting enzyme in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:1002–7.
24. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2019–26.
25. McGovern PG, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 2001;104(1):19-24.

26. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003;348(6):529-37. Freely associating. *Nat Genet.* 1999;22(1):1-2.
27. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.
28. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year followup of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993;71(5):397-403.
29. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Furman MI. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol.* 2006;98(10A):4N-10N.
30. Maree AO, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2340-5.
31. Lepantalo A, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):253-9.
32. Gonzalez-Conejero R, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke.* 2005;36(2):276-80.
33. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(1):122-30.
34. Nurden AT. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and coronary thrombosis. *Lancet.* 1997;350(9086):1189-91.
35. Undas A, et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *Lancet.* 1999;353(9157):982-3.

36. Szczeklik A, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol.* 2000;110(4):965-7.
37. Undas A, et al. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation.* 2001;104(22):2666-72.
38. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J.* 2005;149(4):675-80.
39. Lev EI, et al. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res.* 2007;119(3):355-60.
40. Jefferson BK, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):805-8.
41. Macchi L, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1115-9.
42. Cooke GE, et al. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet.* 1998;351(9111):1253.
43. Michelson AD, et al. Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation.* 2000;101(9):1013-8.
44. Angiolillo DJ, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15(1):89-93.

45. Dropinski J, et al. Anti-thrombotic action of clopidogrel and P1(A1/A2) polymorphism of beta3 integrin in patients with coronary artery disease not being treated with aspirin. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1300-5.
46. Bura A, et al. Role of the P2Y12 gene polymorphism in platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):2096-7.
47. von Beckerath N, et al. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(3):199-204.
48. Hulot JS, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006;108(7):2244-7.
49. Brandt JT, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(12):2429-36.
50. Fontana P, et al. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2007;5(10):2153-5.
51. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007;115 (16):2196-207.
52. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):826-34.
53. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(2):99-111.

54. Yin T, T. Miyata, Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2007;120(1):1-10.
55. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD001927.
56. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005;7(2):97- 104.
57. Thijssen HH, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics.* 2000;10(8):757-60.
58. Tassies D, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica.* 2002;87(11):1185-91.
59. Hermida J, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood.* 2002;99(11):4237-9.
60. Visser LE, et al. The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Pharmacogenetics.* 2004;14(1):27-33.
61. Schalekamp T, et al. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C9*3 carriers. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(5):394-402.
62. Visser LE, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2004;92(1):61-6.

63. Schalekamp T, et al. Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(5):409-17.
64. Hummers-Pradier E, et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(3):213-9.
65. Suttie JW. The biochemical basis of warfarin therapy. *Adv Exp Med Biol.* 1987;214:3-16.
66. Bodin L, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.* 2005;106(1):135-40.
67. Reitsma PH, et al. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med.* 2005;2(10):e312.
68. Schalekamp T, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):13-22.
69. Rieder MJ, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2285- 93.
70. Schalekamp T, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and phenprocoumon anticoagulation status: interaction between both genotypes affects dose requirement. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(2):185-93.
71. D'Ambrosio RL, et al. Polymorphisms in factor II and factor VII genes modulate oral anticoagulation with warfarin. *Haematologica.* 2004;89(12):1510-6.
72. Aquilante CL, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(4):291-302.

73. Shikata E, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood*. 2004;103(7):2630-5.
74. Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of Antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol*. 2006;44(2):107-18.
75. Psaty BM, et al. Health outcomes associated with various Antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-44.
76. Manunta P, et al. Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension*. 1999;33(2): 694-7.
77. Cusi D, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*. 1997;349(9062): 1353-7.
78. Glorioso N, et al. The role of alpha-adducin polymorphism in Blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension*. 1999;34(4Pt 1):649-54.
79. Sciarrone MT, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension*. 2003;41(3):398-403.
80. Davis BR, et al. Antihypertensive therapy, the alpha-adducin polymorphism, and cardiovascular disease in high-risk hypertensive persons: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment Study. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(2):112-22.
81. Turner ST, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alphaadducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*. 2003; 16(10):834-9.

82. Schelleman H, et al. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):22-6.
83. Schelleman H, et al. The influence of the alpha-adducin G460W polymorphism and angiotensinogen M235T polymorphism on Antihypertensive medication and blood pressure. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(7):860-6.
84. Psaty BM, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA.* 2002;287(13):1680-9.
85. Schelleman H, et al. Diuretic-gene interaction and the risk of myocardial infarction and stroke. *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(5):346-52.
86. Arnett DK, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (Gen-
87. HAT) study. *Circulation.* 2005;111(25):3374-83.
88. Frazier L, et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(1):17-23.
89. Jiang X, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on blood pressure response to Antihypertensive treatment. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(9):782-6.
90. Turner ST, et al. C825T polymorphism of the G protein beta(3)- subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension.* 2001;37(2 Part 2):739-43.

91. Schunkert H, et al. Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension*. 1998;32(3):510-3.
92. Mason DA, et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 1999;274(18):12670-4.
93. O'Shaughnessy KM, et al. The gain-of-function G389R variant of the beta1-adrenoceptor does not influence blood pressure or Heart rate response to beta-blockade in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(3):233-8.
94. Liu J, et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(4):372-9.
95. Sofowora GG, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to betablockade. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):366-71.
96. Liu J, et al. beta1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):23-32.
97. Johnson JA, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):44-52.
98. Zateyshchikov DA, et al. Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21(4):437-43.
99. Filigheddu F, et al. Genetic polymorphisms of the beta-adrenergic system: association with essential hypertension and response to beta-blockade. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(3):154-60.

100. Kurland L, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):8-13.
101. Kurland L, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001;19(10):1783-7.
102. Dudley C, et al. Prediction of patient responses to Antihypertensive drugs using genetic polymorphisms: investigation of renin-angiotensin system genes. *J Hypertens.* 1996;14(2):259-62.
103. Harrap SB, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension.* 2003;42(3):297-303.
104. Hingorani AD, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence bloodpressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1995;13(12Pt 2):1602-9.
105. Kurland L, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):389-93.
106. Redon J, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan- treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(1):14-20.
107. Ortlepp JR, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol.* 2002;445(1-2):151-2.

108. Cheung BM, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):640-51.
109. Chasman DI, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 2004;291(23):2821-7.
110. Thompson JF, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics J.* 20
111. Hannuksela ML, et al. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis.* 1994;110(1):35-44.
112. Kuivenhoven JA, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(2):86-93.
113. De Grooth GJ, et al. The cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(5):854-7.
114. Freeman DJ, et al. A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J.* 2003;24(20):1833-42.
115. Klerkx AH, et al. Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Eur J Clin Invest.* 2004;34(1):21-8.

116. Marschang P, et al. Plasma cholesteryl ester transfer protein concentrations predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease treated with pravastatin. *J Intern Med.* 2006;260 (2):151-9.
117. Carlquist JF, et al. The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003; 146(6):1007-14.
118. Boekholdt SM, et al. Cholesteryl ester transfer protein Taq1B variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient metaanalysis of 13,677 subjects. *Circulation.* 2005;111(3):278-87.
119. Sing K, et al. Lipoprotein lipase gene mutations, plasma lipid levels, progression/regression of coronary atherosclerosis, response to therapy, and future clinical events. *Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis Study. Atherosclerosis.* 1999;144(2):435-42.
120. Lahoz C, et al. The -514C/T polymorphism of the hepatic lipase gene significantly modulates the HDL-cholesterol response to statin treatment. *Atherosclerosis.* 2005;182(1):129-34.
121. Ordovas JM, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis.* 1995;113(2):157-66.
122. Pedro-Botet J, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis.* 2001;158(1):183-93.
123. Ballantyne CM, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(5):1572-8.

124. Gerdes LU, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian Simvastatin survival study. *Circulation*. 2000;101(12):1366-71.
125. Maitland-van der Zee AH, et al. The effectiveness of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in the elderly is not influenced by apolipoprotein E genotype. *Pharmacogenetics*. 2002;12(8):647-53.
126. Deakin S, et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(11):2083-9.
127. Malin R, et al. Paraoxonase genotype modifies the effect of pravastatin on high-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacogenetics*. 2001;11(7):625-33.
128. Turban S, et al. A prospective study of paraoxonase gene Q/R192 polymorphism and severity, progression and regression of coronary atherosclerosis, plasma lipid levels, clinical events and response to fluvastatin. *Atherosclerosis*. 2001;154(3):633-40.05;5(6):352-8.
129. Yokoyama C, et al. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low Density lipoprotein receptor gene. *Cell*. 1993;75(1):187-97.
130. Sakakura Y, et al. Sterol regulatory element-binding proteins induce an entire pathway of cholesterol synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(1):176-83.
131. Marian AJ, et al. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):89-95.

132. Maitland-van der Zee AH, et al. Absence of an interaction between the angiotensin-converting enzyme insertion-deletion polymorphism and pravastatin on cardiovascular disease in high-risk hypertensive patients: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Am Heart J.* 2007;153(1):54-8.
133. Bray PF, et al. The platelet P1(A2) and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001; 88(4):347-52.
134. Maitland-van der Zee AH, et al. Effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors is modified by the ACE insertion deletion polymorphism. *Atherosclerosis.* 2004;175(2):377-9.
135. Boekholdt SM, et al. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2003;107(19):2416-21.
136. Holloway JW, Yang IA, Ye S. Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(1):15-21.
137. Tachibana-Iimori R, et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19(5):375- 80.
138. Mwinyi J, et al. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(5):415-21.
139. Igel M, et al. Impact of the SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(5):419-26.

140. Niemi M, et al. Acute effects of pravastatin on cholesterol synthesis are associated with SLCO1B1 (encoding OATP1B1) haplotype *17. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(5):303-9.
141. Kajinami K, et al. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1046-50.
142. Fiegenbaum M, et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(5):551-8.
143. Schwartz GL, et al. Interacting effects of gender and genotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int*. 2002;62(5):1718-23.
144. Todd GP, et al. Relation between changes in blood pressure and serum ACE activity after a single dose of enalapril and ACE genotype in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(2): 131-4.
145. O'Toole L, et al. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(6):988-94.
146. Suwelack B, et al. Impact of ACE polymorphism on renal allograft function, blood pressure, and proteinuria under ACE inhibition. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1763-6.
147. Mondorf UF, et al. Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(2):174-83.

148. Su X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*. 2007;115(6):725-32.
149. Bis JC, et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16(12):1011-7.
150. Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int*. 1999;56(6):2173-80.
151. Ye P, Shang Y, Ding X. The influence of apolipoprotein B and E gene polymorphisms on the response to simvastatin therapy in patients with hyperlipidemia. *Chin Med Sci J*. 2003;18(1):9-13.
152. Takane H, et al. Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy. *J Hum Genet*. 2006;51(9):822-6.
153. Pena R, et al. Effect of apoE genotype on the hypolipidaemic response to pravastatin in an outpatient setting. *J Intern Med*. 2002; 251(6):518-25.
154. Ojala JP, et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin Treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 1991;230(5):397-405.
155. Zuccaro P, et al. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholesterolemia response to simvastatin and fluvastatin. *Pharmacol Res*. 2007;55(4):310-7.

156. Maitland-van der Zee AH, et al. Apolipoprotein-E polymorphism and response to pravastatin in men with coronary artery Disease (REGRESS). *Acta Cardiol.* 2006;61(3):327-31.
157. Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lowering therapy: changing paradigms and lessons from the Heart Protection Study on standards of efficacy and safety. *Am J Cardiol.* 2003;92(4B):3K-9K.
158. Salazar LA, et al. Lipid-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin is influenced by polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in Brazilian patients with primary hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal.* 2000;14(3):125-31.
159. Lahoz C, et al. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the AvaII polymorphism of the lowdensity lipoprotein receptor gene influence the response of lowdensitylowdensity lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. *Metabolism.* 2005;54(6):741-7.
160. Guzman EC, et al. Association of the apolipoprotein B gene polymorphisms with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with high risk for coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(8):731-6.
161. Lahoz C, et al. Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):289-95.
162. Van Venrooij FV, et al. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1216-23.
163. Winkelmann BR, et al. Haplotypes of the cholesteryl ester transfer protein gene predict lipid-modifying response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2003;3(5):284-96.

164. Kajinami K, et al. A promoter polymorphism in cholesterol 7 α hydroxylase interacts with apolipoprotein E genotype in the LDLlowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):407-15.
165. Salek L, et al. Effects of SREBF-1a and SCAP polymorphisms on plasma levels of lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy with fluvastatin. *J Mol Med*. 2002;80(11):737-44.
166. Fiegenbaum M, et al. Determinants of variable response to Simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(6):359-64.
167. Fan YM, et al. Effects of pravastatin therapy on serum lipids and coronary reactivity are not associated with SREBP cleavage-activating protein polymorphism in healthy young men. *Clin Genet*. 2001;60(4):319-21.
168. Rodrigues AC, et al. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1389-97.
169. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension, II: results of long-term therapy. *JAMA*. 1982; 248:2004 –2011.
170. Messerli FH, Ventura HO. Cardiovascular pathophysiology of essential hypertension: a clue to therapy. *Drugs*. 1985;30(suppl 1):25–34.
171. Zing W, Ferguson RK, Vlasses PH. Calcium antagonists in elderly and black hypertensive patients: therapeutic controversies. *Arch Intern Med*. 1991;151:2154 –2162.

172. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, Krauss RM, McLeod HL, Ratain MJ, Relling MV, Ring HZ, Shuldiner AR, Weinshilboum RM, Weiss ST. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med.* 2006;145:749-757.
173. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(suppl):204S–233S.
174. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1008 –1012.
175. Warfarin product labeling, FDA. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s1051blv2.pdf>. Accessed June 30, 2008.
176. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med.* 1999;107:414–424.
177. Yu HY, Liu CH, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lin FY. Relationship of international normalized ratio to bleeding and thromboembolism rates in Taiwanese patients receiving vitamin K antagonist after mechanical valve replacement. *J Formos Med Assoc.* 2005;104:236–243.
178. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:582–587.
179. Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, Aizawa T, Fu LT. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J.* 2007;71:761–765.

180. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353:717–719.
181. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J*. 2007;7:99–111.
182. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2005;7:97–104.
183. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690–1698.
184. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, Baird MF, Acton RT. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:312–321.
185. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, Pengo V, Barban M, Padrini R, Ieiri I, Otsubo K, Kashima T, Kimura S, Kijima S, Echizen H. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:101–110.
186. Tham LS, Goh BC, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, Lee SC. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:346–355.

187. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wung JC, Chen YF, Charng MJ, Lu MJ, Hung CR, Wei CY, Chen CH, Wu JY, Chen YT. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet.* 2005;14: 1745–1751.
188. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med.* 2005;352:2285–2293.
189. Schelleman H, Chen Z, Kealey C, Whitehead AS, Christie J, Price M, Brensinger CM, Newcomb CW, Thorn CF, Samaha FF, Kimmel SE. Warfarin response and vitamin K epoxide reductase complex 1 in African Americans and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:742–747.
190. Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, Glurich I, Schmelzer JR, Yale SH, Vidaillet HJ, Burmester JK. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin Med Res.* 2007;5:8 –16.
191. Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, van Wijk EM, Egberts AC, de Boer A. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:13–22.
192. Lee SC, Ng SS, Oldenburg J, Chong PY, Rost S, Guo JY, Yap HL, Rankin SC, Khor HB, Yeo TC, Ng KS, Soong R, Goh BC. Interethnic variability of warfarin maintenance requirement is explained by VKORC1 genotype in an Asian population. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 79:197–205.

193. Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, Gaston KL, Waddell CD, Chirico MJ, Johnson JA. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:291–302.
194. D’Andrea G, D’Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, Grandone E, Margaglione M. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood.* 2005;105:645– 649.
195. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005;106:2329 –2333.
196. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, Grosso L, Eby C, Deych E, Grice G, Clohisy JC, Barrack RL, Burnett RS, Voora D, Gatchel S, Tiemeier A, Gage BF. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood.* 2007;110:1511–1515.
197. Voora D, Eby C, Linder MW, Milligan PE, Bukaveckas BL, McLeod HL, Maloney W, Clohisy J, Burnett RS, Grosso L, Gatchel SK, Gage BF. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. *Thromb Haemost.* 2005;93:700 –705.
198. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83: 460–470.
199. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, Kahn SF, May HT, Samuelson KM, Muhlestein JB, Carlquist JF. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation.* 2007;116: 2563–2570.

200. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1988; 148:1023–1038.
201. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, Henderson WG; for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med.* 1993;328:914–921.
202. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW, Hamburger RJ, Cushman WC, Anderson RJ; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to Antihypertensive therapy. *JAMA.* 1998;280:1168–1172.
203. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: Antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med.* 2004;141: 614–627.
204. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA.* 2005;293:1595–1608.
205. Mokwe E, Ohmit SE, Nasser SA, Shafi T, Saunders E, Crook E, Dudley A, Flack JM. Determinants of blood pressure response to quinapril in black and white hypertensive patients:the Quinapril Titration Interval Management Evaluation Trial.*Hypertension.*2004;43:1201–1207.
206. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, Yang Y, Krause SL, Workman D, Saunders E. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients.*J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1148–1155.

207. Sehgal AR. Overlap between whites and blacks in response to Antihypertensive drugs. *Hypertension*. 2004;43:566–572.
208. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–2816.
209. Julius S, Alderman MH, Beevers G, Dahlof B, Devereux RB, Douglas JG, Edelman JM, Harris KE, Kjeldsen SE, Nesbitt S, Randall OS, Wright JT Jr. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1047–1055.
210. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288:2421–2431.
211. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:739–751.
212. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leiendecker-Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt JH. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to Antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*. 2005;111:3374–3383.

213. Brunner M, Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Karnes JH, Langaee TY, Pepine CJ, Johnson JA. Factors influencing blood pressure response to trandolapril add-on therapy in patients taking verapamil SR (from the International Verapamil SR/Trandolapril [INVEST] Study). *Am J Cardiol.* 2007;99:1549–1554.
214. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007;27:874–887.
215. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:44–52.
216. Liu J, Liu ZQ, Yu BN, Xu FH, Mo W, Zhou G, Liu YZ, Li Q, Zhou HH. β -1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:23–32.
217. Schelleman H, Stricker BH, Verschuren WM, de Boer A, Kroon AA, de Leeuw PW, Kromhout D, Klungel OH. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:22–26.
218. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension.* 2001;37(part 2):739–743.
219. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN; Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for Heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail.* 1999;5:178–187.
220. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2001;344:1351–1357.

221. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, Drazner MH. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart Failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:311–317.
222. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529–1538.
223. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
224. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–2007.
225. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH; US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic Heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–1355.
226. 226- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1659-1667.
227. 227- Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, Murray D, Oren R, Rosenberg Y, Young J, Zile M, Eichhorn E. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail.* 2003;9:354–363.

228. 228- Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, Gilbert EM, Bristow MR, Cohn JN, Lukas MA, Young ST, Packer M; the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1358–1365.
229. 229- Wikstrand J, Wedel H, Ghali J, Deedwania P, Fagerberg B, Goldstein S, Gottlieb S, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F. How should subgroup analyses affect clinical practice? Insights from the Metoprolol Succinate Controlled-Release/Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7:264 –275.
230. 230- Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, Dorn GW, Liggett SB. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med.* 2003;9:1300 –1305.
231. 231- Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, Belgado BS, Hill JA, Aranda JM, Yarandi HN, Johnson JA. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:227–234.
232. Yu WP, Lou M, Deng B, Song HM, Wang HB. Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure [in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2006;34:776 – 780.
233. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, Nelson B, Morrison J, Domanski MJ, Wagoner LE, Abraham WT, Anderson JL, Carlquist JF, Krause-Steinrauf HJ, Lazzeroni LC, Port JD, Lavori PW, Bristow MR. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:11288–11293.

234. Bristow MR, Krause-Steinrauf H, Nuzzo R, Liang CS, Lindenfeld J, Lowes BD, Hattler B, Abraham WT, Olson L, Krueger S, Thaneemit-Chen S, Hare JM, Loeb HS, Domanski MJ, Eichhorn EJ, Zelis R, Lavori P. Effect of baseline or changes in adrenergic activity on clinical outcomes in the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial. *Circulation*. 2004;110:1437–1442.
235. Bristow MR, Robertson AD, Lavori P, Thaneemit-Chen S, Liggett SB. Alpha2c-adrenergic receptor 322–325 DEL polymorphism enhanced the sympatholytic effect of bucindolol, and adversely affected clinical outcomes in the BEST trial. *Circulation*. 2005;112(suppl II):II-351. Abstract.
236. Lobmeyer MT, Gong Y, Terra SG, Beitelshes AL, Langae TY, Pauly DF, Schofield RS, Hamilton KK, Herbert Patterson J, Adams KF Jr, Hill JA, Aranda JM Jr, Johnson JA. Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:277–282.
237. Neumeister A, Charney DS, Belfer I, Geraci M, Holmes C, Sharabi Y, Alim T, Bonne O, Luckenbaugh DA, Manji H, Goldman D, Goldstein DS. Sympathoneural and adrenomedullary functional effects of alpha2Cadrenoreceptor gene polymorphism in healthy humans. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:143–149.

ÖZGEÇMİŞ

Serdar ŞAHİN, 1980 yılında Gaziantep'in Nizip ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Gaziantep'te tamamlayarak 1998 yılında Cumhuriyet Lisesinden mezun oldu. 2004 yılında Mersin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya bölümünü bitirdi. 2008 yılında Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Dört yıllık evli ve yabancı dili İngilizcedir.

