

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

HIZLI VENTRİKÜLER YANITLI ATRİYAL FİBRİLASYON İLE
ACİL SERVİSE GELEN HASTALARIN TEDAVİLERİNDE
DİLTİAZEM ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZM
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ULUTÜRK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATAKAN YILMAZ

DENİZLİ - 2022

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

HIZLI VENTRİKÜLER YANITLI ATRİYAL FİBRİLASYON İLE
ACİL SERVİSE GELEN HASTALARIN TEDAVİLERİNDE
DİLTİAZEM ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZM
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ULUTÜRK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATAKAN YILMAZ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.01.2021 tarih ve 2021TIPF001 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başından bu yana desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Atakan Yılmaz'a

Asistanlığım boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocalarım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim Türkçüer'e, Sayın Prof. Dr. Bülent Erdur'a, Sayın Doç. Dr. Mert Özen'e, Sayın Doç. Dr. Murat Seyit'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alten Oskay'a

Tezimin her aşamasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Aylin Kösele'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a

Tez çalışmam boyunca verdiği desteklerden ötürü başta Arş. Gör. Dr. Medine Ünal olmak üzere Pamukkale Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda görevli olan değerli asistan arkadaşlarıma

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan değerli aile büyüklerim, annem Ülker Ulutürk ve babam Muammer Ulutürk'e

Teşekkür Ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET.....	XIII
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ	1
2. ATRİYAL FİBRİLASYON.....	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMI	3
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ	5
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN SINIFLANDIRILMASI	6
2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON İLE BAŞVURAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	7
2.6. GEBELERDE ATRİYAL FİBRİLASYON	20
2.7. ATRİYAL FİBRİLASYON ve WOLFF PARKİNSON WHITE SENDROMU	20
3. FARMAKOGENETİK	22
3.1 GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI ETKİLERİN DEĞİŞMESİ	23
3.2 BİYOTRANSFORMASYON.....	23
3.3. SİTOKROM P450 SİSTEMİ	26
3.4. CYP2D6’NİN MOLEKÜLER GENETİĞİ	27
4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYON TEKNİĞİ (PCR).....	31
4.1. POLİMERAZ ZİNCİRİ REAKSİYONUNUN OLUŞUM MEKANİZMASI.....	31
4.2. PCR’IN TEMEL BİLEŞENLERİ	32
4.3. ELEKTROFOREZ	34
5. DİLTİAZEM	35
5.1 KALSİYUM KANALLARI	35
5.2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI.....	35

5.3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ	36
5.4. DİLTİAZEMİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	36
MATERYAL VE METOD	42
ÇALIŞMA PLANI.....	42
UYGULANACAK İLAÇ DOZU VE ŞEKLİ.....	42
DNA İZOLASYONU	43
ÇALIŞMA EVRENİ	45
HASTA SEÇİMİ.....	45
VERİLERİN TOPLANMASI.....	46
ÖRNEKLEM ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
BULGULAR	48
TARTIŞMA	71
SINIRLAMALAR	82
SONUÇ	83
KAYNAKLAR	84

SİMGELER ve KISALTMALAR

Atriyal fibrilasyon	AF
Hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon	HVYAF
Sitokrom P450 2D6	CYP2D6
Elektrokardiyografi	EKG
European Society of Cardiology	ESC
Na ⁺ 2	Sodyum
Ca ⁺ 2	Kalsiyum
Dk	Dakika
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp	HFrEF
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp	HFpEF
Ekokardiyografi	EKO
N-terminal pro B tipi natriüretik peptid	NT-pro-BNP
Atrioventriküler	AV
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	LVEF
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	KOAH
Race Control Efficacy in Permanent Atrial	RACE
New York Heart Association	NYHA
Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of	AFFIRM
Miligram	Mg
Kilogram	Kg
Sinoatriyal	SA
Growth/Differentiation Factor-15	GDF-15

K vitamini antagonistleri	VKA
Gastrointestinal sistem	GİS
Wolff Parkinson White	WPW
Uridin difosfat	UDP
Demir	Fe ³⁺
Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat	NADPH
Zayıf metabolizör	PM
Orta hızlı metabolizör	IM
Normal metabolizör	EM
Hızlı metabolizörler	UM
Polimeraz zincir reaksiyon	PCR
Deoksiribonükleik asit	DNA
Ribonükleik asit	RNA
Deoksiribonükleotid trifosfat	dNTP
Magnezyum klorür	MgCl ₂
Mikromol	μM
Hidrojen gücü	pH
Potasyum klorür	KCl
Hidroksimetil	Tris-Cl
Diltiazem	DTZ
Desasetil-DTZ	M1
N-demetil-DTZ	MA
Desasetil-N-demetil	M2

Sistolik kan basıncı	SKB
Milimetre cıva	mmHg
Siklik adenosin mono fosfat	cAMP
Mililitre	mL
Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi	RFLP
C reaktif protein	CRP
Kreatin kinaz miyokard bandı	CK-MB
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	aPTT
Vizüel analog skoru	VAS

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: HVYAF'nin EKG Örneği	3
Şekil 2: CYP2D Gen Kümesinin 22q13.1 Kromozomundaki Yerleşimi	28
Şekil 3: Diltiazem Katabolizması ve Metabolitleri	38



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: AF'nin Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Beta Blokörler.....	11
Tablo 3: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Non-Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokörleri	12
Tablo 4: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Dijital Glikozidler (Digoksin ve Digitoksin)	13
Tablo 5: AF'nin Hız Kontrolünde Amiodoron Kullanımı	13
Tablo 6: AF'de Ritm Kontrolünü Sağlama Amacıyla Kullanılan İlaçlar.....	15
Tablo 7: CHA ₂ DS ₂ -VASc Skorlaması	17
Tablo 8: Has-Bled Skorlaması	18
Tablo 9: Vücutta Bulunan En Önemli Sitokrom p450 Enzimleri ve İlaç Oksidasyon Yüzdeleri.....	27
Tablo 10: CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Bazı İlaçlar (76,78)	28
Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımları	48
Tablo 12: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Aralıklarına Göre Dağılımları	49
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Aritmetik Ortalamaları.....	49
Tablo 14: Hasta Grubundaki Bireylerin Hastaneye Başvuru Nedenleri	50
Tablo 15: Hasta Grubundaki Bireylerin Kronik Hastalıklarının Dağılımı.....	51
Tablo 16: Hastaların AF Geçmişlerine Göre Dağılımları	51
Tablo 17: Antiaritmik İlaçların Hastalar Arasındaki Kullanım Dağılımları.....	52
Tablo 18: Antiagregan ve Antikoagülan Grubu İlaç Kullanımının Hastalar Arasındaki Dağılımı	52
Tablo 19: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Sistolik Kan Basıncı ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Sayısal Değerleri	54
Tablo 20: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Sistolik Kan Basıncı Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	55
Tablo 21: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Diyastolik Kan Basıncı Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	55
Tablo 22: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Nabız Ölçümlerinin Sayısal Değerleri.....	56

Tablo 23: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Nabız Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	57
Tablo 24: Hastaların Laboratuvar Ölçüm Değerleri	58
Tablo 25: Hasta Grubunda CHA ₂ DS ₂ -VASc Skorlarının Hasta Popülasyonu Arasındaki Dağılımı	59
Tablo 26: CHA ₂ DS ₂ -VASc Skorlarının Cinsiyetler Arasındaki Dağılımı ve Cinsiyetler Arasındaki İlişki	59
Tablo 27: CYP2D6*2 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	60
Tablo 28: CYP2D6*3 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	61
Tablo 29: CYP2D6*4 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	61
Tablo 30: CYP2D6*10 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	62
Tablo 31: Polimorfik Genlerin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Frekansları	62
Tablo 32: CYP2D6*2 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması	63
Tablo 33: CYP2D6*3 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması	64
Tablo 34: CYP2D6*4 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması	65
Tablo 35: CYP2D6*10 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması	65
Tablo 36: Hasta Grubundaki Bireyler Arasındaki Polimorfik Genlerin Dağılımları	66
Tablo 37: Polimorfik Allel Gösteren Bireylerde İlaç Etkinliğinin Sayısal Olarak Dağılımı	68
Tablo 38: Genetik Polimorfizm Rastlanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedaviden 2 Saat Sonra Ölçülen Sistolik Tansiyon, Diyastolik Tansiyon ve Nabız Değerleri	69
Tablo 39: Tek Allelde Polimorfizm Gösterenlerle Birleşik Heterozigot Polimorfizm Olan Bireyler Arasında İlaç Etkinliğinin Değerlendirilmesi	70

ÖZET

Hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon ile gelen hastalarda diltiazem etkinliğinin CYP2D6 gen polimorfizmi ilişkisi

Arş. Gör. Dr. Mehmet Ulutürk

Atriyal fibrilasyon, dünya çapında en sık görülen aritmidir. Acil servislere nefes darlığı, halsizlik, baş dönmesi gibi şikayetlerle başvuran hastaların ritm analizlerinde hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyona rastlanabilmektedir. Bu hastaların hız kırıcı tedavilerinde diltiazem ve verapamil gibi non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve digoksin gibi ilaçlar kullanılmakta, ancak zaman zaman yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanamamaktadır. Diltiazem, sitokrom enzimleri tarafından metabolize edilen bir ajandır ve faz I reaksiyonlarında esterazlar, CYP3A4 ve CYP2D6 gibi enzimler rol oynar. CYP2D6, diltiazemin O-demetilasyon aşamasında rol oynar ve yüksek oranda polimorfik bir enzimdir. Gelişen polimorfizmler neticesinde ilaç metabolizmasında değişiklikler meydana gelir. İlacın yıkımı azalır ve yeterli tedavi etkinliği sağlanamaz. Ya da ilaç yıkımı artar ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artışına bağlı olarak çeşitli yan etkiler ortaya çıkar.

Çalışmamızın amacı; hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda diltiazem etkinliğinin CYP2D6 enziminin genetik polimorfizmi ile ilişkisini araştırarak ilaç etkinliğini etkileyebilecek genetik faktörleri incelemek ve bu sayede hastaların uygun tedavi almasını sağlayabilmek ve hastaların acil servislerde bekleme süresini kısaltabilmektedir.

Çalışmamızda; hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon ile gelen 87 hastada normal fonksiyonel allel olan ancak normal gene göre etkinliği azalmış olan *2 alleli, fonksiyonel olmayan *3 ve *4 allelleri ve fonksiyonu azalmış olan *10 allelinin varlığında diltiazemin hız kırıcı etkinliğini araştırdık. Aynı zamanda hasta grubundaki 87 gönüllü ile kontrol grubundaki 100 gönüllü arasındaki allel frekanslarını karşılaştırdık. Hastaların isimleri, yaşları, atriyal fibrilasyon öyküleri, diğer hastalıkları, antiaritmik ve antikoagölan ilaç kullanımları, ilaç uygulamadan önceki vital bulguları kayıt altına alındı. Elektrokardiyografileri elektronik sisteme kaydedildi. Hastaların tedavileri ve yan etkiler bir araştırma görevlisi, bir öğretim üyesi ve bir hemşire tarafından takip edildi. Genomik DNA izolasyonu standart fenol

kloroform yöntemiyle yapıldı. Hastalardan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere 10 mL kan örneği alındı ve analiz edilene kadar -20°C’de saklandı. DNA, genomik DNA kitleri ile izole edildi ve CYP2D6*2, *3, *4 ve *10 allelleri PCR yöntemiyle analiz edildi.

Yapılan güç analizi sonucunda, diltiazem tedavisi alan hasta grubunda %20, kontrol grubunda % 5 polimorfizm saptama öngörüsüyle % 80 güç ve % 95 güven aralığında, çalışmaya 164 kişi alındığında (hasta grubu için 82, kontrol grubu için 82) %95 güvenle % 80 güç elde edileceği hesaplanmıştır. Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Shapiro Wilk testi, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare ve Fisher’s Exact Testleri, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için, iki grup arasındaki farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U Testi, ikiden fazla ölçüm alınan incelemelerde, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında, tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni testi); normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Friedman Testi (post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi) kullanıldı. P-değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Çalışmamızda; normal gen (wt/wt) taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu wt/*2, wt/*4 ve wt/*10 heterozigot genini taşıyan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$, $p=0,0001$, $p=0,0001$). Öte yandan normal gen (wt/wt) taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu ile wt/*3 heterozigot genini taşıyan bireyler arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmamıştır ($p=0,225$). Genotipler açısından bakıldığında *1/*2 genotipine sahip bireylerde ilacın etkili olduğu görülürken, *2/*10 ve *3/*4 genotipine sahip bireylerde yeterli hız kırıcı etki sağlanmamıştır.

Sonuç olarak; CYP2D6’daki genetik polimorfizmler diltiazem metabolizmasını ve ilaç etkinliğini etkileyebilir. Bu çalışma daha büyük popülasyonlarda yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: diltiazem, sitokrom enzimleri, genetik polimorfizm, atriyal fibrilasyon, hız kontrolü

SUMMARY

The relationship of diltiazem activity with CYP2D6 gene polymorphism in patients presenting with rapid ventricular response atrial fibrillation

Research Asistant Mehmet Ulutürk

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia worldwide. Atrial fibrillation with rapid ventricular response can be found in the rhythm analyzes of patients who apply to emergency services with complaints such as shortness of breath, weakness and dizziness. Drugs such as non-dihydropyridine calcium channel blockers (diltiazem and verapamil), beta blockers and digoxin are used for the heart rate management of these patients. However, sufficient rate control sometimes can not be achieved. Diltiazem is an agent that metabolized by cytochrom enzymes. It is metabolised by esterases, CYP3A4 and CYP2D6 in phase I reaction. CYP2D6 is involved in the O-demethylation step of diltiazem metabolism and is a highly polymorphic enzyme. As a result of polymorphisms, some changes occur during drug metabolism. The catabolism of the drug decreases and adequate treatment efficiency can not be achieved or the drug catabolism increases and various adverse effects occur depending on the increase in plasma concentrations of its metabolites.

The aim of our study is to investigate the relationship between diltiazem activity and the genetic polymorphism of the CYP2D6 enzyme in patients with atrial fibrillation with rapid ventricular response, to examine genetic factors that may affect drug effectiveness, and thus to ensure that patients receive appropriate treatment and to shorten the waiting time of patients in emergency services.

In our study, we investigated the effectiveness on rate control of diltiazem in the presence of the *2 allele that is a normal functional allele but has a reduced activity compared to the normal gene (wt/wt or *1/*1), *3 and *4 alleles that are non-functional alleles and *10 allele that has a reduced activity in 87 patients with atrial fibrillation with rapid ventricular response. Also we compared the frequency of alleles between 87 volunteers in patient group and 100 volunteers in control grup. Names, genders, ages, history of atiral fibrillation and other diseases of patients, use of antiarrhythmic and anticoagulant drugs, vital signs before drug administration were recorded. Electrocardiograms of patients were recorded in electronical system. Treatment of patients and adverse effects of diltiazem were followed up by a research assistant, a

lecturer and a nurse. Genomic DNA isolation was done with the standart phenol chloroform method. 10 mL blood sample was drawn in Vacutainer tubes containing ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) and kept frozen at -20°C until analysis. DNA was isolated with genomic DNA purification kit. Genotype analyses for the CYP2D6*2, *3, *4 and *10 alleles were performed by PCR.

As a result of the power analysis, when 164 people were included in the study (82 people for the control group and 82 people for the patient group), %80 power was obtained with a prediction of %20 polymorphism in the patient group receiving diltiazem treatment and %5 in the control group, with %80 power and %95 confidence interval is calculated. The data were analyzed with the SPSS 25.0 package program.

We used histogram graphs and Shapiro Wilk test for conformity of continous variables to distribution, Pearson Chi-Square and Fisher's Exact Test in the analysis of categorical variables, the Mann Whitney U Test to evaluate the differences between the two groups for numerical data that did not show normal distribution, Analysis of Variance in Repeated Measurements (post hoc: Bonferroni test); Friedman test (post hoc: Wilcoxon Paired two-sample test with Bonferroni correction) to compare continous variables that did not fit the normal distribution. Cases with a *P*-value below 0.05 were considered as statistically significant results.

In our study, adequate rate control after one or two doses (if necessary) of diltiazem in individuals carrying the normal gene was statistically significantly higher than the individuals carrying the wt/*2, wt/*4 and wt/*10 heterozygous genes ($p=0.003$, $p=0.0001$ and $p=0.0001$ respectively). On the other hand, there was no statistically significant difference between the individuals carrying the normal gene (wt/wt) and the individuals carrying the wt/*3 heterozygous gene ($p=0.225$). In terms of genotypes, it was observed that the drug was effective in individuals with *1/*2 genotype, while sufficient heart rate drop was not achieved in individuals with *2/*10 or *3/*4 genotypes.

As a result, genetic polymorphisms in CYP2D6 can affect diltiazem metabolism and its effect on heart rate. This study should be supported by other studies in larger populations.

Key words: diltiazem, cytochrom enzymes, genetic polymorphism, atrial fibrillation, rate control

1. GİRİŞ

Atrial fibrilasyon (AF) ilk olarak 1628 yılında William Harvey tarafından ‘‘auriküler fibrilasyon’’ adıyla periferik nabız ile kalp atımı arasındaki düzensizlik olarak tanımlandı (1). AF, elektrokardiyografik olarak ise ilk kez Sir Thomas Lewin tarafından 1909 yılında kaydedildi. AF’nin mekanizması ve önemi 1970’li yıllara kadar net bilinmezken, Bootsma ve arkadaşları AF’nin mekanizmasını ilk kez tanımlayan kişiler oldular. Kannell ve arkadaşları tarafından yapılan Framingham çalışmasında, AF’nin kardiyak ve serebrovasküler ölümlerin önemli bir nedeni olduğu vurgulanarak ilk kez epidemiyolojik önemine vurgu yapıldı (2). Günümüzde ise AF en sık görülen aritmi haline gelmiştir.

Özellikle acil servise çeşitli nedenlerle başvuran ve kalp hızı monitorizasyon veya elektrokardiyografik değerlendirme sırasında hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon (HVYAF) saptanan hastalarda akut hız kontrolünün sağlanması amacıyla başta verapamil ve diltiazem gibi non-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler olmak üzere bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Diltiazem gerek antihipertansif etkinliğinin gerekse hız kırıcı etkinliğinin yüksek olması nedeniyle acil servislere akut tedavide tercih edilen ilaçlardandır. Ancak zaman zaman diltiazem uygulamalarında hız kontrolünün yeteri kadar sağlanamaması ve bu nedenle tekrarlayan dozlar uygulanmak zorunda kalındığı veya başka bir hız kırıcı ajan kullanıldığı gözlemlenmektedir. Bu durum hastaların tekrarlayan ilaç dozlarına maruz kalmalarına neden olurken, yan etki olasılığını da artırmaktadır. Aynı zamanda hem tekrarlayan doz uygulamaları hem de ilaç dozlarının uygulanması sırasında belirli bir süreye ihtiyaç olunması sebebiyle acil serviste hasta takip ve tedavi süreleri uzamaktadır.

Diltiazem ve benzeri birçok ilacın metabolize edilmesinde karaciğerdeki sitokrom enzimleri rol almaktadır. İlaç metabolizma hızı, ilacın etkinliği ve yan etki profili ise genetik polimorfizm sonucu değişiklik gösterebilmektedir. Genetik polimorfizm sonucunda sitokrom enzimlerinin fonksiyonları bozulabilir ve enzimin substrata olan özgülüğü değişebilir. Diltiazemin metabolizmasında görevli sitokrom enzimlerinden birisi de sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimidir. CYP2D6 enziminin gösterdiği genetik polimorfizm neticesinde ilaç metabolizması ve dolayısıyla ilaç etkinliği bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir.

Bu alışmamızdaki temel amaç çeşitli nedenlerle acil servise başvuran ve kalp ritmi elektrokardiyografik incelemede HVYAF olan hastalarda akut dönemde hız kırıcı tedavide diltiazem etkinliğinin CYP2D6'nın genetik polimorfizmi ile ilişkisini inceleyerek bireylerdeki gen profilinin belirlenmesinin tedaviyi yönlendirip ynlendiremeyeceğini belirlemektir.

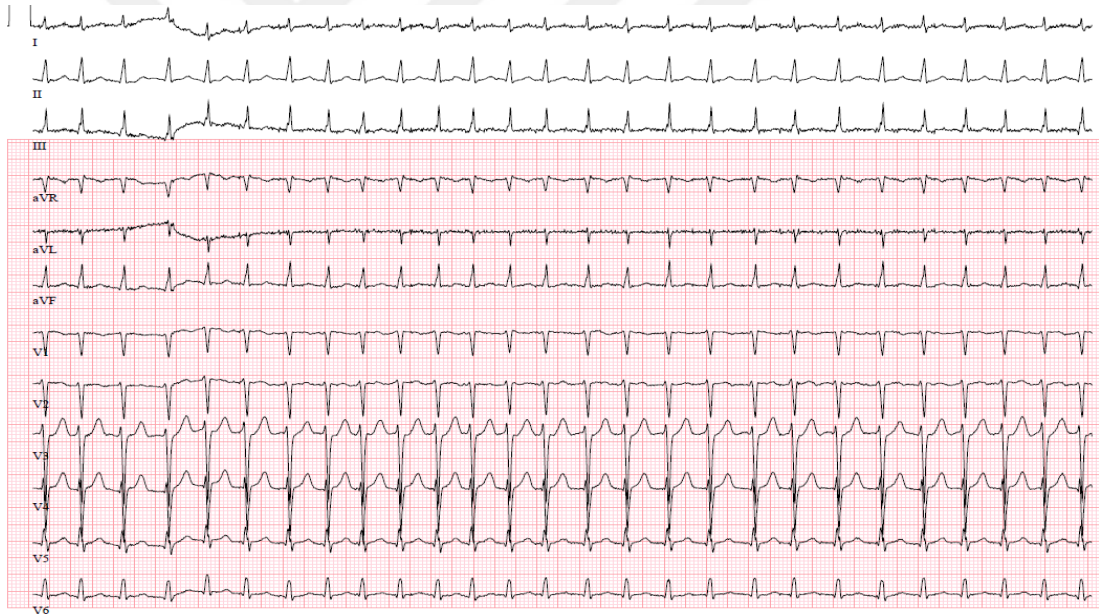


2. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMI

AF, atriyumun yüksek frekanslı uyarımı olarak tanımlanabilir. Bu yüksek frekanslı uyarım neticesinde birbiriyle senkronize olmayan atriyal kasılmalar gelişir ve bunun sonucunda ventriküller düzensiz olarak uyarılır (3). Elektrokardiyografik olarak bakıldığında ise atriyoventriküler iletimin bozulmadığı durumlarda görülen R-R dalgaları arasında düzensizlik, belirgin ve tekrarlayan P dalgalarının yokluğu ve düzensiz atriyal kasılmalar gözlenmektedir (4). Klinik olarak AF'nin saptanabilmesi için en az 30 saniyelik tek bir elektrokardiyografi (EKG) trasesi veya 12 derivasyonlu EKG'nin tamamı gereklidir (5).

Şekil 1: EKG Üzerinde HVYAF Örneği



2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ

AF, yetişkinlerde en sık görülen kardiyak aritmidir. Mortalite ve morbidite ile yakın ilişkide olmasının yanı sıra sosyal sağlık ve sağlık ekonomisini de ciddi oranda etkilemektedir. European Society of Cardiology (ESC)'nin 2020 yılında yayınladığı verilere göre, 2016 yılı itibarıyla dünya genelinde 43,6 milyon kişide AF bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu oran özellikle Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek olup bu ülkelerde 900/100000'den daha fazla bir prevalansa sahiptir. Afrika,

Orta Doğu ülkeleri, Çin ve ülkemizde ise bu oran daha düşük olup 600/100000'den daha düşük olarak bildirilmiştir (4).

AF'nin erişkinlerde yaklaşık prevalansının %1-2 civarında olduğu düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığının artması nedeniyle, 65 yaş üstünde bu oran %4'e, 80 yaşından sonra da %12'ye çıkmaktadır (6). Yaşam süresinin gelecek yıllarda daha da artacağı düşünülmesi ve henüz tanı konulmamış AF olgularının araştırılması nedeniyle bu oranın önümüzdeki yıllarda 2 ile 3 kat daha fazla olması beklenmektedir (4,6). 2008 yılında Uyarel ve arkadaşları tarafından, AF'nin ülkemizdeki prevalans ve insidansını belirlemek için yapılan çalışmada ülkemize AF'nin genel prevalansı %1,25, 70 yaş ve üstü yaş grubunda ise %2,49 olarak tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında ise AF prevalansı, kadınlarda erkeklere göre 1,69 kat daha fazla bulunmuştur (7). 2013 yılında Ertaş ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan çok merkezli başka bir çalışmada da benzer bir şekilde kadınlardaki AF prevalansı erkeklere göre 1,5 kat daha fazla bulunmuştur (8). İleri yaş dışında hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve obstruktif uyku apnesi gibi durumlar da AF prevalans ve insidansının artmasına katkıda bulunurlar (9).

AF'nin yaşam boyu oluşturduğu risk; yaş, genetik ve subklinik faktörlere bağlıdır. AF'li hastalarda, komorbid durumlara bağlı olarak gelişen mortalite riski beyaz ırkla karşılaştırıldığında Afro-Amerikan ve Hispanik ırkta daha fazladır (4). İsveç'te yapılan bir çalışmada düşük eğitim seviyesi veya evli olmayan ya da boşanmış erkeklerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin iyi eğitilmiş veya evli erkeklere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5).

Erken müdahale ve değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla AF'nin yarattığı klinik risk faktörleri azaltılabilir.

2.2.1. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri

Framingham çalışmasında belirtildiği üzere AF gelişiminde en önemli risk faktörü ilerleyen yaştır (10). Yaş, aynı zamanda iskemi açısından da önemli bir risk faktörüdür. Öte yandan erkeklerdeki AF prevalansı kadınlara göre daha fazladır. Yaş ve cinsiyet, AF'nin gelişmesinde en önemli risk faktörleri olarak görülse de son yıllarda yapılan çalışmalarla başka risk faktörleri de ortaya çıkartılmıştır. Örneğin; Kafkas ırklarında diğer etnik gruplara göre AF prevalansı daha fazladır (11). Bu risk

faktörlerinin araştırılmasıyla beraber geçmişte kullanılan izole AF veya idiyopatik AF gibi tanımlamalardan da uzaklaşmıştır (6). (Tablo 1)

Tablo 1: AF'nin Risk Faktörleri

Yaş ve Cinsiyet	Uyku apne sendromu
Hipertansiyon	Kronik böbrek hastalığı
Kalp Kapak Hastalıkları	Alkol ve sigara
Kalp Yetmezliği ve Kardiyomiyopati	Diyabetes Mellitus
Konjenital Kalp Hastalıkları	Tiroid Disfonksiyonları
Koroner Arter Hastalıkları	Aşırı egzersiz
Obezite	Enflamasyon
Perikardiyal Yağlanma	Genetik yatkınlık

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

AF'nin oluşum mekanizmalarıyla ilgili birkaç teori mevcuttur. AF'nin oluşumunda öne sürülen mekanizmalardan birisi çoklu dalgacık teorisidir. Sağ ve sol atriyumdaki elektriksel aktiviteden kaynaklanan çoklu dalgacıklar, düzensiz atriyal aktivitenin başlamasına ve devam etmesine neden olurlar (12).

AF'nin oluşumuyla ilgili olarak ilerleyen yıllarda daha çok kabul gören mekanizmaya göre ise, bir tetikleyici mekanizmanın başlattığı, atriyumda yayılan re-entry dalgaları AF'den sorumludur (13). Haissaguerre ve arkadaşları, ilk olarak paroksizmal AF'li hastalarda, miyositlerden kaynaklanan ve pulmoner venler içerisinde kalp pili benzeri aktivite oluşturarak spontan depolarizasyon ve mikro re-entry akımlarına yol açan ektopik odakları tanımladılar. Bu odakların katater ablasyon ile ortadan kaldırılması ile AF oluşumunu azaltarak ektopik odakların AF oluşumundaki rolünü ortaya çıkardılar (14).

Hücre sel düzeyde bakıldığında, pulmoner vendeki bu tetikleyici (trigger) mekanizma miyositlerdeki anormal kalsiyum akışına bağlıdır. Sarkoplazmik retikulumdan gerçekleşen kalsiyum akımı ile $\text{Na}^{+2}\text{-Ca}^{+2}$ pompası devreye girer ve içeriye Na^{+2} girişi aktive edilerek miyosit hücreleri depolarize olur (15). Pulmoner ven

dışında; sağ ve sol atriyum duvarında, interatriyal septumda, koroner sinüste ve vena kava superiorda da benzer fokal tetikleyici odakların bulunduğu düşünülmektedir. AF'nin başlaması için tetikleyici mekanizmalar gerekli olsa da, bunun dışında atriyumun yapısal veya elektrofizyolojik anormallikleri de re-entry mekanizmasını stabilize ederek AF'nin devam etmesine neden olur.

AF'nin oluşumunda bir başka önemli faktör de parasempatik aktivitedir. Parasempatik aktivite, atriyumları innerve eden otonomik lifler tarafından kontrol edilir ve vagal tonustaki artışla uyandırılabilir (16). Bu otonomik lifler ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve mitral kapak hastalığı gibi diğer durumlardan da etkilenir ve bu da sol atriyum basıncının artmasına ve atriyumun gerilmesine yol açar. Bu faktörler pulmoner vendeki elektriksel aktiviteyi kolaylaştırır ve atriyal fibrilasyonu tetikleyebilir. Devam eden atriyal fibrilasyon, atriyum yapısında anormalliklere yol açar ve atriyal dilatasyon ile fibrozis gelişir. Sonuçta refrakter periyot progresif olarak kısalır, düzensiz aktivite süresi artar ve bu da atriyal fibrilasyonun kalıcı hale gelmesine sebep olur.

2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN SINIFLANDIRILMASI

AF'nin sınıflandırılması ile ilgili çeşitli öneriler sunulsa da semptom, süre ve spontan sonlanıma göre geleneksel olarak 5 sınıfa ayrılmaktadır (4,17)

2.4.1. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Sınıflandırması

2.4.1.1 Yeni Tanı Atriyal Fibrilasyon

Süresi veya AF ile ilişkili semptomların varlığı veya şiddeti ne olursa olsun yeni tanımlanan AF olguları için kullanılır.

2.4.1.2. Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon

30 saniyeden daha uzun süren AF epizotlarıyla karakterize olan ve başlangıcından sonraki 7 gün içerisinde spontan olarak veya herhangi bir müdahale ile sonlanan olgular için kullanılır.

2.4.1.3. Persistan Atriyal Fibrilasyon

Başlangıcından 7 gün sonra medikal veya elektriksel kardiyoversiyon gibi yöntemlerle sonlandırılan ataklar dahil olmak üzere 7 günden daha uzun süren olgular için kullanılır. 12 aydan daha kısa sürerler

2.4.1.4. Uzun Süreli Persistan Atriyal Fibrilasyon

Bir ritm stratejisine karar verildiğinde 12 aydan daha uzun süredir devam eden olgular için kullanılır.

Genellikle kendi kendine sonlanan ve kısa ataklarla gelen paroksizmal tipteki AF'den uzun süreli persistan AF'ye ilerler.

2.4.1.5. Kalıcı (Permanent) Atriyal Fibrilasyon

AF'nin doğal patofizyolojik sürecinden ziyade doktor ve hasta tarafından kabul edilen tedavi stratejisini temsilen kullanılır. AF ve sinüs ritmini düzeltmek veya korumak için bir girişimde bulunulmaz. Eğer bir ritm kontrol stratejisi üzerine karar verilirse "uzun süreli persistan AF" olarak yeniden sınıflandırılır.

2.4.2. Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojik Sınıflandırması

Hastaların klinik bulguları benzer olsa da altta yatan sebep hastalar arasında farklılık gösterebilir. Eğer altta yatan, yerleşmiş bir patofizyolojik bir durum varsa buna primer AF, kendi kendini sınırlayarak geri döndürülebilir bir nedene bağlıysa buna sekonder AF denir.

Primer AF kavramı, daha önceki yıllarda kullanılan ve altta yatan herhangi bir durumun bulunamadığı izole veya idyopatik AF tanımıyla karıştırılmamalıdır. Geçmiş yıllarda altta yatan herhangi bir patofizyolojik durum olmadan oluşan AF için izole veya idyopatik AF tanımı kullanılsa da son dönemlerde yapılan araştırmalarla bu tanımdan uzaklaşmıştır (18).

Sekonder AF'nin en sık nedenleri arasında cerrahi, sepsis, akut miyokart infarktüsü, tirotoksikoz veya akut pulmoner hastalık sayılabilir. Sekonder AF, geri dönüşümlü AF ve provoke edilmiş AF olarak patofizyolojik zeminde iki kategoride değerlendirilebilir (19). Provoke edilmiş AF, gelecek yıllarda tekrarlayan AF atakları açısından risk oluşturur.

2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON İLE BAŞVURAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

AF ile ilişkili semptomlar kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bazen asemptomatik olabildiği gibi çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, senkop, düzensiz uyku veya göğüs ağrısı gibi semptomlarla hastalar acil servise başvurabilir (20). Bu şikayetlerle acil servise başvuran hastalarda risk faktörleri

gözden geçirilmeli ve AF ataklarını tetikleyen alkol, uyku bozukluğu, akut kardiyopulmoner patolojiler, enfektif süreçler gözden geçirilmelidir. Özellikle ani başlangıçlı olmayan, kalp hızı 150 atım/dk'nin altında olan, ateş, nefes darlığı ve ağrısı olan hastalarda altta yatan nedenlere bağlı olarak gelişme olasılığı yüksektir.

AF'nin ortaya çıkması yetersiz tedavi edilen hipertansiyon veya kalp yetmezliği gibi durumlarla ilişkili olabilir. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) insidansı AF olmayan hastalara göre iki kat daha yüksektir. AF, HFpEF ile daha ilişkilidir (4,17).

Bu hastalarda kan basıncı ve nabız değerleri ve ritmi değerlendirildikten sonra mutlaka hasta EKG ile değerlendirmelidir. Nabız muayenesinde belirlenen düzensiz ritmin atriyal taşikardi, atriyal flutter, erken atriyal ve ventriküler vuru gibi durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle AF, mutlaka EKG ile dokümanite edilmelidir. Öte yandan EKG ile sol atriyal ve ventriküler büyümeyi değerlendirme, iletim bozukları ve akut miyokart enfarktüsünü yakalama şansı da vardır. Yatak başı yapılacak ekokardiyografi (EKO) ile kalp duvarlarında büyüme veya duvar hareket kusurlarının değerlendirilebileceği gibi intrakardiyak trombüsleri de yakalama şansı vardır.

Laboratuar çalışması olarak tam kan sayımı ve koagülasyon faktörleri değerlendirilerek antikoagülan kullanan hastaların terapötik değerleri değerlendirilebilir. Serum elektrolit ve böbrek fonksiyon testleri ile de düşük molekül ağırlıklı heparin gibi başlanması ihtimal ilacın dozu ayarlanabilir. Karaciğer fonksiyonları da amiodoron gibi hepatotoksik ajanların kullanımı açısından fikir verebilir. Seçilmiş olgularda N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-pro-BNP) ve inflamatuvar biyobelirteçlere bakılması da hasta yönetimi açısından değerli olabilir. NT-pro-BNP, sol atriyumda büyüme olsun veya olmasın, AF'li hastalarda artmış değerlere sahiptir (21).

Bu hastaların tedavilerinde 3 temel strateji yer almaktadır; hız kontrolü, ritm kontrolü ve tromboembolik olayların önlenmesidir.

2.5.1. Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrolü

Pulmoner ven içerisindeki pacemaker özelliği taşıyan miyositler ve hücresel düzeydeki anormal kalsiyum akışı sonucunda atriyal depolarizasyon şiddetlenir. AF sırasında atriyal hız 400 atım/dk'yı aşabilir ancak atriyoventriküler (AV) nodun

yapısında bulunan yavaş yanıtli lifler sayesinde bu iletilerin çoğu ventriküllere yansımaz. Ancak yine de tedavi edilmeyen olgularda kalp hızı 170 atım/dk hatta hipertiroidizm, preeksitasyon sendromu, artmış katekolamin deşarjı gibi durumlarda 200 atım/dk'nın üzerine çıkabilir.

HVYAF ile gelen hastalarda ilk hedef eğer gerekliyse hastayı hemodinamik açıdan stabilize etmek ve semptomları iyileştirmektir. Birçok hastada ventriküler hızın düşürülmesiyle semptomatik rahatlama gözlenir. Ventriküler hızın düşürülmediği durumlarda kardiyomiyopati, diyastolik dolumun azalması, kalp yetmezliği gibi durumlar gelişebilir. Ventriküler hızın düşürülmesi için non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve etkisi kısa sürede ortaya çıkmasa da digoksin gibi AV nodu baskılayıcı ilaçlar kullanılabilir.

İlaç seçimleri bireye özgü yapılmalıdır. İlaç seçimi ve hedef kalp hızı; hasta özelliklerine, semptomlara, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerine ve hemodinamik duruma bağılı olarak planlanmalıdır. Ancak genel görüş ılımlı kalp hızı kontrolünün kabul edilebilir olduğı yönündedir. Etkilerinin hızlı başlaması ve artmış sempatik aktivitedeki etkinlikleri nedeniyle beta blokörler veya non-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri, digoksine tercih edilirler. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'si %40'ın altında olan hastalarda kalsiyum kanal blokörlerinden kaçınılmalı ve beta blokörler, dijitaller veya bunların kombinasyonları kullanılmalıdır. Ciddi astım veya kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAİ) hastalığı olanlarda ise non-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri tercih edilebilir. Kritik durumdaki hastalarda veya ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda intravenöz amiodoron tercih edilebilir. Diltiazemle yapılan karşılaştırmalarda amiodoronun diltiazeme göre daha az hipotansiyona yol açtığı ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda tercih edilebileceğı yönünde çalışmalar mevcuttur (22). Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ise senkronize kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

2.5.1.1. Hedef veya Optimal Ventriküler Hız Aralığı

Hız kontrolü AF yönetiminin önemli bir parçasıdır ve sıklıkla AF ile ilişkili semptomları iyileştirmek için yeterlidir. Hız kontrol tedavisinin en iyi tipini ve yoğunluğunu bildirecek ise çok az kanıt vardır (4). AF'li olgularda optimal kalp hızı hedefiyle ilgili net bir veri yoktur. Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation (RACE II) çalışmasında kalp hızının istirahatte 80 atım/dakika'nın altında

ve orta dereceli egzersiz sırasında 110 atım/dakika'nın altında tutulduğu sıkı hız kontrolü ile istirahatte 110 atım/dakika'nın altında tutulduğu hafif hız kontrolü karşılaştırılmış ve New York Heart Association (NYHA) Sınıflandırması veya hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (23,24). Benzer bir sonuç Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) çalışmasında da ortaya konmuştur (25). Semptomlar daha sıkı bir hız kontrolü gerektirmiyorsa veya taşikardiye sekonder kardiyomiyopati durumuna neden olan bir kalp yetmezliği durumu yoksa ilk etapta hafif hız kontrolü stratejisi kabul edilebilir.

2.5.1.2 İlaçlar

Farmakolojik hız kontrolü için beta blokörler, digoksin, diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokörleri veya tüm bu ilaçların kombinasyonları kullanılabilir. Amiodoron, dronedaron, sotalol gibi bazı antiaritmik ilaçlar hız sınırlayıcı özelliklere sahip olsalar da sıklıkla ritm kontrolü için kullanılırlar. Bu ilaçların seçimi sıklıkla semptomlara, komorbiditelere ve potansiyel yan etkilere bağlıdır.

2.5.1.2.1. Beta Blokörler

HVYAF'de akut hız kontrolü için metoprolol veya esmolol gibi beta blokörler kullanılabilir. Beta Blokörler sıklıkla ilk tercih hız kırıcı ajanlardır ve daha iyi akut hız kontrolü sağlar. Astım olgularında beta-1 selektif beta blokörler kullanılmalıdır. Akut kalp yetmezliği ve ciddi bronkospazm olanlarda kullanımı kontrendikedir. Tablo 2'de AF'de kullanılabilecek beta blokörler listelenmiştir.

Tablo 2: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Beta Blokörler

İlaç Adı	İntravenöz Uygulama	Oral Alım Dozu
Metoprolol Tartrat	2.5 - 5 mg i.v. bolus; 4 doza kadar	25-100 mg bid
Metoprolol XL (Süksinat)	İntravenöz uygulaması yok	50-400 mg od
Bisoprolol	İntravenöz uygulaması yok	1,25-20 mg od
Atenolol	İntravenöz uygulaması yok	25-100 mg od
Esmolol	0,5mg/kg i.v. bolus (en az 1 dakikada uygulanır); arkasından 50-300 µgr/kg/dk doz ile devam edilir.	Oral kullanımı yok
Landiolol	100 µgr/kg i.v. bolus (en az 1 dakikada uygulanır); arkasından 10-40 µgr/kg/dk doz ile devam edilir. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda 1-10 µgr/kg/ dk dozdan uygulanır.	Oral kullanımı yok
Nebivolol	İntravenöz uygulaması yok	2,5-10 mg od
Karvedilol	İntravenöz uygulaması yok	3,125-50 mg bid

mg: miligram, i.v.: intravenöz, µgr: mikrogram, kg: kilogram, dk: dakika, bid: günde iki defa, od: günde bir defa

2.5.1.2.2.Nondihidpiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokörleri

Verapamil ve diltiazem bu grubun üyeleri olmakla birlikte beta blokörlerle karşılaştırıldıklarında anlamlı hız kontrolü sağlarlar ve AF ile ilişkili semptomların düzeltilmesinde faydalıdırlar. HFpEF'li olgular üzerinde yapılan bir çalışmada egzersiz kapasitesini koruduğu ve nT-pro-BNP düzeyini azalttığı tespit edilmiştir (26). Non-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri HFrEF'li olgularda kontrendike olup, renal veya hepatik yetmezlik durumlarında dozları ayarlanarak kullanılmalıdır.

Diltiazem 0,25 mg/kg dozunda intravenöz bolus olarak 2 dakikalık bir sürede uygulanır ve 15 dakika içerisinde kalp hızında istenilen düşüş elde edilemezse 2 dakikalık süre içerisinde 0,35mg/kg uygulanır. 4-5 dakika içerisinde ventriküler hız kontrolü genellikle sağlanmış olur (17,27). ESC ise 2020 yılında çıkardığı kılavuzda,

eğer diltiazem uygulamasının ilk puşe dozunda istenilen hız kırıcı etki sağlanamadıysa ikinci dozun 5-15 mg/saat dozunda infüzyon olarak verilmesini önermiştir (4).

Bu ilaçları kullanırken vazodilatör etkilerinde kaynaklanan katekolamin deşarjındaki artışa dikkat edilmelidir. Bu serum sinoatriyal (SA) nodal hızın artmasına yol açabilir. Negatif inotropik etkileri nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Atrial fibrilasyonda hız kırıcı tedavide kullanılabilecek kalsiyum kanal blokörleri ve dozları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Non-Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokörleri

İlaç Adı	İntravenöz Uygulama	Oral Alım Dozu
Verapamil	2,5-10 mg i.v. bolus; en az 5 dakikada uygulanır.	40 mg bid veya uzun salınlı tabletlerde 480 mg od
Diltiazem	0,25 mg/kg i.v. bolus uygulanır; sonrasında gerekirse 5-15 mg/saat dozunda uygulanır.	60 mg tid veya uzun salınlı tabletlerde 360 mg od

mg: miligram, iv.: intravenöz, kg: kilogram, bid: günde iki defa, od: günde bir defa, tid: günde üç defa

2.5.1.2.3. Digital glikozidler (digoksin ve digitoksin)

Digoksin, AV noddaki vagal aktiviteyi ve refraktör periodu artırarak etki gösterir. Genelde beta blokör veya kalsiyum kanal blokörleriyle kontrol edilemeyen veya akut kalp yetmezliği ve hipotansiyon gibi durumlarda tercih edilir. Ancak bu iki ilaç kadar hız kontrolünde etkili değildir. Etkisi yaklaşık 1 saatte başlar ve 6 saatte maksimum etkiye ulaşır. Geç etkili olduğu için acil servislerde kullanımı sınırlıdır ve yüksek dozlarda yüksek mortaliteyle ilişkilidir. ARISTOTLE çalışmasında plazma digoksin düzeyleriyle mortalite arasında ilişki bulunmuştur (28). Daha düşük dozlarda kullanıldığında daha iyi prognoz ile ilişkilendirilebilir. Tablo 4'te AF'nin hız kontrolünde kullanılan dijital glikozidler ve dozları verilmiştir.

Tablo 4: AF'nin Hız Kontrolünde Kullanılabilecek Dijital Glikozidler (Digoksin ve Digitoksin)

İlaç Adı	İntravenöz Uygulama	Oral Alım Dozu	Kontrendikasyonlar
Digoksin	0,5 mg i.v. bolus (24 saatte bölünmüş dozlar halinde 0,75 - 1,5 mg olarak kullanılabilir.)	0,0625 – 0,25 mg (günde tek doz)	Yüksek plazma değerleri artmış mortalite ile ilişkili olduğu için KBY'li hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Digitoksin	0,4 – 0,6 mg	0,05 – 0,1 mg (günde tek doz)	Yüksek plazma değerleri artmış mortalite ile ilişkilidir.

mg: miligram, i.v.: intravenöz

2.5.1.2.4.Amiodoron

Sıklıkla ritm kontrolü amacıyla kullanılsa da ventriküler hızı düşürücü etkisi de vardır (29). Ablasyon veya kalp pili gibi farmakolojik olmayan uygulamalara uygun olmayan ve kombinasyon tedavilerine yanıtı hız kontrolü olan hastalarda son seçenek olarak kullanılabilir. Tablo 5'te amiodoron uygulama dozları görülmektedir.

Tablo 5: AF'nin Hız Kontrolünde Amiodoron Kullanımı

İlaç Adı	İntravenöz Uygulama	Oral Alım Dozu	Kontrendikasyon
Amiodoron	Tercihen santral venöz yoldan, 250 mL'lik %5 Dextroz içeren sıvılar içerisinde 300 mg. Dozda İ.v. yolla, 30-60 dakikada infüzyonla verilebilir. Ardından 500-1000 mL'lik sıvılarda dilüe edilerek 900-1200 mg. Dozda 24 saatte uygulanır.	200 mg. günde yükleme dozu olarak uygulandıktan sonra 4 hafta boyunca 3x200 mg olarak uygulanır. Ardından günlük 200 mg olarak uygulanmaya devam edilir.	Tiroid hastalığı durumunda yalnızca başka seçenek yoksa kullanılır

mg: miligram, i.v.: intravenöz, mL: mililitre,

2.5.1.3. Ablasyon ve Pacemaker Uygulamaları

Ablasyon ve pacemaker uygulamaları, farmakolojik tedavi başarısız olduğunda ventriküler hızı kontrol etme amacıyla denenebilir. Çoğu çalışma ablasyon ve pacemaker uygulamalarının etkilerini ileri yaştaki hastalarda araştırdığı için ablasyon

işlemi daha genç hastalarda sadece acil hız kontrolünü sağlamak gerekliyse ve diğer tüm tedavilere yanıt alınamadıysa denenmelidir (4).

Pace uygulamasının sağ ventriküle mi yoksa her iki ventriküle mi uygulanacağı sorusu hasta özelliklerine göre cevaplanmalıdır (30). Kalıcı AF'si olan ve kalp yetmezliği nedeniyle daha önceden hastaneye yatış öyküsü olan ciddi semptomatik hastalarda, kardiyak senkronizasyon tedavisi ile beraber ablasyon tedavisi tercih edilir (31).

2.5.2 Atrial Fibrilasyonda Ritm Kontrolü

Antiaritmik ilaçlarla tedavi, kardiyoversiyon, katater ablasyon, antikoagülasyon tedavisi gibi tedavilerle ritmin sinüse dönmesi ve sinüs ritminin devamlılığı sağlanır. Ritm kontrolündeki temel amaç semptomatik AF'li olgularda semptomları gidermek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Yapılan bir çalışmada, AF'nin progresyonunda ritm kontrolüne yönelik tedavi stratejisinin hız kontrolüne göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (32).

Akut ritm kontrolü, acil olmayan hastalarda uygulanabildiği gibi hemodinamisi stabil olmayan hastalarda da uygulanır. Senkop, akut pulmoner ödem, akut miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyon veya kardiyojenik şok gibi hemodinamik açıdan unstabilite bulgularıyla gelen ve HVYAF'si olan hastalarda, hastayı hızlı bir şekilde değerlendirip derhal müdahale etmek gereklidir. Bu tip hastalarda kullanılan inotrop ajanlar, artmış sempatik aktivite ve vazopressör ilaçlar nedeniyle kalp hızı sıklıkla rebound etkiyle hızlanır ve ritm kontrolü başarısız olur. Bu nedenle eş zamanlı olarak mutlaka altta yatan nedenlerin de tedavisini yapmak gerekir.

Eğer medikal tedavi denenecekse diltiazemin HFrEF'de kontrendike olması ve digoksinin artmış sempatik aktivite nedeniyle başarısız olmasından dolayı beta blokörler denenmeli; eğer medikal tedavi başarısız olduysa senkronize kardiyoversiyon denenmelidir (33).

Senkronize kardiyoversiyon sırasında verilecek enerji düzeyiyle ilgili yapılan bir çalışmada maksimum enerji düzeyiyle yapılan senkronize kardiyoversiyonu enerji yükseltme stratejisiyle yapılanlara göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Senkronize kardiyoversiyon hastayı midazolam veya propofol gibi ilaçlarla sedatize etmeyi gerektirebilir (35). Kardiyoversiyon sonrası gelişebilecek bradikardi

riskine karşı atropin ve geçici pacemaker kardioversiyon sırasında hazır bulundurulmalıdır.

Kardioversiyon sırasında pedalların konumuyla ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak yerin fark etmediği belirtilse yapılan bir çalışmada ön-arka yerleşimin, sternum-apex yerleşimine göre daha etkili olduğu sonucu çıkarılmıştır (36). Atriyal fibrilasyonda ritm kontrolünde kullanılabilecek ilaçlar tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: AF'de Ritm Kontrolünü Sağlama Amacıyla Kullanılan İlaçlar

İlaç	Başlangıç Dozu	Devam Dozu	Dikkat Edilecek Durumlar
Flekainid	200-300 mg po 2 mg/kg (10 dk'da i.v. yolla)		İskemik kalp hastalığı ve/veya yapısal kalp hastalıklarında kullanılmamalıdır. 1:1 geçişli atriyal flutter olgularında hipertansiyonu tetikleyebilir. Hafif QRS genişlemesine neden olabilir. Atriyal flutter'ın medikal kardioversiyonu için kullanılmaz
Propafenon	450-600 mg po 1,5-2 mg/kg (10 dk'da i.v. yolla)		İskemik kalp hastalığında ve/veya önemli yapısal kalp hastalıklarında kullanılmamalıdır. 1:1 geçişli atriyal flutter hastalarında hipotansiyonu tetikleyebilir Atriyal flutter'ın medikal kardioversiyonu için kullanılmaz
Vernekalant	3 mg/kg (10 dk'da i.v. yolla)	10 dk'da 2 mg/kg (İlk dozdan 10-15 dakika sonra uygulanır)	Arteriyel hipotansiyon (SKB<100 mmHg), 1 ay içinde geçirilmiş AKS, NYHA 3 veya 4 kalp yetmezliği, uzamış QT veya şiddetli aort darlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Arteriyel hipotansiyona, QT uzamasına, QRS genişlemesine veya non-sustained ventriküler taşikardiye yol açabilir.
Amiodoron	5-7 mg/kg (1-2 saatte i.v. yolla)	50 mg/s (24 saat içinde maksimum 1,2 gram)	Flebite yol açabilir. Hipotansiyon, bradikardi, AV blok, QT uzamasına yol açabilir. Tirotoksikoza neden olabilir
İbutilid	10 dk'da 1 mg Kilo<60 kg ise 0,01 mg/kg	10 dk'da 1 mg (ilk dozdan 10-20 dk sonra)	Atriyal flutter'a etkilidir. Uzun QT, şiddetli LVH veya düşük LVEF'li hastalarda kullanılmamalıdır. QT uzamasına, polimorfik VT'ye neden olabilir. Proaritmik bir olayı tespit etmek için uygulamadan sonra en az 4 sat EKG takibi gerekir.

mg: miligram, po: oral yolla, kg: kilogram, i.v.: intravenöz, s: saat, dk: dakika, SKB: sistolik kan basıncı, mmHg: milimetre cıva, NYHA: New York Heart Association, AKS: akut koroner sendrom, LVH: sol ventrikül hipertrofisi, VT: ventriküler taşikardi

2.5.3. Atrial Fibrilasyonda İnme Riskinin Değerlendirilmesi

Genel olarak bakıldığında AF'si olan hastalarda inme riski beş kat daha fazladır ve bu oran altta yatan risk faktörlerine göre değişkenlik gösterebilir. AF ile ilişkili komplikasyonlar için risk oluşturan faktörler aynı zamanda inme için de risk faktörü olarak kabul edilebilir. Hipertansiyon, yaşlanma, yapısal kalp hastalıkları, diyabet, vasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği ve kadın cinsiyet, AF'si olan hastalarda inme riskini artıran faktörler arasında sayılabilir (37). Bu risk faktörleri baz alınarak oluşturulan CHA₂DS₂-VASc Skorlaması hastanın inme önleyici tedavi ihtiyacı açısından yardımcı olabilir (38). Diğer tüm benzer skarlama sistemlerinde olduğu gibi inme riski açısından yüksek riskli olan hastalarda kesin bir dışlama sağlamazken düşük riskli olan hastalarda ise inme önleyici tedaviye gereksinim olmadığı konusunda destekleyicidir. Risk faktörleri dinamik değişkenlik gösterebilen kavramlardır ve özellikle komorbiditesi olan yaşlı popülasyon göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların inme riskinin yeniden değerlendirilmesi gerekir (39). Başlangıçta düşük riskli olan hastaların sonraki kontrollerinde risk faktörlerinin arttığı gözlemlenmiştir (40).

Tablo 7: CHA₂DS₂-VASc Skorlaması

Risk Faktörleri	Puan
C- Congestive Heart Failure (Konjestif Kalp Yetmezliği: Klinik olarak gösterilmiş kalp yetmezliği, kanıtlanmış orta veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu veya hipertrofik kardiyomiyopati)	1
H- Hypertension (Hipertansiyon veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)	1
A- Age (> 75) (Yaş)	2
D- Diabetes Mellitus (Diyabet: Oral antidiyabetik, insülin kullanımı veya açlık kan şekerinin > 125 mg/dl olması)	1
S- Stroke (İnme: Daha önceden geçirilmiş inme, TİA veya tromboembolizm)	2
V- Vascular Disease (Vasküler Hastalık: Anjiyografik olarak belirgin koroner arter hastalığı, geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı, aortik plak)	1
A- Age- (65-74 yaş) 65-74 yaş arası olmak	1
S- Sex Category (Female) (Kadın cinsiyet)	1
Maksimum Skor	9

TİA: Geçici iskemik atak, MI: Miyokard infarktüsü

2.5.3.1 Antikoagülan Tedavide Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Antikoagülan tedavinin başlangıcında kanama potansiyeli olan hastaları da göz önünde bulundurmak gereklidir. Bu tür hastaları belirleyebilmek için hemoglobin, Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15) ve yüksek sensitif troponin gibi belirteçler kullanılsa da günümüzde kanama riskini belirlemede en sık kullanılan yöntem Has-Bled Skorlaması'dır (41,42). Skorlamada bulunan yüksek skorlar nedeniyle oral antikoagulan kullanımı bırakılmamalıdır. Bunun yerine değiştirilebilir risk faktörleri üzerinde durulmalıdır.

Kanama riski dinamik değişkenleri içerdiği için kanama risk profilinde değişiklik olan hastalarda ilk 3 ayda kanama riskinde 3,5 kat risk artış gözlenebilir (43). Bu nedenle risk faktörü değişikliklerinin majör kanama ihtimali açısından güçlü bir belirteç olduğu akılda tutulmalıdır.

Tablo 8: Has-Bled Skorlaması

H	KontROLSÜZ Hipertansiyon (Sistolik Kan Basıncı > 160 mmHg)	1
A	Böbrek veya Karaciğer Fonksiyonlarında Bozukluk (Diyaliz, transplant, serum kreatin > 200 mikromol/L, siroz, normalin 2 katından daha yüksek bilirübin, normalin 3 katından daha yüksek ALT, AST ve ALP değerleri)	Her bir parametre için 1
S	İnme (Geçirilmiş iskemik veya hemorajik inme öyküsü)	1
B	Kanama Öyküsü veya Kanamaya Yatkınlık (Daha önceki majör kanama, anemi veya ciddi trombositopeni öyküsü)	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlılık (65 yaş üstü)	1
D	İlaç veya Aşırı Alkol Kullanımı (Antiagregan veya NSAİİ Kullanımı ve Haftalık Aşırı Alkol Kullanımı)	Her bir parametre için 1
Maksimum Skor		9

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, INR: International normalized ratio, NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç

2.5.3.2. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (VKA); faktör 2, 7, 9 ve 10 ile protein C ve protein S'i inhibe ederek etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda, VKA'nın inme riskini yaklaşık %60 ve mortaliteyi yaklaşık %25 oranında azalttığı gözlenmiştir (44). Ancak terapötik

doz aralığının dar olması, sık INR kontrolü ve buna göre doz ayarlaması yapılması gerekliliği nedeniyle kanama riskinde artışa dolaylı olarak neden olabilir.

K vitamini antagonistlerini kullanımını etkileyen çok sayıda faktör vardır. 2013 yılında yapılan bir çalışmada K vitamini antagonisti kullanımıyla ilgili bir skorlama geliştirilmeye çalışılmıştır. SAME-TT₂R₂ skoru 2 ve üzerinde olan hastaların yeni nesil oral antikoagülanlara geçmesi önerilmiştir (45)

2.5.3.3 Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (Apiksaban, Dabigatran, Edoksaban ve Rivaroksaban)

Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan AF'li hastalarda dabigatran, apiksaban, rivaroksaban ve edoksabanın etkinliğini VKA ile karşılaştıran dört pilot çalışmada eğer kontrendike bir durum yoksa yeni nesil oral antikoagülanların kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmalarda, VKA'nın inme veya sistemik emboli açısından yeni nesil oral antikoagülanlara üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (46–49).

Yeni nesil oral antikoagülanlar warfarinle kıyaslandıklarında daha az gastrointestinal kanama ile ilişkili olması nedeniyle tercih edilebilir (50).

Oral antikoagülan başlanacak hastalarda mutlaka kontrendike olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Aktif ciddi kanama olan durumlarda, trombosit düzeyi 50000/μL olan hastalarda, ciddi anemi durumunda, intrakraniyal kanama gibi yakın zamanlı kanama öyküsü olan hastalarda oral antikoagülan kullanımı kontrendikedir.

2.5.3.4. Antiagreganlar

Aspirin ve klopidoğrel ile yapılan ikili antiagregan tedaviyi VKA ile karşılaştıran ACTIVE-W çalışmasında, K vitamini antagonistlerinin sistemik emboli, inme ve MI ve vasküler mortalite açısından daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada majör kanama açısından da iki tedavi rejiminin benzer etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (51).

ACTIVE-A çalışmasında ise antikoagülan kullanımı uygun olmayanlarda klopidoğrel ve aspirin kombinasyonunun sadece aspirin kullananlara oranla tromboembolik komplikasyonlara daha az yatkın oldukları tespit edilmiştir (52).

Aspirin monoterapisinin ise hiç antitrombotik kullanmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise inmeyi önlemede etkisi olduğu ifade edilmiş (53).

Kanama riski dinamik değişkenler içerir ve kanama riski profilindeki değişikliklere dikkat edilmesi özellikle ilk 3 aydaki kanamaların tahmini açısından önemlidir (43). Antikoagülan kullanan hastalarda antiagregan özellikli ilaçların veya non-steroid anti-inflamatuar özellikli ilaçların bir arada kullanılmaması hususunda hastalar uyarılmalı ve verilen tedaviler buna yönelik düzenlenmelidir.

2.6. GEBELERDE ATRİYAL FİBRİLASYON

Gebelikte aritmilerin sıklığı artar ve gebelikte en sık görülen atriyal fibrilasyondur (54).

Hızlı atriyoventriküler atımlar hem gebe hem de fetüs için hemodinamik açıdan riskli olabilir. Hız kontrolü için medikal tedavide ilk tercih olarak beta blokörler tercih edilir.

Eğer gebe hemodinamik açıdan stabil değilse elektriksel kardiyoversiyon yapılabilir. Kardiyoversiyon öncesinde antikoagülasyon uygulanmalıdır. Antikoagülasyon seçenekleri arasında yeni nesil oral antikaglanlar gebelerde kontrendikedir.

Gebelerde ritm kontrolü stratejisi önceliklidir ve ritm kontrolünde ilk tercih ilaç yine beta blokrlerdir. Mümkünse metoprolol ve bisoprolol gibi beta 1 blokörler tercih edilmelidir. Hipertansiyon kontrolü için labetolol ve kalp yetmezliği durumunda karvedilol kullanılabilir ve bu ilaçlar fetal büyümeyi etkilemezler.

Diltiazem ise hayvanlarda teratojeniktir ve insan çalışmaları sınırlıdır. Kullanılması gerekiyorsa kar zarar oranı gözetilerek kullanılması önerilir. Verapamil ise gebelikte güvenilirdir ve ikinci basamak tedavide kullanılabilir (55).

2.7. ATRİYAL FİBRİLASYON ve WOLFF PARKİNSON WHITE SENDROMU

Wolff Parkinson White (WPW) sendromunda AF, genel popülasyona göre daha sık görülür ve özellikle genç popülasyonda aksesuar yoldan ventriküle iletilen hızlı atımlar nedeniyle ventriküler fibrilasyon gelişir ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (56).

Bu hastalarda medikal tedavi olarak intravenöz ibutilid ve prokainamid kullanılabilir (57,58). Eğer medikal tedavi işe yaramazsa veya hasta stabil değilse kardiyoversiyon denenmelidir.

WPW'nin akut yönetiminde intravenöz beta blokör, kalsiyum kanal blokörleri ve amiodoron gibi ilaçların kullanılması ölümcül ritimlere yol açabilme riskleri nedeniyle kontrendikedir (59–62). Bu ilaçların kullanımı hipotansiyona ve artan katekolamin deşarjıyla beraber ventriküler hızın tekrar artmasına yol açar.



3. FARMAKOGENETİK

İlaçların kinetiğinin ve ilaç etkinliğinin genetik yapıya göre bireyler ve etnik gruplar arasındaki değişimlerini inceleyen bilim dalına farmakogenetik denir. İnsan genlerini, gen ürünlerini, genlerin fonksiyonlarını ve genlerin ekspresyonlarının kişiler arası ve kişinin kendi içindeki farklılıkları sistematik olarak inceleyen bilim dalına ise farmakogenomik denir. Farmakogenetik tek bir geni incelerken, farmakogenomik ise çok sayıda gendeki farklılıkları inceler.

Bireylerin genetik yapılarındaki değişiklikler nedeniyle protein yapıları değişir ve bu durum sonucunda protein yapılı olan enzimlerin yapısı da bozulur veya enzim eksiklikleri gelişir. İlaçların vücutta metabolize olmaları da enzimler aracılığıyla yapıldığı için bireylerde gelişen bu genetik değişiklikler ilaçların vücuttan eliminasyonunu da etkilemektedir. Yine benzer şekilde; ilaçların vücuttaki etkisinin başlamasını sağlayan reseptörler de genetik bozukluklardan etkilenir ve ilaç etkinliğinin başlamasını etkileyebilir.

Biyotransformasyonda görevli enzimlerin yapımı veya ilaçlarla ilgili önemli fonksiyonel enzimlerin ve olayların genetik kontrolü monogenik ve poligenik olarak kontrol edilir. Monogenik kontrolde; bir kromozomun belirli tek bir lokusunda yerleşmiş allel genler kontrolü sağlarken poligenik kontrolde ise birden fazla lokusta yerleşmiş allelik genler kontrolü sağlar.

İlaçla ilgili fenotipik özellikleri düzenleyen gen çiftleri X veya Y kromozomu üzerindeyse buna cinsiyete bağlı kalıtım, eğer 22 çift kromozom üzerine yerleşmişse buna otozomal kalıtım denir. Genotipik değişikliklerden kaynaklanan bireyler arası ilaç metabolizmaları arasındaki farklılıklar genetik olarak dominant veya resesif olarak kalıtılırlar.

Belirli bir lokusta bulunan ve belirli bir fenotipi temsil eden gen allellerinin ikiden fazla tipi bulunabilir. Bu alleller aynı olduğu takdirde kişi, bu gen alleli ve genin temsil ettiği fenotipik özellik açısından homozigottur. Eğer bir allelin temsil ettiği fenotipik özellik heterozigot olanlarda da oluşuyorsa allelin dominantlığından bahsedilebilir. Bu durumda resesif olan diğer allelin temsil ettiği fenotip sadece resesif homozigot kişilerde görülür (63).

3.1 GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI ETKİLERİN DEĞİŞMESİ

Genetik durumlara bağlı olarak bazı ilaçların farmakogenetiği ve farmakodinamiği etkilenebilir ve bu durum monogenik geçiş özelliği taşımaktadır. İlaç etkisinin bireyler arasında farklılık göstermesine neden olan durumların bir bölümü polimorfizmlere bir bölümü de nadir fenotiplere bağlıdır. Genetik polimorfizm, normal popülasyonda en az iki fenotipin bulunduğu ve bu fenotiplerden birisinin görülme sıklığının %1'den fazla olduğu durumlara denilir ve monogenik özellik gösterir.

İlaçların farmakokinetiğinde genetik faktörlere bağlı değişiklikler özellikle ilaç metabolizmasını etkiler. İlaçların vücutta elimine edilme hızlarının genetik yapıya göre değişmesinin temel nedeni, ilaç metabolizmasında yer alan enzimlerin sentez hızlarının ve niteliklerinin genetik polimorfizm göstermesidir. İlaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotip yavaş metabolizör olarak tanımlanır. Enzim polimorfizmi, enzimin sentezlenmesinde görevli olan genin yokluğuna veya inaktivitesine neden oluyorsa bu enzim üzerinden gerçekleşmesi gereken ilaç metabolizması oluşmaz. Eğer enzim kısmen sentezlenebiliyorsa metabolizma devam eder ancak hızı azalmıştır. Eğer enzimlerin yapısı ve sentezi normal ise, bu fenotipe hızlı metabolizör denilir. Yavaş metabolizörlerde ilaçların eliminasyon hızında azalma meydana gelir ve dolayısıyla ilacın vücutta yarattığı etki artar ve toksisite belirtileri ortaya çıkabilir. Eğer gen duplikasyonu varsa aşırı enzim oluşumu söz konusudur ve ilaç çok hızlı bir şekilde yıkılır. Bu durumu sağlayan bireylere ise çok hızlı metabolizör denir (64).

3.2 BİYOTRANSFORMASYON

Vücuda bir takım yollarla dışarıdan giren maddelere ksenobiyotikler denir. İlaçlar, gıdalarla alınan boya maddeleri, antioksidanlar, sigara dumanı ve çevresel atıklar ksenobiyotiklere örneklerdir. Ksenobiyotiklerin kimyasal değişikliğe uğrayarak yeni bileşikler oluşturmaya biyotransformasyon denir. Biyotransformasyondaki ana hedef; maddelerin daha polar bileşikler haline dönüştürülerek hidrofilik özellik kazanması ve vücuttan atılmasını kolaylaştırmaktır.

Biyotransformasyon sonucunda maddeler, daha az etkili veya tamamen etkisiz hale dönüşür. Bu nedenle bu tür tepkimelere biyoinaktivasyon veya detoksifikasyon

da denilmektedir. Ancak bazı tepkimeler neticesinde ilaçlar daha etkili metabolitlere dönüşebilirler; bu nedenle bu tür tepkimeler için detoksifikasyon tanımını kullanmak her zaman doğru olmayabilir (64,65).

Biyotransformasyon yapan enzimlerin bazıları hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. Bunların büyük bir bölümü ise özellikle karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS) mukozası ve lümeni, böbrek, akciğer, testis gibi belirli organlarda yer alır. Metabolizmadan sorumlu temel organ karaciğerdir. Biyotransformasyondan %90 oranında mikrozomal enzimler, %10 oranında sitozolik enzimler sorumludur (66).

3.2.1. Biyotransformasyonda Bilinmesi Gereken Kavramlar

Farmakogenetik: İlacın emilimi, vücutta dağılımı, metabolize olması ve vücuttan atılımı sürecinin kantitatif olarak araştırılması ve karakterize edilmesidir. Biyokimyasal işlemlerin yoğunluğu ile terapötik ve advers etki süreleri arasındaki bağlantı ile ilişkilidir.

Biyoyararlanım: İlacın sistemik dolaşıma ulaşan dozudur.

Dağılım: Bir ilacın merkezden perifer, yani dokuya taşınma oranıdır.

Eliminasyon: Bir ilacın metabolize olma oranıdır ve yarı ömür olarak nitelendirilir.

Kararlı Durum: (Steady State): Günlük alınan ilaç miktarıyla elimine edilen günlük ilaç miktarına denk olmasıdır (67).

3.2.2. Biyotransformasyonun ve Enzimlerinin Temel Özellikleri

Ksenobiyotiklerin metabolize olmasını sağlayan tepkimeler; Faz I ve Faz II reaksiyonları olmak üzere iki ana grupta toplanır.

3.2.2.1. Faz I Reaksiyonları

Faz I reaksiyonlarındaki temel amaç, molekülün var olan fonksiyonel bir grubunu değiştirerek veya moleküle yeni bir fonksiyonel grup ekleyerek hidroksil, karboksil, tiyol ve amino grubu gibi bir grup kazandırmak ve bu sayede molekülü daha polar hale getirerek vücuttan daha kolay atılabilmesini sağlamaktır. Faz I reaksiyonları sonucu oluşan metabolitler Faz II reaksiyonlarında substrat olarak kullanılırlar (63,64)

Faz I reaksiyonları; oksidasyon, redüksiyon (indirgenme) ve hidroliz (kopma) olmak üzere üç gruba ayrılır.

Oksidasyon reaksiyonları; metabolizma reaksiyonlarının en önemli kısmını oluşturur. Oksidazlar, monooksijenazlar (sitokrom P450'ler) ve dioksijenazlar; oksidasyonu katalizleyen enzim gruplarıdır.

Redüksiyon reaksiyonları; karbonil, azot, sülfoksit, disülfür ve nitro grubu içeren ksenobiyotiklerin redüksiyonu sonucu alkol ve amin grubu metabolitlerin olduğu reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlarla bir ksenobiyotik detoksifiye olabildiği gibi çoğunlukla daha toksik ve ara aktif metabolitler de oluşabilmektedir.

Hidroliz reaksiyonları; ester, amid ve epoksit grubuna sahip olan ilaçların en önemli biyotransformasyon yoludur. Hidroliz sonucunda alkol, fenol, amin ve karboksilli asit gibi fonksiyonel gruplar ortaya çıkar ve bu fonksiyonel gruplar sayesinde Faz II reaksiyonları çalışmaya başlar. Hidroliz enzimleri mikrozomlarda ve mitokondrilerde bulunabilir (64,67,68).

3.2.2.2. Faz II (Konjugasyon) Reaksiyonları

Faz I reaksiyonları sonucu daha polar hale gelen ksenobiyotikler; endojen maddeler olan glukronik asit, sülfat, glutatyon gibi maddelerle konjuge edilerek daha polar hale getirilir ve faz II reaksiyonları sonucunda safra veya idrarla vücuttan atılabilecek özellik kazanırlar (64).

Konjugasyon reaksiyonlarında görevli enzimlere genel olarak transferazlar denilir ve enzimler genel bir sınıflandırma ile gruplandırılmıştır.

1- Glukronik asit ile konjugasyon: Uridin difosfat (UDP)-glukronil transferaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir.

2- N-metillenme: N-metil transferaz enzimi tarafından gerçekleştirilir.

3- O-metillenme: O-metil transferaz enzimi tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlardır.

4- N-asetillenme: N-asetil transferaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir.

5- Sülfatlanma (Sülfasyon/Sülfat ile konjugasyon): Sülfotransferaz enzimi ile gerçekleşir.

6- Glutatyon ile konjugasyon: Glutatyon-S-transferaz enzimi ile gerçekleşir.

7- Amino asitler ile konjugasyon: Moleküller glisin veya glutamin ile konjuge edilirler.

8- Diğer konjugasyonlar: Pürin ve pirimidin analogu olan moleküller riboz ve riboz fosfatlarla konjuge olarak ribonukleozid ve ribonukleotid konjugatlarına dönüşürler (63).

3.3. SİTOKROM P450 SİSTEMİ

Başta karaciğer olmak üzere çeşitli organların düz endoplazmik retikulumunda yerleşen ve oksidasyonda görevli olan mikrozomal enzimler sitokrom P450 veya monooksijenazlar veya karma fonksiyonlu oksidazlar olarak adlandırılırlar. Bu enzimler; ilaçlar, diğer ksenobiyotikler, yağ asitleri, safra asitleri, steroidler, prostoglandinler ve biyogenik aminler gibi endojen maddelerin ve prekürsörlerinin oksidatif metabolizmasında ve biyosentezlerinde görev alırlar (63).

Sitokrom P450 enzimleri hem grubu ve 300'den fazla aminoasit kalıntısı içeren peptid yapılı maddelerdir. Demir iyonu enzimin aktif noktasıdır ve bu demir iyonu oksitlenmiş (Fe^{3+}) halde iken substratı bağlar. Böylece enzim-substrat kompleksi oluşur. Sonrasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH)-sitokrom P450 redüktaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile NADPH molekülünden bir elektron alınarak enzim-substrat kompleksine transfer edilir ve kompleksin indirgenmesi sağlanmış olur (Fe^{3+} , Fe^{2+} ye indirgenmiş olur). İndirgenmiş olan enzim-substrat kompleksi moleküler oksijen ile birleşerek ikinci bir elektronun transferi ile enzim-substrat kompleksi bir kez daha indirgenir ve sonuç olarak enzim-substrat-oksijen kompleksi, su, oksitlenmiş substrat ve oksitlenmiş durumdaki serbest sitokrom p450 enzimine ayrılmış olur (63,69)

Karbon monoksitin indirgenmiş sitokrom p450 enzimine bağlanmasıyla oluşan kompleks, absorpsiyon spektrumunda 450 nm'de pik yapar. p450 ismi buradan gelmektedir. Diğer taraftan sitokrom P450 enzimlerinin adlandırılması özel bir şekilde yapılmıştır. Bu adlandırmada CYP kısaltması, sitokrom P450'yi temsil eder. Sonrasında gelen sayı familya numarasını temsil ederken bundan sonraki harf ise alt familyayı temsil eder (63,69).

CYP450 enzimleri; alınan ilacın aktif veya inaktif forma dönüşüm oranı ile ilaç ve metabolitlerinin vücutta ulaşacakları konsantrasyon miktarını, ayrıca ilaçların ve metabolitlerinin eliminasyon oranını belirlemektedir. Sitokrom P450 enzimlerinin ilaç metabolizmasında görevli en önemli enzim grupları CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8/9/18/19, CYP1A2 ve CYP2E1'dir. Bunlardan en önemlisi CYP3A4 grubu

olup ilaçların yaklaşık %55-60'ının oksidasyonunda görevlidir. Diğer enzim gruplarının görevli olduğu ilaç oksidasyon yüzdeleri tablo 9'da gösterilmiştir (63).

Tablo 9: Vücutta Bulunan En Önemli Sitokrom p450 Enzimleri ve İlaç Oksidasyon Yüzdeleri

ENZİM GRUBU	YÜZDE
CYP3A4	% 45-50
CYP2D6	% 15-20
CYP2C8/9/18/19	% 25-30
CYP1A2	< % 5
CYP2E1	< % 5

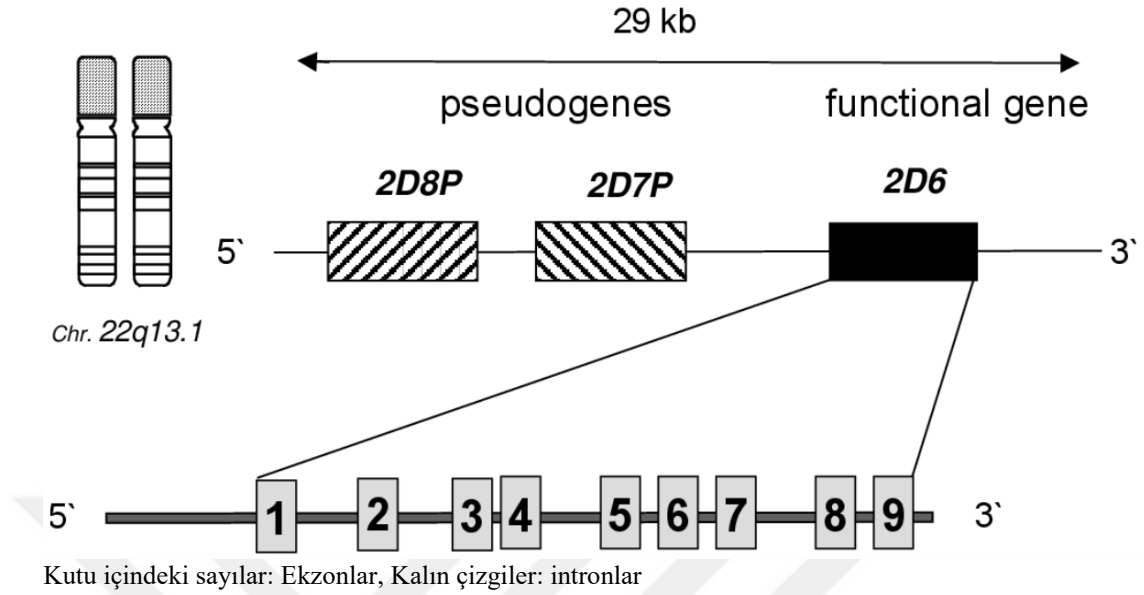
3.4. CYP2D6'NİN MOLEKÜLER GENETİĞİ

İlk olarak 1969 yılında Alexanderson ve arkadaşları ikizler üzerinde yaptığı çalışmada nortriptilinin etkisinin genetik varyasyonlara bağlı olarak bireyler arasında değiştiği bulundu (70) ve sonraki yıllarda genetik polimorfizm ile ilgili çalışmalar arttı. 1977 yılında sempolitik etkili bir antihipertansif bir ilaç olan debrisoquin ve 1979 yılında antiaritmik bir ilaç olan spartein kullanan bir grup hastanın ciddi yan etkiler göstermesi üzerine yapılan araştırmalarda bu ilaçları kullanan kişilerde ilaç oksidasyonu ve metabolizmasındaki kusurların otozomal resesif olarak kalıtılan bir genin kontrolü altında olduğu ve bu gendeki mutasyon sonucu oluşan enzim nedeniyle her iki ilaçtaki metabolik kusurun meydana geldiği saptanmıştır (71,72).

CYP2D ailesi 22. kromozom üzerinde CYP2D6 geni ve CYP2D7 ve CYP2D8 psödogenlerinden oluşmaktadır. CYP2D6 geni 22q13.1 kromozom bölgesinde yer almaktadır (73).

CYP2D6, tüm hepatik enzimlerin %2'sinden daha azını oluşturmalarına rağmen, karaciğerdeki tüm ilaç metabolizmasının yaklaşık %25'inden sorumludur (74). Başta antiaritmikler, antidepresanlar, antipsikotikler ve opiyatlar olmak üzere klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık %20'sinin metabolizmasından sorumludur (75). Yapılan çalışmalarda CYP2D6 genotipinin ilaç klirensi ve ilaç yanıtı üzerinde önemli derecede etkisi olduğu bulunmuştur (76).

Şekil 2: CYP2D Gen Kümesinin 22q13.1 Kromozomundaki Yerleşimi (77)



Tablo 10: CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Bazı İlaçlar (76,78)

İlaç Grubu	Substrat
Antidepresanlar	Paroksetin, Floksetin, Sitalopram, Sertralin, Venlafaksin, Amitriptilin, Klomipramin, Desipramin, İmipramin, Nortriptilin
Antipsikotikler	Klorpromazin, Haloperidol, Tiyoridazin, Zuklopentiksol, Perfenazin, Risperidon, Klozapin, Olanzapin
Beta-Blokörler	Metoprolol, Propranolol, Timolol
Antiaritmikler	Enkainid, Flekainid, Perfeksilen, Propafenon, Spartein
Diğer	Ekstazi, Opiyatlar, Kodein, Hidrokodon, Dihidrokodein, Bupropion, Deksfenfluramin, Tramadol

Günümüzde CYP2D6 polimorfizmi en çok incelenen sitokrom enzimlerinden birisidir. CYP2D6 yüksek oranda polimorfiktir ve bilinen 100'den fazla varyant alleli vardır. Bu alleller; gen delesyonu sonucu psödogenlerle ve tek baz mutasyonlarla ilişkili olarak oluşan fram shift, missense, nonsense veya splice-site gibi mutasyonlarla oluşabilir. Örneğin; *4 alleli; G1934→A splice-site mutasyonunu içerir ve bu alleli homozigot olarak içeren bireyler yavaş metabolizör olarak adlandırılırlar. 100'den fazla allel olmasına rağmen fenotiplendirmelerin %95'inden fazlası sadece 9 allel ile

yapılabilir. Bunlardan *1 ve *2 allelleri tam fonksiyoneldir, *10, *17 ve *41 allelleri azalmış fonksiyon ile ilişkilidir, *3, *4, *5, *6 ise fonksiyonel değildir (76,79).

Mutasyonların etkisine göre dört adet fenotip mevcuttur. Bunlar zayıf metabolizörler (PM), orta hızlı metabolizörler (IM), normal metabolizörler (EM) ve hızlı metabolizörler (UM) olarak 4 grupta incelenirler (80,81). Toplumda CYP2D6 için fenotip prevalansı; %10 zayıf metabolizör (PM), %7 ultra metabolizör (UM) ve %35 intermediate metabolizördür (IM) (82).

Zayıf Metabolizörler (PM): Başta CYP2D6*3, *4, *5 ve *6 olmak üzere boş allel olarak kabul edilen genler fonksiyonel enzim kodlamazlar ve enzim aktiviteleri yoktur. Bu alleller homozigot veya birleşik heterozigot oldukları zaman PM fenotipinden sorumludur. İlaç klirensi ve ilaç yanıtını değiştirdikleri için önemlidir.

Bu alleller Kafkas ırkında PM fenotipine neden olan tüm allellerin yaklaşık %97'sini oluşturur (83). Beyaz ırkın zayıf metabolizörlerinin %23'ünde *4 alleli bulunur. Çin'de ise *4 allelinin görülme sıklığı %1'in altındadır. Bu da PM'lerin Çin'de neden az görüldüğünü açıklar (84). Avrupa nüfusunun yaklaşık %5'inde ve Oryantal ırkın %1'inde CYP2D6 geni aktif değildir (85). Yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunda en sık rastlanan mutant genin %21 ile CYP2D6*4 alleli olduğu gösterilmiştir (86). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da *4 frekansı %15, *3 frekansı ise %2 olarak tespit edilmiştir (87).

Normal metabolizörlerle kıyaslandığında; ön ilaçları metabolize ederken ilacın aktif metabolitinin oluşmasında etkisiz kalabilir ve istenen terapötik etkinin oluşmamasına neden olabilirler. Eğer söz konusu ilaç aktif bir ilaç ise; ilaç metabolize olamadığından dolayı plazma konsantrasyon düzeyi yüksek kalacak ve istenmeyen yan etkiler ortaya çıkacaktır (73).

Orta Hızlı Metabolizörler (IM): CYP2D6*9, *10, *17, *36, *41 allelleri azalmış aktivite, azalmış protein stabilitesi ve azalmış enzim-substrat afinitesi ile ilişkilidir ve içerdikleri mutasyonlara bağlı olarak düşük aktiviteli enzim üretirler ve iki allelden birisi inaktif diğeri fonksiyonel allel ise yine orta hızlı metabolizör olarak nitelendirilirler (81). *10 alleli Asyalılarda %50'ye yakın oranında bulunur (88) ve bu nedenle IM fenotipindeki bireylerin prevalansı Asyalılarda sıktır (73).

IM'lerde azalmış enzim aktivitesi nedeniyle eğer kullanılan ilaç aktif ilaç ise ilaç metabolize olamayacak, plazma düzeyi yüksek kalacağından dolayı istenmeyen yan

etkiler görülecektir. Eğer ilaç ön ilaç ise aktif metabolitine metabolize olamayacak ve tedavide istenilen etki sağlanamayacaktır.

Normal Metabolizörler (EM): CYP2D6*1 alleli hiçbir mutasyon içermez ve normal fonksiyonunu sürdürür. *2, *33 ve *35 alleleri ise bazı noktasal mutasyonlar içerse de enzimin fonksiyonunda herhangi bir değişiklik olmaz ve bu allellere sahip olan kişiler normal metabolizör olarak nitelendirilirler.

Hızlı Metabolizörler (UM): Hızlı metabolizörlere sahip olan bireylerde CYP2D6 geninin birden fazla kopyası bulunur. Gen duplikasyon sayısı 12'ye kadar çıkabilir. Avrupa'da CYP2D6'da görülen duplikasyon frekansı %2-3'tür. Bu oran Etiyopya'da %29, Suudi Arabistan'da %21 civarındadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu oranın %8,66 olduğu vurgulanmıştır (89).

4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYON TEKNİĞİ (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyon tekniği ile bir organizmanın normal veya parçalanmış deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asiti (RNA) in vitro ortamda çoğaltılarak genetik farklılıkları incelenebilir. Teorik anlamda ilk olarak 1970’li yıllarda ortaya atılsa da pratik olarak 1980’lerde Mullis ve arkadaşları tarafından Escherichia coli DNA Polimeraz I’nin Klenow fragmanı kullanılarak in vitro ortamda tek kopya memeli geni çoğaltılmıştır (90). 1988 yılında ise Saiki ve arkadaşları termofilik bir bakteri olan Thermus aquaticus ile yaptıkları çalışmalarda ısıya dayanıklı polimerazı kullanarak tekniği geliştirmiş ve böylece otomasyonu sağlanmış ve bilim dünyasında geniş bir kullanım alanına sahip olmuştur (91).

4.1. POLİMERAZ ZİNCİRİ REAKSİYONUNUN OLUŞUM MEKANİZMASI

Temel mekanizması çift iplikli DNA molekülünde hedef dizilere iki adet oligonükleotid primerin bağlanması ve uzaması şeklindedir. Kalıp DNA molekülü yüksek sıcaklıkta denatüre olduktan sonra oligonükleotid primerler, tek iplikli DNA molekülleri üzerindeki kendilerine tamamlayıcı olan bölgelere bağlanırlar. Bu primerler hedef dizilere spesifik olarak düşük sıcaklıklarda bağlanır. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleotid trifosfatın olduğu uygun koşullar altında (dNTP) primerin 3’ hidroksil ucundan uzamasını sağlar ve böylece kalıp DNA ipliğini tamamlayacak olan yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur (92).

Bir PCR döngüsü üç evreden oluşur: Denatürasyon, primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension)

Denatürasyon aşamasında; çoğaltılmak istenilen çift sarmal DNA’nın sarmallarını bir arada tutan hidrojen bağları ayrılır ve DNA tek sarmal haline getirilir. DNA sarmallarının birbirinden ayrılması için çeşitli yöntemler olsa da en sık kullanılan yöntem 95-100 santigrad dereceye kadar ısıtmaktır. Ancak PCR sırasında en etkin sıcaklık 92-95 santigrad derecedir (93).

Primerlerin bağlanması (annealing) aşamasında; primer olarak adlandırılan ve çoğaltılmak istenen DNA için spesifik olan sentetik oligonükleotid; ilk olarak DNA tek sarmalı üzerinde kendisine tamamlayıcı olan nükleotid dizisiyle bağlanır. Primerler, hedef DNA sarmalının çoğaltılmasını başlatmak için kullanılırlar. Primerler en az 17-19 nükleotidden oluşan oligomer yapıları moleküllerdir ve primerlerin bağlanması sırasında ortam ısısı 40-60 santigrad dereceye kadar düşürülür.

Primerlerin uzatılması (extension) ve amplifikasyon aşamalarında primer, DNA sarmalındaki tamamlayıcı nükleotid dizisine bağlandıktan sonra hibridleştiği tek sarmalın karşılığını sentezler. Bu sentez için *Thermus aquaticus*'tan elde edilen Taq DNA polimeraz enzimi kullanılır. *Thermus aquaticus*'un kullanılma sebebi termostabil özellikli bir bakteri olmasıdır. Taq DNA polimeraz enzimi, orjinal DNA sarmalına tamamlayıcı olacak şekilde nükleotidleri primere ekler ve primerin uzamasını sağlar. Oluşan yeni DNA sarmalları bir sonraki döngüde primerler için kalıp olarak görev alır.

Primerlerin uzatılması sırasında 70-75 santigrad derecede ısı uygulanır. Nükleotidlerin eşleşmesi 72 santigrad derece altında, saniyede 35-100 nükleotid olarak gerçekleşir. Nükleotidlerin eşleşme hızı tampon, pH, tuz konsantrasyonu ve DNA kalıbının yapısına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

PCR uygulamasında denatürasyon, primerlerin bağlanması ve uzama işleminin hepsine bir döngü denilir. Bir döngü ortalama 3-5 dakika sürer ve 20 ile 40 kez tekrarlanır. Döngü sonunda DNA miktarı ikiye katlanır ve geometrik olarak katlanarak çoğalır (93).

PCR yönteminin uygulanabilmesi için doğru baz dizisi bilgileri gereklidir. Yöntemin aşırı duyarlılığı nedeniyle birtakım dezavantajları da mevcuttur. Bunlardan birisi; en ufak bir kontaminasyon dahi sonuçların yanlış bulunmasına neden olabilmektedir. Bir başka dezavantaj ise her primer çiftinin kendine has bağlanma ve uzama koşulları (ısı, döngü uzunluğu, magnezyum konsantrasyonu, primer yoğunluğu, enzim ve DNA miktarı) olmasıdır (93).

4.2. PCR'IN TEMEL BİLEŞENLERİ

PCR'ın temel bileşenleri arasında; kalıp DNA, DNA Polimeraz enzimi, primerler, deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP), tampon, magnezyum klorür ($MgCl_2$) yer alır.

Kalıp DNA

PCR yönteminde insan genomik DNA'sı, plazmid ve faj DNA'ları, çeşitli genler ve DNA'nın herhangi bir parçası kalıp olarak kullanılabilir. Kalıp olarak sadece tek veya çift iplikli DNA'nın kullanılması şart değildir. RNA da yine aynı şekilde kalıp olarak kullanılabilir.

Polimerazlar

DNA polimeraz enzimleri orijinal iplikteki baz bilgisini kullanır ve dNTP'lerden uzun polinükleotid zinciri sentezinin katalizlenmesini sağlayarak kalıp ipliğe komplementer bir DNA ipliği oluşturur. Sentezin başlaması için kalıp moleküldeki komplementer diziye bağlanan primerlere ihtiyaç vardır. Sentez yönü 5' ucundan 3' ucuna doğru gerçekleşir. Primerin serbest 3' hidroksil ucuna ortamdaki dNTP'ler nükleofilik etki yapar; böylece fosfodiester bağları katalizlenir ve yeni DNA ipliği polimerize olur.

Primerler

Primerler, hedef dizinin her iki ucuna uyan oligonükleotid yapılarıdır. Bu iki molekülden birisi çift zincirli bir DNA molekülünün zincirlerinden birinin ucundaki hedef diziye, diğeri de diğeri uçtaki diziye uyar.

Primerler, ürünlerin yüksek kalitede elde edilmesini ve istenmeyen bölgelerin çoğalmasının engellenmesini sağlar.

Deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP)

Deoksiribonükleaz trifosfatlar (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) tek tek veya dördü kompleksi halinde bulunan, saflık oranı yüksek moleküllerdir. Normal şartlar altında PCR, 100 mikromol (μM) dNTP konsantrasyonu ile gerçekleştirilirken, Taq DNA polimeraz, μM ile ifade edilen düşük dNTP konsantrasyonlarında kalıba uygun doğru bazları seçmede daha başarılıdır (92).

Tamponlar ve MgCl_2

Tampon çözeltiler ortamın hidrojen gücünü (pH) ayarlamak amacıyla kullanılırlar. Tampon çözeltisinin içeriğindeki hidroksimetil klorür (Tris-Cl), ortam pH'ını oda sıcaklığında 8,3-8,8 aralığında tutarken 72 santigrad derecede pH 7,2'ye kadar geriler.

Standart PCR tamponunun içerisinde 50 milimol (mM) potasyum klorür (KCl), 10 mM Tris-Cl ve 1,5 mM MgCl_2 bulunur. Polimeraz enzimlerinin aktive olabilmeleri için ortamda katyon bulunması önemlidir. Bu amaçla sıklıkla 1-1,5 mM aralığında konsantrasyonda Mg^{+2} kullanılır. Mg^{+2} konsantrasyonunun düşük veya yüksek olduğu durumlarda; primerin yapışması, PCR ürünü ve kalıpların ayrılması ve ürün spesifikliğinde istenmeyen değişiklikler gibi sorunlar ortaya çıkabilir (92).

4.3. ELEKTROFOREZ

Bir elektrik alanı içinde, ortamda çözünür halde bulunan yüklü moleküllerin, elektrik yüklerinin kitlelerine oranıyla belirlenen hızlarda, alan içerisindeki dağılımının izlenmesi tekniğine dayanan yöntem elektroforez denir. Selüloz veya jeller destek görevi görür ve analizi yapılacak numune, bu maddelerin üzerine nokta şeklinde veya ince bir bant olarak uygulanır ve içerisinde uygun tampon çözeltisi bulunan elektroforez aygıtına yerleştirilir. Moleküllerin yükü, boyutu, biçimi ve elektriksel alanın şiddeti molekülün jel üzerindeki hareketini etkiler.

Az miktardaki protein veya nükleik asit karışımlarının saflaştırma ve analiz işlemlerinde elektroforez yöntemi kullanılmaktadır. Tipi veya konumu değişik elektroforez çeşitlerini görmek mümkündür. Destek ortamı dikey veya yatay olabilir ve selüloz, poliakrilamid veya agaroz ince jellerden oluşabilir (92).

5. DİLTİAZEM

5.1 KALSİYUM KANALLARI

Hücre zarı boyunca gerçekleşen kalsiyum akışı; hücredeki elektriksel sinyalin oluşumuyla beraber bu sinyallerin sitoplazmada eşleşmesini sağlar. Kalsiyum kanalları düşük voltajlı ve yüksek voltajlı kalsiyum kanalları olarak temel iki gruba ayrılır. Düşük voltajlı kalsiyum kanalları özellikle kalbin depolarizasyonu sırasında kalsiyumun içeri akışından sorumlu olan kalbin pacemaker hücreleri gibi tekrarlayan elektriksel değişim gösteren hücrelerde bulunurlar. Yüksek voltajlı kalsiyum kanalları ise düşük voltajlı kalsiyum kanallarına göre transmembran potansiyelinde daha fazla değişiklik yaparlar ve kalsiyum akışını elektrokimyasal gradiyente göre düzenlerler. Temel görevleri hücre içi kalsiyumu artırarak elektriksel sinyallerin eşleşmesini sağlamaktır (94).

Farmakolojik özelliklerine göre 5 adet yüksek voltajlı kalsiyum kanalı tanımlanmıştır. L-tipi kalsiyum kanalları dihidropiridinlere sensitiftir. N- tipi kalsiyum kanalları, sinir dokusunda bulunur ve ω -konotoksine duyarlıdır (95). P-tipi kanallar serebellumdaki purkinje hücrelerinde bulunurken, Q-tipi ve T-tipi kanallar da diğer kalsiyum kanallarıdır.

5.2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

L-tipi kalsiyum kanalları kompleks yapıları nedeniyle kalsiyum kanal blokörleri için birçok reseptör içermektedir. Farmasötik amaçlı kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, kardiyak ve vasküler düz kas hücrelerindeki L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden etki gösterirler (96).

Kalp kasındaki L-tipi kanallarının bloke olması sonucunda miyokart hücresine uyarılma-kasılma eşleşmesini sağlayacak olan kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak negatif inotropi ortaya çıkar. Öte yandan pacemaker hücrelerindeki L-tipi kanalların bloke olması ile sinoatriyal nodda negatif kronotropi, atriyoventriküler nodda ise negatif dromotropik etkinin oluşmasına neden olur. Özetle miyokart hücrelerindeki L-tipi kalsiyum kanallarının bloke olması ile negatif inotropik, negatif kronotropik ve negatif dromotropik etki ortaya çıkar (94).

Vasküler düz kas hücrelerindeki L-tipi kalsiyum kanallarının bloke olması ile vasküler yapılar gevşer, sistemik kan basıncı azalır, ard yük azalır ve koroner

vazodilatasyon meydana gelir. Bu etki arteriyel damar sistemi üzerinde venöz sisteme göre daha fazladır ve venöz kapasitans ve preload etkilenmez (94).

5.3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Kalsiyum kanal blokörlerinin özellikle anjina pectoris tedavisine kullanılmaya başlanmasının üzerinden yaklaşık 50 yıldan fazla süre geçmiş olsa da bu gruptaki ilaçların terapötik potansiyelleriyle ilgili bilgilere ancak 1970'li yıllarda ulaşıldı (97). Flackenstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kalsiyum kanal blokörlerinin miyokart hücreleri üzerindeki negatif inotropik etkileri ve vazodilatatör etkilerinin uyarılma-kasılma işleyişindeki kalsiyum fonksiyonunun inhibisyonu sonucunda oluştuğunu gösterdiler (98).

Kalp kası ve düz kaslar hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere iskelet kaslarına kıyasla daha fazla duyarlıdır. Bu nedenle uyarılma sırasında hücre dışından hücre içine giren kalsiyum miktarı hücrenin kasılma aktivasyonunu etkiler. Kalbin SA ve AV nodlarının uyarılması, yavaş kalsiyum kanallarınca yönetilir. Kalsiyum kanal blokörleri bu yavaş kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini önleyerek miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar, koroner ve periferik vazodilatasyonu sağlarlar, sinoatriyal nodun deşarjında yavaşlama ve AV nodun iletim zamanında uzamaya yol açarlar (97,99). Bu özellikler sayesinde kalsiyum kanal blokörleri; iskemik kalp hastalığı, arteriyel hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopatiler ve bazı kardiyak aritmilerde kullanılabilmektedir.

Kalsiyum kanal blokörleri kimyasal yapı olarak farklı gruplar içerirler. Nifedipinler, dihidropiridin grubunu içerir. Verapamil, fenilalkilamin ve diltiazem de benzotiazepin grubu içerir. Bu nedene verapamil ve diltiazeme non-dihidropirin grubu kalsiyum kanal blokörleri denilir. Bu farklılık ilaçların kan damarları, kalbin uyarı sistemi ve kalp kası hücreleri üzerinde farklı etkiler oluşturmalarına neden olur. Verapamil ve diltiazem AV iletimin uzamasına yol açarken, nifedipinin ise antiaritmik özelliği yoktur (97).

5.4. DİLTİAZEMİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Diltiazem, ilk olarak 1971 yılında sentezlenen, kardiyak kronotropi ve kontraktiletiyi baskılaması ile bilinen, klas III kalsiyum kanal blokörü (100) ve klas IV anti aritmik ilaç (101) sınıfında yer alan, 1,5-benzotiazepin türevi bir kalsiyum

kanal blokörüdür (102). Diltiazem; antianginal (103), antihipertansif ve antiaritmik ajan olarak kullanılabilir. Bu tür kardiyovasküler tedaviler dışında anal fissür (104), migren profilaksisi (105) ve pulmoner hipertansiyon (106) gibi endikasyon dışı alanlarda da kullanımı mevcuttur. Oral kullanılan yavaş salınımlı formlarının yanında acil tıp alanında kullanılan intravenöz formları da mevcuttur.

5.4.1. Diltiazemin Metabolizasyonu

Diltiazem (DTZ) temel olarak iki temel yolla metabolize olur; desasetilasyon ve N-demetilasyon. Esteraz enzimleri desasetilasyondan sorumluyken (107), N-demetilasyondan da sitokrom P-450 enzimleri sorumludur (107,108). Bu reaksiyonlar sonucunda desasetil-DTZ (M1), N-demetil-DTZ (MA) ve desasetil-N-demetil-DTZ (M2) oluşur. MA, DTZ'nin farmakolojik aktivitesinin %20'sinden, M1 ise DTZ'nin farmakolojik aktivitesinin %50'sinden sorumludur ve bu iki metabolit koroner damarların dilatasyonunu sağlarlar (109). Bu iki temel yolak dışında O-demetilasyon, N-oksidasyon ve oksidatif deaminasyon gibi başka reaksiyonlara da uğrar ve daha küçük metabolitler oluşturur. DTZ'nin metabolitleri daha sonraki aşamalarda glukronik asit ve sülfat ile konjugasyona uğrarlar (110).

DTZ, temel olarak karaciğerde metabolize olur ancak akciğer ve ince barsak gibi başka diğer organlarda da metabolize olduğu tespit edilmiştir (111). DTZ'nin MA ve M2'ye N-demetilasyonu enterositlerdeki CYP3A4 enzimleri ile gerçekleşirken, desasetilasyon işlemi de jejunumdaki intestinal esterazlar aracılığıyla gerçekleşebilir. DTZ'nin N-demetilasyon işlemi büyük oranda CYP3A4 tarafından gerçekleştirilir.

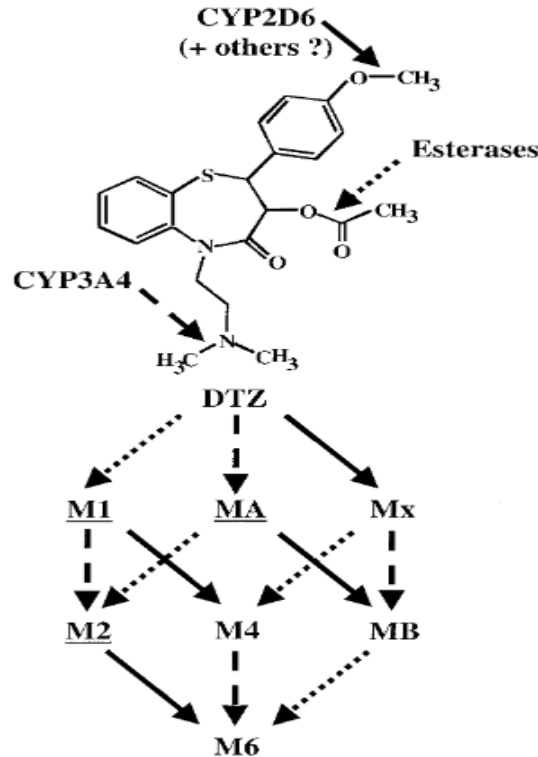
DTZ, büyük oranda CYP3A4 tarafından metabolize edilse de aynı zamanda bu enzimin önemli bir inhibitörüdür (112). Bu nedenle özellikle CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla beraber kullanıldığında kullanılan ilacın metabolizasyonunu azalttığı için terapötik dozlarda kullanılsa bile kan konsantrasyonlarına artışa neden olur.

DTZ'nin N-demetilasyon işlemi CYP3A4 enzimi tarafından gerçekleştirilse de CYP2D6 ilacın O-demetilasyonundan sorumludur ve desasetil-DTZ'nin metabolizmasındaki temel enzimdir. M2 metaboliti hem desasetilasyon hem de N-demetilasyon reaksiyonları sonucu oluşsa da daha ileri aşamaların oluşması için O-demetilasyon tek yoldur (113). CYP2D6 aktivitesinin azaldığı olgularda M2 metabolitinin kan konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir. Yine benzer şekilde, yapılan

çalışmalarda M1 metabolitinin de O-demetilasyon yeteneği azalan bireyler kanda konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum M1 metabolitinin metabolize edilmesindeki daha ileri basamaklarda O-demetilasyonun rolü olduğunu açıklar. M1 metabolitinin CYP2D6'ya olan afinitesi CYP3A4'e göre 100 kat daha fazladır (114). Öte yandan DTZ ve MA metabolitinin metabolize edilmesinde O-demetilasyonun önemli bir rolü yoktur (115). DTZ'nin plazma konsantrasyonunda CYP2D6'nın etkisi sınırlı olsa da DTZ'nin tüm tedavi etkinliğini etkileyebilir (113). M1 metaboliti özellikle DTZ'nin vazodilatatör etkinliğinin %40-70'inin karşılıarken, normalde O-demetilasyonla metabolize olan metabolitlerin vazodilatatör etkinliği yokken M2 metabolitinin aşırı birikimi farmakolojik etkinliğinin artmasına neden olabilir (113).

DTZ'nin yaklaşık %75'i intestinal yolla elimine edilir ve alınan ilacın yalnızca 0,1-4'ü değişmeden idrarla atılır. Renal yetmezlikli olgularda renal fonksiyonlar diltiazemin biyoyararlanımını ve farmakokinetiğini etkilemez (116).

şekil 3: Diltiazem Katabolizması ve Metabolitleri



Kalın siyah çizgiler: O-demetilasyon, noktali çizgiler: desasetilasyon, bölünmüş kalın çizgiler: N-demetilasyon. Altı çizgili metabolitler vazodilatasyon özelliği olan metabolitlerdir. CYP: sitokrom P450, DTZ: diltiazem, M1: desasetil diltiazem, MA: N-demetil diltiazem, Mx: O-demetil diltiazem, M2: N-demetil-desasetil diltiazem, M4: O-demetil-desasetil diltiazem, MB: N,O-didemetil diltiazem, M6: N,O-didemetil-desasetil diltiazem (117)

5.4.2. Diltiazemin Kardiyovasküler Endikasyonları

Hipertansiyon: Temel etkisi kalsiyum iyonlarının repolarizasyon sırasında kalp ve düz kas hücrelerine akımını engellemek şeklindedir. Azalan hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve periferik vasküler direncin azalması neticesinde düz kaslar gevşer ve arteriyel vazodilatasyon oluşur ve bunun sonucunda kan basıncı azalır.

Antiaritmik Etki: Diltiazem, negatif inotrop ve negatif kronotrop özellik gösterir. Koroner arterlerdeki vazodilatasyonla beraber miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır ve bu durum da kalp hızının azalmasına yardımcı olur.

Angina: Miyokardın oksijen ihtiyacının azalmasına bağlı olarak egzersiz toleransını artırır. Kalp hızı ve kan basıncındaki azalma sonucunda bireylerdeki egzersiz süresi uzar (118). Ayrıca diltiazem koroner arterler için potent bir vazodilatatördür (119).

5.4.3. Diltiazemin Yan Etkileri:

Diltiazem kullanımında bazı yan etkiler görülebilir. Periferik ödem (120), bradikardi, sersemlik hissi, baş ağrısı, baş dönmesi gibi durumlar sık gözlenebilir. Bunların dışında konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü ve hepatotoksisite (121) gibi bazı ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir. Öte yandan aritmi tedavilerinde kullanılmasında rağmen ekstrasistol veya AV blok gibi yeni aritmilerin gelişimine yol açabilir (122,123). AV nodu baskılayıcı beta-blokör gibi ilaçlarla kombine edilmesi AV blok veya bradikardi gibi yan etkilerin oluşmasına yol açabilir (124). Diltiazem CYP450 enzim sistemi ile metabolize edildiği için bu sistemi inhibe eden diğer ilaçlarla beraber kullanıldığında metabolizma oranı azalacağı için terapötik dozlarda kullanılsa bile plazma konsantrasyonunda artış meydana gelir (125).

Digoksin ile beraber kullanıldıklarında, günde 180 mg dozda kullanıldığında digoksin ve metabolitlerinin kararlı durum konsantrasyonlarını %50 oranında artırır (126). Stabil anjina pektorisli olgularda ise beta blokörle beraber kullanıldıklarında egzersiz kapasitesini monoterapiye oranla daha fazla artırırken (127) kalsiyum kanal blokörlerinin negatif inotropik ve dromotropik etkileri nedeniyle bradikardi ve hipotansiyona neden olabilecek ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır.

5.4.4. Diltiazemin Kontrendikasyonları:

Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB)<90 milimetre cıva (mmHg), ilaca karşı bilinen hipersensitivite, akut miyokart infarktüsü ve pulmoner ödem, beraberinde iv beta-blokör kullanmak, geniş kompleks taşikardiler, WPW sendromu, 2. veya 3. derece AV bloklar, kardiyojenik şok ve LVEF'nin<%40 olduğu durumlarda diltiazem kullanımı kontrendikedir.

5.4.5. Diltiazem Toksisitesi:

1 gramdan daha düşük seviyelerle 18 gram arasında değişen dozlarda toksisite bildirilmiştir. Toksisite belirtileri gözlenen hastaların çoğu iyileşse de mortal seyreden olgularda sıklıkla çoklu ilaç kullanımı söz konusudur. Toksisite belirtileri olarak şiddetli bradikardi, sersemlik hissi, end organ disfonksiyonu, hipotansiyon, AV blok ve kalp yetmezliği görülebilir (128). Toksisite durumlarında gastrointestinal dekontaminasyon faydalı olabilir (129). İntravenöz kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid uygulanabilir (130). Bradikardi için intravenöz atropin uygulanır. İntravenöz glukagon uygulamaları hücre içindeki siklik adenosin mono fosfat (cAMP) düzeylerini artırarak kalp hızını artmasını sağlar (131). Diltiazemin aşırı alımına bağlı olarak gelişen ciddi kardiyotoksisite durumlarında intravenöz lipid emülsiyon tedavisi düşünülmelidir (132). Medikal tedaviye yanıtız olgularda intraaortik balon pompası uygulaması faydalı olabilir (94). Ciddi hipotansiyon ve kardiyak yetmezlik durumlarında vazopresörler ve dopamin ile norepinefrin gibi vazokonstriktör maddeler kullanılabilir (133). Diltiazem protein yapılı maddelere iyi bağlanan bir molekül olduğu için diltiazem toksikasyonlarında hemodiyaliz faydasızdır.

5.4.6 Atrial Fibrilasyonda Diltiazem:

Ritm kontrolünü sağlamada etkisiz olsa da ventriküler hız kontrolünü ve buna bağlı gelişebilecek hemodinamik instabiliteyi önlediği için faydalıdır. Genellikle intravenöz yolla uygulanır ve en sık yan etkisi olan hipotansiyon bu olgularda iyi tolere edilir (27).

AF'nin hız kontrolüyle ilişkili olarak yapılan çalışmalarda diltiazem ile verapamil arasında anlamlı fark saptanmamıştır, hatta verapamil kullananlarda yan etki olarak daha fazla hipotansiyon gözlenmiştir (134). Yapılan başka bir çalışmada diltiazem ve beta blokörlerin AF'nin hız kontrolünde, digoksin ve plaseboya üstün

olduğu saptanmıştır (135). AF'nin akut tedavisinde diltiazem uygulanan hastalarda hız kontrolü sağlanana kadar geçen süre, amiodoron veya digoksin alanlara göre daha kısadır ve ayrıca diltiazem uygulananlarda semptomların düzelme oranı daha yüksektir (136). Beta blokörler ile diltiazem etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmıştır. 2004 yılında AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management Study) çalışmasında hız kontrolünün sağlanmasında diltiazemin beta blokörlere göre daha az etkili olduğu sonucu ortaya çıkarken (137), 2013 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise diltiazemin hız kontrolü sağlamada diğer beta blokör ve verapamile karşı daha etkili olduğu ve aritmiye bağlı gelişen semptomların beta blokörlere oranla daha fazla azaldığı gözlenmiştir (138). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise AF'nin akut hız kontrolünü sağlamada diltiazem ile beta blokörler arasında etkinlik açısından belirgin bir fark olmadığı sonucu alınmıştır (139).

MATERYAL VE METOD

ÇALIŞMA PLANI

Acil servise çeşitli sebeplerle başvuran ve elektrokardiyografik değerlendirmesinde HVYAF saptanan hastalarda hız kırıcı tedavi olarak uygulanan diltiazem etkinliğinin CYP2D6 gen polimorfizmi ile olan ilişkisini incelediğimiz prospektif tipteki çalışmamız 01.06.2020-01.10.2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmaya başlanmadan önce Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (28.07.2020 tarih ve 14 sayılı kurul kararı ile). Araştırmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü 100 kontrol ve 87 hasta olmak üzere toplam 187 bireyden Helsinki Deklorasyonu'na uygun şekilde aydınlatılmış onam alındı. Elektrokardiyografik değerlendirmesinde HVYAF saptanan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra, hastalar monitorize şekilde takip edilerek tedavi basamakları uygulandı.

UYGULANACAK İLAÇ DOZU VE ŞEKLİ

1- Diltiazem (25 mg) (Diltizem-L[®], Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye); 25mg/5mL

Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve uygun tedavi endikasyonu bulunan hastalara kılavuzlarda önerilen tedavi şeması doğrultusunda 0,25 mg/kg diltiazem intravenöz yoldan puşe olarak uygulandı. Uygulama sırasında çalışmaya katılan bireylerden toplanan periferik kan örnekleri steril, ortalama 2 mililitre (mL) antikoagülanlı (K3EDTA) vakumlu tüpler içerisine alındı. Hastalar acil serviste en az 2 saat süreyle takip edildiler. Birinci doz diltiazem uygulaması sonrasında 15 dakika boyunca hastaların tedaviye yanıtı gözlemlendi. Yeterli hız kırıcı etki sağlanamayan hastalarda 0,35 mg/kg diltiazem intravenöz yoldan puşe olarak uygulandı. İkinci doz uygulanması sonrası 15 dakikalık süre içerisinde yeterli hız kırıcı etki sağlanamayan hastaların tedavisine endikasyon dahilinde, kontrendikasyon oluşturmeyen başka antiaritmik ilaçlarla devam edildi. Takipleri süresince başvuru anındaki (0. saat) vital bulguları, 1. saat vital bulguları ve 2. saat vital bulguları kayıt altına alındı. İlaç uygulamaları sırasında hipotansiyon, bradikardi veya alerji gibi yan etkiler gösteren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Toplanan kanlar DNA izolasyon aşamasına kadar -80°C' de saklandı. Genomik DNA izolasyonu standart fenol koloform yöntemiyle yapıldı. CYP2D6 *2, *3, *4 ve *10 alleleri için genotip analizleri, PCR ve ABI PRISM 7700 Dizi Sistemi ile gerçekleştirilmiştir. PCR ve DNA dizileme için kullanılan primerler aşağıdaki gibidir (140);

CYP2D6*2 polimorfizmi için 5' CTGACAGGTGCAGAATTGGAG-3' ve 5'-CATCCCGGCAGAGAACAG-3' primerleri,

CYP2D6*3 polimorfizmi için 5'- GATGAGCTGCTA ACTGAGCTC -3' ve 5'-GCCTCCCCTCATTCCTCCT-3' primerleri,

CYP2D6*4 polimorfizmi için 5'-GTGGGTGATGGGCAGAAG-3' ve 5' GAGGGAGGCGATCACGTT primerleri,

CYP2D6*10 polimorfizmi için CAACGCTGGGCTGCACGgT-3' ve 5'-GCCCTTGCCCTACTCTTCCTTGG-3'

Elde edilen genomik DNA'larda; PCR yöntemi ile CYP2D6 genine özgü bölge çoğaltıldı ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlendi ve PCR/Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) tabanına dayalı genotipleme yapıldı. Ayrıca hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklerinin yanı sıra; hemogram ve biyokimyasal parametreleri (BUN, üre, kreatinin, AST, ALT, Na, K vb.) de bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı.

DNA İZOLASYONU

1. 200 µL kan örneği üzerine lizis tamponu 0,5 mL olacak şekilde olacak şekilde eklenir ve 37°C'de 1 saat çalkalayıcıda inkube edilir. (Proteinaz-K ile lizis)
2. Eşit hacimde fenol örneklerle eklenir ve iyice vortekslenir ve fazlar 13000 xg'de 5 dakika santrifüjlenerek ayrılır. (fenol ekstrak)
3. Üstteki sıvı faz ara faza dokunulmadan dikkatli bir şekilde alınarak yeni bir mikrosantrifüj tüpüne eklenir.
4. Örnekler kloroform / izoamil alkol (24:1) karışımıyla tekrar ekstrakte edilir ve üst sıvı faz yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılır. (kloroformekst.)

5. 0,1 hacimlik 3 M'lık NaOAc (pH 5,2) örneklere eklenir, karıştırılır, daha sonra 2,5 hacim soğuk etanol eklenir ve DNA'nın presipite olması için 1 saat oda sıcaklığında beklenir. (presipitasyon)
6. DNA santrifüjlenerek (13000 xg, 10 dakika) peletlenir ve solüsyon dikkatli bir şekilde uzaklaştırılır.
7. Elde edilen pelet %70'lik soğuk etanol içerisinde yıkanır ve 6. aşamadaki gibi santrifüjlenir. (yıkama)
8. Etanol uzaklaştırılır, artanının kağıt havlu üzerinde tüp ters çevrilerek kaybolması sağlanır. Tüpler 30 dk. bu şekilde havada kurutulur.
9. 100-200 µL steril suda çözündürülür. Bu hazırlanan DNA'nın 1 µL'si PCR testinde kullanılır.
10. Dokular bir doku homojenizatörü ya da steril havan içerisinde sıvı azot kullanılarak iyice ezilir ve toz haline getirilir ve daha sonra butoz mikrosantrifüj tüpüne aktarılır. Taze doku örnekleri direkt olarak mikrosantrifüj tüpüne alınır. (homojenizasyon)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Bu çalışmada DNA analizi için tercih edilen PCR tekniği, ilgilenilen DNA dizisinin in vitro şartlarda çoğaltılmasına dayanan, pratik ve güvenilir olmasından dolayı günümüzde moleküler biyolojik çalışmalarda geniş kullanım alanına sahip bir tekniktir. PCR tekniğinin prensibi; tekrarlanan üç basamağa bağlıdır. Bir PCR döngüsü;

1. Denatürasyon,
2. Primerlerin bağlanması (annealing) ve
3. Uzama (extension) basamaklarından oluşur.

CYP2D6 gen bölgelerinin çoğaltılması işlemi PCR tekniği ile başarılmıştır.

ÇALIŞMA EVRENİ

Bu çalışma 01.06.2020-01.10.2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yaklaşık 130000 hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içerisinde araştırmayı 24 saat primer olarak kontrol eden araştırma görevlisi ve öğretim üyesi bulundu.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya acil servisimize çeşitli sebeplerle başvuran ve elektrokardiyografik değerlendirmesinde hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyon saptanan ve endikasyon dahilinde diltiazem uygulanabilecek, aydınlatılmış onam veren ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18 yaş üstü bireyler arasından 87'si hasta 100'ü kontrol grubu olmak üzere toplam 187 kişi katıldı.

Hasta grubu için dahil edilme kriterleri:

1. Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişmiş, ventriküler hızı 120 atım/dk'nın üzerinde olan, elektrokardiyografik değerlendirmesinde hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyon saptanan hastalar
2. Sistolik kan basıncı 90 mmHg veya ortalama arteriyel basıncı (MAP) 65 mmHg'nin üzerinde olanlar
3. 18 yaş ve üzeri olup çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler.

Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üstü sağlıklı bireyler

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

1. Başvuru anında sistolik kan basıncı 90 mmHg veya ortalama arteriyel kan basıncı 65 mmHg'nin altında olanlar
2. Bilinen ağır kalp yetmezliği olan olgular (NYHA 3 ve 4)
3. LVEF %40'ın altında olan hastalar
4. Son 1 ay içerisinde akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olanlar
5. Bilinen preeksitasyon sendromu veya elektrokardiyografide QRS dalga genişliği 0,12 saniyeden büyük olan hastalar
6. Septik veya kardiyojenik şokta olan hastalar

7. Ateş, takipne ($>25/\text{dk}$), oksijen saturasyon (sO_2) düşüklüğü ($\text{sO}_2<92$) gibi kompensatuar olarak taşikardiye neden olabilecek durumlar
8. Diltiazeme karşı bilinen alerjisi olan olgular
9. Hastane başvurusu öncesinde diltiazem, beta blokör veya digoksin gibi herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmış olmak
10. Karaciğer yetmezliği olan hastalar
11. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

VERİLERİN TOPLANMASI

GE Healthcare Mac 2000[®] marka ve model elektrokardiyografik değerlendirmesinde HVYAF saptanan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastalar ritim monitorizasyonu, tansiyon takibi ve saturasyon takibi amacıyla monitorize olarak takip edildi. Çalışmaya dahil olacak olan hastalara ilaç uygulaması yapılmadan önce, hastaların LVEF değerleri Mindray M7 Premium[®] marka ve model ultrasonografi cihaz ile yatak başı ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastaların başvuru sırasındaki oksijen saturasyonu, kan basıncı ve nabız değerleri GE B40[®] marka ve model hasta başı monitör ile ölçüldü.

Hastaların isimleri, cinsiyetleri, yaşları, dosya numaraları, ek hastalıkları, bilinen atriyal fibrilasyon öyküsü olup olmadığı, antiaritmik ve antikogülan ilaç kullanım durumları, geliş şikayetleri, ilaç uygulanmadan önceki vital bulgu değerleri bir dosyaya kaydedildi. Hastaların tedavileri ve oluşabilecek yan etkiler bir araştırma görevlisi ve/veya öğretim görevlisi ve yardımcı sağlık personeli tarafından takip edildi.

Hastaların aldıkları ilaç dozları ve dozajları ile 1. saat vital bulgu değerleri ve 2. saat vital bulgu değerleri dosyaya kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki elektrokardiyografileri ve hız kırıcı tedavi sonrası çekilen elektrokardiyografileri elektronik sisteme kaydedildi. İlaç uygulanması sırasında gelişen yan etkiler dosyaya kaydedildi ve bu yan etkilerin uygun tedavisi yapıldı. Gerekli görülen durumlarda çalışma sonlandırılarak hastalar çalışmadan çıkartıldı.

ÖRNEKLEM ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Yapılan güç analizi sonucunda, diltiazem tedavisi alan hasta grubunda %20, kontrol grubunda %5 polimorfizm saptama öngörüsüyle %80 güç ve %95 güven

aralığında çalışmaya 164 kişi alındığında (hasta grubu için 82, kontrol grubu için 82) %95 güvenle % 80 güç elde edileceği hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerler ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için, iki grup arasındaki farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki'den fazla ölçüm alınan incelemelerde, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni testi); normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Friedman Testi (post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi) kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Herhangi bir sebeple acil servise başvurup elektrokardiyografik değerlendirmesinde HVYAF saptanan ve endikasyon dahilinde diltiazem uygulanabilecek, dahil olma kriterlerini karşılayan 87 gönüllü, hasta grubu adına ve 100 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubu adına çalışmaya katıldı.

Çalışmamıza katılan toplam 187 gönüllünün cinsiyet dağılımlarına baktığımızda; çalışmaya katılan tüm gönüllülerin 95'i kadın (%50,8), 92'si erkek katılımcılardan oluşmaktadır (%49,2). Hasta grubundaki 87 gönüllünün 49'u kadınlardan (%56,3), 38'i ise erkeklerden (%43,7) oluşurken; kontrol grubundaki toplam 100 gönüllü bireyin 46'sı kadın (%46,0), 54'ü ise erkeklerden oluşmaktadır (%54,0). Grupların cinsiyet dağılımlarını değerlendirdiğimizde, hasta ve kontrol grupları cinsiyet açısından benzer olarak dağılmışlardır ($p=0,159$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımları

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	$p= 0,159$
Cinsiyet	Kadın	49 (%56,3)	46 (%46)	95 (%50,8)	
n (%)	Erkek	38 (%43,7)	54 (%54)	92 (%49,2)	
Toplam		87	100	187	

p değeri cinsiyet için pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımlarına baktığımızda; çalışmada yer alan 187 gönüllüden en genci 21, en yaşlısı ise 92 yaşındadır. Hasta grubunda değerlendirilen hastalardan en genci 34, en yaşlısı 92 yaşındadır. Kontrol grubunda değerlendirilen hastaların ise en genci 21, en yaşlısı ise 87 yaşındadır. Çalışmaya katılan bütün gönüllülerin yaşlarının aritmetik ortalaması $62,76 \pm 16,35$ 'tir. Hasta grubunun yaşlarının aritmetik ortalaması $69,33 \pm 14,125$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun yaşlarının aritmetik ortalaması ise $57,05 \pm 16,06$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun yaşlarının aritmetik ortalamalarına baktığımızda, hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,001$).

CHA_2DS_2-VASc skorlamasının bir parametresi olan ve hastanın antikoagülan kullanım ihtiyacı açısından puanlamaya katkı sağlayan yaş aralıkları açısından grupları

değerlendirdiğimizde ise hasta grubundaki 27 hasta (%31,0) 65 yaşın altında, 23 hasta (%26,4) 65-74 aralığında ve 37 hasta ise (%42,6) 75 yaş ve üstüdür. Kontrol grubuna baktığımızda ise 71 birey (%71) 65 yaş altında, 11 birey (%11) 65-74 yaş aralığında ve 18 birey (%18) ise 75 yaş ve üzerindedir. Hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda yaş dağılımları açısından her iki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p= 0,0001$) (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Aralıklarına Göre Dağılımları

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	
Yaş Aralıkları	< 65	27 (%31,0)	71 (%71)	98 (%52,4)	$p= 0,0001$
	65-74	23 (%26,4)	11 (%11)	34 (%18,2)	
	≥75	37 (%42,6)	18 (%18)	55 (%29,4)	
Toplam		87	100	187	

p değeri yaş gruplarının dağılımı açısından pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

Tablo 13: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Aritmetik Ortalamaları

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
Aritmetik Ortalama $\pm$ Standart Sapma	69,33 $\pm$ 14,13	57,05 $\pm$ 16,06	$p= 0.0001$
Med (IQR)	69 (60 – 81)	57 (48 – 67,75)	
min – maks	34 – 92	21 – 87	

p değeri yaş gruplarının aritmetik ortalamaları açısından Mann Whitney U testinden elde edilmiştir

Hasta grubunu hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirdiğimizde en sık başvuru nedeni nefes darlığıdır. 28 hasta nefes darlığı şikayetiyle başvurmuştur (%32,2). Başvuru nedenleri arasında ikinci sırada ise 23 hasta ile baş dönmesi yer almaktadır (%26,4). Diğer başvuru nedenleri arasında halsizlik, senkop veya near senkop, karın ağrısı, dizatri veya ekstremitte güçsüzlüğü, göğüs ağrısı, bulantı veya kusma, halsizlik yer almaktadır (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta Grubundaki Bireylerin Hastaneye Başvuru Nedenleri

	Sayı	Yüzde
Nefes Darlığı	28	32,2
Başdönmesi	23	26,4
Halsizlik	7	8,0
Senkop/Near Senkop	6	6,9
Karın Ağrısı	5	5,8
Dizartri veya Ekstremitte Güçsüzlüğü	5	5,8
Göğüs Ağrısı	5	5,8
Bulantı veya Kusma	4	4,6
Halsizlik	3	3,4
Travma	1	1,1
Toplam	87	100,0

Çalışmada değerlendirilen hasta grubunun ek hastalıklarına baktığımızda; 52 hastanın daha önceden hipertansiyon tanısı aldığını görmekteyiz. 24 hastanın koroner arter hastalığı öyküsü bulunmaktadır. 22 hastada diyabetes mellitus tanısı vardır. 14 hastada bilinen konjestif kalp yetmezliği öyküsü olmakla beraber bu hastaların hepsinin LVEF değeri %40'ın üzerindedir. 13 hastanın astım veya KOAH öyküsü mevcuttur. 10 hastanın bilinen malignite öyküsü mevcuttur. Malignite öyküsü olan hastalardan 6'sında akciğer kanseri, 1'inde meme kanseri, 1'inde uterus kanseri, 1'inde mesane kanseri ve 1'inde peritoneal karsinomatozis tanısı mevcuttur. 8 hastanın bilinen kronik böbrek yetmezliği öyküsü vardır. 6 hastanın daha önceden geçirilmiş iskemik serebrovasküler öyküsü mevcuttur. 13 hastanın ise bilinen kronik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Hasta grubundaki bireylerin kronik hastalıklarının, hasta grubu içerisindeki dağılımları ve hasta grubu içerisindeki yüzdeleri tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Hasta Grubundaki Bireylerin Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Hastalık	Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	52	%59
Koroner Arter Hastalığı	24	%27,5
Diyabetes Mellitus	22	%25,2
Konjestif Kalp Yetmezliği	14	%16,09
Astım veya Koah	13	%14,9
Maliginte	10	%11,4
Kronik böbrek yetmezliği	8	%9
İskemik Serebrovasküler Hastalık	6	%6
Bilinen Kronik Hastalığı Bulunmayanlar	13	%14,9

Hastaların AF geçmişine baktığımızda ise çalışmaya katılan 87 hastadan 54 (%62,1) tanesinin daha önceden bilinen AF öyküsünün olduğunu görmekteyiz. Öte yandan çalışmaya katılan hastalardan 33 (%37,9) tanesinin ise daha önceden AF tanısı almadığı tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların AF Geçmişlerine Göre Dağılımları

	Sayı	Yüzde
Eski Tanı AF	54	62,1
Yeni Tanı Af	33	37,9
Toplam	87	100

Hastaların antiaritmik kullanım dağılımlarına baktığımızda; çalışmaya katılan 40 (%46,0) hastanın herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir. Antiaritmik kullanan hastalardan 37'si tek bir çeşit antiaritmik ilaç kullanırken, 10 hasta ise iki farklı antiaritmik ilaç kullanmaktadır. İlaçların hastalar arasındaki dağılımlarına baktığımızda en çok kullanılan ilaç grubu beta blokörlerdir. 31 hastanın (%35,6) beta blokör türevi bir ilaç kullandığı gözlenmiştir. Beta blokörlerden sonra en sık kullanılan ilaç grubu digoksindir. 11 hasta (%12,6) digoksin kullanmaktadır. Diltiazem ise 9 hasta (%10,3) tarafından kullanılmaktadır. Propafenon (4 hasta;

%4,59) ve amiodoron (2 hasta; %2,29) diğer kullanılan antiaritmik ilaçlardır (Tablo 17).

Tablo 17: Antiaritmik İlaçların Hastalar Arasındaki Kullanım Dağılımları

İlaç Türü	İlacı Kullanan Hasta Sayısı	Yüzde
Beta Blokörler	31	35,6
Digoksin	11	12,6
Diltiazem	9	10,3
Propafenon	4	4,59
Amiodoron	2	2,29
Antiaritmik Kullanmayan Hasta	40	46,0

Hastaların çalışma öncesinde antiagregan ve antikoagülan kullanımlarına baktığımızda, çalışmaya katılan hastalardan 33 tanesinin (%37,9) herhangi bir antiagregan veya anikoagülan tedavi almadığını görmekteyiz. Antiagregan veya antikoagülan tedavi alan 54 hastanın ise 50 tanesi yalnızca tek bir grup antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanırken, 3 hasta hem antiagregan hem de yeni nesil oral antikoagülan, 1 hasta ise hem antiagregan hem de warfarin kullanmaktadır. Kullanılan ilaçların hastalar arasındaki dağılımlarına baktığımızda aspirin veya klopidoğrel grubu antiagreganlar 29 hasta (%33,33) tarafından kullanılmaktadır. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban grubu yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) 17 hasta (%19,54) tarafından kullanılmaktadır. 12 hasta (%13,79) ise warfarin kullanmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18: Antiagregan ve Antikoagülan Grubu İlaç Kullanımının Hastalar Arasındaki Dağılımı

İlaç Türü	İlacı Kullanan Hasta Sayısı	Yüzde
Antiagregan (Aspirin veya Klopidoğrel)	29	33,33
YOAK (Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban)	17	19,54
Warfarin	12	13,79
Antiagregan veya Antikoagülan Kullanmayan Hasta	33	37,9

Hastaların diltiazem uygulanmadan hemen önceki 0. saat tansiyon ölçüm verileri ve diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ve 2. saatlerdeki tansiyon ölçümlerini

değerlendirdiğimizde; diltiazem uygulanmadan hemen önce hasta grubunda ölçülen 0. saat sistolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması $137,39 \pm 25,95$ mmHg olarak ölçüldü. Hastaların 0. saat sistolik kan basıncı ölçümlerinin median değeri 136 mmHg olarak tespit edildi. Hasta grubunda ölçülen en küçük sistolik kan basıncı değeri 90 mmHg; en büyük sistolik kan basıncı değeri ise 230 mmHg olarak ölçüldü.

Hastaların diltiazem uygulandıktan sonra ölçülen 1. saat sistolik kan basıncı ölçümlerine baktığımızda; 1. saat sistolik kan basıncı ölçümlerinin aritmetik ortalaması $125,31 \pm 21,67$ mmHg olarak tespit edildi. 1. saat sistolik kan basıncı ölçümlerinin median değeri 125 mmHg olarak ölçüldü. 1. saatteki sistolik kan basıncı ölçümlerinde en küçük değer 70 mmHg; en büyük değer ise 185 mmHg olarak ölçüldü. Çalışma sırasında sadece bir hastada ilk doz diltiazem uygulandıktan sonra ventriküler hızın 110 atım/dk'ye düştüğü ancak sistolik kan basıncının 70 mmHg'e düştüğü gözlemlendi.

Hastaların diltiazem uygulandıktan sonraki 2. saat sistolik kan basıncı ölçümlerini değerlendirdiğimizde 2. saat sistolik kan basıncı ölçümlerinin aritmetik ortalaması $123,83 \pm 18,78$ mmHg olarak ölçüldü. 2. saat sistolik kan basıncı değerlerinin median değeri 123 mmHg olarak hesaplandı. Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra yapılan ölçümlerde ölçülen en küçük sistolik kan basıncı değeri 78 mmHg, en büyük sistolik kan basıncı değeri ise 173 mmHg olarak tespit edildi. 2. saat sistolik kan basıncı ölçümlerinde yalnızca bir hastada 0. saat ve 1. saat ölçümlerinde sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olmasına rağmen 2. saat sistolik ölçümünde sistolik kan basıncının 78 mmHg'ye düştüğü gözlemlendi. Bu hastada diltiazem uygulaması sonrası taşiaritminin azalmadığı gözlemlendi.

Hastalara diltiazem uygulamadan önce yapılan 0. saat tansiyon ölçümlerinde diyastolik kan basınçların aritmetik ortalaması $83,44 \pm 17,85$ mmHg olarak ölçüldü. 0. saat diyastolik kan basıncı ölçümlerinin median değeri 80 mmHg olarak tespit edildi. En küçük diyastolik kan basıncı değeri 47 mmHg, en büyük diyastolik kan basıncı değeri ise 139 mmHg olarak ölçüldü. Diltiazem uygulandıktan 1 saat sonra yapılan diyastolik kan basıncı ölçümlerinin aritmetik ortalaması $78,37 \pm 16,27$ mmHg olarak ölçüldü. 1. saat diyastolik kan basıncı ölçümlerinin median değeri 76 mmHg olarak tespit edilirken; ölçülen en küçük diyastolik kan basıncı değeri 48 mmHg, en büyük diyastolik kan basıncı değeri ise 139 mmHg olarak ölçüldü. Diltiazem uygulandıktan

2 saat sonra yapılan diyastolik kan basıncı ölçümlerinin aritmetik ortalaması 75,94±14,8 mmHg olarak ölçüldü. Median değer ise 75 mmHg olarak tespit edildi. Ölçülen en küçük diyastolik kan basıncı değeri 40 mmHg, ölçülen en büyük diyastolik kan basıncı değeri ise 118 mmHg olarak tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Sistolik Kan Basıncı ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Sayısal Değerleri

	Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma	Median Değerler	Minimum ve Maksimum Değerler
Diltiazem Öncesi 0. Saat Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	137,39 ± 25,95	136 (117 - 157)	90 - 230
Diltiazem Sonrası 1. Saat Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	125,31 ± 21,67	125 (110 - 138)	70 - 185
Diltiazem Sonrası 2. Saat Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	123,83 ± 18,78	123 (109 - 135)	78 - 173
<i>p</i>	0.0001*		
Diltiazem Öncesi 0. Saat Diyastolik Kan Basıncı Ölçümü	83,44 ± 17,85	80 (70 - 95)	47 - 139
Diltiazem Sonrası 1. Saat Diyastolik Kan Basıncı Ölçümü	78,37 ± 16,27	76 (65 - 90)	48 - 117
Diltiazem Sonrası 2. Saat Diyastolik Kan Basıncı Ölçümü	75,94 ± 14,8	75 (66 - 85)	40 - 118
<i>p</i>	0.006*		

p değerleri Friedman testinden elde edilmiştir.

Sistolik kan basıncı ölçümlerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda diltiazem uygulanmadan önceki 0. saat sistolik kan basıncı ölçüm değerleriyle diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat sistolik kan basıncı ölçümleri arasındaki değişim ortalama 12,08±19,51 mmHg olarak tespit edildi ($p=0,000$). 0. saat sistolik kan basıncı ölçüm değerleriyle diltiazem uygulandıktan sonraki 2. saat sistolik kan basıncı ölçümleri arasındaki değişim ortalaması 13,56±21,46 mmHg olarak tespit edildi ($p=0,000$). Hem 0. saat ile 1. saat hem de 0. saat ile 2. saat arasındaki sistolik kan basıncı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ve 2. saat ölçümlerinde sistolik kan basıncındaki değişim ortalaması 1,48±17,19 mmHg olarak tespit edildi ve diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ve 2. saat sistolik kan basıncı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,00$) (Tablo 20).

Tablo 20: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Sistolik Kan Basıncı Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	0. Saat SKB	1. Saat SKB	$\Delta = 12,08 \pm 19,51$
A.O.±S.S.	137,39 ± 25,95	125,31 ± 21,67	p= 0,0001
	0. Saat SKB	2. Saat SKB	$\Delta = 13,56 \pm 21,46$
A.O.±S.S.	137,39 ± 25,95	123,83 ± 18,78	p= 0,0001
	1. Saat SKB	2. Saat SKB	$\Delta = 1,48 \pm 17,19$
A.O.±S.S.	125,31 ± 21,67	123,83 ± 18,78	p= 1,000

p değerleri Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testinden elde edilmiştir.

Diyastolik kan basıncı ölçümlerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ise diltiazem uygulanmadan önceki 0. saat diyastolik kan basıncı ölçümleriyle diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat diyastolik kan basıncı ölçümleri arasındaki değişim ortalaması $5,07 \pm 19,3$ mmHg olarak tespit edildi ($p=1,00$). Diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ve 2. saat diyastolik kan basıncı ölçümleri arasındaki değişim ortalaması $2,43 \pm 12,81$ mmHg olarak tespit edildi ($p=0,092$). Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diltiazem uygulanmadan önce ölçülen diyastolik kan basınçlarının 0. saat değerleriyle, diltiazem uygulandıktan sonra ölçülen diyastolik kan basınçlarının 2. saat değerleri arasındaki değişim ortalaması ise $7,49 \pm 18,42$ mmHg olarak tespit edildi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$) (Tablo 21).

Tablo 21: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Diyastolik Kan Basıncı Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	0. Saat DKB	1. Saat DKB	$\Delta = 5,07 \pm 19,3$
A.O.±S.S.	83,44 ± 17,85	78,37 ± 16,27	p= 1,000
	0. Saat DKB	2. Saat DKB	$\Delta = 7,49 \pm 18,42$
A.O.±S.S.	83,44 ± 17,85	75,94 ± 14,8	p= 0,006
	1. Saat DKB	2. Saat DKB	$\Delta = 2,43 \pm 12,81$
A.O.±S.S.	78,37 ± 16,27	75,94 ± 14,8	p= 0,092

p değerleri Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testinden elde edilmiştir.

Hastaların diltiazem uygulanmadan önceki 0. saat nabız değerleri ve ilaç uygulandıktan sonra ölçülen 1. ve 2. saat değerlerine baktığımızda ise 0. saat ölçümlerinde nabız değerlerinin aritmetik ortalaması $152,89 \pm 19,01$ atım/dk olarak ölçüldü. Nabız ölçümlerinin median değeri 150 atım/dk olarak saptanırken en düşük nabız değeri 121 atım/dk, en büyük nabız değeri ise 203 atım/dk olarak tespit edildi.

Diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ölçümlerinde ise nabız değerlerinin ortalaması $117,17 \pm 23,17$ atım/dk olarak tespit edildi. 1. saat değerlerinin median değeri 118 atım/dk olarak saptandı. Ölçülen en düşük nabız değeri 63 atım/dk ve ölçülen en büyük nabız değeri ise 170 atım/dk olarak tespit edildi.

Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra yapılan ölçümlerde ise nabız değerlerinin ortalaması $110,84 \pm 26,52$ atım/dk olarak tespit edildi. Median değer 104 olarak bulundu. 2. saat ölçümlerde ölçülen en düşük nabız değeri 59 atım/dk, en büyük nabız değeri ise 180 atım/dk olarak ölçüldü (Tablo 22).

Tablo 22: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Nabız Ölçümlerinin Sayısal Değerleri

	Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma	Median Değerleri	Minimum ve Maksimum Değerler
Diltiazem Öncesi 0. Saat Nabız Ölçümü	$152,89 \pm 19,01$	150	121-203
Diltiazem Sonrası 1. Saat Nabız Ölçümü	$117,17 \pm 23,17$	118	63-107
Diltiazem Sonrası 2. Saat Nabız Ölçümü	$110,84 \pm 26,52$	104	59-180
<i>p</i>	0.0001*		

p değerleri Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi testinden elde edilmiştir.

Nabız ölçümlerindeki değişimleri değerlendirdiğimizde ise; diltiazem uygulanmadan önce yapılan 0. saat ölçümü ile diltiazem uygulandıktan sonra yapılan 1. saat ölçümü arasında değişim ortalama $35,71 \pm 25,04$ atım/dk olarak tespit edildi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p=0,0001$). Diltiazem uygulanmadan önce yapılan 0. saat ölçümü ile diltiazem uygulandıktan sonra yapılan 2. saat ölçümü arasındaki değişim ortalama $42,05 \pm 25,84$ atım/dk olarak tespit edildi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Diltiazem uygulandıktan sonraki 1. saat ve 2. saat ölçümleri arasındaki değişim ise ortalama

6,33±23,09 atım/dk olarak tespit edildi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 23).

Tablo 23: Hasta Grubunun 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat Nabız Ortalamalarındaki Değişimlerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	0. Saat Nabız	1. Saat Nabız	$\Delta = 35,71 \pm 25,04$
A.O.±S.S.	152,89±19,01	117,17±23,17	$p= 0,0001$
	0. Saat Nabız	2. Saat Nabız	$\Delta = 42,05 \pm 25,84$
A.O.±S.S.	152,89±19,01	110,84±26,52	$p= 0,0001$
	1. Saat Nabız	2. Saat Nabız	$\Delta = 6,33 \pm 23,09$
A.O.±S.S.	117,17±23,17	110,84±26,52	$p= 0,0001$

p değerleri Bonferroni testinden elde edilmiştir.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hemoglobin değeri ortalama 12,53±2,7, lökosit değeri 11259,89±5299,24, platelet değeri 272875,41±113500,63, serum glukoz değeri 147,82±62,47, bun değeri 23,96±12,63, kreatin değeri 1,11±0,56, sodyum değeri 138,57±4,07, potasyum değeri 4,54±0,8, klor değeri 102,18±4,8, alt değeri 30,93±52,39, ast değeri 41,75±76,56, crp değeri 49,91±85,16, troponin değeri 57,36±220,31, ck-mb değeri 5,44±14,59, inr değeri 1,33±0,56, aptt değeri ise 29,61±8,23 olarak ölçüldü (Tablo 24).

Tablo 24: Hastaların Laboratuvar Ölçüm Değerleri

	A.O.±S.S.	Median
Hemoglobin	12,53±2,7	12,8
Lökosit	11259,89±5299,24	10100
Platelet	272875,41±113500,63	247000
Glukoz	147,82±62,47	134
Bun	23,96±12,63	21
Kreatin	1,11±0,56	0,98
Sodyum	138,57±4,07	139
Potasyum	4,54 ± 0,8	4,48
Klor	102,18±4,8	102
Alt	30,93 ± 52,39	17
Ast	41,75 ± 76,56	22
C reaktif protein (CRP)	49,91 ± 85,16	11,27
Troponin	57,36 ± 220,31	17,5
Kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB)	5,44 ± 14,59	2,22
Inr	1,33 ± 0,56	1,15
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (Aptt)	29,61 ± 8,23	28,05

Hastaların CHA_2DS_2-VASc skorlarını değerlendirdiğimizde skorların 0 ile 7 arasında değiştiğini görmekteyiz. Hastaların CHA_2DS_2-VASc skorlarının ortalama değeri $3,21\pm1,779$ olarak bulunmuştur. En sık görülen ortanca değer ise 3 olarak hesaplanmıştır. 87 hasta arasında en sık görülen skor 3'tür. Skorların hastalar arasındaki dağılımı gösterilmiştir (Tablo 25).

Skorların cinsiyet ile ilişkisini incelediğimizde, erkek hastaların CHA_2DS_2-VASc skor ortalamaları $2,26\pm1,76$ ve median değeri ise 2 olarak gösterilmiştir. Erkek hastalar arasında en çok görülen skor 2'dir. Kadın hastaların ise CHA_2DS_2-VASc skor ortalaması $3,94\pm1,42$ olarak hesaplanmış olup, median değeri ise 4 olarak bulunmuştur. Kadınlar hastalar arasında en çok görülen skor 5'tir. Skorların cinsiyetler arasındaki dağılımı gösterilmiştir (Tablo 26). Cinsiyet farklılığıyla skorlar arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde cinsiyet farklılığıyla skorlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$)

Tablo 25: Hasta Grubunda CHA₂DS₂-VASc Skorlarının Hasta Popülasyonu Arasındaki Dağılımı

Skor	Sayı	Yüzde	<u>A.O.±S.S.</u> 3,21±1,779 <u>Median</u> 3
0	7	3,7	
1	10	5,2	
2	12	6,3	
3	21	11,0	
4	12	6,3	
5	18	9,4	
6	5	2,6	
7	2	1,0	

Tablo 26:CHA₂DS₂-VASc Skorlarının Cinsiyetler Arasındaki Dağılımı ve Cinsiyetler Arasındaki İlişki

Skor	Kadın	Erkek	<u>p=0,0001</u>
0	0	7	
1	4	6	
2	2	10	
3	13	8	
4	10	2	
5	15	3	
6	4	1	
7	1	1	
A.O.±S.S	3,94±1,42	2,26±1,76	
Median Değer	4	2	
Toplam	49	38	

p değeri Mann Whitney U testinden elde edilmiştir.

Diltiazemin HVYAF ile gelen hastalardaki etkinliğinin CYP2D6 enziminin genetik polimorfizmi ile ilişkisini incelediğimiz bu çalışmada CYP2D6 enziminin *2, *3, *4 ve *10 allellerini ve bu allellerdeki polimorfik genleri değerlendirdik.

CYP2D6*2 allelinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımlarına baktığımızda wt/wt geni çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden 142 tanesinde (%75,9) tespit edilmiştir. Wt/*2 geni ise çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin 45'inde (%24,1) bulunmuştur. Hasta grubundaki 87 hastanın 56'sında (%64,4) wt/wt geni saptanırken 31 hastada ise (%35,6) wt/*2 geni tespit edilmiştir. Hasta grubunda polimorfik *2 allelinin frekansı %17,8'dur. Kontrol grubunda ise wt/wt geni 100 kişinin 86'sında (%86,0) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 14 hastada (%14,0) hastada wt/*2 geni saptanmıştır. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda *2/*2 geni saptanmamıştır. Kontrol grubunda polimorfik *2 allelinin frekansı %7'dir. Her iki grup arasında gen dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27: CYP2D6*2 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	$p=0,001$
wt/wt	56 (%39,4)	86 (%60,6)	142 (%100)	
wt/*2	31 (%68,9)	14 (%31,1)	45 (%100)	
*2/*2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Toplam	87	100	187	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *3 alleleline baktığımızda wt/wt geni çalışmaya katılan bireylerin 136'sında (%72,7) tespit edilirken wt/*3 geni ise çalışmaya katılan bireylerin 51'inde (%27,3) tespit edilmiştir. Hasta grubuna baktığımızda 87 hastanın 61'inde (%70,1) wt/wt geni saptanmıştır. 26 hastada (%29,9) ise wt/*3 geni tespit edilmiştir. Hasta grubunda polimorfik *3 allelinin frekansı %14,9'dur. Kontrol grubundaki 100 hastadan 75'inde (%75,0) wt/wt geni saptanırken, 25 hastada (%25,0) wt/*3 geni bulunmuştur. Hem hasta hem de kontrol grubunda homozigot *3/*3 geni bulunmamıştır. Kontrol grubunda polimorfik *3 allelinin frekansı %12,5'tir. Her iki

grup arasında gen dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,454$) (Tablo 28).

Tablo 28: CYP2D6*3 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	$p=0,454$
wt/wt	61 (%44,9)	75 (%55,1)	136 (%100)	
wt/*3	26 (%51)	25 (%49)	51 (%100)	
*3/*3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Toplam	87	100	187	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *4 alleleline baktığımızda çalışmaya katılan bireylerin 145'inde (%77,5) wt/wt geni tespit edilmiştir. wt/*4 genine ise tüm bireylerin 42'sinde (%22,5) rastlanmıştır. Hasta grubundaki 87 hastanın 62'sinde (%71,3) wt/wt geni tespit edilirken, 25 hastada (%28,7) wt/*4 geni bulunmuştur. Hasta grubunda polimorfik *4 allelinin frekansı %14,3'tür Kontrol grubunda ise 100 gönüllünün 83'ünde (%83,0) wt/wt geni tespit edilmiş olup wt/*4 genine ise 17 (%17,0) hastada rastlanmıştır. *4/*4 geni ise hasta grubundan veya kontrol grubundan kimsede saptanmamıştır. Kontrol grubunda polimorfik *4 allelinin frekansı %8,5'tir. Gen dağılımları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p=0,055$) (Tablo 29).

Tablo 29: CYP2D6*4 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	$p=0,055$
wt/wt	62 (%42,8)	83 (%57,2)	145 (%100)	
wt/*4	25 (%59,5)	17 (%40,5)	42 (%100)	
*4/*4	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Toplam	87	100	187	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *10 alleleline baktığımızda ise wt/wt geni çalışmaya katılan 187 bireyin 146'sında (%78,1) tespit edilmiştir. 41 bireyde (%21,9) ise wt/*10 geni

bulunmuştur. Hasta grubundaki 87 hastanın 78'inde (%89,7) wt/wt genine rastlanmıştır. 9 hastada ise (%10,3) ise wt/*10 geni bulunmuştur. Hasta grubunda polimorfik *10 allelinin frekansı %5,1'dir Kontrol grubundaki 100 gönüllünün 68'inde (%68,0) wt/wt geni bulunurken, 32 gönüllüde wt/*10 geni tespit edilmiştir. Hem kontrol hem de hasta grubundaki bireylerde homozigot *10/*10 geni saptanmamıştır. Hasta grubunda polimorfik *10 allelinin frekansı %16'dır Her iki grup arasında gen dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$) (Tablo 30).

Tablo 30: CYP2D6*10 Allelinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	$p=0,0001$
wt/wt	78 (%53,4)	68 (%46,6)	146 (%100)	
wt/*10	9 (%22)	32 (%78)	41(%100)	
*10/*10	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Toplam	87	100	187	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

Tablo 31: Polimorfik Genlerin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Frekansları

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Tüm Popülasyon
CYP2D6*2	%17,9	%7	%12,03
CYP2D6*3	%14,9	%12,5	%13,6
CYP2D6*4	%14,3	%8,5	%11,22
CYP2D6*10	%5,1	%16	%10,96

CYP2D6 enziminin *2 allelindeki genetik polimorfizm ile diltiazem etkinliğinin ilişkisini değerlendirdiğimizde ilacın uygulandığı 87 hastadan 56'sında normal varyant olarak kabul edilen wt/wt geni gözlenmiştir. Bu 56 hastanın 40'ında (%71,4) bir veya iki doz diltiazem ile yeterli hız kırıcı etkinliği sağlandığı gözlemlenmiştir. Normal varyant geni taşıyan 16 hastada (%28,6) ise diltiazem sonrası yeterli hız kırıcı etkinin sağlanamadığı gözlemlenmiştir. 31 hastada ise polimorfik olan wt/*2 geni saptanmıştır. Bu 31 hastanın 12'sinde (%38,7) bir veya iki doz diltiazem uygulaması

sonrası yeterli hız kırıcı etkinin sağlandığı gözlemlenmiştir. Kalan 19 hastada ise (%61,3) diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kırıcı etki sağlanamamıştır. Çalışmamızda homozigot *2/*2 genini taşıyan bireye rastlanmamıştır.

Normal varyant (wt/wt) gen taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu (%71,4), wt/*2 heterozigot varyant genini taşıyan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (%38,7) ($p=0,003$).

Tablo 32: CYP2D6*2 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması

	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlananlar	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlanamayanlar	Toplam	$p=0,003$
wt/wt	40 (%71,4)	16 (%28,6)	56 (%100)	
wt/*2	12 (%38,7)	19 (%61,3)	31 (%100)	
*2/*2	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
Toplam	52 (%59,8)	35 (%40,2)	87 (%100,0)	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *3 allelindeki genetik polimorfizm ile diltiazem etkinliğinin ilişkisini değerlendirdiğimizde ilacın uygulandığı 87 hastadan 61 tanesinde normal varyant olan wt/wt geni saptanmıştır. Bu 61 hastanın 39 tanesinde (%63,9) bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrasında yeterli hız kırıcı etkinliğin sağlandığı gözlemlenmiştir. wt/wt geni saptanan 22 hastada (%36,1) ise diltiazem ile yeterli hız kırıcı etki sağlanamamıştır. 87 hastadan 26 tanesinde ise polimorfik gen olan wt/*3 geni saptanmıştır. Polimorfik genin saptandığı hastalardan 13 tanesinde (%50) bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrasında yeterli hız kontrolü sağlanmışken, diğer 13 hastada (%50) ise yeterli hız kontrolü sağlanamamıştır. Çalışmamızda homozigot *3/*3 polimorfik gen taşıyıcılığına rastlanılmamıştır. Normal varyant (wt/wt) gen taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu (%63,9) ile wt/*3 heterozigot varyant genini taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün

sağlanması durumu (%50) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,225$) (Tablo 33).

Tablo 33: CYP2D6*3 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması

	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlananlar	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlanmayanlar	Toplam	
wt/wt	39 (%63,9)	22 (%36,1)	61 (%100)	$p= 0,225$
wt/*3	13 (%50)	13 (%50)	26 (%100)	
*3/*3	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
Toplam	52 (%59,8)	35 (%40,2)	87 (%100,0)	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *4 allelindeki genetik polimorfizm ile diltiazem etkinliğinin ilişkisini değerlendirdiğimizde ilacın uygulandığı 87 hastadan 62'sinde normal varyant olan wt/wt geni saptanmıştır. Bu 62 hastanın 47'sinde (%75,8) bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrasında yeterli hız kırıcı etkinin sağlandığı gözlenirken, wt/wt genini taşıyan 15 bireyde (%24,2) ise diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanamadığı gözlemlenmiştir. Polimorfik wt/*4 geni 87 hastanın 25'inde görülmüştür. Bu 25 hastanın 5'inde (%20) bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrasında yeterli hız kırıcı etkinin sağlandığı görülmüştür. Polimorfik geni taşıyan 20 hastada (%80) ise diltiazem uygulaması sonrası hız kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür. Çalışmamızda *4/*4 homozigot gen taşıyıcısı olan birey yoktur. Normal varyant (wt/wt) gen taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu (%75,8), wt/*4 heterozigot polimorfik genini taşıyan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (%20) ($p=0,0001$) (Tablo 34).

Tablo 34: CYP2D6*4 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması

	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlananlar	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlanmayanlar	Toplam	p= 0,0001
wt/wt	47 (%75,8)	15 (%24,2)	62 (%100)	
wt/*4	5 (%20)	20 (%80)	25 (%100)	
*4/*4	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
Toplam	52 (%59,8)	35 (%40,2)	87 (%100,0)	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

CYP2D6 enziminin *10 allelindeki genetik polimorfizm ile diltiazem etkinliğinin ilişkisini değerlendirdiğimizde ilacın uygulandığı 87 hastadan 78'inde normal varyant olan wt/wt saptanırken 9 hastada ise wt/*10 geni saptanmıştır. Normal varyantın saptandığı 78 hastanın 52'sinde (%66,7) bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün saptandığı görülürken, kalan 26 hastada ise (%33,3) diltiazem ile yeterli hız kontrolü sağlanamamıştır. 87 hastanın 9'unda ise polimorfik wt/*10 geni olduğu görülmüştür. Bu hastaların tamamında (%100) diltiazem ile yeterli hız kontrolü sağlanamamıştır. Çalışmamızda *10/*10 homozigot polimorfik gen saptanmamıştır. Normal varyant (wt/wt) gen taşıyan bireylerde bir veya iki doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kontrolünün sağlanması durumu (%66,7), wt/*10 heterozigot varyant genini taşıyan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (%0,0) (p=0,0001) (Tablo 35).

Tablo 35: CYP2D6*10 Polimorfizmi ile Diltiazem Etkinliğinin Karşılaştırılması

	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlananlar	1 veya 2 Doz Diltiazem Sonrası Yeterli Hız Kontrolü Sağlanmayanlar	Toplam	p= 0,0001
wt/wt	52 (%66,7)	26 (%33,3)	78 (%100)	
wt/*10	0 (%0,0)	9 (%100)	9 (%100)	
*10/*10	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Toplam	52 (%59,8)	35 (%40,2)	87 (%100,0)	

p değeri fisher'ın kesin ki kare testinden elde edilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta grubundaki 87 gönüllünün 61 tanesinde polimorfik gene rastlanıldı. Geriye kalan 26 hastada wild type (wt) olarak da adlandırılan *1/*1 geni izlendi. 61 hastanın 31'inde tek bir allelde heterozigot polimorfizm görüldü. Hastaların 8'inde (%13,1), 1*/2* polimorfizmi, 16'sında (%26,2) *1/*3 polimorfizmi, 7'sinde (%11,5) *1/*4 polimorfizmi izlendi. Polimorfizm izlenen 61 hastanın 30 tanesinde birleşik heterozigot olarak adlandırılan durum izlendi. Bunlardan *2/*3 polimorfizmi 3 hastada (%4,9), *2/*4 polimorfizmi 11 hastada (%18), *3/*4 polimorfizmi 7 hastada (%11,5), *2/*10 polimorfizmi ise 9 hastada (%14,8) görüldü. Polimorfik genlerin dağılımları tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 36: Hasta Grubundaki Bireyler Arasındaki Polimorfik Genlerin Dağılımları

Gen	Sayı	Yüzde
Tek Allelde Heterozigot Polimorfizm	31	50,8
*1/*2	8	13,1
*1/*3	16	26,2
*1/*4	7	11,5
Birleşik Heterozigot	30	49,2
*2/*3	3	4,9
*2/*4	11	18,0
*3/*4	7	11,5
*2/*10	9	14,8

Çalışmaya katılan hasta grubundaki bireylerde saptanan genetik polimorfizmleri ilaç etkinliği açısından incelediğimizde *1/*2 genetik polimorfizmi saptanan 8 bireyin tamamında diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kırıcı etki sağlanmıştır. Bu 8 hastanın tamamında 0,25 mg/kg'lık ilk doz diltiazem uygulamasına yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanmıştır.

*1/*3 genetik polimorfizmi saptanan 16 bireyden 11'inde diltiazem ile yeterli hız kırıcı etki sağlanmışken 5 hastada ise yeterli etki görülmemiştir. İlaç ile yeterli hız

kırıcı etkinin sağlandığı 11 hastanın 6'sında 0,25 mg/kg'lık ilk doz ile, 5'inde ise 0,35 mg/kg'lık ikinci doz ile yeterli hız kırıcı etki sağlanmıştır.

*1/*4 genetik polimorfizmi gösteren 7 bireyden 3'ünde diltiazem ile yeterli hız kırıcı etkiye ulaşılmışken 4 hastada ise yeterli ilaç etkinliği görülmemiştir. İlaç etkinliğinin sağlandığı 3 hastanın tamamında ilk doz ile yeterli hız kontrolü sağlanamamış olup 0,35 mg/kg dozunda uygulanan ikinci doz diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kırıcı etki sağlanmıştır.

*2/*3 birleşik heterozigot polimorfizmin görüldüğü 3 bireyin 2'sinde diltiazem ile yeterli hız kırıcı etki sağlandığı görülmüştür. Bu 2 hastanın hepsinde 0,35 mg/kg'lık ikinci doz diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kontrolü sağlanmıştır. 1 hastada ise yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanamamıştır.

*2/*4 birleşik heterozigot polimorfizmi gösteren 11 bireyden 2'sinde kalp hızı yeteri kadar düşmüştür ancak 9 hastada kalp hızının yeteri kadar düşürülemediği gözlenmiştir. Yeterli hız kırıcı etkinliğin sağlandığı bu 2 hastanın ikisinde de 0,35 mg/kg'lık ikinci doz diltiazem uygulaması sonrası yeterli hız kırıcı etkinliğe ulaşılmıştır.

*3/*4 birleşik heterozigot polimorfizmi gösteren 7 bireyin hiç birisinde diltiazem ile yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanamamıştır.

*2/*10 birleşik heterozigot polimorfizmi gösteren 9 bireyin hiç birisinde diltiazem ile yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanamamıştır. Aşağıdaki tabloda polimorfik genler ile ilaç etkinliği, sayısal değerler ile gösterilmiştir (Tablo 37).

Tablo 37: Polimorfik Allel Gösteren Bireylerde İlaç Etkinliğinin Sayısal Olarak Dağılımı

Genetik Polimorfizm	Diltiazem ile Yeterli Hız Kontrolü Sağlananlar	Diltiazem ile Yeterli Hız Kontrolü Sağlanamayanlar	Toplam
*1/*2	8 (%100,0) İlk Doz (0,25 mg/kg): 8 İkinci Doz (0,35 mg/kg): 0	0 (%0,0)	8 (%100,0)
*1/*3	11 (%68,8) İlk Doz (0,25 mg/kg): 6 İkinci Doz (0,35 mg/kg): 5	5 (%31,2)	16 (%100,0)
*1/*4	3 (%42,9) İlk Doz (0,25 mg/kg): 0 İkinci Doz (0,35 mg/kg): 3	4 (%57,1)	7 (%100,0)
*2/*3	2 (%66,7) İlk Doz (0,25 mg/kg): 0 İkinci Doz (0,35 mg/kg): 2	1 (%33,3)	3 (%100,0)
*2/*4	2 (%18,2) İlk Doz (0,25 mg/kg): 0 İkinci Doz (0,35 mg/kg): 2	9 (%81,8)	11 (%100,0)
*3/*4	0 (%0,0)	7 (%100,0)	7 (100,0)
*2/*10	0 (%0,0)	9 (%100,0)	9 (%100,0)
Toplam	26 (%42,6)z	35 (%57,4)	61 (%100,0)

Çalışmaya hasta grubunda katılan gönüllü bireyler arasında polimorfizme rastlanan 61 hastanın diltiazem uygulanmadan önce ve diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra ölçülen sistolik kan basınç ve diyastolik kan basınç ortalamaları ile nabız değerlerinin aritmetik ortalamalarına baktığımızda hastaların tedavi öncesi ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması $135,14 \pm 23,60$ mmHg olarak ölçüldü. Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması ise $121,22 \pm 16,15$ mmHg olarak ölçüldü. Diltiazem uygulanmadan önce ölçülen diyastolik basınç değerlerinin aritmetik ortalaması $82,32 \pm 17,67$ mmHg olarak bulundu. Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra ölçülen diyastolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması ise $76,47 \pm 14,63$ mmHg olarak ölçüldü. Diltiazem uygulanmadan önce ölçülen nabız değerlerinin aritmetik ortalaması $154,55 \pm 18,74$ atım/dk olarak bulundu. Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra ölçülen nabız değerlerinin aritmetik ortalaması ise $115,80 \pm 27,30$ atım/dk olarak hesaplandı (Tablo 38).

Tablo 38: Genetik Polimorfizm Rastlanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedaviden 2 Saat Sonra Ölçülen Sistolik Tansiyon, Diyastolik Tansiyon ve Nabız Değerleri

	Tedavi Öncesi Ölçülen Değer	Tedaviden 2 Saat Sonra Ölçülen Değer
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	$135,14 \pm 23,60$	$121,22 \pm 16,15$
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	$82,32 \pm 17,67$	$76,47 \pm 14,63$
Nabız (atım/dk)	$154,55 \pm 18,74/$	$115,80 \pm 27,30$

Hasta grubunda genetik polimorfizm gösteren 61 bireyin 31'inde tek bir allelde genetik polimorfizm söz konusuken, 30 tanesinde birleşik heterozigotluk söz konusudur. Bu hastaların 26 tanesinde diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kırıcı etki sağlanmışken 35 bireyde ise diltiazem ile yeterli hız kırıcı etki sağlanamamıştır. Tek bir allelde polimorfizmi olan bireyler ile birleşik heterozigot allellere sahip olan bireylerde ilaç etkinliğini karşılaştırdığımızda ilaç etkinliği açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,0001$).

Tablo 39: Tek Allelde Polimorfizm Gösterenlerle Birleşik Heterozigot Polimorfizm Olan Bireyler Arasında İlaç Etkinliğinin Değerlendirilmesi

İlaç Etkinliği	Tek Bir Allelde Polimorfizm Olanlar	Birleşik Heterozigot Polimorfizme Sahip Olanlar	Toplam	$p= 0,0001$
Yeterli Hız Kırıcı Etki Sağlananlar	22 (%71)	4 (%13,3)	26 (%42,6)	
Yeterli Hız Kırıcı Etki Sağlanamayanlar	9 (%29)	26 (%86,7)	35 (%57,4)	
Toplam	31	30	61	

p değeri pearson ki kare testinden elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan gönüllü bireylerden hasta grubunda olanların yaş ortalaması $69,13 \pm 14,13$ olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan ve ritm analizinde HVYAF saptanan hasta grubundaki bireyler hastaneye sıklıkla nefes darlığı ve baş dönmesi gibi semptomlarla başvurmaktadırlar ve bu hastalarda özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar bulunmaktadır. Bu tür hastalarda hız kırıcı tedavi sonrası taşikardinin giderilmesiyle beraber hastaların semptomlarının gerilediği görülmektedir. Acil servislerde bu amaçla diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, digoksin ve amidoron gibi medikal ajanlar kullanılmakta ancak zaman zaman yeterli hız kontrolü sağlanamamakta ve bu nedenle hem hastaların tedavisinde gecikme yaşanmakta hem de acil servislerdeki hasta sirkülasyonu yeteri kadar sağlanamamaktadır.

Literatürdeki birçok ilacın metabolizmasında sitokrom enzimleri yer almakta olup , bunlardan CYP2D6 birçok ilacın metabolize edilmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca bu enzim yüksek oranda polimorfizme uğrayabilir. Diltiazem metabolizmasında, O-demetilasyon basamağında etkili olan CYP2D6'nın fonksiyonel olmayan *3 ve *4 veya azalmış fonksiyona sahip olan *10 alleli taşıyıcılığı durumunda enzim fonksiyonları azalabilir ve O-demetilasyon ile metabolize olan M1 ve M2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonu artarak çeşitli yan etkilere yol açabilir.

İlaç etkinliği dışında, son yıllarda bazı hastalıklarla CYP2D6 polimorfizmi arasında ilişki bulunmuştur. Akut lösemili hastalardaki genetik farklılığı inceleyen bir çalışmada; akut lenfoblastik lösemi tanısı olan ve *1/*3 genotipine sahip olan bireylerin frekansı kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulundu ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. *1/*4 genotipinin frekansı ise kontrol grubu ile benzerdi. Aynı çalışmada akut myeloblastik lösemi tanısı olan hastalar arasında CYP2D6*3 alleli taşıyanların sayısı kontrol grubunda hasta grubuna göre daha fazla bulundu. Aynı hasta grubunda CYP2D6*4 allel frekansı kontrol ve hasta grubunda benzerdi ancak *4/*4 genotipinin frekansı yüksek tespit edildi. Çalışmada, CYP2D6 polimorfizminin akut löseminin sıklığını artırabileceği belirtilmiştir (141).

Hematolojik malignitelerle CYP2D6'nın genetik polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada ise enzimdeki genetik polimorfizmin, bazı kimyasal karsinojenleri artırarak hematolojik maligniteleri artırabileceği kanısına

varılmıştır. Çalışmada; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lösemi grubundaki CYP2D6 homozigot hızlı metabolizörlerinin frekansı daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı grupta vahşi tip allel frekansında artış saptanmıştır. Buna karşın lenfoma grubunda belirgin farklılık bulunamamıştır (142).

İwahashi tarafından yapılan ve olanzapin metabolizmasının CYP1A2 ve CYP2D6 ile ilişkisini ve hiperglisemiye incelediği çalışmada; olanzapinin plazma konsantrasyonlarının enzim polimorfizmleri tarafından etkilenebileceği ve orta hızlı metabolizör olan bireylerde pankreastaki beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak kan-glukoz seviyesinin bozulabileceğini vurgulamıştır (143).

Diltiazemin acil servis şartları altında diltiazem etkinliğinin CYP2D6'nın genetik polimorfizmi ile ilişkili olup olmadığını gözlemsel ve genetik analiz ile inceleyerek varyant allel taşıyıcılığı durumunda diltiazem ile yeterli hız kontrolünün sağlanıp sağlanamayacağını belirlemeye çalıştık.

Çalışmamızda *2, *4 ve *10 allellerinin varlığında normal varyanta göre yeterli hız kırıcı etkinin anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna vardık. Öte yandan *3 taşıyıcıları ile normal varyant arasında yeterli hız kontrolünün sağlanması açısından anlamlı farklılık saptamadık.

Genotip incelemelerinde *1/*2 genotipine sahip olan bireylerde diltiazem ile ilk dozda yeterli hız kontrolü sağlanırken, *2/*10 ve *3/*4 genotipine sahip olan bireylerde yeterli hız kontrolünün sağlanamadığını belirledik.

Ayrıca çalışmamızda bulunan hasta grubundaki bireyleri yaş, kronik hastalık, hastaneye geliş sebepleri, bilinen atriyal fibrilasyon öyküsü ve ilaç kullanımları gibi durumlar açısından değerlendirdik.

Atriyal fibrilasyon prevalansının yaş ile beraber artış gösterdiği ve önümüzdeki yıllarda atriyal fibrilasyon görülme sıklığının daha da artması beklenmektedir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasına baktığımızda atriyal fibrilasyonla ilgili yapılan diğer çalışmalarla benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Hastaneye başvuru sebeplerine baktığımızda ise; en sık iki başvuru sebebinin nefes darlığı ve baş dönmesi olduğunuz görmekteyiz. Başka çalışmalarda da en sık başvuru sebeplerinin çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, halsizlik, senkop gibi semptomlar olduğu belirtilmiştir (20). Diğer çalışmalara paralel olarak bizim hasta

grubumuzda da en sık başvuru sebepleri nefes darlığı, baş dönmesi ve halsizlik yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik hastalıklarına baktığımızda; hipertansiyonun (%59) en sık görülen kronik hastalık olduğunu görmekteyiz. Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyak hastalıklar ile diyabetes mellitus hastalarda en sık tespit edilen kronik hastalıklardı (sırasıyla; %24, %14 ve %22). Literatürde özellikle yetersiz tedavi edilen hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi durumlarla atriyal fibrilasyonun ilişkili olduğunu ve AF'li hastalarda kalp yetmezliği insidansının AF tanısı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar bizim çalışma grubumuzda da benzer şekilde en sık görülen kronik hastalıklar arasındadır.

Hastaların CHA₂DS₂-VASc skorlarına baktığımızda kadınlarda skor ortalaması 3,94±1,42 ve median değer 4 olarak bulunmuştur. Erkeklerde ise skor ortalaması 2,26±1,76 olarak bulunmuştur ve median değer 2 olarak hesaplanmıştır. Her iki cinsiyet arasında CHA₂DS₂-VASc skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,000$). Kadın cinsiyetin CHA₂DS₂-VASc skorunda 1 puan olarak değerlendirilmesi ve erkek cinsiyetin skor hesaplanırken 0 puan almasının bu farklılıktaki temel etken olduğu düşünülebilir.

Günümüzde hastaların çeşitli ilaçlara verdikleri farmakolojik yanıtların bireyler arasında değişiklik göstermesine neden olan genetik varyasyonlar ile ilgili birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalarla hastaların gen profillerinin tedavi öncesinde ortaya konularak uygun ilaç tedavisinin uygulanmasına yönelik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sayede hem yeterli ilaç etkinliğini sağlayabilecek hem de yan etki oluşturmayacak dozun uygulanması konusunda fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır.

Ancak bu tür çalışmalar, acil servis şartları altında kullanılan, kısa sürede hastanın semptomlarını gidermeye yönelik olan ve intravenöz uygulanan ilaç tedavilerinden daha çok oral yolla alınan ve plazma ilaç düzeylerinin ölçülebildiği şartlar altında yapılmıştır.

Çalışmamızdaki amaç; acil servis şartları altında, diltiazemin hız kırıcı etkisini hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyonu olan bireylerin tedavilerinde

gözlemleyerek, diltiazem etkinliğinin genetik polimorfizm ile ilişkili olup olmadığını incelemektir.

Bradford'un CYP2D6 allellerinin etnik kökenler arasındaki dağılımlarını incelediği çalışmaya göre; Kafkas ırkında %71 oranında normal fonksiyonel allellerin var olduğu belirtildi. Polimorfik genlerin %26'sını fonksiyonel olmayan alleller oluşturuyordu ve en sık görülen fonksiyonel olmayan allel ise *4 alleli (%20) olarak belirtildi. Kafkas ırkında *3 allelinin görülme oranı ise %1-2 idi. Asyalılarda ortalama %41 oranında azalmış fonksiyona sahip allellerin olduğu bildirildi. En sık görülen allel ise *10 olarak açıklandı. Afrika ve Afro-Amerikanlar'da ise %50 oranında normal fonksiyonel alleller gözlemlendi. Afro-Amerikanlar'da azalmış fonksiyonlu allellerin oranı %35 idi ve en sık görülen allel *17 idi. Siyahilerde ise fonksiyonel olmayan ve azalmış fonksiyona sahip olan allellerin oranı %50 olarak belirtildi (144).

Türkiye'de Aynacıoğlu ve arkadaşları tarafından 404 katılımcı ile yapılan araştırmaya göre ise; Türk toplumunda *2 allelinin görülme oranı %35,3, *3 allelinin görülme oranı %0, *4 allelinin görülme oranı %11,3 ve *10 allelinin görülme oranı ise %6,06 olarak açıklandı (89). Aydın ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmaya göre *3 allelinin frekansı %2,5, *4 allelinin frekansı ise %15,4 olarak saptandı (87). Köşeler ve arkadaşlarının Türk toplumundaki *4 allelinin frekansı üzerine yaptığı çalışmada ise Bursa yöresinde yaşayan popülasyonda *4 allelinin frekansı %21 olarak açıklandı ve bu oranın daha önce Gaziantep bölgesinde ve İstanbul bölgesinde yapılan çalışmalardan daha yüksek olduğu belirtildi (sırasıyla %11 ve %15) (86). Serin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *3 allelinin frekansı %1, *4 allelinin frekansı %10, *10 allelinin frekansı ise %14,5 olarak bildirildi. Bu çalışmada da homozigot mutant *4 allelinin oranı %4 olarak belirtildi (145)

Bizim çalışmamıza katılan 187 gönüllü bireyin allel frekanslarına baktığımızda; *2 allelinin frekansı %12,03, *3 allelinin frekansı %13,6, *4 allelinin frekansı %11,22, *10 allelinin frekansı ise %10,96 olarak hesaplandı. *2 allelinin frekansı bizim çalışmamızda, Aynacıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha azdır. Bizim çalışmamızda *3 allelinin frekansı diğer çalışmalardan farklı olarak çok daha yüksek bulunmuştur. *4 allelinin frekansı diğer çalışmalardaki oranlara yakın bir değerdedir. *10 allelinin frekansı ise Aynacıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan yüksek ancak Serin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bulunmuştur. Allel

frekanslarındaki bu farklılıkların çalışmaya alınan birey sayısından, çalışmanın kesitsel oluşundan ve aynı ülke içerisinde yapılırsa bile çalışmanın yapıldığı yöreden etkilenebileceğine inanmaktayız.

Literatürde diltiazemin metabolitleri ile diltiazemin farmakodinamik ve farmakokinetik etkinliği arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu konuyla ilgili, Andren ve arkadaşları, tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hipertansif hastalarda diltiazem etkinliğini, diltiazem ile metabolitleri ile ilişkili olabilecek etkileri inceledikleri çalışmada, günde iki kez 120-180 mg'lık doz alımlarında, hem supin pozisyonda hem de ayakta yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Kalp hızında ise supin pozisyonda anlamlı azalma saptanmış ancak ayakta yapılan ölçümlerde belirgin farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada diltiazem ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ile kan basıncındaki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Buna karşın; supin pozisyonda ölçülen kalp hızı ile M2 metaboliti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,005$) ayakta yapılan kalp hızı ölçümleriyle diltiazem arasındaki ilişki ise anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($p=0,046$) (146).

Bizim çalışmamızda ise; çalışmaya katılan bireylerde supin pozisyonda yapılan ölçümlerinde, diltiazem uygulaması öncesi yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması $137,39 \pm 25,95$ mmHg, diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra yapılan ölçümlerde ise ortalama $123,83 \pm 18,78$ mmHg olarak hesaplandı. Sistolik kan basıncındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Supin pozisyonda yapılan diyastolik kan basıncı ölçümlerinde ise diltiazem uygulanmadan önce ölçülen diyastolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması $83,44 \pm 17,85$ mmHg, tedaviden 2 saat sonra yapılan ölçümlerde ise diyastolik kan basıncı değerlerinin aritmetik ortalaması $75,94 \pm 14,8$ mmHg olarak hesaplandı. Diyastolik kan basıncı değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Supin pozisyonda yapılan ölçümlerde hastaların kalp hızı değerleri diltiazem uygulanmadan önce ortalama $152,89 \pm 19,01$ atım/dk olarak hesaplandı. Diltiazem uygulandıktan 2 saat sonra yapılan ölçümlerde ise kalp hızı değerleri ortalama $110,84 \pm 26,52$ atım/dk olarak hesaplandı. Kalp hızı değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Genotip ve fenotipten bağımsız olarak, supin pozisyonundaki kan basıncı ve

kalp hızı değerlerindeki azalma açısından diltiazem etkinliği yukarıdaki çalışma ile benzer sonuçlanmıştır.

Literatürde CYP2D6'nın genetik polimorfizmiyle CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların etkinlikleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Metoklopramid etkinliğinin CYP2D6 polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, CYP2D6 wt/*10 taşıyıcılarında metoklopramidin plazma konsantrasyonunun wt/wt olan gruba göre 1,5 kat daha fazla olduğu ve klirensinin ise %37 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada *10 alleli üzerinden CYP2D6'nın genetik polimorfizminin metoklopramidin farmakokinetik özelliklerini etkilediği belirtilmiştir (147). Bir başka çalışmada ise metoklopramide bağlı olarak gelişen distoninin zayıf metabolizörlük durumuyla ilişkili olabileceği söylenmiştir (148). Desta ve arkadaşları metoklopramid ve CYP2D6 ilişkisini incelediği çalışmada zayıf metabolizör olan bireylerde metoklopramidin eliminasyonunun yavaşladığı ve metoklopramidin aynı zamanda CYP2D6 inhibitörü olarak da etki edebileceği vurgulanırken (149), Endonezya'da kemoterapi alan kanser hastalarında antiemetik amaçlı kullanılan metoklopramid ve ondansetron ile ilişkili yapılan çalışmada ise; diğer çalışmadan farklı olarak metoklopramid ve ondansetron metabolizmasının CYP2D6'nın genetik polimorfizminden etkilenmediği belirtilmiştir (150).

Nebivolol ile yapılan benzer bir çalışmada ise *1/*1 ile *1/*10 taşıyıcıları arasındaki enzim aktivitesi benzer bulunmuştur. Benzer şekilde normal metabolizör ve orta dereceli metabolizörler arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. CYP2D6*10'un nebivololun farmakokinetik özellikleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (151). Sonraki yıllarda nebivolol ile ilişkili yapılan başka bir çalışmada ise *10/*10 homozigot alleli taşıyan bireylerde nebivololun plazma konsantrasyonunda (C_{max}) *1/*1 homozigot olan bireylere göre %30 artış bulunmuştur. Nebivololun oral klirens (CL/F) düzeyinde ise %44 azalma bulunmuştur. *1/*10 taşıyıcılarında ise bu oran %28 olarak tespit edilmiştir ve CYP2D6*10 taşıyıcılarında nebivololun farmakokinetik özelliklerinin değiştiği belirtilmiştir (152). Nebivololun hipertansiyon ve kalp hızı üzerine olan etkisi ile CYP2D6'nın genetik polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada zayıf metabolizör ve normal metabolizörler arasında antihipertansif etki açısından anlamlı bir ilişki

bulunamamıştır. Aynı çalışmada zayıf metabolizörlerde kalp hızındaki düşüş, normal metabolizörlere göre daha az gerçekleşmiştir (153).

Metoprolol ile *10 alleli taşıyıcıları arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada; *10/*10 taşıyıcılarında metoprolol yarı ömrünün *1/*1 ve *1/*10 taşıyıcılarına göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir (154). Başka bir çalışmada ise metoprolol klirensinin *10/*10 taşıyıcılarında, *1/*1 ve *1/*10 taşıyıcılarına göre daha az olduğu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark olmadığı belirtilmiştir (155).

Tramadol, CYP2D6 enzimi tarafından diltiazeme benzer bir şekilde O-desmetilasyona uğrayarak aktif metaboliti olan O-desmetiltramadole dönüşür. Tramadol etkinliğinin CYP2D6 genetik polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; *10/*10 allel taşıyıcılarında VAS skoru, *1/*1 veya *1/*10 taşıyıcılarına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken; *1/*1 ve *1/*10 taşıyıcıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada her üç grup arasında yan etki profili açısından belirgin fark saptanmamıştır (156). Tramadol ile ilgili yapılan başka bir çalışmada da *2/*10 taşıyıcılarında ilaç yarı ömrü *1/*1 taşıyıcılarına göre %49,3 daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, tramadol klirensi *2/*10 ve *10/*10 taşıyıcılarında *1/*1 taşıyıcılarına göre azalmıştır. Aynı çalışmada *1/*1 ve *2/*2 taşıyıcılarında tramadolun farmakokinetik özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamış olup CYP2D6*2 allelinin tramadolun farmakokinetiğini etkilemediği belirtilmiştir (157).

Propafenon metabolizmasının CYP2D6'nın genetik polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada *10/*10 taşıyıcısı olan bireylerde, *1/*10 ve *1/*1 taşıyıcılarına göre ilaç klirensinin yarı yarıya daha az olduğu gösterildi. Aynı çalışmada *1/*1 ve *1/*10 taşıyıcıları arasında ilaç metabolizması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (158).

Propranolol ile ilgili yapılan bir çalışmada ise zayıf metabolizör olan bireylerle normal metabolizör olan bireyler arasında propranololun plasma konsantrasyonları ve propranolol yanıtı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (159).

Bizim çalışmamızda heterozigot *10 polimorfizmi 9 kişide görüldü. Bireylerin genotipik özelliğine baktığımızda 9 hastanın hepsinde *2/*10 birleşik heterozigot polimorfizmi mevcuttur. Bu hastaların hiçbirisinde diltiazem uygulaması sonucu

yeterli hız kırıcı etkiye ulaşamamıştır. Daha önceki çalışma sonuçlarına baktığımızda *1/10 ve *2/*10 taşıyıcısı olan bireylerdeki ilaç metabolizmalarının genelde *1/*1 taşıyıcılarıyla benzer olduğu tespit edilmiş; *10/*10 homozigot polimorfizminde ilaç metabolizmalarının yavaşladığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda ise genetik polimorfizmin ilaç metabolizmasını etkilemediği düşünülmüştür. Çalışmamızda ilaç etkinliği ile *10 alleli taşıyıcılığı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Çalışmamızdaki *1/*1 genotipine sahip olan 26 bireyin ve *1/*2 genotipine sahip olan 8 bireyin hepsinde ilk doz uygulamayla (0,25 mg/kg) yeterli hız kırıcı etki sağlanmış olup, *2/*10 genotipi olan bireylerde yeterli hız kırıcı etkinin sağlanamaması neticesinde genetik polimorfizmin ilaç etkinliğini etkilediğini ve *10 alleli varlığında diltiazem etkinliğinin azaldığını düşünmekteyiz.

CYP2D6'nın genetik polimorfizmi ile bazı beta blokör ilaçların etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada; metoprolol kullanan bireylerde *4/*4 homozigot polimorfizmine sahip olan bireylerde kalp hızının *1/*1 taşıyıcısı olan bireylere göre daha düşük kalp hızına ve daha düşük diyastolik kan basıncı değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir. Zayıf metabolizör olan metoprolol kullanıcılarında, bradikardi riskinin zayıf metabolizör olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna karşın yine aynı çalışmada; atenolol kullanıcılarında CYP2D6 genotipinin kalp hızı üzerinde etkili olmadığı belirtilmiş. Ayrıca bu çalışmada, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleriyle CYP2D6 genotipi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (160). Bir başka çalışmada ise, *4/*4 homozigot varyantı taşıyan ve meme kanseri tanısı olan olgularda tamoksifen metabolizmasının yavaşlayacağı, ilaç etkinliğinin azalacağı ve bu nedenle bireylerin tekrar meme kanserine yakalanma risklerinin olduğu belirtilmiştir (161).

*4 alleli Kafkas ırklarında %75'in üzerinde bulunan, fonksiyonel olmayan bir alleldir ve zayıf metabolizör fenotipinin oluşmasında etkilidir. Bizim çalışmamızda 25 bireyde heterozigot *4 alleli (wt/*4 veya *1/*4) saptanırken homozigot varyant (*4/*4) hiç saptanmadı. *1/*4 varyantını taşıyan bireylerin 20'sinde (%57,1) diltiazem ile yeterli hız kontrolünün sağlanamadığı gözlemlendi. *1/*4 taşıyıcı olan bireylerdeki ilaç etkinliğini *1/*1 taşıyıcı bireylerle karşılaştırdığımızda genetik polimorfizm ile ilaç etkinliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$). Öte yandan bizim çalışmamızda *3 ve *4 allellerini bir arada bulunduran 7 birey

bulunmaktadır. *3 alleli de fonksiyonel olmayan allellerden birisidir ve *4 allelinde olduğu gibi zayıf metabolizör fenotipinin oluşmasına neden olan allellerden birisidir. Bu iki alleli bir arada bulunduran 7 bireyin hiçbirisinde diltiazem ile yeterli hız kontrolü sağlanamamıştır. Bu durum *3 ve *4 allelini bir arada bulunduran bireylerde ilacın metabolize olamayarak aktif metabolitlerinin oluşamamasından kaynaklanabilir. Ancak *3 alleli ile ilgili olarak bizim çalışmamızda, *3 alleli ile diltiazem etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,225$)

*2 allelinin ilaç metabolizmasına olan etkisini inceleyen bir çalışmada *2 allelinin bufuralol ve dekstrometorfan metabolizmasında *1 allele göre %40 civarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (162). Nebivolol ile ilişkili 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise CYP2D6*2 allelinin varlığında nebivololun intrinsek klirensindeki azalmanın propranolol ve dekstrometorfanın O-demetilasyonuna göre daha az olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın substrat spesifikliğinden kaynaklandığını ve bir ilaçtan alınan sonucun diğer ilaçlara genellenemeyeceğini vurgulamıştır (163). Wang ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, karvedilolun metabolizmasında CYP2D6*2 varyantının, CYP2D6*1 allele göre daha az katalitik aktivite oluşturduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya göre *2 allelinin varlığında karvedilolun 4'-hidroksilasyonunda (%69,59) ve 5'-hidroksilasyon aşamalarında (%73,2) *1 allele göre azalma meydana geldiği vurgulanmıştır (164).

Su ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise propafenon metabolizmasının CYP2D6*2 varyantının olduğu bireylerde CYP2D6*1 allele göre %51,37'ye düştüğü belirtilmiştir (165).

*2 alleli, normal fonksiyonlu alleller arasında yer alan bir alleldir. Çalışmalarda *1/*1 ile karşılaştırıldığında bazı ilaçların metabolizmalarının yavaşladığı gözlenirse de *3 veya *4 gibi fonksiyonel olmayan veya *10 gibi azalmış fonksiyonlu alleller ile karşılaştırıldığında *1/*1 genotipine yakın özellik gösterir. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan 87 hastanın 31'inde CYP2D6*2 alleli tespit edilmiştir. Bu 31 hastanın 12'sinde bir veya iki doz diltiazem uygulamasıyla yeterli hız kırıcı etki sağlanmış; 12 hastanın 8'inde ilk dozda (0,25 mg/kg) yeterli hız kırıcı etkinin sağlandığı gözlenmiştir. CYP2D6*2 allelindeki polimorfizmin ilaç etkinliği ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0,003$). Yapılan diğer

kapsamlı çalışmalarla bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda CYP2D6*2 allelindeki polimorfizminin diğer çalışmalarda olduğu gibi ilaç metabolizmasını ve etkinliğini etkilediğini söyleyebiliriz.

Diltiazemin metabolizasyon aşamalarında, faz I reaksiyonda 3 temel yol vardır. Bunlardan desasetilasyon yolunda esteraz enzimleri, N-demetilasyon yolunda CYP3A4 enzimi rol oynar. O-demetilasyon yolunda rol oynayan enzimin ortaya çıkartılmasıyla ilişkili olarak; Molden ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada; diltiazemin O-demetilasyon aşamasında rol oynayan enzim olarak CYP2D6 enzimi incelenmiştir. Bu çalışmada diltiazemin plazma konsantrasyonlarının, desasetilasyon aşamasından esteraz enzimlerinin ve N-demetilasyon aşamasından CYP3A4 enziminin sorumlu olması nedeniyle, CYP2D6 tarafından etkilenmediği ancak CYP2D6'nın diltiazem metabolizmasında O-demetilasyon basamağında rol oynaması nedeniyle diltiazem metabolitlerinden desasetil diltiazem (M1) ve desasetil-N-demetil diltiazem (M2)'nin plazma konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Zayıf metabolizör olan bireylerde veya CYP2D6 inhibitörü ilaç kullanan bireylerde M1 ve M2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olacağı sonucuna varılmıştır (113).

Molden ve arkadaşları tarafından diltiazem metabolizmasıyla CYP2D6'daki genetik polimorfizmin incelendiği başka bir çalışmada; heterozigot veya homozigot normal metabolizör bireylerde diltiazem ve metabolitleri arasında farmakokinetik özellikler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak azalmış CYP2D6 aktivitesi olan bireylerde ise M1 ve M2 metabolitlerinin normal metabolizör bireylere göre birkaç kat daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. M1 ve M2'den O-demetilasyon yoluyla üretilen metabolitlerin de yavaş metabolizör özellikli bireylerde azaldığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, zayıf metabolizör olan bireylerde normal metabolizör olanlara göre kan basıncının daha fazla düştüğü gözlemlenmiş ancak zayıf ve normal metabolizörler arasında kan basıncının düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Öte yandan kalp hızındaki düşüşün zayıf metabolizör olan bireylerde normal metabolizör olanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu durumun, zayıf metabolizör olan bireylerde artan M2 düzeyinin daha fazla negatif kronotropik yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (117).

Bizim çalışmamızda özellikle *4 ve *10 allellerinin varlığında bireylerin hız kontrollerinin yeteri kadar sağlanamadığı gözlemlenmiş olup bu allellerin varlığıyla ilaç etkinliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürdeki diltiazem metabolizmasıyla ilişkili yapılan çalışmalara baktığımızda, CYP2D6'daki genetik polimorfizmin diltiazemin O-demetilasyon basamağını etkilediğini görmekteyiz. Özellikle yavaş metabolizör fenotipine sahip bireylerde bu basamağın etkilenmesi nedeniyle metabolik olarak aktif olan M1 ve M2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının artması beklenmektedir. Sonuç olarak bu hastalarda tansiyonun daha da düşmesi ve kalp hızının daha da azalması beklenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda, fonksiyonel olmayan *4 alleli ve azalmış fonksiyona sahip olan *10 allelinin varlığında diltiazem ile bazı hastalarda yeterli hız kontrolü sağlanamadığı gözlemlenmiş olup literatürdeki diltiazem metabolizması ile ilgili kazanılmış bilgilere tezat oluşturan bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak diltiazemin metabolizmasından sorumlu temel enzimin CYP3A4 olmasından veya diltiazemin metabolitlerinin diltiazemin etki ve yan etkileriyle ilişkili bilgilerin eksikliğinden kaynaklanabilir.

SINIRLAMALAR

Çalışma evreninin kısıtlı olması ve tek merkezli çalışma olması nedeniyle çalışmanın sonuçları daha büyük popülasyonlara genellenemez.

Çalışmaya hasta grubunda katılan gönüllü bireylerin yapılan genetik analizlerinde *2, *3, *4 ve *10 allellerinde homozigot mutasyona rastlanmamış olması nedeniyle çalışmada homozigot polimorfizmlerin ilaç etkinliğini nasıl etkileyebileceği ile ilgili bir çıkarım yapılamamıştır.

Çalışmanın yürütülmesi diltiazemin uygulanması sonrası ilaç etkinliğinin klinik olarak gözlemlenmesi şeklinde gerçekleştirildi. İlaç uygulanması sırasında HVYAF kılavuzlarında önerilen dozlar uygulandı. İlk doz uygulaması sonrasında yeterli hız düşüşü sağlanamazsa ikinci bir doz daha uygulandı. Çalışma gözlemsel olarak yapıldığı için uygulanan kümülatif dozların klinik etkinliği nasıl etkileyebileceği ve bu durumun çalışma sonuçlarını değiştirip değiştiremeyeceği konusunda net bir sonuca varılamamaktadır.

Çalışmamızda duplikasyonlar incelenmediği için çalışmaya katılan bireylerin fenotipik özellikleriyle ilgili bir yorum yapılamamıştır.

Bu tür çalışmaların daha kesin sonuçlar verebilmesi için klinik etkinliğin gözlemlenmesinin yanında mutlaka ilaç-genotip, genotip-fenotip, genotip-ilâç plazma konsantrasyonu gibi parametrelerin çok daha büyük popülasyonlarda, çok merkezli olarak değerlendirilmesi gereklidir.

SONUÇ

Çalışmamız literatürdeki ilaç etkinliği ve genetik polimorfizm arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalarda olduğu gibi oral yolla alınan ilaç ve bunların metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını ve intrinsek klirenslerini belirleyerek değil; acil servis şartları altında, hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyonu bulunan ve hız kırıcı tedavi gereksinimi olan hastalarda, intravenöz yolla uygulanan diltiazemin hız kırıcı etkinliğinin monitorize şekilde takibi yapılarak gözlemsel olarak yürütüldü ve ilacın farmakokinetik özelliklerinden daha çok, klinik etkinliğinin gözlemlenmesine dayanıyordu.

Normal fonksiyonel allel olan *2, fonksiyonel olmayan alleller olan *3 ve *4 ile azalmış fonksiyona sahip olan *10 allelini temel alarak yaptığımız çalışmada, Türkiye’de yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlara kıyasla *3 allelinin frekansı daha yüksek olarak bulundu.

Çalışmamızda *2 allelini taşıyan bireylerde diltiazem ile istenilen hız kırıcı etki sağlanmış olup, *4 ve *10 allellerinin varlığında yeterli hız kırıcı etkinlik sağlanamamıştır. *4 ve *10 allellini taşıyan bireylerde diltiazem dışında başka bir hız kırıcı ajan tercih edilebilir.

Klinik genotiplemesi önceden bilinen bireylerde, eğer diltiazemin etkin olmayacağı sonucuna varılırsa başka bir hız kırıcı ajan denenebilir. Aynı zamanda bu durum ilacın yan etkilerinden de kaçınılmasını sağlayacaktır. Ayrıca tekrarlayan doz uygulamalarından uzaklaşılacağı için hem ekonomik açıdan hem de acil servislerdeki hasta sirkülasyonları açısından faydalı olacaktır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar karşılaştırıldığında farklı sonuçlar alınabilmektedir. Bu durum genetik polimorfizmin yanında enzim-substrat ilişkisinin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Genetik polimorfizm ve diltiazem etkinliği arasındaki ilişkinin çok daha net bir şekilde belirlenebilmesi için daha büyük popülasyonlarda hem klinik etkinlik hem de farmakokinetik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(5):1333-1340. doi:10.1053/j.jvca.2015.05.058
2. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation [published correction appears in BMJ 1996 Jan 6;312(7022):49]. BMJ. 1995;311(7016):1361-1363. doi:10.1136/bmj.311.7016.1361
3. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res. 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4194]. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
5. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2007;28(22):2803-2817. doi:10.1093/eurheartj/ehm358
6. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res. 2014;114(9):1453-1468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
7. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2008;36(4):214-222.

8. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, Bulur S, Köse N, Gül M, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter AFTER study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(2):99-104. doi:10.5543/tkda.2013.18488
9. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
10. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-162. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
11. Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Card Electrophysiol Clin.* 2021;13(1):1-23. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.010
12. Khasnis A, Thakur RK. Atrial fibrillation: a historical perspective. *Med Clin North Am.* 2008;92(1):1-ix. doi:10.1016/j.mcna.2007.08.001
13. Atienza F, Jalife J. Reentry and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(3 Suppl):S13-S16. doi:10.1016/j.hrthm.2006.12.004
14. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
15. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U, et al. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114(7):670-680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636845
16. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):483-490. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.030
17. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive

- Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36(12):1847-1948. doi:10.1016/j.cjca.2020.09.001
18. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist?. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-1723. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023
 19. Cheung CC, Andrade JG. Reversible or Provoked Atrial Fibrillation?: The Devil in the Details. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):563-564. doi:10.1016/j.jacep.2018.02.006
 20. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):218-224. doi:10.1161/CIRCEP.108.812347
 21. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68-74. doi:10.1002/clc.23760
 22. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1149-1153. doi:10.1097/00003246-200106000-00011
 23. Gorenk B Chair, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Glotzer TV, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) [published correction appears in *Europace*. 2017 Sep 1;19(9):1507] [published correction appears in *Europace*. 2018 Apr 1;20(4):658]. *Europace*. 2017;19(9):1556-1578. doi:10.1093/europace/eux163
 24. Gorenk B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) [published

- correction appears in *Europace*. 2018 Jun 1;20(6):948]. *Europace*. 2018;20(6):895-896. doi:10.1093/europace/euy051
25. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol*. 1997;79(9):1198-1202.
 26. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(8):517-524. doi:10.1093/eurheartj/eh429
 27. Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, Tschida VH, Sung RJ, Sami M, et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. The Diltiazem-Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol*. 1989;63(15):1046-1051. doi:10.1016/0002-9149(89)90076-3
 28. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-1074. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.060
 29. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, Dobb GJ, Lee KY. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75(10):693-697. doi:10.1016/s0002-9149(99)80655-9
 30. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):661-667. doi:10.1093/eurjhf/hfs036
 31. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39(45):3999-4008. doi:10.1093/eurheartj/ehy555
 32. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-

- United States cohort. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):79-84. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.056
33. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):818-828. doi:10.1016/S0140-6736(16)31258-2
 34. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2020;41(5):626-631. doi:10.1093/eurheartj/ehz585
 35. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015;101(19):1526-1530. doi:10.1136/heartjnl-2015-307656
 36. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1275-1279. doi:10.1016/s0140-6736(02)11315-8
 37. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76(10):2289-2304. doi:10.1253/circj.cj-12-1036
 38. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
 39. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Dynamic Changes of CHA2DS2-VASc Score and the Risk of Ischaemic Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(7):1296-1304. doi:10.1055/s-0038-1651482
 40. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incident Co-Morbidities in Patients with Atrial Fibrillation Initially with a CHA2DS2-VASc Score of 0 (Males) or 1 (Females): Implications for Reassessment of Stroke Risk in Initially 'Low-Risk' Patients. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1162-1170. doi:10.1055/s-0039-1683933
 41. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152-164. doi:10.1373/clinchem.2016.255182

42. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118(12):2171-2187. doi:10.1055/s-0038-1675400
43. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):768-777. doi:10.1055/s-0038-1636534
44. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
45. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest.* 2013;144(5):1555-1563. doi:10.1378/chest.13-0054
46. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2011 Jan;10(1):27]. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1157-1163. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X
47. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1021]. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):503-511. doi:10.1016/S1474-4422(12)70092-3
48. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315-322. doi:10.1016/S1474-4422(12)70042-X
49. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective

- Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016;47(8):2075-2082. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013540
50. Melgaard L, Overvad TF, Jensen M, Christensen TD, Lip GYH, Larsen TB, et al. Effectiveness and Safety of NOAC Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e022628. doi:10.1161/JAHA.121.022628
 51. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
 52. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-2078. doi:10.1056/NEJMoa0901301
 53. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16(5):631-638. doi:10.1093/europace/eut333
 54. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, et al. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation*. 2017;135(6):619-621. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681
 55. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
 56. Etheridge SP, Escudero CA, Blaufox AD, Law IH, Dechert-Crooks BE, Stephenson EA, et al. Life-Threatening Event Risk in Children With Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Multicenter International Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):433-444. doi:10.1016/j.jacep.2017.10.009

57. Sellers TD Jr, Campbell RW, Bashore TM, Gallagher JJ. Effects of procainamide and quinidine sulfate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1977;55(1):15-22. doi:10.1161/01.cir.55.1.15
58. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, Lee RJ, Van Hare GF, Keung E, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation*. 2001;104(16):1933-1939. doi:10.1161/hc4101.097538
59. Wellens HJ, Bär FW, Dassen WR, Brugada P, Vanagt EJ, Farré J. Effect of drugs in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Importance of initial length of effective refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*. 1980;46(4):665-669. doi:10.1016/0002-9149(80)90518-4
60. Morady F, DiCarlo LA Jr, Baerman JM, De Buitelir M. Effect of propranolol on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10(3 Pt 1):492-496. doi:10.1111/j.1540-8159.1987.tb04511.x
61. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, Azzolini U, Sabbatani P, Bronzetti G, et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1996;131(6):1214-1216. doi:10.1016/s0002-8703(96)90098-8
62. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation*. 1977;56(2):260-267. doi:10.1161/01.cir.56.2.260
63. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2012:123–124
64. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper Biyokimya. Dikmen N, Özgüven T, Çev. Ed, 25. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004: 811–817
65. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 11:12-25.
66. Aypak S. Ü. Zenobiyotiklerin Metabolizması. *YYU Vet Fak Derg*. 2009; 20(2): 75-78.
67. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. 1996:42-77

68. Rollas S. İlaç Metabolizması (Biyotransformasyon) 1992. Marmara Üniversitesi Yayın No: 525, Eczacılık Fakültesi Yayın No: 10, İstanbul.
69. Gürdöl F. Tıbbi Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2015:631–639.
70. Alexanderson B, Evans DA, Sjöqvist F. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J*. 1969;4(5686):764-768. doi:10.1136/bmj.4.5686.764
71. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet*. 1977;2(8038):584-586. doi:10.1016/s0140-6736(77)91430-1
72. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;16(3):183-187. doi:10.1007/BF00562059
73. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):6-13. doi:10.1038/sj.tpj.6500285
74. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest*. 2003;33 Suppl 2:17-22. doi:10.1046/j.1365-2362.33.s2.3.x
75. McKinnon, RA, Evans AM. Cytochrome P450 3. Clinically Significant Drug Interactions. *The Australian Journal of Hospital Pharmacy*, 2000;30, doi: 10.1002/jppr2000304146.
76. Zhou S. Cytochrome P450 2D6 Structure, Function, Regulation and Polymorphism. 1st ed. Boca Raton: CRC Press 2016:431–490 p.
77. Toscano, C. (2006). Molecular analysis of mechanisms leading to CYP2D6 intermediate and ultrarapid metabolizer phenotypes.
78. Açikkol M, Mercan, S. CYP2D6 Polymorphism of Opiate Addicts and Contributions to Forensic Sciences. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2012; 31(6):1418-1424.
79. Katzung BG, Aminoff MJ, Basbaum AI, Beauduy CE, Benowitz NL, Biaggioni I, et al. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. Katzung BG, ed. Vol. 1. McGraw-Hill Companies; 2018:74–87.

80. Meyer UA. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(6):1983-1984. doi:10.1073/pnas.91.6.1983
81. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37. doi:10.1007/s00210-003-0832-2
82. Fejzullahu A. Genetik Faktörlerin (CYP2D6) İlaç Metabolizması Üzerindeki Etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi*. 2018;4(1):1-20.
83. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*. 1997;60(2):284-295.
84. Wang SL, Huang JD, Lai MD, Liu BH, Lai ML. Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53(4):410-418. doi:10.1038/clpt.1993.44
85. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):27-41. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00119.x
86. Koseler A, Ilcol YO, Ulus IH. Frequency of mutated allele CYP2D6*4 in the Turkish population. *Pharmacology*. 2007;79(4):203-206. doi:10.1159/000100959
87. Aydın M, Hatirnaz O, Erensoy N, Ozbek U. CYP2D6 and CYP1A1 mutations in the Turkish population. *Cell Biochem Funct*. 2005;23(2):133-135. doi:10.1002/cbf.1222
88. Ji L, Pan S, Marti-Jaun J, Hänseler E, Rentsch K, Hersberger M. Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians: allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese. *Clin Chem*. 2002;48(7):983-988.
89. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):185-192. doi:10.1053/cp.1999.v66.100072001
90. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1986;51 Pt 1:263-273. doi:10.1101/sqb.1986.051.01.032

91. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487-491. doi:10.1126/science.2448875
92. Temizkan G, Arda N. Moleküler biyolojide kullanılan yöntemler. Proteinlerin İzolasyonu, Analizi ve Saflaştırılması. 2004:224-5.
93. Solak M, Bağcı H, Şengil AZ, Öztaş S. Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA teknolojisi (Temel bilgiler). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Ankara. 2000:124-37.
94. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf*. 2003;26(2):65-79. doi:10.2165/00002018-200326020-00001
95. Plummer MR, Logothetis DE, Hess P. Elementary properties and pharmacological sensitivities of calcium channels in mammalian peripheral neurons. *Neuron*. 1989;2(5):1453-1463. doi:10.1016/0896-6273(89)90191-8
96. Welling A, Ludwig A, Zimmer S, Klugbauer N, Flockerzi V, Hofmann F. Alternatively spliced IS6 segments of the alpha 1C gene determine the tissue-specific dihydropyridine sensitivity of cardiac and vascular smooth muscle L-type Ca²⁺ channels. *Circ Res*. 1997;81(4):526-532. doi:10.1161/01.res.81.4.526
97. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(6):425-449. doi:10.2165/00003088-198611060-00002
98. Fleckenstein A. Calcium antagonism in heart and vascular smooth muscle. *Med Res Rev*. 1985;5(4):395-425. doi:10.1002/med.2610050402
99. Singh BN, Nademanee K, Baky SH. Calcium antagonists. Clinical use in the treatment of arrhythmias. *Drugs*. 1983;25(2):125-153. doi:10.2165/00003495-198325020-00003
100. Godfraind T. Pharmacological basis of the classification of calcium antagonists. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;460:33-41. doi:10.3109/00016488809125133
101. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(4):129-147. doi:10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x
102. Cataldi M, Diltiazem. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2015.

103. Weiner DA, Cutler SS, Klein MD. Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1986;57(1):6-9. doi:10.1016/0002-9149(86)90941-0
104. Griffin N, Acheson AG, Jonas M, Scholefield JH. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. *Colorectal Dis.* 2002;4(6):430-435. doi:10.1046/j.1463-1318.2002.00376.x
105. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(1):34-57. doi:10.1016/j.pcad.2004.04.006
106. Islam S, Masiakos P, Schnitzer JJ, Doody DP, Ryan DP. Diltiazem reduces pulmonary arterial pressures in recurrent pulmonary hypertension associated with pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):712-714. doi:10.1016/s0022-3468(99)90361-5
107. Fraile LJ, Aramayona JJ, Bregante MA, García MA, Abadía AR. Deacetylation of diltiazem by several rabbit tissues. *Pharmaceutical research.* 1996;13(12):1875-80.
108. Pichard L, Gillet G, Fabre I, Dalet-Beluche I, Bonfils C, Thenot JP, et al. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450IIIA as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos.* 1990;18(5):711-719.
109. Yabana H, Nagao T, Sato M. Cardiovascular effects of the metabolites of diltiazem in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7(1):152-157. doi:10.1097/00005344-198501000-00025
110. Yeung PK, Prescott C, Haddad C, Montague TJ, McGregor C, Quilliam MA, et al. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in healthy males and females following a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1993;18(2):199-206. doi:10.1007/BF03188796
111. Homsy W, Lefebvre M, Caillé G, du Souich P. Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits: in vitro studies. *Pharm Res.* 1995;12(4):609-614. doi:10.1023/a:1016226601988
112. Sutton D, Butler AM, Nadin L, Murray M. Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282(1):294-300.

113. Molden E, Asberg A, Christensen H. CYP2D6 is involved in O-demethylation of diltiazem. An in vitro study with transfected human liver cells. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(8):575-579. doi:10.1007/s002280000182
114. Molden E, Asberg A, Christensen H. Desacetyl-diltiazem displays severalfold higher affinity to CYP2D6 compared with CYP3A4. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(1):1-3. doi:10.1124/dmd.30.1.1
115. Åsberg A, Christensen H, Hartmann A, Carlson E, Molden E, Berg KJ. Pharmacokinetic interactions between microemulsion formulated cyclosporine A and diltiazem in renal transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology.* 1999;55(5):383-7.
116. Pozet N, Brazier JL, Aïssa AH, Khenfer D, Faucon G, Apoil E, et al. Pharmacokinetics of diltiazem in severe renal failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):635-638. doi:10.1007/BF00542213
117. Molden E, Johansen PW, Bøe GH, Bergan S, Christensen H, Rugstad HE, et al. Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites in relation to CYP2D6 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):333-342. doi:10.1067/mcp.2002.127396
118. Weiner DA, Cutler SS, Klein MD. Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1986;57(1):6-9. doi:10.1016/0002-9149(86)90941-0
119. Lanza GA, Maseri A. Coronary artery spasm. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2000;2(1):83-90.
120. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):503-511. doi:10.1038/jhh.2008.157
121. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Diltiazem. [Updated 2017 Jan 11].
122. Osmonov D, Erdinler I, Ozcan KS, Altay S, Turkkan C, Yildirim E, et al. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(7):804-810. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03410.x

123. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Rosso R, Ish-Shalom M, Hochenberg M, et al. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):105-108. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.057
124. Kinoshita H, Taniguchi T, Nishiguchi M, Ouchi H, Minami T, Utsumi T, et al. An autopsy case of combined drug intoxication involving verapamil, metoprolol and digoxin. *Forensic Sci Int.* 2003;133(1-2):107-112. doi:10.1016/s0379-0738(03)00056-2
125. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(3):14. Published 2021 Mar 5. doi:10.1007/s11906-021-01131-y
126. Kuhlmann J. Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(2):150-156. doi:10.1038/clpt.1985.27
127. Hung J, Lamb IH, Connolly SJ, Jutzy KR, Goris ML, Schroeder JS. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Circulation.* 1983;68(3):560-567. doi:10.1161/01.cir.68.3.560
128. Talreja O, Cassagnol M. Diltiazem. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 27, 2021.
129. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(1):5-12. doi:10.3109/15563650.2014.989326
130. Isbister GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg Med J.* 2002;19(4):355-357. doi:10.1136/emj.19.4.355
131. Mahr NC, Valdes A, Lamas G. Use of glucagon for acute intravenous diltiazem toxicity. *Am J Cardiol.* 1997;79(11):1570-1571. doi:10.1016/s0002-9149(97)90000-x
132. Bologna C, Lionte C, Coman A, Sorodoc L. Lipid emulsion therapy in cardiodepressive syndrome after diltiazem overdose--case report. *Am J Emerg Med.* 2013;31(7):. doi:10.1016/j.ajem.2013.03.010

133. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Ann Emerg Med.* 2013;62(3):252-258. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.03.018
134. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, Just VL, Bauman JL. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Pharmacotherapy.* 1997;17(6):1238-1245.
135. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med.* 2003;139(12):1018-1033. doi:10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00012
136. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2174-2180. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a02f56
137. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-1208. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.032
138. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):225-230. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.020
139. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med.* 2013;20(3):222-230. doi:10.1111/acem.12091
140. Taskin B, Percin FE, Ergun MA. Investigation of CYP2D6 Gene Polymorphisms in Turkish Population. *Psychopharmacol Bull.* 2016;46(1):67-72.
141. Aydin-Sayitoglu M, Hatirnaz O, Erensoy N, Ozbek U. Role of CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1, and GSTM1 genes in the susceptibility to acute leukemias. *Am J Hematol.* 2006;81(3):162-170. doi:10.1002/ajh.20434

142. Lemos MC, Cabrita FJ, Silva HA, Vivan M, Plácido F, Regateiro FJ. Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and NAT2 and susceptibility to haematological neoplasias. *Carcinogenesis*. 1999;20(7):1225-1229. doi:10.1093/carcin/20.7.1225
143. Iwahashi K. Olanzapine metabolism by CYP1A2/CYP2D6 and hyperglycaemia. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16(4):229-230. doi:10.1111/j.0924-2708.2004.00089.x
144. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-243. doi:10.1517/14622416.3.2.229
145. Serin A, Canan H, Alper B, Gulmen M. The frequencies of mutated alleles of CYP2D6 gene in a Turkish population. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1-3):332-334. doi:10.1016/j.forsciint.2012.07.012
146. Andrén L, Höglund P, Dotevall A, Eggertsen R, Svensson A, Olson SO, et al. Diltiazem in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1988;62(11):114G-120G. doi:10.1016/0002-9149(88)90043-4
147. Bae JW, Oh KY, Yoon SJ, Shin HB, Jung EH, Cho CK, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of metoclopramide. *Arch Pharm Res*. 2020;43(11):1207-1213. doi:10.1007/s12272-020-01293-4
148. Chua EW, Harger SP, Kennedy MA. Metoclopramide-Induced Acute Dystonic Reactions May Be Associated With the CYP2D6 Poor Metabolizer Status and Pregnancy-Related Hormonal Changes. *Front Pharmacol*. 2019;10:931. Published 2019 Aug 22. doi:10.3389/fphar.2019.00931
149. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(3):336-343. doi:10.1124/dmd.30.3.336
150. Perwitasari DA, Wessels JA, van der Straaten RJ, Pablo RF, Mustofa M, Hakimi M, et al. Association of ABCB1, 5-HT3B receptor and CYP2D6 genetic polymorphisms with ondansetron and metoclopramide antiemetic response in Indonesian cancer patients treated with highly emetogenic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(10):1168-1176. doi:10.1093/jjco/hyr117

151. Luo X, Lei Y, He L, Liu W, Li M, Ran L, et al. No influence of CYP2D6*10 genotype and phenotype on the pharmacokinetics of nebivolol in healthy Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(5):561-565. doi:10.1111/jcpt.12310
152. Guo L, Wang S, Wan Z, Ni S, Xu B, Zhao X, et al. Influence of CYP2D6*5 and *10 polymorphism on the pharmacokinetics of nebivolol in healthy Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):632-637. doi:10.1111/jcpt.13155
153. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, Turgeon J, Lacourciere Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(5):575-582. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02796.x
154. Jin SK, Chung HJ, Chung MW, Kim JI, Kang JH, Woo SW, et al. Influence of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of metoprolol in healthy Korean volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(5):567-573. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00945.x
155. Ismail R, Teh LK. The relevance of CYP2D6 genetic polymorphism on chronic metoprolol therapy in cardiovascular patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(1):99-109. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00699.x
156. Dong H, Lu SJ, Zhang R, Liu DD, Zhang YZ, Song CY. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(6):681-686. doi:10.1007/s00228-015-1857-4
157. Li Q, Wang R, Guo Y, Wen S, Xu L, Wang S. Relationship of CYP2D6 genetic polymorphisms and the pharmacokinetics of tramadol in Chinese volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):239-247. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01102.x
158. Chen B, Cai WM. Influence of CYP2D6*10B genotype on pharmacokinetics of propafenone enantiomers in Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin.* 2003;24(12):1277-1280.
159. Sowinski KM, Burlew BS. Impact of CYP2D6 poor metabolizer phenotype on propranolol pharmacokinetics and response. *Pharmacotherapy.* 1997;17(6):1305-1310.
160. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witteman JC, Hofman A, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and

- blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(1):45-50. doi:10.1038/clpt.2008.172
161. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(1):113-121. doi:10.1007/s10549-006-9428-0
 162. Cai J, Dai DP, Geng PW, Wang SH, Wang H, Zhan YY et al. Effects of 22 Novel CYP2D6 Variants Found in the Chinese Population on the Bufuralol and Dextromethorphan Metabolisms In Vitro. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2016;118(3):190–199. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12478>
 163. Hu X, Lan T, Dai D, Xu RA, Yuan L, Zhou Q, et al. Evaluation of 24 CYP2D6 Variants on the Metabolism of Nebivolol In Vitro. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(11):1828-1831. doi:10.1124/dmd.116.071811
 164. Wang Z, Wang L, Xu RA, Zhan YY, Huang CK, Dai DP, et al. Role of cytochrome P450 2D6 genetic polymorphism in carvedilol hydroxylation in vitro. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1909-1916. Published 2016 Jun 8. doi:10.2147/DDDT.S106175
 165. Su Y, Liang BQ, Feng YL, Zhan Y, Gu E, Chen X, et al. Assessment of 25 CYP2D6 alleles found in the Chinese population on propafenone metabolism in vitro. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(8):895-899. doi:10.1139/cjpp-2015-0509