

## Gastroenteroloji Alanında Farmakogenetik Bilginin Kullanılması The Use of Pharmacogenetic Knowledge in Gastroenterology

Halil Kara<sup>1</sup>, Mustafa Tuğrul Göktaş<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

### Öz

İlaçlara karşı elde edilen yanıtların bireyler veya etnik gruplar arasındaki farklılıklarının nedenini açıklayan araştırma alanı farmakogenetik bilimidir. Genetik farklılıklar nedeniyle ilaçlardan istenen yanıt elde edilemeyeceği gibi, bir takım yan etkiler de ortaya çıkabilir. Hekim olarak en çok arzu ettiğimiz konuların başında, hastamızın doğru ilaçla, doğru sürede tedavisinin gerçekleşmesini sağlamak gelmektedir. Fakat bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu başarısızlığın en önemli sebeplerinden biri de ilaçların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 (CYP) enzimlerindeki genetik değişikliklerdir. Dolayısıyla hastalara uygulayacağımız ilaçların hangi enzimler aracılığı ile metabolize edildiğini ve hastaların genetik özelliklerini bilmek önem kazanmaktadır. Bu makalede özellikle gastroenteroloji alanında kullanılan proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 gen polimorfizminden nasıl etkilendiği ve klinik yansımaları tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Lansoprazol, CYP2C19, genotipleme

### Abstract

Pharmacogenetic is the science explaining inter-individual variability and variability among ethnic groups for drug responses and the related reasons. Genetic variances might lead side effects besides improper drug response or failed treatment. All clinicians aim to apply correct treatment to patients using correct medication for proper period. However this is not always possible. This failure may be mostly caused by genetic variations in P450(CYP) that coordinates the metabolism of drug. Therefore, enzymes that play role in the metabolism of drugs applied to patients and genetic variations of the patients should be known. In this paper, we aimed to discuss how the proton pump inhibitors are affected by CYP2C19 gene-polymorphisms and its clinical aspects.

**Key words:** Lansoprazole, CYP2C19, genotyping

### Yazışma adresi / Correspondence:

Dr. Halil Kara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: drhalilkara@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.03.2016

Kabul Tarihi: 29.04.2016

### Giriş

Peptik ülser, mide ve duodenumda gözlenen, pepsin ve asitle temas eden bölgelerde muskularis mukozaya kadar ilerlemiş olan yaralar olarak tanımlanır. Toplumun yaklaşık %10'u peptik ülser hastalığına sahiptir. Peptik ülser hastalığının oluşmasında en önemli faktör antrum mukozasına yerleşen *Helikobakter pilori* (H.P.)'dir.<sup>1</sup> Gastrik ülserli hastaların % 60'ı ve duodenal ülserli hastaların %90'ı H.P. (+) vakalardır. *Helikobakter pilori* dışında peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde stres, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) kullanımı gibi pek çok etken bulunur.<sup>2</sup> Dünya nüfusunun neredeyse yarısını enfekte etmiş olan H.P. dispepsi, peptik ülser, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma) ve gastrik adenokarsinomalara kadar değişen gastroduodenal hastalıklara yol açan bir mikroorganizmadır.<sup>3-5</sup> Gelişmekte olan ülkelerde H.P. prevalansı semptomatik ve asemptomatik gruplar arasında farklılıklar gösterse de % 60-85 oranında gözlenmektedir. Ülkemizde gelecek 10 yıl içerisinde en az 10 milyon hastanın ülser tedavisine ihtiyaç duyacağı tahmin edilmektedir. H.P.'ye bağlı peptik ülser tedavisinde

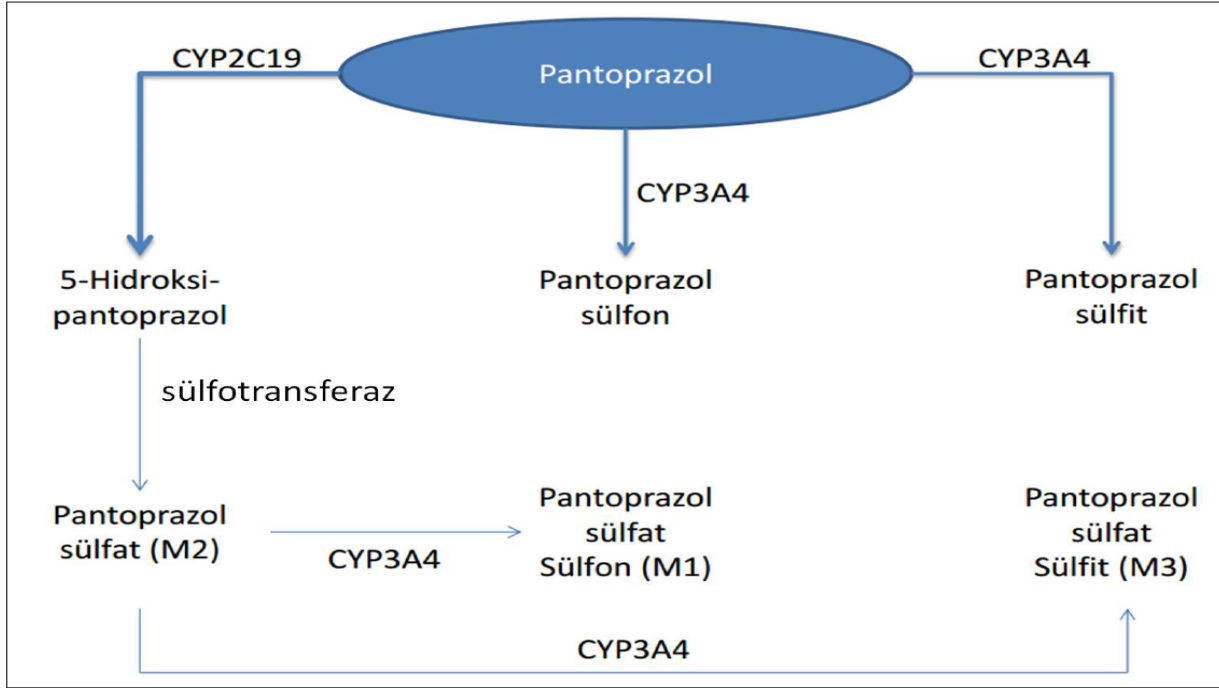
proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte antibiyotik tedavisinin oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>6</sup> Tedavide sadece PPI veya H<sub>2</sub> reseptör blokörlerinin kullanılması geçici olarak bir iyileşme sağlasada bakteriyolojik eradikasyon sağlanmadığı için kısa süreli remisyondan sonra reaktivasyonlar görülmüştür. Bu nedenle tedavi protokolü etkili bir PPI ile birlikte asit salgılanmasının inhibisyonu ve antibiyotiklerle de mikroorganizmanın eradikasyonudur.<sup>7</sup> Gastroduodenal yakınması olan vakalarda PPI kullanımı ile asit sekresyonun azaltılması ve etkili antibiyotiklerin seçilmesi ile tedavide başarı oranı artış göstermiştir.

Peptik ülser tedavisinde sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat gibi antiasit ilaçlar, prostaglandin analogları ve bizmut bileşikleri gibi mukoza koruyucu ajanlar, ranitidin, famotidin ve nizatidin gibi histamin tip 2 (H<sub>2</sub>) reseptör blokörleri, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol gibi PPI'ler kullanılmaktadır.<sup>8,9</sup> Klinikte PPI'ler 1980 yılından bu yana kullanılmaktadır. PPI'ler parietal hücrelerin H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaz enzimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak mide asit sekresyonunu azaltan ilaç grubudur.<sup>9</sup> PPI'ler inaktif olarak bulunan ön ilaçlardır. Oral olarak alınan tablet ve kapsül formlarısında dayanıklıdır. Lipofilik ve zayıf bazik ilaçlardır. Lipid membrandan geçtikten sonra parietal hücrelerde iyon tuzağına uygun olarak konsantre olurlar. PPI'lerin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1,5 saat olup oral olarak alındıktan sonra H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPaz enzimlerinin yaklaşık % 70'ini inhibe ederler.<sup>10</sup> Gastroözofageal reflü, peptik ülser, eroziv, eroziv olmayan veya özofageal komplikasyon gelişmiş reflü hastalarında ve H.P. ilişkili ülserlerin tedavisinde PPI'ler yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda başta H.P. ile ilişkili ülserler ve diğer asit üretiminin arttığı vakalarda tedavi başarısının azaldığı yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir.<sup>11</sup> Bunun sebepleri arasında H.P. ile ilişkili ülserlerin tedavisinde antibiyotik direncinin artması yanı sıra genotip farklılıklarının da tedavide başarı oranını azalttığını gündeme getirmiştir. Tedavide başarının azalmasına neden olan en önemli faktör ilaçların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 enzimlerinde gözlenen genotip/fenotip farklılığı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.<sup>11</sup>

Hastalarını tedavi ederken hekimlerin öncelikli amacı hastaya zarar vermemek olmalıdır. Uygulamada ise bu durum her zaman mümkün değildir. A.B.D.'de yapılan bir araştırmada ilaç yan etkilerinden dolayı yılda 100 binin üzerinde ölüm vakası bildirilmiştir.<sup>12</sup> Farmakogenetik disiplini, ilaçların hastalar için yararlı olup olmadığını inceleyen araştırma alanıdır. Farmakogenetik bilgi sayesinde hastalar için daha iyi sonuçların elde edilmesi, yan etkilerin azaltılması ve sağlık hizmetlerinde ekonomik tasarruf yapma imkanı elde edilebilir. Farmakogenetik çalışmaların esas amacı kişiselleştirilmiş ilaç tedavisine katkı sunmaktır. İlaçların metabolizmasında rol alan enzimlerin genetik yapısının bilinmesi ile ilaç dozlarının kişiye göre ayarlanması ilerleyen zamanlarda gündeme gelebilecek konular arasındadır. İlaç metabolizmasında rol alan en önemli enzim grubu CYP (Sitokrom P450)'dir. Bu enzimlerde gözlenen genetik polimorfizmler enzim aktivitesinde değişikliğe neden olabilir. Böylece ilaçların metabolizmasında değişikliklere neden olarak tedavi yanıtında istenmeyen etkiler gözlenebilir.<sup>13</sup> İlaçların metabolizmasında gözlenen bu değişikliklerin nedenini inceleyen araştırmalar farmakogenetik çalışmalardır. İlaçların metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitesi yavaş metabolizör (YM), normal metabolizör (NM), hızlı metabolizör (HM) ve çok hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak sınıflandırılır. ÇHM

bireylerde ilaçların metabolizması hızlanırken, YM bireylerde ilaç eliminasyon hızı azalır ve yan etki görülme ihtimali artar.<sup>14,15</sup> Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinde, hastaların hangi ilacı, hangi dozda alacağı belirlenmektedir. İlacı kullanan birey çok hızlı metabolizör ise standart dozlarda (eğer ön-ilaç değilse) kullandığı ilaçtan fayda görmeyecektir. Yavaş metabolizör bireylerde ise ilaç kolaylıkla toksik doza ulaşabilecektir.

PPI'lerin eliminasyonu esas olarak karaciğerde sitokrom P<sub>450</sub> enzim sisteminin üyeleri olan CYP<sub>2C19</sub> ve CYP<sub>3A4</sub> tarafından gerçekleştirilir (Şekil 1.)<sup>16</sup>



**Şekil 1.** Pantoprazolün metabolizmasında rol alan sitokrom P 450 enzimleri ve metabolitleri

CYP<sub>2C19</sub> ve CYP<sub>3A4</sub> enzimlerinde gözlenen genetik polimorfizmler ilaç tedavi etkinliğinde değişikliğe, yan etki gözlenmesine veya istenmeyen ilaç etkileşimlerine yol açabilir.<sup>17</sup> Klinikte kullanılan pek çok ilacın metabolizmasından CYP<sub>2C19</sub> enzimi sorumludur. Başta PPI'ler (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) olmak üzere  $\beta$ -reseptör blokleri propranolol, antimalaryal ilaç olan proguanil gibi bir çok ilacın metabolizmasında CYP<sub>2C19</sub> enzimi rol alır. CYP<sub>2C19</sub> enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir.

PPI'ler genel olarak CYP<sub>2C19</sub> enzimi tarafından 5-hidroksi metabolitine dönüştürülürken, CYP<sub>3A4</sub> tarafından sülfon metabolitlerine dönüştürülmektedir. Ayrıca rabeprazol gibi non-enzimatik yolla metabolize edilen PPI'ler bulunmaktadır. PPI'lerin metabolizmasında her ne kadar farklı enzimler rol alsada farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden CYP<sub>2C19</sub> enzim aktivitesi ile kuvvetli ilişkili olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu gruptan olan lansoprazol'ün tedavi yanıtında özellikle CYP<sub>2C19</sub> polimorfizminden etkilendiği bildirilmiştir.<sup>18</sup> Lansoprazol farmakokinetiğini etkilediği düşünülen başka bir parametrede enerji bağımlı membran transportörü olan ABCB<sub>1</sub>/MDR<sub>1</sub> (ATP-Binding Cassette, Sub-Family B/Multi-Drug Resistance Gene) genindeki varyasyonlardır. Kodaira ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada MDR1 C3435T polimorfizminin CYP2C19 hızlı metabolizör bireylerde değiştiğini rapor etmişlerdir.<sup>19</sup>

**Tablo 1.** CYP2C19 enziminin metabolize ettiği ilaçlar

CYP 2C19 substratları		
PPİ	Diğerleri	
Lansoprazol	Klomipramin	Varfarin
Omeprazol	Siklofosamid	Sitalopram
Pantoprazol	Heksobarbital	Progesteron
Rabeprazol	İmipramin	Propranolol
	İndometasin	Teniposid
<b>Antiepileptikler</b>	R-mefobarbital	Karisoprodol
Diazepam	Primidon	Kloramfenikol
Fenitoin	Nilutamid	Proguanil
S-mefenitoin	Nelfinavir	
Fenobarbiton	Maklobemid	

### CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri

İlk defa 1970'lerin sonunda debrizokin metabolizmasında ki farklılığa bağlı olarak sitokrom P450 genetik polimorfizmi gündeme gelmiştir.<sup>20</sup> Sonraki yıllarda Kupfer ve arkadaşları tarafından da mefenitoin metabolizmasında genetik bir defekten bahsedilmiştir.<sup>21</sup> Epilepsi tedavisi amacıyla kullanılan mefenitoin alan bazı bireylerde aşırı derecede sedasyona kaldıkları tespit edilmiş olup bu bireylerin yavaş metabolizör bireyler olduğu literatüre geçmiştir.<sup>22</sup> 1994 yılında Goldstein ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada ise mefenitoin metabolizmasından sorumlu olan enzimin CYP2C19 olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> Elde edilen bu bilgiler neticesinde CYP enzimlerindeki polimorfizmlerin klinik açıdan önemli olabileceğine işaret etmektedir. CYP enzim polimorfizmlerinin günümüze kadar tespit edilen formları (<http://www.cypalleles.ki.se/>) web sitesinden takip edilebilmektedir. Günümüze kadar CYP2C19 geni için 35 farklı alel tanımlanmıştır (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>, erişim 04Mart 2016). Makalenin bu kısmında CYP2C19 geninde gözlenen bazı polimorfizmlerin ne anlama geldiği, hekim olarak bizlerin özellikle hangi polimorfizmlere dikkat etmemiz gerektiği tartışılacaktır. Özellikle klinik açıdan önemli olabilecek polimorfizmler ele alınacaktır.

**CYP2C19\*1:** Enzimin normal aktiviteye sahip olduğunu ifade eder. Literatürde bu bireyler yabancıl tip (wild type) olarak adlandırılır.<sup>24</sup> Bazı varyant alelleri taşıyan bireylerde enzim aktivitesi tamamen kaybolmaktadır. Bu bireyler CYP2C9\*2-\*8 arasında ki genotipe sahip kişilerdir. Bu kişiler fenotip olarak yavaş metabolizör bireylerdir.<sup>25</sup>

**CYP2C19\*2:** Komplementer DNA'nın (cDNA) 681 numaralı baz çiftinde tek bir baz değişimi sonucu oluşur (Guanin yerine Adenin). Bunun sonucunda fonksiyonunu kaybetmiş sitokrom P450 proteini meydana gelir.<sup>26</sup>

**CYP2C19\*3:** Bu varyantta ekzon 4 üzerinde cDNA üzerinde 636 numaralı baz çiftinde Guanin yerine Adenin gelmesi sonucu stop kodonu meydana gelir. Böylece yeterli miktarda sitokrom P450 protein oluşamayacaktır.<sup>27</sup>

**CYP2C19\*17:** Çok hızlı metabolizörlerden olan aleldir. Bu polimorfizm ilk defa 2005 yılında tanımlanmıştır.<sup>28</sup> Bu polimorfizme sahip bireylerde transkripsiyon artışı sonucu çok fazla miktarda enzim sentezlenir.<sup>29</sup> Literatürde çok hızlı metabolizör (ultra-rapid metabolizör) olarak belirtilmektedir. CYP2C19\*2, \*3 ve \*17 polimorfizmleri ile ilgili olarak yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Diğer polimorfizmlere göre bu üç alelin tedavi yanıtını en fazla etkilediği belirtilmektedir. CYP2C9 \*2 ve \*3 aleline sahip bireylerde yetersiz enzim sentezi meydana gelir. Bu iki alel YM'lerin %99'unu oluşturur. Ülkemizde içinde bulunduğu beyaz ırkta YM sıklığı %3-5 iken Asyalılarda bu oran %12-23'tür.<sup>30, 31</sup>

**CYP2C19\*4:** Ekzon 1 üzerinde Adenin yerine Guanin gelmesi sonucu ortaya çıkar. Bu değişim sonucu enzim sentezi yeterli oranda gerçekleşmez. Ülkemizde yapılan bir çalışmada CYP2C19 \*4 ve \*5 alelleri saptanmamıştır.<sup>32</sup>

İfade edilen bu polimorfizmler dışında farklı polimorfizmlerde bulunmaktadır. Fakat bu polimorfizmlerin fonksiyonel önemi ile ilgili yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır (<http://www.cypalleles.ki.se/>).

### **CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Klinik Önemi**

CYP2C enzim ailesi klinikte reçete edilen ilaçların %20'sinin eliminasyonundan sorumludur. Bu enzim ailesinden özellikle CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfik özellik göstermekte olup tedavi başarısını etkilemesi açısından önem taşımaktadır.<sup>33</sup> Literatürde yapılan pek çok çalışmada CYP2C19 polimorfizmlerinin klinikte yaygın olarak kullanılan polimorfizmlerinin PPI'lerin farmakokinetik özelliklerini etkileyip etkilemediği incelenmiştir.<sup>34</sup> Makalemizin bu bölümünde CYP2C19 gen polimorfizminin PPI'lerin farmakokinetik özelliklerine ve tedavi yanıtına etkisinin olup olmadığı tartışılacaktır.

CYP2C19 enzimi aktivitesine göre yavaş (YM), normal (NM), hızlı (HM) ve çok hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak sınıflandırılır. Klinikte ilaç metabolizma hızına göre tedavi yanıtında farklılıklar gözlenmesi beklenir. PPI'lerin klinikte en önemli kullanım alanlarından birisi de H.P. enfeksiyon tedavisidir. H.P. tedavisi ile hastalıktan kaynaklanan pek çok gastrointestinal şikayetler ortadan kalkabileceği gibi oluşabilecek farklı klinik tabloların da önüne geçilmiş olacaktır.<sup>35</sup> Dolayısıyla H.P. eradikasyonunun sağlanabilmesi için CYP2C19 genotipinin bilinmesi hastaya doğru ilacı, doğru dozda verme imkanı sağlayacaktır. Böylece tedavide başarı şansının arttığı gözlenecektir. YM bireylerde PPI kullanan hastalarda H.P. eradikasyon tedavisi ve gastroözofageal reflü hastalığı tedavisi HM ve ÇHM bireylere göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Lansoprazol tedavisi alan bu hastalarda genotipe göre iyileşme; YM bireylerde %85-100 iken HM'lerde %68-95 ve ÇHM'lerde %46-77 oranındadır.<sup>36</sup> Tek doz omeprazol kullanımı sonrası plazma omeprazol ve metabolitlerinin CYP2C19 genotipine göre karşılaştırıldığı çalışmada anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Ayrıca intragastrik pH değerinde CYP2C19 genotipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmaya göre omeprazol plazma konsantrasyonu yavaş metabolizör bireylerde hızlı metabolizörlere kıyasla 13 kat yüksek bulunmuştur. İntragastrik pH değerinde hızlı metabolizör grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir.<sup>37</sup>

Proton pompa inhibitörlerinin yaygın olarak kullanıldığı gastroözofageal reflü hastalığının tedavi yanıtında da CYP2C19 gen polimorfizminin etkili olduğu yapılan çalışmalarla ifade edilmiştir.<sup>38</sup> Lansoprazol tedavisi alan reflü hastalarında mukoza iyileşme oranının yavaş metabolizör bireylerde yüksek; hızlı metabolizör bireylerde ise düşük olduğu rapor edilmiştir.<sup>39</sup> Toplumumuzda hızlı metabolizör frekansının yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda böyle hastalarda ilaç dozunun ve tedavi sıklığının artırılması tavsiye edilmiştir.<sup>40</sup>

Sonuç olarak, her geçen gün farmakogenetik bilgi hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Yakın bir gelecekte hastalara tedavi seçenekleri düzenlenmeden önce ilaç metabolize eden enzimlerin genetik yapısının bilinmesi ve tedavisinin buna göre düzenlenmesi daha da bir önem kazanacaktır. Gastroenteroloji alanında çalışan hekimlerin özellikle CYP2C19 enzimine ait her türlü bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Ülkemizde CYP2C19 hızlı metabolizör birey sayısının yüksek olmasının, tedavideki başarı şansının azalmasında en önemli etken olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133(3):985-1001.
2. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25(2):373-96.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-86.
4. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220:23-6.
5. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1(8336):1273-5.
6. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter* 2013;18(1):58-65.
7. Dixon MF. Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. in *Helicobacter pylori: Physiology and Genetic*. Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL (Editors), Washington (DC): ACM Press; 2001.
8. Baron JH. The history of acid inhibition. *Yale J Biol Med* 1994;67(3-4):97-106.
9. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(1):25-35.
10. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
11. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize!! *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17(2): 119-131.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
13. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770(3):489-94.
14. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.
15. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(4): 271-9.
16. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(10):935-51.
17. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(4):349-55.
18. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, van Schaik RH, Mulder PG, Franck PF, *et al*. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):752-60.

19. Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, Yamade M, Shirai N, Uchida S, *et al.* Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(6):593-600.
20. 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):183-7.
21. Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26(6):753-9.
22. Ward SA, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal-recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(1):96-9.
23. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy JL, *et al.* Evidence that CYP2C19 is the major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry* 1994;33(7):1743-52.
24. Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA, Raucy JL, Goldstein JA. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochemistry* 1991;30(13):3247-55.
25. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000; 61(3): 174-83.
26. Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer U, Benhamou S, Bouchardy C, Dayer P, *et al.* Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19\*6 and CYP2C19\*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(3):1490-5.
27. Hu LM, Dai DP, Hu GX, *et al.* Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics* 2012;13(14):1571-81.
28. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akillu E, Christensen M, Bertilsson L, *et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(1):103-13.
29. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, *et al.* Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-8.
30. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, *et al.* Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):629-36.
31. Hirota T, Eguchi S, Ieiri I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(1):28-37.
32. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder 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):185-92.
33. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2(1): 93-109.
34. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004;5(2):181-202.
35. Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Siuda A, Starzynska T, Drozdziak M. Effect of CYP2C19\*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(10):877-80.
36. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(7):297-302.
37. Shirai N, Furuta T, Xiao F, *et al.* Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):837-46.
38. Saitoh T, Otsuka H, Kawasaki T, *et al.* Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology* 2009;56(91-92):703-6.
39. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, *et al.* Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):453-60.
40. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, *et al.* Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):290-301.