

CYP 2D6 Genetik Polimorfizminin Klinikteki Önemi

Clinical Significance of CYP 2D6 Genetic Polymorphism: Review

Öz

CYP 2D6 polimorfizminin klinik farmakolojideki öneminin keşfiyle birlikte farmakogenetik rolü hakkında yeni çalışma alanları doğmuştur. Pazarlanan ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizmasına katılmakta ve genetik polimorfizm göstermesi sebebiyle hem olası ilaçla indüklenen toksisiteye hem de geniş ölçekli coğrafik ve inter-etnik farklılıklara sebep olmaktadır. CYP 2D6 ve onun varyant allelleri belirli hastalıkların patogene- zinde yer almaktadır. CYP 2D6, hastalık durumuna olan etkisini belirli ksenobiyotikle- ri hem aktive ederek hem de nörotransmitterlerin metabolizmasına katılarak gerçekle- şirmektedir. Bu hastalıklar arasında belirli kanser tipleri, Parkinson hastalığı, Sistemik lupus eritematozus, pituitary adenoma, Balkan nefropati ve Ankilozan spondilit yer almaktadır. Derlememizde; CYP 2D6 enziminin varyant allelleri, allellerin oluşumun- dan sorumlu moleküler mekanizmalar, allellerin coğrafik dağılımları, CYP 2D6 enzi- minin substrat ve inhibitörlerinin bir arada kullanımının klinik önemi ve son olarak CYP 2D6'nın dört ayrı fenotipinin belirli hastalıklarla olan bağlantısını ayrıntılı bir biçim- de özetlemeye çalıştık.

Abstract

With the discovery of the importance of CYP 2D6 polymorphism in clinic pharmaco-logy, the new fields of study about role of pharmacogenetics was born. Participates in the metabolism of about 25% of marketed drugs and because of its genetic polymorphism it shows possible drug-induced toxicity as well as large-scale geographical and interethnic differences. CYP 2D6 and its variant alleles are located in the pathogenesis of certain di- seases. The effect on diseases are carried out by participating in the metabolism of neu- rotransmitters and activating the xenobiotics. Among these diseases; certain types of can- cer, Parkinson's disease, systemic lupus erythematosus, pituitary adenoma, located Bal- kan nephropathy and ankylosing spondylitis is located. In our review, we aimed to eva- luate; variant alleles of the CYP 2D6 enzyme, the molecular mechanisms responsible for the formation of alleles, geographic distribution of alleles, the clinical importance of the combined use of the CYP 2D6 enzyme substrates and inhibitors and finally the connec- tion of CYP 2D6 four distinct phenotype of certain diseases to summarize in details.

Dr. Zehra OKAT,
Selina TOPLAYICI,
Dr. Elif KURT

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD.

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Selina TOPLAYICI
Özel Dünya Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Batman

Tel/phone: +90 444 99 72

E-mail: selina.toplayici@hipp.com.tr

Anahtar Kelimeler:

CYP 2D6 enzimi, genetik po-
limorfizm, fenotip, toksisite.

Keywords:

CYP 2D6 enzyme, genetic
polymorphism, phenotype,
toxicity.

Geliş Tarihi - Received
01/09/2016

Kabul Tarihi - Accepted
20/09/2016

CYP

CYP sitokrom P450'nin kısaltmasıdır. İlişkili enzimlerin veya izoenzimlerin altgrupları ER'de lokalize olmakta ve çoğunlukla karaciğerde eksprese edilmektedir. Bu enzimler ince bağırsak (intestin), meme, uterus, beyin gibi farklı organlarda da bulunmaktadır.1 Memelilerde çoğu kseno-biyotik hepatik Faz I metabolizmasıyla, CYP monooksigenazlar tarafından metabolize edilmektedir. İnsanlarda otuz veya çok daha fazla sayıda hem thiolate proteinlerinin farklı formları karakterize edilmiştir.2 CYP 450 süperailisi; aile ve altailelerinden oluşmakta ve tanımlanmalarında sadece amino asit sekans benzerlikleri baz alınmaktadır. Sadece birkaç istisna dışında, bir ailedeki P450 protein sekansı diğer P450 aile üyelerine göre %40'ın üzerinde benzerlik göstermektedir. Tek bir alt ailedeki P450'lerde ise bu sekans benzerliği %55'in üzerindedir (3).

Sitokrom P450 Enziminin Terminolojisi

Her bir özgün sitokrom P450 izoformunun terminolojisiindeki esaslar uluslararası komitelerde onaylanarak düzenli bir şekilde güncellenmektedir. P450 enziminin kodlayan genler CYP şeklinde gösterilmektedir. Sitokrom ailesindeki çeşitlilik sebebiyle, terminoloji sisteminde sekans benzerliğinin temel alınması, bu alandaki bilimsel çalışmaların birleştirilmesine yardımcı olarak, bu gen süperailisinin yeni

tanımlanan üyelerinin terminolojisinin temelini oluşturulmasına yardımcı olmaktadır. Örneğin; CYP 2D6; D alt ailesinin 6. izoformunu oluşturmakta ve CYP2 ailesi içerisinde yer almaktadır (2). Geçmişte, CYP 2D6 allelleri hakem kararıyla gen isminden sonra tek bir harf kullanılarak isimlendirilmesine rağmen, keşfedilen allel sayısındaki artış nedeniyle bu sistem yetersiz kalmıştır. Genel tavsiyeler üzerine gen ve alleller birbirlerinden yıldız işaretiyle ayrılmıştır. Bazı spesifik alleller, Arap rakamları ile veya Arap rakamlarını takip eden büyük harfli latin harflerinin kombinasyonlarıyla isimlendirilmektedir. Gen, yıldız ve allel arasında boşluk bulunmamakta ve tüm gen/allel sembolü italik harflerle yazılmaktadır (Örnek; CYP 2D6*1A).4 CYP 2D6 allellerinin bazıları aynı anahtar mutasyonları paylaşmalarına rağmen baz değişiklikleri açısından farklılık göstermektedirler. Bu gibi durumlarda, aynı Arabik numara kullanılmakta (Bu sayı allel numarasını göstermektedir) ve birbirlerinden büyük latin harflerinin kullanımıyla ayrılmaktadırlar. Örneğin; hem CYP 2D6*4A, hem de CYP 2D6*4B aynı mutasyonu taşımakta fakat birbirlerinden tek baz değişikliği açısından ayrılmaktadırlar.4 Allellerin ekstra kopyaları (duplikasyon veya amplifikasyon sonucu oluşan) birbiri ardı sıra oluşabilmektedir. Örneğin; CYP 2DL2 allelleri, CYP 2D6L'nin 2 kopyasını ihtiva etmektedirler. Bu allellerin düzenlenmesi, CYP 2D6*2X2 şeklinde gösteril-

Tablo 1. CYP 2D6'nin substratları.

Antihipertansifler	Alprenolol Kateolol Indoramin Nitrendigin Nimodipin	Oksiprenolol Bunitrolol Debrisoquin Metoprolol Guanoksan	Bufuralol Klonidine Losartan Propranolol Bupranolol
Antiaritmikler	Amiodaron Meksiletin Sparteın	Aprindin Prokainamid Enkainide	Flekainid Propafenon N-propilajmalin
Antidepresanlar	Amiflavin Klomipramin Fluoksetin Moklobemid	Tomoksetine Amitriptilin Desmethylsitalopram Imipramin Nefazodon	Brofaromine Desipramine Maprotiline Nortriptyline Trimipramine
Nöroleptikler	Klozapin Perphenazin	Haloperidol Pimozid Risperidon	Olanzapin Sertindol
Opiatlar	Kodein Hidrokodein	Dihidrokodein Norkoden	Tramadol Etilmorphin
Kemoteropatik ajanlar	Doksorubisin Rifampisin	Ritonavir Ketokanazol	Sulfasazaline Klotrimazole
Antihistaminikler	Azelastine	Kinnarizin	Loratadin

mektedir. Duplikasyon aynı alt grup içinde değilse birbirlerinden virgül ile ayrılmaktadırlar. Örnek; CYP 2D6*10B, 10C gibi (4).

CYP 2D6'nın Substratlarının Klinik Önemi

Ksenobiyotiklerin metabolizmasında görevli Faz I biyodönüşüm enzimlerinden olan CYP 2D6 enziminin genetik polimorfizmi klinik açıdan, farmakokinetik varyasyonlar ve hastalıklara yatkınlık oluşturması yönünden oldukça önemlidir. Polimorfizmin klinik önemini yönlendiren birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında; primer metabolizmada görevli yolağın doğası, esas bileşiği aktive eden mekanizma, esas bileşiğin ve onun metabolitlerinin gücü ve ilacın terapötik penceresi sayılabilir. Substratlar çok farklı enzim sistemleriyle metabolize edilebilmekte, CYP 2D6'ya bağımlı metabolizmanın klinik etkisi ise her bir substrat açısından çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. CYP 2D6'nın bilinen substratlarının doğası oldukça lipofiliktir. Bu substratlar arasında antiaritmikler, antiemetikler, beta-adrenoreseptör antagonistleri (beta-blokörler) ve opioidler, trisiklik antidepresanlar, belirli nöroleptikler, antihipertansif türevi ilaçlar yer almakta ve bu ilaçlar pazarlanan ilaçların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadırlar (2,5-7). CYP 2D6 insan karaciğerinde nispeten az miktarda (total sitokrom P450 izoformlarının %1,5 oluşturmakta) bulunduğu halde, reçetelenen ilaçların ¼'ünden fazlasını metabolize etmesinin sebebi, CYP 2D6 yoluyla metabolize edilen çoğu ilacın santral sinir sisteminin (CNS) hedefi olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (8).

Bu enzime olan yoğun ilginin bir nedeni de, CYP 2D6 geninde keşfedilen delesyon ve duplikasyonlar sebebiyle enzim aktivitesinin bireyler arasında değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. CYP 2D6 polimorfizmi; enzim aktivitesindeki değişikliklerin açısından 4 gruba ayrılmaktadır; yavaş metabolizörler (PM), orta-hızlı metabolizörler (IM), hızlı metabolizörler (EM), ultra hızlı metabolizörler (UM).9 EM fenotip çoğu popülasyonda ekspres edilmekte ve normal aktivite gösteren olarak ifade edilmektedir. PM fenotip CYP 2D6'nın iki alleli bakımından kalıtsal olarak eksik tipidir, bu yüzden ilaçları düşük oranda metabolize etmektedir. Bu yolla metabolize edilemeyen ilaçların yüksek seviyede birikimlerine neden olmaktadır. UM fenotip ise CYP 2D6 aktif geninin duplikasyon veya amplifikasyonu yoluyla oluşur. UM fenotipli bireylerin ilaçları ultra hızda metabolize etmelerinden ötürü, standart dozlarda terapötik verim elde edilememektedir. IM fenotip CYP 2D6 alleli bakımından heterozigotlara verilen isimdir, bu fenotipin PM fenotipe göre aktivitesi oldukça yüksektir (10). PM taşıyıcılığının ana özelliği, klinik olarak ilgili metabolitlerin oluşumundaki çarpıcı eksiklik ile karakterize edilmiş olması-

dır. Bu eksiklik hem ilaç toksisitesine hem de ilaçtan fayda alınmamasına neden olmaktadır (2). Ters durum ise UM'lerde meydana gelmektedir. Trisiklik antidepresanlar, CYP 2D6 açısından hem PM hem de UM fenotipine sahip bireyler için, yan etkilerin oluşumu açısından risk teşkil etmektedir (11). PM bireylere bu ilaçlardan standart dozlarda verildiğinde, ilaçlar toksik plazma konsantrasyonlarına ulaşabilmekte ve kişiler ağız kuruluğu, hipotansiyon, sedasyon, çarpıntı, titreme ve bazı durumlarda ise hayati tehdit edici boyutta kardiyotoksikite riskiyle karşı karşıya kalabilmektedirler (2). Aynı dozlarda imipramin uygulanan EM ve PM hastalarda, imipramin ve bunun yanısıra desmetil metaboliti olan desipramin mutlak konsantrasyonlarının PM bireylerde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin ana sebebinin PM'lerde ana ilacın metabolitlerine dönüşmesinin engellenmesinden kaynaklı geliştiği tahmin edilmektedir.12-14 İmipraminin, N-metilasyonu yoluyla farmakolojik olarak aktif formu olan desipramine dönüşümünü, primer olarak CYP C19 ve CYP 1A2 enzimleri katalizlemekte, halbuki desipraminin 2-hidroksilasyon yoluyla farmakolojik olarak inaktif metabolite olan katalizi CYP 2D6 yoluyla gerçekleşmektedir.12 CYP 2D6 substratlarının UM bireylerdeki idaresinde terapötik başarısızlıkla karşılaşılmaktadır. Bunun ana nedeninin aktif ilacın standart dozlarında uygulanan terapide erişilen plazma dozlarının oldukça düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (15). UM ve PM hastaların klinik sonuçları bazı zamanlarda benzerlik göstermekte, ikisinde de istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla karşı karşıya kalınmaktadır. Bireylerde eksik doz uygulanması, hastaların tekrarlayan depresif epizodlarla karşılaşmasına ve tedavi yanıtısızlığına neden olmaktadır. Antidepresan ve antipsikotik ilaçlar CYP 2D6'nın substratlarıdır ve bu ilaçları kullanan hastaların tedavilerinde normal tedavi rejimini oluşturmaktadırlar. Uzun yarı ömürlerine sahip bu tip ilaçların, toksik ilaç konsantrasyonları 5-7 haftada gelişebilmektedir. Bu yüzden bu ilaçları kullanan hastalarda ilaca başlamadan önce CYP 2D6 enzimi ile metabolize edilmelerinden ötürü CYP 2D6 fenotipi belirlenmelidir. Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilen güncel bir çalışmada, CYP 2D6 substratlarından olan psikiyatrik ilaçları kullanan hastalarda, ilaç yan etkileri CYP 2D6 genine ait inaktive edici kalıtsal mutasyonları taşıyan her hastada gözlemlenmiştir.16 CYP 2D6 enzim eksikliğinin ilaç terapi verimini düşürmesinin ana nedeni bu proilaçların CYP 2D6 enzim aktivasyonuna gereksinim duymalarıdır. Tramadolün analjezik etkisi de, PM'lerde ciddi bir şekilde indirgenmiştir (17). Farklı bir örnek verilecek olursa, klinik bağlamda nortriptilinin belirli bir dozunda birden bire ortaya çıkan toksisitenin, hem CYP 3A4 hem de CYP 2D6 etkisiyle ortaya çıktığı belirlenmiştir (18). Genetik polimorfizmin diğer önem-

li etkisi ilaçların yüksek hepatik klirensindeki beklenen etki mekanizmaları üzerinedir. EM'lerin ilaçlardan daha az yararlanımlarının sebebi yüksek hepatik ekstraksiyon olabilir. Halbuki ekstraksiyon PM'lerde hasara uğradığından biyoyararlanım oranı artış gösterebilmektedir. Diğer taraftan, ilaçların düşük hepatik klirensi EM'lerde yüksek yararlanıma sebep olabilmekte bu sonuç PM'lerdeki duruma benzerdir. Bununla birlikte, interfenotipik farklılıklar, bu ilaçlar oral olarak uygulandıklarında da meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda CYP 2D6 yoluyla aktif bileşiklerine metabolize edilen ilaçlardan PM'lerin daha az yararlanım gördükleri rapor edilmiştir. Bunlar arasındaki en popüler örnek, bir proilaç olan kodeindir ve hastalarda CYP 2D6 yoluyla katalizlenerek morfine dönüşmektedir (19). PM'lerdeki yetersiz transformasyon, ağrı rahatlama azalmasına veya tolerans/bağımlılığa neden olabilmektedir. Diğer taraftan UM'lerin gen duplikasyonu veya multiplikasyonu yoluyla ikiden fazla fonksiyonel alleli bulunmaktadır. UM'ler normale göre kodeinin daha düşük dozlarına gerek duymaktadır, çünkü kodeinin morfine olan transformasyonu bu fenotipe sahip bireylerde artış göstermektedir. UM fenotipli hastalarda, ilaçların aktiviteleri aslında belirli tedavilere karşı direnç göstermekte ve belirlenen dozajda terapötik verimliliğin alınabilmesi için daha fazla zamana ihtiyaç duyulmaktadır (17,20,21).

CYP 2D6 Enziminin İnhibisyonu, İndüksiyonu ve İlaç Etkileşimleri

Quinidin en güçlü CYP 2D6 inhibitörüdür (22). Quinin, quinidin diastereoisomeridir, quinidine göre 100'lerce kez daha düşük bir güce sahiptir. Bununla birlikte, quinidin CYP 2D6'nın bir substratı değildir (23). 200 mg'lık quinidin sülfatın tek ara dozu çoğu EM'yi PM'ye dönüştürmek için yeterlidir. Bunun yanı sıra; fluoksetin, paroksetin, ve propofenon'da CYP 2D6'nın diğer güçlü inhibitörleri arasında yer almakta ve inhibisyonlarını sabit, düşük nanomolar aralıklarda gerçekleştirmektedirler (24-27).

CYP enzim ailesinin çoğu üyesinden farklı olarak, CYP 2D6 enzimi fenobarbiton gibi klasik enzim indükle-

ycilerinden etkilenmemektedir (28). Rifampisin tedavisi spartein klirensini %30 arttırabilmekte fakat metabolik oranda önemli bir değişiklik meydana getirmemektedir (28). Kontraseptif kullanan EM kadınlarda debrisoquinin metabolik oranının %33' indirdiği gözlenmiştir (29). Menstrual döngü sürecinde luteal faz, preovulatar faz ile kıyaslandığında debrisoquinin metabolik oranında önemli olmayan bir azalma meydana geldiği rapor edilmiştir (30,31). Yoğun sigara içicilerde ve ovarioektomi operasyonu geçirenlerde, bu enzim aktivitesinin küçük çaplı indüklendiği tespit edilmiştir. Tersine gebeliğin, CYP 2D6 aktivitesini etkilediği belirtilmiş, özellikle hamilelik sürecinde metoprolol ve dekstrometorfanın metabolizmalarının belirgin bir şekilde artış gösterdiği rapor edilmiştir (32). CYP 2D6'ların çoğu substrat ve inhibitörleri temel nitrojenlerinin 0, 5- 0,7 nm aralığındaki bir bölgeden okside edilerek metabolize edilmektedir. Bu bölge; lipofilik ve elektrostatik etkileşimlerin veya hidrojen bağlarının oluşumunu sağlayabilen fonksiyonel grupların bulunduğu bir alanı kapsamaktadır (7).

CYP 2D6'ya yüksek affiniteyle bağlanan substratlar, düşük affiniteye sahip diğer bileşiklerin metabolizmalarının inhibisyonuna neden olmaktadır. Diğer bir önemli konu ise fenokopyalamadır. EM'ler eş zamanlı olarak güçlü CYP 2D6 inhibitörleri ile birlikte reçetelenirse, fenokopyalama seviyesi zayıflamaktadır. Bu yolla, substratın metabolizması inhibe olabilmekte veya eliminasyon süresi uzayabilmektedir. Sonuç olarak yüksek plazma konsantrasyonları ve toksisite meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan, CYP 2D6 yoluyla metabolizmanın inhibisyonu terapötik yanıt eksikliğine neden olmaktadır. Çünkü farmakolojik hareket proilacının transformasyonu yoluyla aktif metabolitine dönüşümüne bağlıdır. Birçok ilaç klinik durumlarda eş zamanlı kullanılmakta ve CYP 2D6 yoluyla katalizlenecek metabolizmanın hasarına neden olmaktadır. CYP 2D6'nın güçlü inhibisyonu, SSRI'lar yoluyla gerçekleşebilmektedir. Bu tip ilaçlar meme kanserli kadın hastalarda sıcak basmalarını indirgemesine rağmen, meme kanseri östrojen reseptör (ER) pozitif hastalarda kullanılan CYP 2D6 enzimi yoluyla katalize olan tamoksifen ilacının aktif metaboliti olan endok-

Tablo 2. CYP 2D6'nın inhibitörleri.

Ajmalisin	Ajmalin	Amitriptilin	Amesegid
Aprindin	Budipin	Bufuralol	Kloroquin
Klorpromazin	Simetidin	Sistiothiksen	Sitalopram
Flekainid	Fluoksamin	Fluoksetin	Fluphenazin
Halofantrin	Haloperidol	Levomepromazin	Methadon
Meklobemid	Olanzapin	Oksiprenolol	Paroksetin
Quinidin	Quinin	Ranitidin	Renoksetin

sifenin plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, CYP 2D6'nın güçlü inhibitörlerinden olan SSRI'ların (paroksetin ve fluoksetin) tamoksifenle eş zamanlı kullanımının terapötik yanıtın zayıflamasına neden olabilemesinden ötürü aynı anda reçetelenmelerinden kaçınılması gerekmektedir. NCCTG 89-30-52 çalışma grubu eş zamanlı olarak reçetelenen CYP 2D6 inhibitörlerinin, CYP 2D6 metabolizör durumunu etkileyerek tamoksifenin klinik sonucunu değiştirebileceğini öngörmüşlerdir. Ayrıca araştırmacılar, CYP 2D6 aktivitesi az olan PM genotipli hastalarda ve eş zamanlı CYP 2D6 inhibitörleri kullananlarda faydalanımın azaldığını da rapor etmişlerdir (33). İlaç-ilaç etkileşimlerinin yanısıra kullanılan bazı bitkisel tıp ürünlerinin de ihtiyatlı kullanımının sağlanmasının, ilaç bitki etkileşimlerinden kaçınılmada çok önemli olduğu vurgulanmaktadır. Örnek, Siyah Yılan Kökündeki (Black cohosh) alkaloid protipin ve allokriptopinin CYP 2D6'nın kompetitif inhibitörü olduğu tespit edilmiş ve tamoksifenle tedavi edilen meme kanser hastalarında dikkatli kullanımı öngörülmüştür (34). Benzer şekilde eş zamanlı Hypeicumun ekstraktının da SSRI'larla tedavi edilen hastalar için dikkatli kullanımının sağlanması gerekliliği vurgulanmıştır (35). Hamelin ve ark. 2000 yılında reçetelenmeyen bazı ilaçların CYP 2D6 substratları ile olan etkileşimlerini rapor etmiştir (36). Metoprolol ve difenilhidraminin birlikte kullanımında metoprolol AUC (Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde, eğri altında kalan alanın hesaplanmasıyla ortaya çıkan farmakokinetik parametre.)'sinin %61 artış gösterdiği ve metoprolol ile ilişkili etkilerinden dolayı; kalp atım oranının, sistolik kan basıncının, aortik kan akışının difenildiamin uygulamasının ardından azaldığı kaydedilmiştir. Buna rağmen metoprololün geniş bir terapötik penceresinin bulunduğu ve etkileşimlerinin oldukça ciddi sonuçlara neden olabileceği rapor edilmiştir. Özellikle belirli yaşın üzerindeki bireylerde bu ilacın eş zamanlı olarak farklı ilaçlarla kullanımının doğru değerlendirilmesi gerekmektedir.

CYP 2D6'nın Moleküler Genetiği

Genetik polimorfizm; en az yaygın allelinin sıklığının %1 civarı veya daha fazla olan, iki alleli tek bir genetik lokus tarafından kontrol edilen bir özelliğin kalıtımı olarak tanımlanmaktadır.23 En yaygın olarak çalışılan genetik polimorfizm çalışmalarından bir tanesi de ilaç metabolizmasını ve yanıtını etkilediği bilinen, debrisoquin tip oksidasyon polimorfizmidir. CYP 2D6, insan genomunda CYP2D alt ailesindeki tek fonksiyonel gen özelliği göstermektedir.37 Günümüzde CYP 2D6'nın 80'den fazla allelik varyantının bulunduğu rapor edilmiştir (<http://www.imm.ki.se/cypalleles/CYP2D6.htm>.) İlaç metabolizmasında görevli enzimlerin (DMEs) bilinen önemli fonksiyonel polimorfizmleri, CYP

2D6 genin kodlama bölgelerinde yer alan nokta mutasyonlarıdır ve bu durum amino asit yer değişikliklerine sebep olmaktadır. Bu amino asit yer değişiklikleri ise katalitik aktivitenin, enzim stabilitesinin ve/veya substrat spesifitesinin değişmesine neden olmaktadır. Defektif alleller, gen delesyonları, ilişkili psedogenlerin gen değişimleri ve frameshift, missense, nonsense veya splice site mutasyonları sonucu meydana gelen tek baz mutasyonları yoluyla meydana gelmektedir (38,39). Bu allellerin homozigot halinde bulunması enzimin aktivitesinin total kaybına ve ilaç metabolize eden enzimler için spesifik prob ilaçların hasarlı bir şekilde metabolize edilmesine neden olmaktadır. Bu durumdakiler PM olarak sınıflandırılmaktadır (40). Defektif CYP genlerinin yanısıra, bazı alleller ise ilaç metabolizmasının azalmasına veya değişimine sebep olmaktadır. Bunun sonucu oluşan enzim ürünlerinin hasarlı katlanma kapasitesine sahip olmalarından ötürü fonksiyonel enzim ekspresyonu ciddi bir şekilde azalmaktadır (38,39). Metabolizmadaki diğer bir fenotip ise ultra rapid metabolizör sınıfıdır ve CYP 2D6 geninin duplikasyonu veya amplifikasyonu sonucu meydana gelmektedir. Bu sınıf içerisinde; 2, 3, 4, 5 ve 13 gen kopyası bulunan alleller rapor edilmiştir. CYP 2D6 22q13.1 kromozomu üzerinde lokalize olmakta ve 9 ekzonu bulunmaktadır (419. 4,383 bp içerdiği ise NCBI 37 genom kurulu tarafından tespit edilmiştir. İnsan CYP2D lokusunun evrimsel gelişimiyle birlikte bu sınıfının üç genden ayrıldığı ve iki komşu geninin ise inaktif olduğu (CYP2D7 ve CYP2D8P) ve bir CYP 2D6'nın kısmi inaktivasyonunun gerçekleştiği rapor edilmiştir. Bu genler, intron ve ekzonları açısından %92-97 arasında nükleotid benzerliği göstermektedir. CYP 2D8P geninin, bir psödojen olduğu ve bu psödojenin birçok gen hasarına sebep olan insersiyonları, delesyonları ve ekzonlarında sonlanma kodonlarını ihtiva ettiği bildirilmiştir. CYP2D7, CYP2D8P'nin etki yolu üzerinde yer almakta, görünürde normal olarak değerlendirilse de, ilk ekzonunda ki insersiyon, okuma çerçevesini hasara uğratmaktadır. Bu birbirleriyle yakın ilişkili genlerin, CYP 2D6 geninde gen değişimlerine neden olarak zararlı mutasyonların transferine sebep olduklarına inanılmaktadır. Single nükleotid polimorfizmleri (SNP) de kapsayan bu polimorfizmlerin kombinasyonları arasında; duplikasyonlar, insersiyon/delesyon ve/veya gen değişim/dönüşümleri yer almaktadır. Bu alleller arasında; 7'si normal veya artan aktivite (*1, 2, 27, 33, 35, 48, 53); 11 allel azalan (*9, 10, 17, 29, 41, 49, 50, 54, 55, 59, 72) aktivite gösterirken, 26'sı nonfonksiyonel allel (*3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 31, 36, 38, 40, 42, 44, 47, 51, 56, 62) özelliği göstermekte ve bir çok fonksiyonel olarak tanımlanamayan allel sınıfı (*22-26, 28, 30, 32, 34, 37, 39, 43, 45, 46, 52, 68, 70, 71, 73, 74, 75, 82) yer almaktadır.42-50 Bunun yanısıra, nor-

mal, nonfonksiyonel ve düşük CYP 2D6 aktivitesine sahip allellerin kopya sayı varyasyonları (Copy Number Variations); CNVs) keşfedilmiş ve bu durumun CYP 2D6 enzim aktivitesinin in vivo da ki varyasyonlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, CYP 2D6 normal allellerinin iki kopyasından daha fazlasını taşıyanlarda (*1xN,*2xN,*35xN), CYP 2D6 enzim aktivitesinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (45,51-54). Bireyler arasında kalıtsal olarak bu allelleri taşıyanlar CYP 2D6'nın ultra rapid metabolizör (UMs) sınıfına dahil olmaktadır. CNV'ler özellikle nonfonksiyonel (*4xN, *36xN) ve azalmış aktivite allelerinde (*10xN, *17xN, *9xN) bulunmakta, fakat bu bireylerden bu alleleri taşıyanlar, CYP 2D6 substratlarını artan bir metabolizmayla metabolize edememektedir (45,55-58). Multiple CYP 2D6 geni taşıyan bireylerin en yüksek oranda; Etiyopya ve Suudi Arabistan populasyonlarında yer aldığı ve bu populasyonların 1/3'ünün bu tip fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir.³⁹ İsveç ailelerinin; baba, kız ve oğulları fonksiyonel CYP 2D6L geninin 12 kopyası ile birlikte 1 normal gen taşıdığı ve oldukça yüksek CYP 2D6 aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (54). CYP 2D6 geninin ekstra kopyalarını taşıyanların tersine, CYP 2D6*5, gen kopyası taşımamakta ve CYP 2D6 proteini üretilememektedir (59). Bireylerden iki nonfonksiyonel CYP 2D6 alleli taşıyanlardan, örneğin CYP 2D6*5'in CYP 2D6 aktivitesi bulunmamakta ve zayıf metabolizörler olarak sınıflandırılmaktadır (PMs). Bir diğer önemli allel olan CYP 2D6*36 ise ihmal edilebilir bir aktiviteye sahiptir ve her bir kromozom üzerinde üç formu da yer alabilmektedir. Bu formları; CYP 2D6*36x2 (nonfonksiyonel allellerin 2 kopyası), CYP 2D6*36+*10 (*10 alleli ile birlikte düzenlendiğinde nonfonksiyonel allelin bir kopyası) ve CYP 2D6*36'dır.⁶⁰ CYP 2D6*2'nin sıklıkla karşılaşılan iki polimorfik bölgesi bulunmakta, bunlar 2850>T (R286C) ve 4180 G>C(S486T)'dir. Örneğin CYP 2D6*14, *21, *51 ve *55 bu polimorfik bölgelerin her ikisini de içerirken; CYP 2D6*10, *39, *47, *49 ve *54 sadece 4180G>C'nin polimorfik varyasyonunu içermektedir. CYP 2D6*2, CYP 2D6*1 ile kıyaslandığında enzimatik bir değişiklik içermediği görülmüştür (61).

Genotipleme Çalışmaları

Genotipleme, ilaç metabolizmasında görevli enzimlerde artış gösteren tanımlanmış genetik mutasyonların tespit edilmesini kapsamaktadır. Bu mutasyonlar; over ekspresyona (gen amplifikasyonları), aktif protein ürün kaybına (null allel) veya azalan katalitik kapasiteye sahip mutant proteinlerin üretimine (inaktif alleller) neden olan genetik değişiklikleri içermektedir (2). DNA periferik lenfositlerden izole edilerek, genotipleme çalışmaları için kullanılmaktadır. Genotiplemede sıklıkla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) methodu ve allel spesifik PZR kullanılmaktadır.² Kullanılan bu tip eski tekniklerde, ilgilenilen genin spesifik bölgesi PZR yoluyla amplifiye edilmekte ve ardından amplifiye DNA ürünü restriksiyon endonükleazlar vasıtasıyla kesilmektedir. Kesim ürününün boyutu, agaroz jel elektroforeziyle birlikte uygulanan etidyum bromid boyaması ve UV transluminatör ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir (2,62). Bu genotipleme metodları az miktarda kan veya doku örneği gerektirmekte, hastanın kullandığı ilaçtan etkilenmemekte ve hızlı tanı imkanı sunmaktadır. Bilinen defektif allel sayısı artış göstermekte ve günümüze kadar totalde 30 farklı defektif CYP 2D6 ve 55 CYP 2D6 varyantı tespit edilmiştir. Bununla birlikte etnik gruba bağlı olarak sadece 5-6 tane sık karşılaşılan defektif allelin genotiplenmesiyle, %95-99 doğrulukta CYP 2D6 fenotipi tahmin edilebilmektedir.³⁹ Örneğin en yaygın CYP 2D6 varyant allelleri; Kafkas, Çin, Japon ve Siyah Afrika populasyonlarındaki, sırasıyla CYP 2D6*4, *10 ve *17' allelleridir (8,63,64).

CYP 2D6 Geni Açısından Coğrafik ve Irksal Farklılıklar

Farklı ırklara ait populasyonlar, CYP 2D6 genotip ve fenotipleri açısından belirgin farklılıklar göstermektedir (1). Populasyonlar arasındaki CYP sekans farklılıkları ile ilgili sistematik çalışmalar, CYP enzimlerinin evriminin anlaşılması açısından oldukça önemlidir. Belirli alleller farklı populasyonlarda yüksek frekansta bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak; CYP 2D6*4 alleli Kafkaslarda, CYP 2D6*10 alleli Asyalılarda ve CYP 2D6*17 alleli ise Afrikalılarda daha yüksek frekansta görülmektedir. CYP 2D6*17 alleli ise Asyalılarda düşük frekansta görülmekte veya hiç görülmemektedir. Bu sonuçlara bakılarak bu mutasyonların ilgili populasyonlar bakımından birbirlerinden ayrıldığı söylenebilir. 1 Bu bilgilerin yanısıra, PM'lerin dağılımı da rölatif enzim aktivitesi açısından, etnik gruplar arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Kafkas populasyonunda PM yaygınlığı %7-10 arasında değişirken, diğer populasyonlarda daha az sıklıkla rastlanılmaktadır. Asyalılarda, PM'lerin görülme frekansı % 0-1 aralığında olduğu rapor edilmiştir. Bu düşük frekansın sebebi olarak ise Asyalılarda CYP 2D6*3 ve *4 allellerinin düşük sıklıkta gözlemlenmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir (64-66). Halbuki bu alleller, Kafkaslarda en sık görülen null allelerdendir. CYP 2D6*2, *3, *4, *5, *6, *10 ve *41 allelleri de Kafkas populasyonunda sık görülen allel sınıfı içerisinde yer alırken, *2 ve *17 Afrikalılarda, CYP 2D6*10 ve *36 ise genellikle Asyalılarda daha yüksek frekansta görülmektedir (67). Kafkasların farklı bölgeleri arasında PM frekansının nisbeten sabit olması olduk-

ça ilginçtir. Benzer şekilde; Çin, Tayland, Singapur, Japonya ve Malezya populasyonlarında da düşük yaygınlık göstermektedir (65,68-71). Yeni Zelanda Maori populasyonu farklı lokalizasyonda yer almasına rağmen, PM frekansı açısından Kafkaslara benzemektedir (72). Hindistan'da debrisoquin kullanıldığı eski bir çalışmada, Bombay'da oturan bireylerdeki CYP 2D6 PM oranı %2 olarak rapor edilmiştir. Dekstrometorfanın kullanıldığı daha güncel bir çalışmada Kuzey Hindistan populasyonundaki PM frekansı %3 olarak tespit edilmiştir. Güney Hindistan'daki PM'nin ortalama frekansı %3,52 civarında olduğu kaydedilmiştir. Bu oran Çinlilerden (%0-9) yüksek Kafkaslardan (%5-10) düşüktür. Hyderobad şehir populasyonundaki PM frekansı benzer olarak %3,2 olarak bildirilmiştir (73, 74). Bununla birlikte, Afrika populasyonunda gerçekleştirilen çalışmalarda PM dağılım oranı %0-19 arasında değişen birbiriyle tutarsız farklı sonuçlar elde edilmiştir (75). Bu sonuçlar, Afrika populasyonu arasında bölgesel varyasyonların bulunduğunu göstermektedir. En büyük varyasyon Siyah Afrikalılardaki CYP 2D6 fenotipinde gözükme ve bu bize Siyahi populasyonun genetik olarak homojen olmadığını göstermektedir (75,76). Asyalılarda bulunan en yaygın allel CYP 2D6*10'dur.77 CYP 2D6*10 enzimi P34S yer değişikliği içermesi sonucu, stabilitesini kaybetmiş ve CYP 2D6 enziminin substratlarına olan affinitesi azalmıştır (78). CYP 2D6*10'nun ayırıcı özelliklerinden bir diğeri ise, 100. pozisyonunda yer alan C'nin T'ye olan yer değişikliğidir. Bu burum CYP 2D6*4A olarak da ifade edilmekte ve Kafkaslarda en sık rastlanılan inaktive edici allel özelliği göstermektedir. Çinlilerde, CYP 2D6*10, CYP 2D6 allelerinin %51-70'lik bir bölümünü temsil etmektedir (71,79). CYP 2D6'nın ortalama enzim aktivitesi Asyalılarda, Kafkaslara göre daha azdır. Diğer bir allel tipi ise, özellikle Afrikalılarda yaygın olarak bulunan CYP 2D6*17'dir (75). Siyahlar arasında, Masimirembwa ve ark., Zimbabwanelardaki metabolik oranın CYP 2D6*17'nin varlığı sebebiyle değişkenlik gösterdiğini ve özellikle Zimbabwanelardaki CYP 2D6*17 frekansının %34 olduğunu rapor etmişlerdir (75). CYP 2D6*17 enziminin aktivitesi enzimin wild tip formuna göre daha düşüktür. Farklı substratların (kodein, metoprolol, dekstrometomorfam, debrisoquin) kullanımına bağlı, farklı metabolik etkiler tespit edilmiştir (80). Farklı populasyonlardaki PM'lerin sabit yüzdelerinin tersine ve duplike/multiduplike genlerin yüzdeleri değişkenlik göstermektedir. Farklı etnik gruplardaki UM dağılımının %1,5-29 arasında değiştiği rapor edilmiştir. CYP 2D6 gen duplikasyon frekansının birçok Avrupa populasyonu arasında %2,3 ve Türk populasyonundaki oranının ise %12 civarında olduğu kaydedilmiştir. Suudi Arabistan ve Etiyopya'da gen

duplikasyonlarının taşıyıcılığı; sırasıyla %21 ve %29'dur (52,81). İsveç Kafkaslarında, duplike/multiduplike genlerin frekansının %1-2 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bu frekans İspanyada %7-10'a yükselmekte ve en yüksek oran ise Siyah Etiyopyalılarda %29'luk frekansla görülmektedir (52,82). Asya şehirlerindeki çalışmalarda; Japonya, Çin, Malezya ve Hindistandaki gen duplikasyon oranının %1-2 civarında olduğu bildirilmiştir (69,83,84) CYP 2D6*36 allelinin Beyaz populasyonda bulunmadığı fakat Asya ve Afrikalı Amerikalı populasyonlarında mevcut olduğu kaydedilmiştir. CYP 2D6*36 alleli Afrikadan orijin alıp Asyaya yayıldığı düşünülmektedir. Ayrıca CYP 2D6*36, Asya ve Afrikalı Amerikalılarda PM genotipinden sorumlu tutulmakta, Asyalılarda %3 ve Afrikalı Amerikalılar arasında ise 0,5% lik bir frekans göstermektedir (60). Kafkaslardaki CYP 2D6 allel frekansı ve tipi, Asya ve Afrikalılardan farklılık göstermektedir. İlginç olarak, Hintlilerde CYP 2D6 allel frekansı ve tipi, Kafkaslarinkine benzemektedir (85). Bunlar Japonya, Çin ve Malezyalılara kıyasla CYP 2D6*10 alleli açısından düşük, *4 alleli açısından ise daha yüksek frekansa sahiptirler. Aslında, Hintlilerin Doğu'da Kafkas ırkı olarak yerleştiği ve bu sebepten ötürü Kafkaslar olarak sınıflandırıldığı düşünülmektedir (86).

CYP 2D6 Genetik Polimorfizminin Kansere Oluşum Mekanizmasındaki Rolü

Prokarsinojenlerin metabolik aktivasyonu CYP 2D6 yoluyla gerçekleşmekte, özellikle hastalardan EM fenotipindeki yüksek aktiviteye sahip olan bireyler yüksek oranda aktif bileşik oluşumuna maruz kalarak kanser gelişimi açısından risk teşkil etmektedir (6). CYP 2D6 geni bilinen insan karsinojenlerinin metabolizmasından sorumludur. Bu karsinojenler arasında nitrosaminler ve nikotin yer almaktadır. Bunun yanı sıra, CYP 2D6'nın endojen substratları arasında bulunan triptaminde çok iyi karakterize edilmiş nöroaktif aminler olarak yer almaktadır (87). Bununla birlikte, CYP 2D6 allelik varyantlarının farklı tip kanser oluşumuna olan etkileri halen tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda CYP 2D6'nın kanser gelişimindeki rolü desteklenirken farklı çalışmalarda ise desteklenmemektedir (88,89). Bireylerde CYP 2D6 fenotip ve genotipi, kansere ve belirli bazı hastalıklara yatkınlık açısından incelenmektedir. CYP 2D6 açısından EM genotipi taşıyanların, malign süreçler açısından yüksek oranda risk taşıdıkları düşünülmektedir. Bunun ana nedeni, diyetle yer alan ajanlar ile çevresel ajanların CYP 2D6 aracılığıyla artan düzeydeki metabolizmaları sayesinde daha reaktif ara ürünlere dönüşmeleri ve bu ara ürünlerin de çeşitli dokularda kanser gelişimini veya başlangıcını tetiklemeleri hipotezidir.90 Karsinojen metabolize eden enzimleri kod-

layan locilerde yer alan polimorfizmler, örneğin karsinojen metabolize eden enzimlerden CYP450; karsinojenlerin detoksifikasyonunu katalizlemekte ve kansere olan hassasiyetin belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan, PM'ler non-metabolize ilaçların toksik etkilerine ve sayısız diğer faktörün etkisine daha uzun süre maruz kalarak kanser riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu konu açısından değerlendirilen kanser tiplerine örnek olarak; mesane, akciğer, meme, anogenital, bazal hücre, oral, prostat, pankreas, mesane kanserleri verilebilir (91-93). London ve ark. CYP 2D6 genetik polimorfizminin, akciğer kanseri açısından önemli bir risk faktörü olmadığı yönünde bulgular elde etmiştir (93). Smith ve Goetz'ün çalışma grupları, CYP 2D6 genotipinin meme kanserinin nedenleri arasında yer almadığını rapor etmişlerdir (94, 95). Fakat, CYP 2D6 aktivite azalışının (PM), lösemi ve oral kanserler için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. (91-93). Bu sonuçlara bakılacak olunursa EM ve PM fenotipleri ve kansere yakınlık arasında net bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu konu hakkında halen tartışmalı sonuçlar yer almaktadır.

Meme Kanseri Kullanan Tamoksifen İlacı ile CYP 2D6 Genetik Polimorfizmi Arasındaki İlişki

ER pozitif meme kanser hastalarında yaygın bir şekilde kullanılan tamoksifen ilacı CYP 2D6 enzimi yoluyla etkin metaboliti olan endoksifene dönüştürülmekte ve endoksifen ER alfa'nın 26S proteazomlarda degradasyonunu indüklemektedir. ER alfa'nın degradasyonu ile birlikte östrojenle stimüle olan meme kanser hücrelerinin proliferasyonu bloke olmaktadır. CYP 2D6'nın genetik polimorfizmi, tamoksifen metabolizmasındaki varyasyonların en büyük nedenini oluşturmakta ve bu durum da terapötik verimliliğin eksikliğine veya yan etkilere yol açmaktadır. US Food and Drug Administration (FDA) komitesi, post menapozal ER pozitif meme kanser hastalarından tamoksifen kullananlardan CYP 2D6*4/*4 homozigot genotipine sahip olanlarda, hastalısız geçen yaşam ömrünün heterozigot veya homozigot wild tip CYP 2D6'ye göre azaldığını onaylamışlardır.96 Bunun yanı sıra, CYP 2D6*5, *10, *41 gibi birçok varyantın etkisi ve etnik varyasyonu hakkında bilgi bulunmamaktadır. Hastalar arasındaki tamoksifen yanıtı açısından geniş varyasyonlar bulunmaktadır. Populasyonlar arasında aynı dozda ilaç uygulamasında, yan etkilerin ve terapötik yanıtızlığının yer aldığı geniş ölçekli bir sonuç profili bulunmaktadır. Kafkaslar arasında tamoksifenle tedavi edilen hastalardan CYP 2D6*4 alleli açısından heterozigot ve homozigot taşıyıcılığı olan bireylerde, meme kanserinin nüksetme riskinin önemli derecede artış gösterdiği ve hastalısız ge-

çen yaşam süresinin fonksiyonel allel taşıyıcılarına kıyasla kısıldığı tespit edilmiştir.96 Asyalılarda CYP 2D6*10/*10 alleli taşıyan meme kanserli hastalar arasında gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-hidroksi tamoksifen ve endoksifenin plazmadaki kararlı durum düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, meme kanser hastalarından CYP 2D6*10/*10 taşıyıcıları, homozigot wild tip veya heterozigotlarla hastalığın ilerlemesinde ki ortalama süre açısından kıyaslandığında, PM'lerde bu sürenin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (97, 98). Ayrıca, meme kanser hastalarından adjuvan tamoksifen yoluyla tedavi edilen CYP 2D6*10/*10 taşıyıcılığına sahip hastalarda kötü terapi yanıtı alındığı ve operasyondan 10 yıl sonra yüksek düzeyde hastalığın tekrarıyla karşıldığı bildirilmiştir.97-99 Çinlilerde gerçekleştirilen bir çalışmada, 152 tamoksifen tedavisi olan meme kanser hastasında da bu sonuçlar desteklenmektedir (99). Bu çalışmada, homozigot CYP 2D6 *10/*10 genotipi taşıyan hastalar wild tip ile kıyaslandığında 4-hidroksi tamoksifenin serum düzeylerinin azaldığı da kaydedilmiştir. Bu araştırmacılar aynı zamanda, CYP 2D6*10/*10 genotipine sahip tamoksifenle tedavi edilen kadın hastaları wild tip genotiplilerle kıyasladıklarında hastalısız geçen yaşam süresinin de azaldığını rapor etmişlerdir (99). Hollanda populasyonunda, meme kanserine bağlı ölüm riskinin CYP 2D6*4/*4 genotipine sahip tamoksifen kullanan hastalar arasında önemli derecede yüksek olduğu kaydedilmiştir. CYP 2D6*4 polimorfizminin tamoksifen kullanan meme kanser hastalarının yaşam süresini etkilediği bildirilmiştir.100 Testler yoluyla gerçekleştirilebilecek CYP 2D6 genotipi hakkındaki ön bilgi hastanın hormonal terapideki seçme şansını önemli ölçüde değiştirebilecektir (100). Kiyotoni ve arkadaşları, Japonlarda 98 gün süresince, 20 mg tamoksifen kullanan meme kanser hastasında CYP 2D6 genotipini belirlemişlerdir (101) Bu hastalardan, CYP 2D6 açısından bir veya hiç normal alleli bulunmayanlardaki tamoksifen dozajı 30 veya 40 mg/gün şeklinde değiştirilmiştir. Doz düzenlenmesi, CYP 2D6*10 alleli taşıyan hastalarda efektif endoksifen düzeylerinin sürdürülmesi açısından oldukça önemlidir. Bu bulgular, meme kanseri hastaları arasında tamoksifen terapisine karşı oluşabilecek etkinlik veya rezistansın tahmin edilebilmesi açısından oldukça kritiktir. Ayrıca, CYP 2D6 IM genotiplemesinin, tamoksifen reçetelenmesinden önce yapılması da oldukça değerli öngörüler sunmaktadır. Günümüze kadar gerçekleştirilen bu çalışmaların sonuçları da - FDA'nın tavsiyelerini desteklemekte, meme kanser hastalarında terapiye karar vermeden önce genotipleme işleminin yapılmasının gerekliliği açık bir şekilde görülmektedir. Tersine Japonyada gerçekleştirilen iki çalışmada, CYP 2D6*10/*10 genotipinin tamoksifen alan meme kanser hastalarında herhangi bir öneminin bulunmadığı yönün-

de sonuçlar elde edilmiştir (102, 103).

CYP 2D6 Genetik Polimorfizmi, Santral Sinir Sistemi (CNS) Hastalıkları ve Psikotropik İlaçlar

CYP 2D6 beyinde eksprese olmakta ve santral sinir sistemi (CNS) hastalıklarıyla ilişkili rolleri üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmektedir. Araştırmacılar, CYP 2D6'nın beyindeki ekspresyonu nedeniyle beynin biyolojik aktivitesi üzerinde önemli bir rol oynayacağı hipotezini savunmaktadır. Aslında, iki çalışmada CYP 2D6 varlığında kullanılan fizyolojik testler yoluyla, CYP 2D6 ve davranış arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (104,105). İntihar eden vakalardan alınan örneklerle ve doğal yollarla ölenlerden alınan örnekler birbirleriyle kıyaslandıklarında intihar vakalarındaki CYP 2D6 gen duplikasyon oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (106). Bu vaka çalışmasında, CYP 2D6'nın beyinde 5-methoksi triptamini serotonine trasforme ettiği ve bu durumunda intihar girişimini arttırdığı rapor edilmiştir (107). Çeşitli çalışmalarda, serotonerjik hipofonksiyonun intihar davranışındaki etkisi gösterilmiştir (108). Bu çalışmalara dayanılarak insan beynindeki CYP 2D6'nın davranış açısından önemli olduğu söylenebilir. Pai ve ark. tarafından CYP 2D7 psödogeninin çok sık rastlanılan bir varyant olduğu ve aktif formunun insan beyninde eksprese olduğu ve bu fonksiyonel enziminin kodein metabolizmasında aktif rol aldığı gösterilmiştir (109). CYP 2D6 geninin allelik varyasyonlarının santral sinir sistemi hastalıklarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu hastalıklar arasında; Parkinson, Lewy cisim demansı ve Alzheimer yer almaktadır (110). CYP 2D6 PM metabolizörlerinin azalan aktivitesi sebebiyle hastalık yoluyla oluşabilecek nörotoksinleri inaktive etmede yetersiz kalmakta bu durumda hastalık risk artışıyla ilişkilendirilmektedir. Parkinson hastalarının; frontal korteks, serebellum ve hipokampus bölgelerindeki CYP 2D6 seviyelerinin yaklaşık %40 azaldığı rapor edilmiştir (111). Bununla birlikte, CYP 2D6 genotipleri ve hastalık riski arasındaki net ilişki, çalışma gruplarındaki sayının azlığı, hastalıkların heterojenitelerinin doğası, örneklem, yaş eşleştirme ve bu hastaların poligenik doğası sebebiyle tam olarak belirlenememektedir. Bunun yanı sıra bu genotiplerle ilgili çalışma sayısı halen oldukça sınırlı ve geniş kapsamlı değildir. Kesin data oluşturulabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çok farklı çalışmalarda Parkinsonizm ile CYP 2D6 ekspresyonu arasındaki olası bir bağlantının olup olmadığı araştırılmıştır.94 Bununla birlikte diğer çalışmalarda, CYP 2D6 aktivitesi ile Parkinsonizm arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (112). Değişik etnik gruplarda gerçekleştirilen

çalışmalarda, P450 gen yapısının etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmış ve bu farklılığın çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçların sebebi olabileceği fikri desteklenmiştir (6).

CYP 2D6 polimorfizminin psikoaktif ilaçların klinik sonuçları üzerindeki rolü hakkında önemli bulgular elde edilmiştir. Uygulanan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak gelişen enzimin fonksiyonel etkileri bireyler arasında farklılık göstermektedir. Esas ilacın veya onun aktif metabolitinin artan konsantrasyonu PM fenotipli kişilerde toksisite riskini arttırmakta ve terapötik etkinin kaybına neden olmaktadır. Diğer taraftan, CYP 2D6 UM'lerde beklenen ilaç dozunun elde edilebilmesi için yüksek dozlardaki ilaç uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır. Tipik bir örnek verilecek olursa, hastanın terapötik olarak uygulanan nortriptilin ilacının 200-600 nM'lık plazma dozuna erişebilmesi için, günde 300-500 mg'lık daha yüksek seviyedeki nortriptiline ihtiyaç duyulmaktadır (113). UM hastalarda debrisoquine fenotipleme testi yoluyla, debrisoquine'nin (ve nortriptilin) metabolik oranı 0,07 olarak tespit edilmiştir. Bu metabolik oran en düşük olarak İsveç popülasyonunda görülmektedir. 1993 yılında aynı araştırmacılar tarafından aynı hasta üzerinde gerçekleştirilen genotipleme çalışmasında hastanın CYP 2D6 gen duplikasyonuna sahip olduğu tespit edilerek, 3 fonksiyonel genin enzimin aktivitesinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (114). Dalen ve ark. birbirlerinden farklı sayıda aktif CYP 2D6 alleli taşıyan sağlıklı İsveçli bireylerde tek oral doz nortriptilin uygulamasını gerçekleştirmiştir.15 Beklenildiği üzere esas ilacın en yüksek konsantrasyonu hiç aktif gen taşımayan PM bireylerde tespit edilmiştir. En düşük konsantrasyon ise 13 gen ürünü taşıyan bireylerde saptanmıştır. 10-hidroksimetaboliti en yüksek oranda 13 gen ürünü taşıyanlarda, en düşük oranda ise PM bireylerde rapor edilmiştir. Bu örnekle gen doz ilişkisi net bir şekilde ifade edilmiştir (115).

UM ve PM arasında kalan bireyler, EM fenotipliler olarak sınıflandırılmaktadır. Morita ve ark. CYP 2D6*10 allelinin etkisini, nortriptilin ve onun 10-hidroksi metabolitinin plazma düzeyindeki kararlı durumu açısından, depresyona sahip Japon hastalar üzerinde değerlendirmişlerdir. CYP 2D6*10 azalan aktiviteye sahip enzimi kodlar ve nortriptilin metabolizmasında görevlidir. Bu etki hiç enzim aktivitesi bulunmayan CYP 2D6*4 alleleline kıyasla daha az bilinmektedir. Özellikle çok düşük veya yüksek CYP 2D6 aktivitesine sahip bireylerde, CYP 2D6'nın genotiplemesi ve fenotiplemesi nortriptilin gibi ilaçların başlangıç dozlarının hasta bireylerde tahmin edilmesi açısından oldukça önemlidir. Kirchoiner ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir meta

analiz çalışmasında, %50'ye yakın antidepresanın dozajlarının CYP 2D6 genotipine bağlı olduğu belirlenmiş ve bu sonucun oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (116). Farklı bir çalışmada askeri hastanede yatış yapan 100 psikiyatrik hastada CYP 2D6 genotipleme gerçekleştirilmiş, CYP 2D6 substratlarıyla tedavi edilen hastalardaki yan etkilerin sayısı, EM ve UM'lerden daha yüksek oranda PM ve IM fenotipli bireylerde kaydedilmiştir (117). Dahl tarafından gerçekleştirilen iki çalışmada Parkinsonizmin artan frekansı gösterilirken, tardiv diskinezi, akut distoni ve akatizi arasında önemli bir ilişkiye rastlanılmamıştır (51). Parkinsonizm arasındaki bağlantıyla ilgili birçok çalışma da rapor edilmiştir. Parkinson hastalığına özgü yan etkilerine karşı kullanılan ilaçların, 241 psikiyatrik hasta arasından PM fenotipli olanlarda 2 kat fazla reçetelendiği saptanmıştır. Farklı bir çalışmada ise haloperidol klirensinin aktif CYP 2D6 sayısı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (118). Yapılan kapsamlı bir çalışmada, haloperidol klirensinin CYP 2D6'nın aktif gen sayılarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Pseudoparkinsonizm oranlarının PM'lerde daha yüksek olduğu ve CYP 2D6 aktif gen sayısının artışının azalan terapötik verimlilikle bağlantılı olduğu kaydedilmiştir. Bunun yanı sıra genotipleme çalışmalarının, ilaç konsantrasyonunun ölçülmesiyle belirlenen istenmeyen ilaç reaksiyonlarının (Adverse Drug Reactions (ADRs)) belirlenmesi açısından oldukça değerli olduğu vurgulanmaktadır (119). Çoğu çalışmada, PM'ler arasındaki olası yan etkiler kaydedilmektedir. Bir pilot çalışmada ise antidepresan terapisine olan yanıtızlıkla ilgili önemli problemin CYP 2D6'nın multiduplike kopyaları ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (120). UM fenotipine sahip bireyler kontrollerle kıyaslandıklarında yanıt alınamayan grupta yüksek düzeyde tespit edilmiştir. UM'ler ve antidepresanlara yanıt almamama durumu arasındaki ilişkiyle alakalı, özellikle Kuzey Avrupada CYP 2D6 gen duplikasyonlarının en yoğun olduğu Akdeniz bölgesinde gerçekleştirilecek daha fazla sayıda prospektif çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (121). CYP 2D6'nın psikiyatrik hastalarda genotipleme antidepresanlarla veya nöroleptik ilaçlarla tedavi edilen PM ve UM hastaların teşhisi için oldukça kullanışlı olduğu vurgulanmaktadır. Genotip ve fenotip kombinasyonları, plazmadaki ilaç konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla tavsiye edilmektedir. Nortriptilin ve haloperidolün düşük plazma konsantrasyonunun ana sebepleri arasında CYP 2D6 gen duplikasyonu veya PM fenotipleri yer aldığı vurgulanmaktadır. Bu durum CYP 2D6 multiple gen varlığı veya yokluğuyla gösterilebilir. Böylece, bu genetik polimorfizmlerin tespiti sayesinde belirli terapötik ajanlara karşı yan etkilerin veya yetersiz yanıtın tahmin edilebil-

mesi ve çevresel veya mesleki maruziyetle ilişkili hastalıkların oluşumundaki artan riskin koşullarının önüne geçilebilmesi mümkün hale gelebilir. Genotiplemenin terapötik verimliliği ve hastanın terapiye verdiği yanıt olumlu yönde etkileyerek en hesaplı ve efektif medikasyon veya ilaç tedavi protokolünü oluşturacağı ortadadır (2).

CYP 2D6 Genetik Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıkların Tedavisi

Kardiyovasküler hastalarda, CYP 2D6 polimorfizm çalışmalarının yapılmasının ana nedenleri arasında, bu enzimin 30-50 arasında değişen kardiyovasküler ilacı metabolize etmesinden kaynaklanmaktadır (122). PM'lerde bazı ilaçların düşük intrinsik klirenslerinden dolayı, ilaçlar oral biyoyararlanımlarındaki belirgin artışla ve yarı ömürlerinin uzamasıyla ele alınırlar. Polimorfik enzimlerin varlığı ve birçok ilaç substratının kardiyovasküler hastalıklara sahip hastalarda eş zamanlı kullanımları, tedavi sonucunun monitörlenmesini veya tahmin edilmesini güçleştirmektedir. Goryochko ve ark. miyokardiyal infarktusa sahip hastalardan tipik CYP 2D6 substratı olan metoprolol ile tedavi edilenleri incelemiştir (123). Tedavi edilen hastalardan, güçlü CYP 2D6 inhibitörü olan paroksetin ile birlikte tedavi edilenlerin bazılarında depresyon gelişimi kaydedilmiştir. Paroksetinin metoprolol metabolizmasını inhibe ettiği ve hem S hem de R metoprololun maksimum konsantrasyonunu artırarak kendi etkisini güçlendirdiği rapor edilmiştir (124). Bu bilgilerin yanı sıra kardiyovasküler hastalar genellikle 50 yaşından büyük ama çoğu 65 yaş ve üzeridir. Bu yaşlı hastalarda farmakoterapi yoluyla oluşabilecek komplikasyonlar oldukça önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Tüm tipteki ilaçların yan etkileri, 70-79 yaş aralığındaki kişilerde 20-29 yaş aralığındakilere göre 7 kez daha fazla görülmekte ve ilaçların eş zamanlı kullanımıyla meydana gelen etkileşimler de bu problemlere eklenebilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimindeki vakalar 100 yetişkin hastada, ortalama 5 adet reçetelenen ilaç kullananlarda rapor edilmiştir. Hastaların %80' ninin ilaç etkileşimleri ile ilgili en az bir duruma, %22,7' sinin ise CYP 2D6 substrat veya inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımlarından kaynaklı yan etkilere maruz kaldığı bildirilmiştir (125). Kardiyovasküler hastalarda kullanılan ilaçlar, uzun dönemli terapi şeklini oluşturmakta ve yan etkiler bazen şifalı bitkisel ilaçların olası kullanımlarında da, CYP 2D6 substratı ve inhibitörü olabileceklerinden ötürü riski arttırabilmektedir. Örneğin, yaygın olarak gastrointestinal enfeksiyonlarda, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemide kullanılan bir bitki alkaloidi olan berberinin, CYP 2D6, 2C9 ve 3A4 aktivitelerini azalttığı tespit edilmiştir (126). Kardiyovasküler hastalıklar üzerinde ilaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmlerinin önemi çoğu

çalışmada belirtilmiştir. Thum ve Borlok's çalışmalarında da detaylandırılmıştır (127). Bu yazarlar, major insan CYP 450 genlerinin kalpteki ekspresyonlarını incelemiş ve CYP 2D6 mRNA'nın dominant olarak sağ ventrikülde eksprese olduğunu tespit etmişlerdir (127). Doku spesifik gen ekspresyonu ve enzim aktivitesi arasındaki güçlü ilişki saptanmıştır. Antianjinal bir ajan olan perheksilin monohidroksilasyonu büyük ölçüde sadece CYP 2D6 tarafından katalizlenmekte ve CYP 2D6 PM'lerin EM'lere göre 100 kat daha düşük aktivite aralığı bulunmaktadır (128). Perheksilin, konsantrasyonuyla ilişkili olarak hepatoksisite ve periferik nöropati durumlarından sorumlu tutulmakta ve CYP 2D6 genotipinin belirlenmesi kişiye özel doz gereksinimini ayarlayarak perheksilin konsantrasyonuyla ilişkili toksisite riskini azaltmaktadır (129). Wuttel ve ark. yapmış oldukları retrospektif çalışmada metoprolol ile tedavi edilen ve yan etkiler görülen 24 hastayı incelemişlerdir (130). Genotipleme yöntemiyle bu grupta %38 oranında, kontrollere göre 5 kat daha yüksek bir frekansla PM frekansı saptanmıştır (130). Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde uygulanan çoğu ilacın geniş terapötik bir penceresi bulunmakta ve CYP 2D6 genetik polimorfizminin önemi bu durumda biraz daha az bir yüzdeyi oluşturmaktadır (131).

Tartışma

CYP 2D6 enzimine ait genotipleme ve fenotipleme çalışmaları büyük ölçüde hastanede tedavi görme ihtiyacını düşürecektir. Çünkü beklenmeyen veya istenmeyen ilaç reaksiyonları sebebiyle hastanede yatmanın gerekliliği ortadan kalkacak ve bu doğrultuda maliyetlerde azalacaktır.2 Farmakogenetik testler, günümüzde sınırlı sayıda araştırma hastanesinde ve uzmanlaşmış akademik merkezlerde uygulanmaktadır. Bu testlerin gerçekleştirildiği en iyi kuruluşlar İskandinav ülkelerinde yer almaktadır. Farmakogenetik testlerden uygulanması onaylanan en yaygın örnek CYP 2D6 genotiplemesidir. Özellikle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların bireysel doz ayarlamasında kullanılmaktadır (16). Eczacıya, endüstrilere ve medikal uygulama alanlarına ait birbirlerinden bağımsız birçok uygulama laboratuvarı, DNA temelli testlerin servis edilmesiyle, farmakogenetik açıdan önemli polimorfizmlerin bir bölümünü analiz etmektedir. Genotipleme/fenotipleme çalışmalarının bir diğer avantajı ise terapötik ilaç uygulamalarının monitörize edilebilmesidir. Genotipleme yöntemleriyle; PM ve UM fenotiplerinin tahmin edilerek bu bilgilere göre ilaç dozajlarının ayarlanması yapılabilmekte, ayrıca CYP 2D6 substratlarından olmayan alternatif ilaçların seçilmesine de bu yöntemle karar verilebilmektedir. Buna rağmen, tüm bireylerde CYP 2D6 substratlarının dozu belirlenmeden önce gerçekleştirilecek tarama yöntem ve testleri oldukça mali-

yetlidir. Bu maliyet belki toksik epizodlarla, terapötik olarak kötüye giden tabloyla veya ardısıra tedavi müdahaleleri göz önünde bulundurulduğunda oldukça makul gözükülebilmektedir.2 Bununla birlikte, CYP 2D6 enzim aktivitesinin monitörlenmesi normal ilaç dozlarına karşı yan etki geliştiren hastalar için oldukça önemlidir. Bu durum hekimlerin uzun dönem antidepresan veya antihipertansif ilaç kullanan hastaların ayırımı yapabilmesi açısından da önem arz etmektedir (132).

Sonuç

İlaç yanıtındaki genetik çeşitliliğin genel akademik çevrelerde, eczacılık endüstrisinde, ilaç düzenlemeyle ilgili otorite ve uzmanlar tarafından onaylanmasına rağmen rutin uygulamalara halen sokulamamıştır. Genel bir farkındalık ve bilinçlendirmenin oluşması şarttır. CYP 2D6'nın metabolize ettiği çoğu ilaç CNS'nin doğal terapötik indekslerde uygulanan aktif ajanlarıdır. Gereğinden fazla ilaç dozlarının uygulanması, ilaçların birikimine neden olarak hastalığın kendi semptomlarına benzer tarzda semptomların oluşumunu arttırabilmektedir. Doktorların bir ilacı reçetelediğinde, bu ilacın farmakogenetik olarak varyasyona maruz kalıp kalmayacağı ve potansiyel ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olabilmesi gerekmektedir. Aynı anda reçetelenen multiple ilacın birbirleriyle olası etkileşimlerinin üzerinde durularak dikkatli olunmalı ve reçetelenmeden önce eş zamanlı kullanılan ilaçlar hakkında ön bilgiye sahip olunması gerekmektedir (133).

Kaynaklar

1. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(3):192-209.
2. Linder MWÇ, Prough RA and Valdes RJr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43:254-66.
3. Wrington SA, Stevens JC. The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992;22: 1-21.
4. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez EJ et al. Nomenclature for human CYP 2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996;6:193-201.
5. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:516-20.
6. Kroemer HK and Eichelbaum M. It's the genes, stupid. *Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism*. *Lie Sci* 1995;56:2285-98.
7. May DG. Genetic differences in drug disposition. *J Clin Pharmacol* 1994;34:881-97.
8. Wolf CR, Smith G. Cytochrome P450 CYP 2D6. *IARC Sci Publ* 1999;148:209-29.
9. Jann MW, Cohen LJ. The influence of ethnicity and antidepressant pharmacogenetics in the treatment of depression. *Drug Metabolism and Drug Interaction* 2001;16:39-67.
10. Mayer UA. *Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons*

- from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics* 2004;5:669-676.
11. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990;46:377-94.
 12. Spina E, Caputi A. Pharmacogenetic aspects in the metabolism of psychotropic drugs: pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Rev* 1994;29:121-37.
 13. Brosen K, Klysner R, Gram LF, Otton SV, Bech P, Bertilsson L. Steady-state concentrations of imipramine and its metabolites in relation to the sparteine/debrisoquine polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:679-84.
 14. Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP 2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:395-84.
 15. Dalen P, Dahl ML, Ruiz MLB, Nordin J, ResEng, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3 and 13 functional genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444-52.
 16. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *Br Med J* 2000;320:987-90.
 17. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:336-44.
 18. Jornil J, Jensen KG, Larsen F, Linnet K. Risk assessment of accidental nortriptyline poisoning: the importance of cytochrome P450 for nortriptyline elimination investigated using a population-based pharmacokinetic simulator. *Eur J Pharm Sci* 2011 9;44(3):265-72.
 19. Mikus G, Bochner F, Eichelbaum M, Horak P, Somogyi AA, Spector S. Endogenous codeine and morphine in poor and extensive metabolisers of the CYP 2D6 (debrisoquine/sparteine) polymorphism. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268(2):546-51.
 20. Persson K, Sjöström S, Sigurdardóttir I, Molnar V, Udenaes MH, Rane A. Patient-controlled analgesia (PCA) with codeine for postoperative pain relief in ten extensive metabolisers and one poor metaboliser of dextromethorphan. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:182-6.
 21. Tseng CY, Wang SL, Lai MD, Lai ML, Huang JD. Formation of morphine from codeine in Chinese subjects of different CYP 2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:177-82.
 22. Smith DA, Jones BC. Speculations on the substrate structure-activity relationship (SSAR) of cytochrome P450 enzymes. *Biochem Pharmacol* 1992;44:2089-98.
 23. Lennard MS. Genetic polymorphism of sparteine/debrisoquine oxidation: A reappraisal. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:273-83.
 24. Muralidharan G, Hawes EM, McKay G, Korchinski ED, Midha KK. Quinidine but not quinine inhibits in man the oxidative metabolic routes of methoxyphenamine which involve debrisoquine 4-hydroxylase. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:471-4.
 25. Brosen K, Skjelbo E. Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P450IID6-the source of the sparteine/ debrisoquine oxidation polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:136-7.
 26. Brynne N, Svanstrom C, Alberg-Wistedt A, Hallen B, Bertilsson L. Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine-pharmacokinetic implications and proposed clinical relevance. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:553-63.
 27. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brosen K. Dose dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP 2D6 by citalopram, fluoxetine, fluoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:73-8.
 28. Eichelbaum M, Mineshita S, Ohnhaus EE, Zekor C. The influence of enzyme induction on polymorphic sparteine oxidation. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:49-53.
 29. Kallio J, Lindberg R, Huupponen R, Iisalo E. Debrisoquine oxidation in a Finnish population: the effect of oral contraceptives on the metabolic ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:791-5.
 30. Wandelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP 2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:400-7.
 31. Kashuba ADM, Nafziger AN, Kerns GL, Leeder S, Shirey CS, Hotschall R, et al. Quantification of intraindividual variability and the influence of menstrual cycle phase on CYP 2D6 activity as measured by dextromethorphan phenotyping. *Pharmacogenetics* 1998;8:403-10.
 32. Hogstedt S, Lindberg B, Peng DR, Regardh CG, Rane A. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:688-92.
 33. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
 34. Li J, Gödecke T, Chen SN, Imai A, Lankin DC, Farnsworth NR, et al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica* 2011.
 35. Caraci F, Crupi R, Drago F, Spina E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract. *Curr Drug Metab* 2011;12(6):570-7.
 36. Hamelin BA, Bouayad A, Méthot J, Jobin J, Desgagnés P, Poirier P, et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP 2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP 2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(5):466-77.
 37. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6(1):1-42.
 38. Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Mayer UA. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP 2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. *J Biol Chem* 1990;265:17209-14.
 39. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:342-9.
 40. Gonzalez FJ, Mayer UA. Molecular genetics of the debrisoquine-sparteine polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:233-8.
 41. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA and Gonzales FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP 2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet* 1989;45(6):889-904.
 42. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP 2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997;7(3):193-202.
 43. Panserat S, Mura C, Gérard N, Vincent-Viry M, Galteau MM, Jacqz-Aigrain E, et al. DNA haplotype-dependent differences in the amino acid sequence of debrisoquine 4-hydroxylase (CYP 2D6): evidence for two major allozymes in extensive metabolisers. *Hum Genet* 1994;94(4):401-6.
 44. Sakuyama K, Sasaki T, Ujiiie S, Obata K, Mizugaki M, Ishikawa M, et al. Functional characterization of 17 CYP 2D6 allelic variants (CYP 2D6.2, 10, 14A-B, 18, 27, 36, 39, 47-51, 53-55, and 57). *Drug Metab Dispos* 2008;36(12):2460-7.
 45. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, and Roots I. Cytochrome P450

- 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *J Hum Genet* 1997;60(2):284-95.
46. Gaedigk A, Ndjountché L, Leeder JS, Bradford LD. Limited association of the 2988G > A single nucleotide polymorphism with CYP 2D6*1 in black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(3):228-30.
 47. Gaedigk A, Ryder DL, Bradford LD and Leeder JS. CYP 2D6 Poor Metabolizer Status Can Be Ruled Out by a Single Genotyping Assay for the -1584G Promoter Polymorphism *Clinical Chemistry* June 2003; 49(6):1008-1011.
 48. Gaedigk A, Jaime LKM, Bertino JS, Bérard A, Pratt VM, Bradford LD, et al. Identification of novel CYP2D7-2D6 hybrids: non-functional and functional variants. *Front Pharmacol* 2010;1:121.
 49. Soyama A, Kubo T, Miyajima A, Saito Y, Shiseki K, Komamura K, et al. Novel Nonsynonymous Single Nucleotide Polymorphisms in the CYP 2D6 Gene. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004;19(4):313-9.
 50. Ebisawa A, Hiratsuka M, Sakuyama K, Konno Y, Sasaki T, Mizugaki M. Two novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CYP 2D6 gene in Japanese individuals. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20(4):294-9.
 51. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41(7):453-70.
 52. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP 2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278(1):441-6.
 53. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Mörike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP 2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8(1):15-26.
 54. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(24):11825-9.
 55. Garcia-Barceló M, Chow LY, Lam KL, Chiu HF, Wing YK, Waye MM. Occurrence of CYP 2D6 Gene Duplication in Hong Kong Chinese. *Clinical Chemistry* 2000;46(9):1411-3.
 56. Mitsunaga Y, Kubota T, Ishiguro A, Yamada Y, Sasaki H, Chiba K, et al. Frequent occurrence of CYP 2D6*10 duplication allele in a Japanese population. *Mutat Res*. 2002;505(1-2):83-5.
 57. Cai WM, Nikoloff DM, Pan RM, de Leon J, Fanti P, Fairchild M, et al. CYP 2D6 genetic variation in healthy adults and psychiatric African-American subjects: implications for clinical practice and genetic testing. *Pharmacogenomics J* 2006;6(5):343-50.
 58. Gaedigk A, Hernandez J, García-Solaesa V, Sánchez S, Isidoro-García M. Detection and characterization of the CYP 2D6*9x2 gene duplication in two Spanish populations: resolution of AmpliChip CYP450 test no-calls. *Pharmacogenomics* 2011;12(11):1617-22.
 59. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP 2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991;48(5):943-50.
 60. Gaedigk A, Bradford LD, Alander SW, Leeder JS. CYP 2D6*36 gene arrangements within the CYP 2D6 locus: association of CYP 2D6*36 with poor metabolizer status. *Drug Metab Dispos* 2006;34(4):563-9.
 61. Abduljalil K, Frank D, Gaedigk A, Klaassen T, Tomalik-Scharte D, Jetter A, et al. Assessment of activity levels for CYP 2D6*1, CYP 2D6*2, and CYP 2D6*41 genes by population pharmacokinetics of dextromethorphan. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(5):643-51.
 62. Hou ZY, Chen CP, Yang WC, Lai MD, Buchert ET, Chung GM et al. Determination of dextromethorphan metabolic phenotype by salivary analysis with a reference to genotype in Chinese patients receiving renal hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59: 411-7.
 63. Aynacioglu AS, Schse 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;66:185-92.
 64. Tateishi T, Chida M, Ariyoshi N, Mizorogi Y, Kamataki T, Kobayashi S. Analysis of the CYP 2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(5):570-5.
 65. Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(4):402-8.
 66. Roh HK, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Cha YN, Bertilsson L. Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics* 1996;6(5):441-7.
 67. Bradford LD. CYP 2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002;3(2):229-43.
 68. Lou YC, Ying L, Bertilsson L, Sjöqvist F. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population. *Lancet* 1987;2(8563):852-3.
 69. Teh LK, Ismail R, Yusoff R, Hussein A, Isa MN, Rahman AR. Heterogeneity of the CYP 2D6 gene among Malays in Malaysia. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(3):205-11.
 70. Lee EJ, Nam YP, Hee GN. Oxidation phenotyping in Chinese and Malay populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988;15(11):889-91.
 71. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51(4):388-97.
 72. Wanwimolruk S, Patamasucon P, Lee EJ. Evidence for the polymorphic oxidation of debrisoquine in the Thai population. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29(2):244-7.
 73. Lamba V, Lamba JK, Dilawari JB, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP 2D6 in North Indian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:787-91.
 74. Abraham BK, Adithan C, Kiran UP, Asad M, Koumaravelou K. Genetic polymorphism of CYP 2D6 in Karnataka and Andhra Pradesh population in India. *Acta Pharmacol Sin* 2000;21:494-8.
 75. Masimirembwa C, Persson I, Bertilsson L, Hasler J, Ingelman-Sundberg M. A novel mutant variant of the CYP 2D6 gene (CYP 2D6*17) common in a black African population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(6):713-9.
 76. He N, Daniel HI, Hajiloo L, Shockley D. Dextromethorphan O-demethylation polymorphism in an African-American population. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:457-9.
 77. Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Heim M, Säwe J, Bertilsson L, et al. Genetic analysis of the interethnic difference between Chinese and Caucasians in the polymorphic metabolism of debrisoquine and codeine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(6):553-6.
 78. Yu A, Kneller BM, Rettie AE, Haining RL. Expression, purification, biochemical characterization, and comparative function of human cytochrome P450 2D6.1, 2D6.2, 2D6.10, and 2D6.17 allelic isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(3):1291-300.
 79. Wang SL, Huang JD, Lai MD, Liu BH, Lai ML. Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese sub-

- jects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(4):410-8.
80. Wennerholm A, Johansson I, Hidestrand M, Bertilsson L, Gustafsson LL, Ingelman-Sundberg M. Characterization of the CYP 2D6*29 allele commonly present in a black Tanzanian population causing reduced catalytic activity. *Pharmacogenetics* 2001;11(5):417-27.
 81. McLellan RA, Oscarson M, Seidegard J, Evans DA, Ingelman-Sundberg M. Frequent occurrence of CYP 2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics* 1997;7:187-91.
 82. Agúndez JA, Ramirez R, Hernandez M, Llerena A, Benítez J. Molecular heterogeneity at the CYP2D gene locus in Nicaraguans: impact of gene-flow from Europe. *Pharmacogenetics* 1997;7(4):337-40.
 83. Ismail R, Teh LK, Amir J, Alwi Z, Lopez CG. Genetic polymorphism of CYP 2D6 in Chinese subjects in Malaysia. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(4):279-84.
 84. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(6):661-6.
 85. Ismail R, Teh LK. Genetic polymorphism of CYP 2D6: Malaysian Indians have the highest frequency for CYP 2D6*4 in Asia. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(8):617-8.
 86. Guthrie RD. The mammoth steppe and the origin of mongoloids and their dispersal. In Akazawa T and Szatmary E (eds): *Prehistoric Mongoloid Dispersals*, Oxford University Press, New York, 1996:172-186.
 87. Kelsey KT, Wrensch M, Zuo ZF, Müike R, Wiencke JK. A population-based study of the CYP 2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors. *Pharmacogenetics* 1997;7:463-8.
 88. Christensen PM, Gøtzsche PC, Brøsen K. The sparteine/debrisoquine (CYP 2D6) oxidation polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:389-93.
 89. Wolf CR, Smith CAD, Forman D. Metabolic polymorphisms in carcinogen metabolising enzymes and cancer susceptibility. *Br Med Bull* 1994;50:718-31.
 90. Caporaso N, DeBaun MR, Rothman N. Lung cancer and CYP 2D6 (the debrisoquine polymorphism): sources of heterogeneity in the proposed association. *Pharmacogenetics* 1995;5:129-34.
 91. Anwar WA, Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Mostafa HM, Au WW. Genetic polymorphism of GSTM1, CYP2E1 and CYP 2D6 in Egyptian bladder cancer patients. *Carcinogenesis* 1996;17(9):1923-9.
 92. Worrall SF, Corrigan M, High A, Starr D, Matthias C, Wolf CR, et al. Susceptibility and outcome in oral cancer: preliminary data showing an association with polymorphism in cytochrome P450 CYP 2D6. *Pharmacogenetics* 1998;8(5):433-9.
 93. London SJ, Daly AK, Leathart JB, Navidi WC, Carpenter CC, Idle JR. Genetic polymorphism of CYP 2D6 and lung cancer risk in African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Carcinogenesis* 1997;18(6):1203-14.
 94. Smith CA, Moss JE, Gough AC, Spurr NK, and Wolf CR. Molecular genetic analysis of the cytochrome P450-debrisoquine hydroxylase locus and association with cancer susceptibility. *Environ Health Perspect* 1992; 98:107-12.
 95. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP 2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):160-6.
 96. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP 2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429-36.
 97. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, et al. Impact of CYP 2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci* 2008;99(5):995-9.
 98. Lim JS, Chen XA, Singh O, Yap YS, Ng RC, Wong NS, et al. Impact of CYP 2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):737-50.
 99. Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, et al. Association between CYP 2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol* 2008;19(8):1423-9.
 100. Lorizio W, Rugo H, Beattie MS, Tchu S, Melese T, Melisko M, Wu AH, Lawrence HJ, Nikoloff M, Ziv E. Pharmacogenetic testing affects choice of therapy among women considering tamoxifen treatment. *Genome Med* 2011;3(10):64.
 101. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, Kubo M, et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP 2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):137-45.
 102. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP 2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2009;115(5):952-61.
 103. Toyama T, Yamashita H, Sugiura H, Kondo N, Iwase H, Fujii Y. No Association Between CYP 2D6*10 Genotype and Survival of Node-negative Japanese Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Tamoxifen Treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(10):651-6.
 104. Bertilsson L, Alm C, De Las Carreras C, Widén J, Edman G, Schalling D. Debrisoquine hydroxylation polymorphism and personality. *Lancet* 1989;1(8637):555.
 105. Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benítez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatrica Scand*.1993;87(1):23-8.
 106. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP 2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):354-9.
 107. Bertilsson L. CYP 2D6, serotonin, and suicide--a relationship? *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):304-5.
 108. Träskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjöstrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(6):631-6.
 109. Pai HV, Kommaddi RP, Chinta SJ, Mori T, Boyd MR, Ravindranath V. A frameshift mutation and alternate splicing in human brain generate a functional form of the pseudogene cytochrome P4502D7 that demethylates codeine to morphine. *J Biol Chem* 2004;279(26):27383-9.
 110. Halling J, Petersen MS, Grandjean P, Weihe P, Brosten K. Genetic predisposition to Parkinson's disease: CYP 2D6 and HFE in the Faroe Islands. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(3):209-12.
 111. Mann A, Miksys SL, Gaedigk A, Kish SJ, Mash DC, Tyndale RF. The neuroprotective enzyme CYP 2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients. *Neurobiol Aging* 2012;33(9):2160-71.
 112. Joost O, Taylor CA, Thomas CA, Cupples LA, Saint-Hilaire MH, Feldman RG, et al. Absence of effect of seven functional mutations in the CYP 2D6 gene in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:590-5.
 113. Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, Nordin C. Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implica-

- tion for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1985;7(4):478-80.
114. Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, et al. Molecular basis for rational mega-prescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquin. *Lancet* 1993;341:363.
 115. Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP 2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(4):444-52.
 116. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
 117. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):246-51.
 118. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, de Boer A, Vranckx S, Drenth BF, et al. Polymorphic drug metabolism (CYP 2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ;59(1):57-64.
 119. Brockmöller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP 2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):438-52.
 120. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP 2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of non-response. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ;59(11):803-7.
 121. Bernal ML, Sinues B, Johansson I, McLellan RA, Wennerholm A, Dahl ML, et al. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP 2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics* 1999 ;9(5):657-60.
 122. Lennard MS, Tucker GT, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Woods HF. Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(6):732-7.
 123. Goryachkina K, Burbello A, Boldueva S, Babak S, Bergman U, Bertilsson L. Inhibition of metoprolol metabolism and potentiation of its effects by paroxetine in routinely treated patients with acute myocardial infarction (AMI). *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ;64(3):275-82.
 124. Parker RB and Soberman JE. Effects of Paroxetine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immediate-Release and Extended-Release Metoprolol. *Pharmacotherapy* 2011;31(7):630-41.
 125. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450-based software. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):461-70.
 126. Guo Y, Chen Y, Tan ZR, Klaassen CD, Zhou HH. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(2):213-7.
 127. Thum T, Borlak J. Gene expression in distinct regions of the heart. *Lancet* 2000;355(9208):979-83.
 128. Sørensen LB, Sørensen RN, Miners JO, Somogyi AA, Grgurinovich N, Birkett DJ. Polymorphic hydroxylation of perhexiline in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(6):635-8.
 129. Barclay ML, Sawyers SM, Begg EJ, Zhang M, Roberts RL, Kennedy MA, et al. Correlation of CYP 2D6 genotype with perhexiline phenotypic metabolizer status. *Pharmacogenetics* 2003;13(10):627-32.
 130. Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Böhm M, Weil J, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):429-37.
 131. Zineh I, Beitelshees AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K, et al. Pharmacokinetics and CYP 2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(6):536-44.
 132. Brosen K, Gram LF. Clinical significance of the sparteine/ debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:537-47.
 133. Abraham BK, Aduthan C. Genetic polymorphism of CYP 2D6. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:147-169.