

Türk toplumunda farmakogenetik çalışmalardan örnekler

Dr. Melih Ö. BABAĞLU

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ab.D., Ankara

GİRİŞ

Bir ilacın klinikte kullanılabilmesi için öncelikle bilinmesi gereken, klinik etkinliği ve güvenilirliğidir. Ancak, ilaçların her hasta üzerinde aynı derecede etkili ve güvenli olması beklenemez. İlaçların eşdeğer dozları bazı bireylerde yeterli etkinlik göstermeyebilir ve diğer bir kısım hastalarda toksisiteye bağlı önemli sağlık problemlerine yol açabilir. İlaç yanıtındaki bu tür farklılıklar, bireylerin farklı fizyolojik durumlarından, hastalık derecelerinden, ilaç etkileşimlerinden veya hastalıkla birlikte bulunan diğer bazı bozukluklardan kaynaklanabileceği gibi çevresel etmenlerden de büyük oranda etkilenir. Etkasite ve toksisite farklılıklarının oluşmasında önemli yeri olan bir diğer faktör bireyler arasındaki genetik farklılıklardır. Genetik faktörler ilaç yanıtındaki bireyler arasındaki değişkenliğin en az %20-40'ından ve advers etkilerin yaklaşık %50'sinden sorumlu tutulmaktadır^{1,2}.

Kişiler veya toplumlar arasında ilaçlara farklı tip ve derecelerde yanıt veriliğinin altında yatan olası genetik mekanizmalarla ilgili araştırmalar farmakogenetik disiplini doğurmuştur.¹ Farmakogenetik terimi tıbbi literatürde kimi zaman farmakogenetik yerine kullanılsa da, daha çok genetik yapının tümü (genom) üzerinde yeni ilaçlar için hedefler bulunması çalışmalarını betimler. İnsan genom projesinin tamamlanması ile yaklaşık 30.000 genin varlığı ortaya konmuştur. Her 2000-2500 nükleotidde bir, bireyler arasında değişikliğe yol açabilen tek nokta polimorfizmlerinin (SNP, *single nucleotide polymorphism*) varlığı öngörülmektedir. SNP'lerin ve diğer genetik varyasyonların hangilerinin fonksiyonel açıdan önemli olduğunun belirlenmesi ve bunların farklı toplumlardaki haplotip haritalarının çıkarılması farmakogenetik ve farmakogenetik dallarının ilgilendiği ana konular arasındadır.

İlaç etkisinin veya eliminasyonunun bireyler arasında değişiklik göstermesine yol açan fenotipik değişikliklerin bir kısmı polimorfizm olarak adlandırılır. Farmakogenetik bağlamın-

da genel kabul gören tanıma göre, normal populasyonda bir karakter için genetik varyasyonlara bağlı iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve bu fenotiplerden herbiri %1'den daha büyük sıklıkta gözleniyorsa bu durumda genetik polimorfizmden söz edilebilir¹. Polimorfizm gösteren enzimlerin ve reseptörlerin bilinmesi ve ilaç yanıtı üzerindeki etkilerinin aydınlatılması çeşitli nedenlerle önemlidir. Bunlardan bir tanesi farmakogenetik bilginin terapötik yanıtın öngörülmesine ve tedavi dozu ve türünün ayarlanmasına, yani tedavinin bireyselleştirilmesine olanak vermesidir.

Genetik değişikliklerin ilaç metabolizması üzerindeki etkisi farmakogenetiğin çalışma alanlarından biridir. Klinik uygulamada önemli sonuçlara yol açan birçok genetik polimorfizm örneği ilaçların metabolizmasının bireyler arasında farklı olmasına dayanır. Süksinilkolin apnesi bu konuda ilk saptanmış örneklerdendir³. Birçok ilaç grubunun oksidasyonundan sorumlu sitokrom P450 (CYP) enzimlerindeki ve Faz II metabolizmasından sorumlu yolaklardaki proteinlerdeki genetik mutasyonların ortaya konması, önemli ilaç gruplarının tedavide uygulanma şekillerini değiştirebilir. Bir ilacın metabolizmasında bir değişiklik olmaksızın, etki yerindeki moleküllerin yapılarındaki genetik varyasyonların da bireyler arasında ilaç etkisinin farklılığına yol açtığı bilinmektedir.

Farmakogenetik çalışmalar genelde üç ana başlık altında incelenir. Bunlar, ilaç metabolize edici enzimler, ilaç transportörleri ve ilaç hedef molekülleri (reseptörler) ile ilgili polimorfizmleridir. Tıbbi literatürde her üç konuda çok sayıda örnek bulunmaktadır. Bu yazıda, ilk iki konuda Anabilim Dalı'mızda yaptığımız çalışmalardan örnekler özetle sunulacaktır.

İlaç Metabolizması ile İlgili Enzimler Üzerindeki Farmakogenetik Çalışmalara Örnekler

Türk Toplumunda Sitokrom P450 2C9 Genetik Polimorfizminin İncelenmesi

Giris

Sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) polimorfik bir enzimdir ve başlıca oral antikoagülanlar, oral antidiyabetikler, fenitoin gibi terapötik penceresi dar olan ilaçlar ve pek çok nonsteroidal antiinflamatuvar molekülün faz I metabolizmasından sorumludur.⁴ CYP2C9 aktivitesinde ve bu enzim ile metabolize edilen ilaçların klinik etkisinde bireyler arasında genetik kökenli farklılıklar bilinmektedir. Örneğin, enzim aktivitesini azaltan mutasyonu olan hastalarda varfarine bağlı kanama komplikasyonları, fenitoine bağlı nörolojik advers etkiler veya glipizid kullanımı sırasında hipoglisemi gelişebilmektedir.⁵⁻⁸ Dolayısıyla CYP2C9 substratları ile tedaviden önce enzimin genetik yapısındaki mutasyonların bilinmesi başlama dozunun belirlenmesi açısından önemli olabilir. Bugüne kadar tanımlanan CYP2C9 polimorfik alellerinden beyaz ırkta en sık bulunanlar CYP2C9*1 (yabanıl tip), CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 varyantlarıdır. Diğer bazı daha nadir varyantlar uzak doğulu ve zenci toplumlarda bildirilmiştir.

Losartan, kardiyolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan selektif bir anjiotensin reseptör antagonistidir. Losartanın, aktif metaboliti olan E-3174'e oksidasyonu CYP2C9 aracılığıdır; bu yüzden losartan CYP2C9 için güvenli bir belirteç (probe) ilaç olarak kullanılmaktadır.⁹⁻¹⁰ Literatürde fenitoin ve tolbutamid de belirteç ilaçlar olarak önerilmiştir, ancak yan etki risklerinin fazla olması nedeniyle yaygın olarak kullanım alanı bulamamıştır.

Bu çalışmada, toplumumuzdan rastgele seçilen sağlıklı gönüllü bireylerin CYP2C9 genotipleri belirlenmiş ve alelik varyantların fenotipe etkisi losartan kullanılarak incelenmiştir.

Bireyler ve Yöntemler

Gönüllü sağlıklı bireyler (n=93; 42 kadın, 51 erkek, yaş aralığı 18-55 yıl) duyu yolu ile çalışmaya dahil edildi ve bilgilendirilmiş olurları alındı. CYP2C9 genotipleme için

alınan EDTA'lı kan örneklerinden ticari kitler kullanılarak genomik DNA ayrıştırıldı. CYP2C9*2 ve *3 saptaması için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve endonükleaz restriksiyon yöntemi kullanıldı¹¹.

Sens ve antisens primer dizileri CYP2C9*2 için 5'ACAAATACAATGAAAATATCATG3' ve 5'CTAACAACCAGACTCATAATG3'; *3 için 5'TGCACGAGGTCCAGAGATGC3' ve 5'GATACTATGAATTTGGGACTTC3' idi. İlgili mutasyonları içeren gen bölgeleri 94° C'de 5 dakika ilk denatürasyon basamağından sonra 35 döngülük 94° C-60 saniye (s) denatürasyon, 60° C-90 s bağlanma ve 72° C-30 s uzama protokolü ile PTC-200 (MJ Research Inc., Waltham, MA, A.B.D.) kullanılarak çoğaltıldı. CYP2C9*2 ve *3 için restriksiyon enzim analizleri sırasıyla 5 ünite (Ü) Avall veya Nsil (New England Biolabs GmbH, Frankfurt, Germany) varlığında yapıldı. Kesilmiş PCR ürünleri %2.5'lük agaroz jel içinde yürütülerek görüntüledi. Bireylerin losartanı almadan 48 saat öncesinden itibaren ilaç kullanmamaları sağlandı. Gönüllülere gece yatmadan önce tek doz (25 mg tablet) losartan (Cozaar®, Merck & Co., Inc., NJ, A.B.D.) verildi ve sekiz saat boyunca idrar toplamaları istendi. İdrar örneklerindeki losartan ve E-3174 miktarları yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edildi.⁹ İdrar örnekleri mobil faz (%66 NaH₂PO₄/%34 asetonitril) ve izopropanol ile 2/1/1 oranında karıştırılarak Zorbax SB-Phenyl kolona enjekte edildi. Floresans eksitasyon ve emisyon dalga boyları sırasıyla 250 ve 370 nm idi. Sekiz saatlik idrarda losartan/E-3174 oranları hesaplandı. Genotip gruplarının losartan/E-3174 oranları arasındaki farklılıklar tek yönlü ANOVA ile sorgulandı. Post hoc test olarak Bonferroni karşılaştırması kullanıldı (Graph Pad Prism 3.00, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, A.B.D.). İstatistiksel olarak anlamlılık için P<0.05 sınırı kabul edildi.

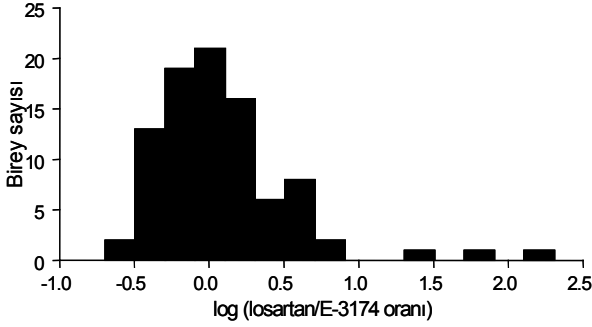
Bulgular

Çalışmanın yapıldığı grupta CYP2C9*1, *2 ve *3 alellerinin frekansları ve güvenlik aralıkları Tablo 1'de verilmiştir. Gözlenen frekanslar Hardy-Weinberg eşitliği ile öngörülen değerlere benzerdi (ki-kare testi, P>0.05).

Tablo 1. Seksen beş bireyde *CYP2C9* alellerinin dağılımı ve güvenlik aralıkları (G.A.).

Alel adı	n	Frekans	Güvenlik aralığı ^{%95}
<i>CYP2C9*1</i>	138	0.812	0.783-0.841
<i>CYP2C9*2</i>	17	0.100	0.079-0.122
<i>CYP2C9*3</i>	15	0.088	0.067-0.109

Bu gruptaki bireylerden toplanan sekiz saatlik idrar örneklerinde losartan/metabolit oranı dağılımı (n=90) Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Bu fenotipik ölçüt bimodal dağılım ile uygunluk göstermektedir.



Şekil 1. Türk toplumunda 90 bireyde losartan metabolik oranının dağılımı.

Farklı genotip gruplarında losartan metabolik oranının fonksiyonel olarak değişimi ve genotipin fenotipe yansımaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu bulgulara göre, idrarda losartan/E3174 oranı *CYP2C9*1*3* genotipli bireylerde, *CYP2C9*1*1* ($P<0.01$) ve **1*2* ($P<0.05$) genotipli bireylere göre yaklaşık üç kat artmıştır.

*CYP2C9*2* alel için homozigot bireylerde de bu oran artmış olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, *CYP2C9*2*3* ve *CYP2C9*3*3* genotipine sahip birer gönüllüde losartan metabolik hızı yaklaşık 5.5 ve 225 kez azalmış bulundu.

Tablo 2. *CYP2C9* varyant alellerinin losartan oksidasyonu üzerindeki fonksiyonel etkisi (n=85).

<i>CYP2C9</i> genotipi	n	İdrar losartan/E3174 oranı	
		Medyan	Aralık
<i>CYP2C9*1*1</i>	58	0.71	0.23 – 28.60
<i>CYP2C9*1*2</i>	10	0.85	0.30 – 1.63
<i>CYP2C9*1*3</i>	12	2.35 #	0.75 – 6.26
<i>CYP2C9*2*2</i>	3	1.52	1.40 – 3.81
<i>CYP2C9*2*3</i>	1	3.89	
<i>CYP2C9*3*3</i>	1	160.7	

#: $P<0.01$, *CYP2C9*1*1* grubuna göre ve $P<0.05$, *CYP2C9*1*2* grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Bütirilkolinesteraz K-Varyantı Sıklığı ve Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Giris

İnsanda asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) olmak üzere 2 tip kolinesteraz bulunur. BChE aktivitesinin saptandığı yerler arasında karaciğer, plazma, pankreas ve kalp sayılabilir. BChE enziminin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de bazı ksenobiyotiklerin ve toksinlerin detoksifikasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu enzimin ilaç metabolizması açısından en bilinen fonksiyonu, cerrahi girişimlerde kas gevşetici olarak kullanılan süksinilkolinin eliminasyonudur. Ayrıca mivaküryum, aspirin, eroin ve fizostigmin gibi ilaçların inaktivasyonunda, antiastmatik ön ilaç olan bambuterolün aktivasyonunda da rolü olduğu bildirilmiştir.¹² Süksinilkolinin bütirilkolinesteraz tarafından yıkımı çoğu bireyde dakikalar içinde olmaktadır. Bazı toplumlarda ortalama 2500 kişiden birinde, bu enzimin anormal yapısı nedeniyle süksinilkolin oldukça yavaş elimine edilmekte ve ilacın tek dozundan sonra bile saatlerce süren nöromüsküler paralizi ve solunum apnesi oluşabilmektedir.

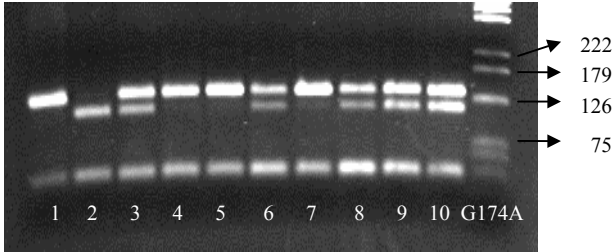
Kalıtsal bütirilkolinesteraz gen varyantları arasında atipik (dibukain rezistan), florür rezistan, sessiz, J varyantı, K varyantı ve H varyantı bulunur. Sessiz varyantında enzim aktivitesi hiç yokken, diğerlerinde azalmış olarak görülür.¹³ K aleli, *BChE* varyantları içinde en sık görülenidir, 1615. nükleotidin guanin yerine adenin olması protein yapısında 539. pozisyondaki alaninin treonin ile yer değiştirmesine yol açar. Homozigot K varyantlı bireylerde enzim aktivitesinin yaklaşık %33 azalmış olduğu etnik kökeni farklı bir başka beyaz toplumda gösterilmiştir.¹³ Japon toplumunda yapılan bir çalışmada ise heterozigot K varyantlarında enzim aktivitesinde % 20 azalma saptanmıştır.¹⁴ K-varyantının sıklığı değişik etnik toplumlarda birbirinden çok farklı bulunmuştur. Örneğin, A.B.D. ve İngiliz populasyonlarında K varyant sıklığı %12 dolayında iken Brezilya toplumundaki bir çalışmada %2 olarak saptanmıştır.¹⁵

Türk toplumunda *BChE* genotiplerinin sıklığının ve fonksiyonel öneminin belirlenmesine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Enzim aktivitesinin belirlenmesinde genetik varyantların katkısı bilinmemektedir. Bu çalışmanın

amacı, Türk toplumunda bütirikolinesteraz K-varyantı sıklığının ve olası bir genotip-fenotip ilişkisinin saptanması idi.¹⁶

Bireyler ve Yöntemler

Hastanemize elektif cerrahi endikasyonu ile başvuran 79 hasta çalışmaya dahil edildi. Bireylerin tümünde cerrahi işlem öncesinde BChE aktiviteleri biyokimyasal olarak ölçüldü. Hastaların kan örneklerinden DNA izolasyonu için MasterPure™ Genomik DNA purifikasyon kiti (Epicentre Technologies, WI, A.B.D.) kullanıldı. Sens ve antisens primer dizileri sırasıyla AAGGCAGGAGACAGTGGATTGA ve CCCAGTCAATCCCTTTGGTGCTCA idi.¹⁷ PCR işlemi, 50 µl tampon içerisinde özgül primerler varlığında 94° C'de 2 dakika süren bir ilk-denatürasyon basamağı sonrasında, denatürasyon (94° C, 60 s), bağlanma (53° C, 90 s) ve uzama (72° C, 90 s) basamaklarının 34 kez tekrarlanmasıyla yapıldı. PCR sonrası elde edilen ürünlerin herbiri 3.5Ü (ünite) *Maelll* restriksiyon enzimi varlığında 55° C'de en az dört saat boyunca inkübe edildi. *Maelll*, mutasyon varlığında 137 bp (baz çifti) uzunluğundaki PCR ürününü 115 ve 22 bp uzunluğunda iki parçaya kesmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. *BChE* K-varyantı için her üç genotipe ait PCR ürünlerinin *Maelll* ile kesim sonrası %2.5'lük agaroz jel üzerinde oluşturduğu örnek restriksiyon paterni. Şeklin sağındaki numaralar moleküler büyüklüğü (bp) göstermektedir.

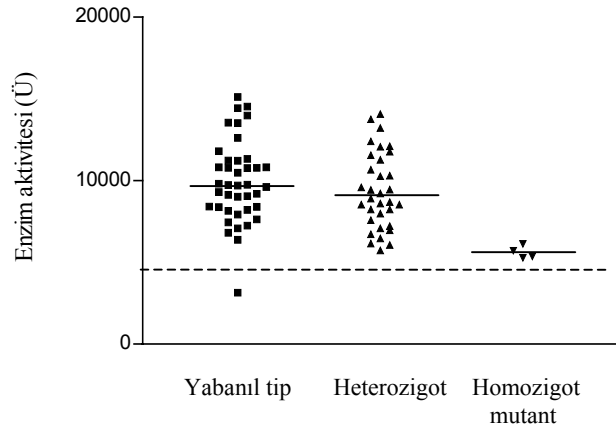
Bulgular

Genotipleme yapılan bireylerin 34 tanesi kadın, 43'ü erkekti. Kadın ve erkeklerin ortalama yaşları (yıl, S.D.) 22.6 (14.1) ve 29.0 (19.9) idi. Bu bireylere ait 154 alel üzerinden yapılan hesaplamada polimorfik varyantların frekansları 1615A için %26.6 (G.A._{95%}: %19.6-33.6) ve 1615G için 0.734 (G.A._{95%}: %66.4-%80.4) olarak belirlendi. Toplumda Hardy-Weinberg eşitliğine göre beklenen frekanslar ile gözlenen frekanslar birbirine benzerdi ($P>0.05$, Tablo 3).

Tablo 3. K-aleli için 77 bireyde beklenen ve gözlenen genotip oranları.

	Genotip oranı (%)		
	non-K/non-K	non-K/K	K/K
Beklenen	53.9	39.1	7.0
Gözlenen	52.0	42.8	5.2

BChE K-varyantı genotipleme yapılmış bireylerdeki enzim aktivitelerinin genotipe göre dağılımı Şekil 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 3. *BChE* K-varyantı için genotipleme yapılmış 77 bireyde enzim aktivitelerinin dağılımı. Kesiksiz yatay çizgiler grupların ortalama değerlerini, kesikli yatay çizgi ise enzim aktivitesinin en düşük normal sınırını göstermektedir.

Tablo 4. K varyantı için genotipleme yapılmış 77 bireyde *BChE* aktiviteleri (ortalama ± S.H.).

	Yabanıl tip	Heterozigot	Homozigot mutant
Birey sayısı	40 (%51.9)	33 (%42.9)	4 (%5.2)
Aktivite (Ü)	9925±398	9348±405	5616±193*
G.A. _{95%}	9121-10730	8522-10170	5001-6231

* $P<0.05$

Şekil 3 ve Tablo 4'te görüldüğü üzere *BChE* K-varyantını homozigot olarak taşıyan bireylerde enzim aktivitesi diğer iki gruba göre yaklaşık % 40 azalmaktadır ($P<0.05$). Mutasyon için heterozigot olan bireylerde ise enzim aktivitesinde belirgin bir değişiklik olmamaktadır.

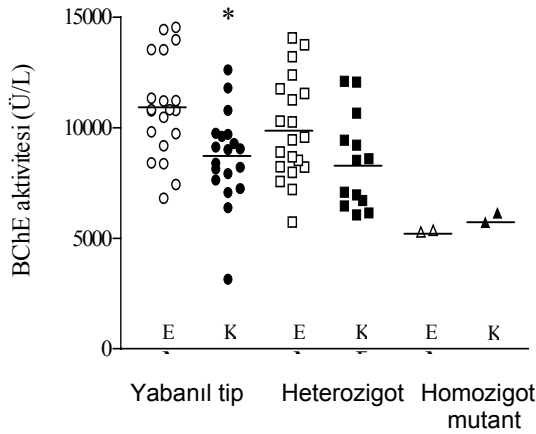
Her genotip grubu içindeki *BChE* aktiviteleri erkek ve kadınlar için ayrı ayrı incelendiğinde, sadece homozigot yabanıl grupta kadınların ortalama enzim aktivitelerinin (8673, S.D. 2059, G.A._{95%} 7681-9666, n=19) erkeklerine göre (11060, S.D. 2384, G.A._{95%} 9972-12140, n=21) anlamlı olarak azaldığı görül-

mektedir. Ancak cinsiyetler arasındaki bu fark klinikte önemli sonuçlara yol açabilecek düzeyde değildir.

Bilirubin Uridin Difosfat-Glukuronozil-transferaz (B-UGT) Genetik Polimorfizminin İncelenmesi

Giris

Karaciğerde bilirubin uridin difosfat-glukuronoziltransferaz (B-UGT), endojen bir toksin olan bilirubinün glukuronik asit ile konjugasyonundan sorumludur.



Şekil 4. BChE K-varyantı için genotipleme yapılmış 77 bireyin cinsiyetlerine göre enzim aktivitelerinin dağılımı. Kesiksiz yatay çizgiler grupların ortalama değerlerini göstermektedir. E: Erkek, K: Kadın.

Oluşan bilirubin diglukuronitleri ATP-bağımlı MRP2 taşıyıcı proteini aracılığı ile safraya atılır.¹⁸ B-UGT, bilirubin atılımı için hız kısıtlayıcı enzimdir ve B-UGT genindeki (UGT-1A1) bozukluklar konjuge-olmayan hiperbilirubinemiye neden olabilir.¹⁹

Gilbert sendromu (GS), herhangi bir karaciğer patolojisi veya belirgin hemoliz olmadan hafif indirekt hiperbilirubinemi ataklarıyla kendini gösteren ve oldukça sık (çeşitli toplumlarda % 3-10) görülen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda UGT-1A1 gen yapısındaki bazı bozuklukların GS'na yol açabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir.²⁰ GS hastalarında hepatik glukuronidasyon aktivitesi %70 azalmaktadır. Bu aktivite düşüşü UGT-1A1 geninin düşük ekspresyonuna bağlıdır ve promoter bölgesindeki TATA kutusunda timinadenin nükleotitlerinden oluşan dizinin 6 yerine 5,7 veya 8 kez tekrarlanmasından kaynaklanmaktadır.²¹

UGT-1A1 promoter polimorfizmleri yenidoğan yaş grubunda görülen uzamış sarılıkların da bir nedeni olabilir ve bu ilişki Türk toplumunda yeterince araştırılmamıştır. Bu araştırmanın amacı, patolojik sarılığı olan yenidoğanlarda promoter bölgesindeki TA tekrarı varyantlarını ortaya koymak ve sarılık ile olası ilişkisini araştırmak idi.

Bireyler ve Yöntemler

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne "sarılık" yakınması ile başvuran, zamanında ve 2500 gramın üzerinde doğmuş, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile indirekt hiperbilirubinemi dışında patolojik bir bulgu saptanmamış 74 bebekle, aynı özelliklere sahip ancak patolojik hiperbilirubinemi saptanmamış, yenidoğan taramaları (Gutrie testi ve TSH taraması) için getirilmiş sağlıklı 32 bebekte (toplam 106) yapıldı. İndirekt hiperbilirubinemili bebeklerden 25'i erken (2-3. günden sonra, ≥ 17 mg/dl), 49'u ise uzamış (iki haftadan uzun, ≥ 10 mg/dl) hiperbilirubinemili idi. Bebeklerden alınan kan örnekleri Almanya'da Epidauros Biotechnologie A.G.'de PCR yöntemleri kullanılarak incelendi.²¹

Bulgular

İncelenen 106 yenidoğanın UGT-1A1 promoter bölgesindeki TA tekrar sayılarına ve klinik tanılarına göre dağılımı ile her grup için hesaplanan $[TA]_6$ ve $[TA]_7$ frekansları Tablo 5'te verilmiştir. Genotiplerin gruplar arasında dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubu ile hiperbilirubinemili bireylerde $[TA]_6$ ve $[TA]_7$ alellerinin frekansları da benzerdir ($P>0.05$). Çalışmaya alınan örneklemde UGT-1A1 promoter bölgesinde bulunan TA tekrar sayıları ile yenidoğanda hiperbilirubinemi gelişmesi arasında bir ilişki saptanamadı.

Tablo 5. Yenidoğanlarda UGT-1A1 genotip dağılımı ve $[TA]_6$ ve $[TA]_7$ frekansları.

	Erken Sarılık	Uzamış sarılık	Kontrol
Genotip (n, %)			
$[TA]_{6/6}$	15 (60.0)	29 (59.2)	18 (56.3)
$[TA]_{6/7}$	9 (36.0)	16 (32.6)	11 (34.4)
$[TA]_{7/7}$	1 (4.0)	4 (8.2)	3 (9.3)
Frekans (%)			
$[TA]_6$	22.0	24.5	26.6
$[TA]_7$	78.0	75.5	73.4

İlaç Transportörleri ile İlgili Farmakogenetik Çalışmalara Bir Örnek

Kanser Hastalarında MDR1 Genotipleri ile 5-HT₃ Antagonistleri Tropisetron, Ondansetron veya Granisetronun Etkinliği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İlaçların ve bazı endojen maddelerin hücre dışına atılımını sağlayan efluks proteinleri başlıca P-glikoprotein (P-gp) ve çoklu-ilaç direnç proteinleri (MRP, multidrug resistance proteins) MRP1-6'dır. P-gp, 170 kDa büyüklüğünde olup enerji (ATP) bağımlı ABC transporter süperfamilyası içindedir. P-gp, hepatositlerde safra kanalcıklarında, böbreklerde proksimal tübüllerin apikal yüzeyinde, barsak epitel hücrelerinde, beyin ve testiste kapiller endotelial hücrelerde bulunmaktadır. P-gp enzimi *MDR1* (multidrug resistance) geninin ürünüdür ve birçok antineoplastik ilaca karşı kanser hücrelerinde gelişen dirençten sorumludur.²² P-gp'nin diğer substratları arasında siklosporin A, takrolimus, digoksin, rifampin, proteaz inhibitörleri, morfin ve ondansetron sayılabilir. P-gp'nin toksik ksenobiyotiklerin safra, idrar ve barsak lumenine atılmalarında ve beyin ve testiste birikmelerinin önlenmesinde katkısı olduğu bilinmektedir.²²

5-HT₃ reseptör antagonisti olan tropisetron, ondansetron ve granisetron klinikte kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmaların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar oral yoldan alındıktan sonra hızla ve tama yakın absorbe olur. Ancak ilk-geçiş metabolizmasına uğrarlar; biyoyararlanımları %50-%60'dır. Esas olarak karaciğerde hidrosilasyonla metabolize edilirler. 5-HT₃ antagonistlerinin etki yeri santral sinir sistemidir ve kan beyin engelinde bir çok ilacın efluks pompası olan P-gp konusu ilaçların etkinliğine katkısı olabilir. Literatürde ondansetronun ve olasılıkla granisetronun P-gp substratları oldukları bildirilmiştir. İlaç metabolize edici enzimlerin ve transport proteinlerinin genetik polimorfizmleri,²³ 5-HT₃ antagonisti antiemetiklerle tedavideki başarısızlıkta veya yan etkilerin oluşmasında katkıda bulunabilir.

Henüz sürmekte olan bu çalışmada amaç, kanser hastalarında P-glikoprotein ekspresyonundan sorumlu gen *MDR1* üzerinde fonksiyonel önemi gösterilmiş olan C3435T polimorfizmi²³ ile 5-HT₃

antagonistlerinin antiemetik etkinliği arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Bireyler ve Yöntemler

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü polikliniğinde ayakta yüksek derecede emetojenik kemoterapi alan ve 5-HT₃ antagonistlerinden herhangi birini kullanan toplam 240 hasta alındı.

Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Konfirme edilmiş kanser tanısı alması ve kemoterapi alma endikasyonu bulunması,
2. En az 3 aylık beklenen sağkalım süresi bulunması,
3. 16 ila 75 yaşları arasında olması,
4. Karnofsky performans statusu \geq 50 olması,
5. Lökosit sayısı > 4.000/ml, trombosit sayısı > 125.000/ml, Hb > 10.0 g/dl olması,
6. SGOT ve bilirubin normal üst sınırının iki katının altında; kreatinin \leq 140 mmol/L olması,
7. Yazılı bilgilendirilmiş olur alınabilmesi.

Hastaların çalışmaya dahil olmama kriterleri:

1. Renal veya hepatik yetmezlik bulunması,
2. Labil veya zor kontrol edilen diabetes mellitus bulunması,
3. Kalp yetmezliği veya ciddi angina pectoris bulunması,
4. Çalışma protokolüne uyum ve medikal takibi engelleyecek yaygın hastalık ve/veya düşünlük bulunması.
5. Kemoterapi öncesinde hastalığa bağlı bulantı ve/veya kusması bulunması.

Antiemetik ilaçlar, Onkoloji kliniğinde hastalara kemoterapi ile birlikte uygulanan standart protokol çerçevesinde verildi. Kemoterapi süresince ve daha sonraki beş gün boyunca hergün bulantı şiddeti ve kusma sayıları hastanın kendisi tarafından izlem formuna işlendi. Antiemetik etkinlik tarafımızdan 0-4 arasında derecelendirildi.²⁴

Kusmanın değerlendirilmesi

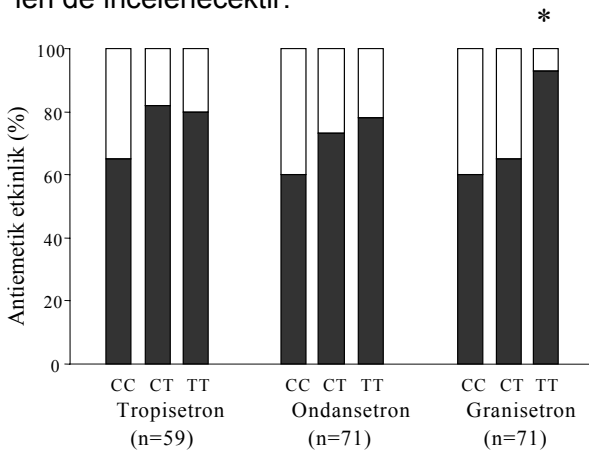
- 4 → Tam yanıt (kusma yok)
- 3 → Majör yanıt (1-2 kusma/gün)
- 2 → Minör yanıt (3-5 kusma/gün)
- 1 → Yanıt yok (>5 adet kusma/gün)

Genotipleme için hastalardan alınan kan örnekleri Almanya'da Epidauros Biotechnologie A.G'a gönderildi ve MDR-1 genotipleme PCR tabanlı yöntemler kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 240 kanser hastasından 201'i kendilerine verilen antiemetik değerlendirme formunu beş gün boyunca doldurarak geri getirdiler. İlk aşamada değerlendirilen akut (24 saat içindeki) antiemetik başarı oranı Şekil 5'te gösterilmiştir. Her ilaç grubu içerisinde, MDR-1 genotip grupları incelendiğinde en belirgin fark granisetron kullanan hasta grubunda gözlenmektedir. Bu grupta, yabani varyant olan G aleli için homozigot ve heterozigot olan bireylerde sırasıyla %40.0 ve %35.0 oranında kusma gözlenirken, T varyantı için homozigot olan hastaların bir tanesi hariç (%6.6) hiçbirinde kusma bildirilmemiştir. TT grubunda kusma yaşayan hasta oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). Ayrıca, her üç ilaç grubunda da homozigot yabani genotipli bireyler en fazla oranda kusma yaşayan hastalar olmuştur.

Bu çalışmanın analizi devam etmekte olup, akut antiemetik yanıt için bulunan genotip-fenotip ilişkisinin geç-dönem (2-5 gün) antiemetik yanıtlar için de geçerli olup olmadığı sorgulanacaktır. Ayrıca bu hastaların bazı ilaç metabolize edici enzimler açısından genotipleri de incelenecektir.



Şekil 5. Yüksek derecede emetogen kemoterapi alan kanser hastalarında ilk 24 saat içindeki antiemetik etkinliğin her ilaç grubu içinde genotiplere göre dağılımı. Dolu sütunlar kusma olmayan hasta grubunu, boş sütunlar ise kusma yaşayan hasta grubunu göstermektedir. (*: Granisetron grubunda diğer iki gruba göre $P<0.05$)

TARTIŞMA

CYP2C9 polimorfizminin incelendiği çalışmamızda CYP2C9*1, *2 ve *3 alellerinin sıklığı ve genotiplerin dağılımı diğer beyaz toplumlardakine yakın bulundu.²⁵ CYP2C9*2 ve *3 varyantları diğer beyaz toplumlarda sırasıyla 0.08-0.14 ve 0.04-0.16 sıklıklarında gözlenmektedir.^{2,25} Aynacıoğlu ve diğ.'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaptığı daha önceki bir çalışmada da CYP2C9*1, *2 ve *3 alel sıklıkları sırasıyla 0.794, 0.106, 0.100 bildirilmiştir²⁶. Bu değerler ülkenin tüm bölgelerinden bireylerin dahil edildiği bu çalışmamızdaki frekanslar ile benzerdir; dolayısıyla toplumumuzda CYP2C9 varyantlarının dağılımının bölgesel olarak değişmediği söylenebilir.

Çalışmamızın sonuçları, CYP2C9*3 varyantının enzim aktivitesi üzerindeki fonksiyonel etkisini araştıran diğer araştırmaları destekler niteliktedir. Ayrıca literatürde losartanın belirteç ilaç olarak kullanıldığı araştırmalar arasında en fazla sayıda bireyi içerir. En az bir CYP2C9*3 aleli taşıyan bireylerde metabolik belirteç olarak kullanılan losartan oksidasyonu ortalama üç kat azaltmaktadır. Yaşar ve diğ. (2002) losartanın CYP2C9 aktivitesini *in vivo* ölçmede güvenilir bir belirteç ilaç olarak kullanılabileceğini önermiştir.¹⁰ Bu çalışmanın verileri, gönüllülerin hiçbirinde ciddi bir advers olay gelişmediği de göz önüne alındığında, bu görüşü destekler. Literatürde CYP2C9 aktivitesini ölçme amacıyla kullanılan diğer ilaçlar tolbutamid, fenitoin ve varfarin, CYP2C9*3*3 genotipine sahip bireylerde hiç metabolize edilemeyecekleri için ciddi advers etkilere yol açabilir. Dolayısıyla belirteç ilaç olarak daha güvenli bir ilacın kullanılması hastanın yaşamını tehlikeye sokmama açısından gereklidir. Losartan bu bağlamda adı geçen ilaçlardan daha güvenli bulunmuştur.

Losartan metabolik oranlarının toplumumuzdaki dağılımı diğer beyaz toplumlardaki dağılıma benzerdir. Bazı faz I enzimleri için metabolik oranların dağılımı toplumlar arasında önemli farklılıklar gösterir. Örneğin genotipleri eşleştirilmiş gruplarda yapılan bir çalışmada Japon bireylerde S-varfarin klirensi beyaz ırktan bireylere göre anlamlı olarak düşüktür²⁷. Bu tür bir fark bizim toplumumuz ile sonuçları bilinen diğer beyaz toplumlar arasında saptanamamıştır.

*CYP2C9*3* tarafından kodlanan 359. amino asit enzimin substrat tanıma bölgelerinden birinde yer alırken²⁹, *CYP2C9*2*'nin kodladığı 144. amino asit bu tanıma bölgelerinden biri üzerinde bulunmaz. *CYP2C9*3* aleli taşıyan bireylerde birçok *CYP2C9* substratı olan ilacın metabolizmasının azaldığı bilinmektedir, ancak *2 alelinin enzim fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi daha zayıftır.⁵ Bu çalışmada da *2 varyantının losartan oksidasyonu üzerindeki etkisi, *3'ün oluşturduğu inaktivasyondan daha zayıf bulunmuştur.

Özetle, *CYP2C9* genetik polimorfizminin incelendiği çalışmamızda sekiz saatlik idrarda ölçülen losartan/E-3174 oranının genotip grupları arasında ayrımı sağlayabilecek yararlı bir ölçüt olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. *CYP2C9* genotipleme ve fenotiplemesinin klinikte ilaç klirensini öngörme amaçlı kullanılabilmesi için daha büyük örneklerde ve varfarin, fenitoin gibi ilaçlar kullanan hasta grupları üzerinde çalışılması gerekir.

Butirilkolinesteraz polimorfizminin incelendiği çalışmamızda, toplumumuzdan alınan hasta grubunda *BChE* K-alelinin sıklığı %26.6 (G.A.₉₅: 19.6-33.6%) bulundu. Bu değer, literatürde diğer bazı etnik toplumlarda bildirilen frekanslardan anlamlı olarak yüksektir. Örneğin, K-aleli sıklığı İngilizlerde %12 (G.A.₉₅: %10.7-12.3),²⁸ Amerikan toplumunda %12.8 (G.A.₉₅: %9.5-16.1),¹⁵ Brezilyalılarda %2.04 (\pm 2.02)²⁹ ve Japonlarda %17.5 (G.A.₉₅: %16.3-19.3)³⁰ bulunmuştur. K-aleli %26.6'lık sıklık ile toplumumuzda enzim aktivitesini azaltan en sık genetik varyanttır ve 14 bireyden birinin bu varyant için homozigot olduğu öngörülebilir. Homozigot mutant bireylerde enzim aktivitesi %40 dolaylarında azalarak normal değerlerin alt sınırı düzeyine düşürmektedir. *BChE* aktivitesini azaltan diğer etmenler arasında hamilelik, karaciğer hastalıkları, antikolinesteraz ajanlara maruziyet, kronik hastalıklar, malnütrasyon, bazı ilaçlar ve çevresel etkiler bulunur. Bir bireyde K-alelinin bulunması tek başına kas gevşeticilerin kullanımı açısından bir risk oluşturmasa da, toplumumuzda sıklığı görece yüksek olan (%5-7) homozigot mutant bireylerde *BChE* aktivitesini daha da düşürecek faktörlerin birlikte bulunması durumunda suksinilkolin ve mivakuryum gibi kas gevşeticilerin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Yenidoğanlarda B-UGT genetik polimorfizmini konu alan çalışmamızda, *UGT-1A1*'in promoter bölgesindeki TATA kutusunda timin-adenin nükleotitlerinden oluşan dizilerin tekrar sayısı ile patolojik sarılık gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı. Oysa ki, hiperbilirubinemi ile giden Gilbert Sendromu'nda TA dizisinin 6 yerine 5,7 veya 8 kez tekrarlanması etiyolojiyi açıklayıcı bir neden olarak ortaya konmuştur. Bizim örneklemimizdeki yenidoğanlarda sadece 7 ve 8 tekrarlı diziler bulundu. $[TA]_6$ ve $[TA]_7$ frekansları ile genotiplerin hasta gruplarında dağılımı daha önce Türk toplumunda bildirilen değerlere benzer idi,³¹ ancak bizim grubumuzda heterozigot genotipe sahip birey yüzdesi daha önce bildirilen değerlerden %10 dolayında fazla bulundu. Bu farklılığın altında yatan neden, hastaların farklı tanı kriterleri kullanılarak gruplandırılmış olmaları olabilir.

Kanser hastalarında *MDR1* genotipleri ile 5-HT₃ antagonistlerinin akut (ilk 24 saat içinde) antiemetik etkinliği arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda veriler henüz analiz aşamasındadır. Ancak, yukarıda sunulan ilk bulgular *MDR1* geninde daha önce fonksiyonel önemi bildirilmiş olan C3435T polimorfizminin²³, tropisetron, ondansetron ve granisetronun antiemetik etkinliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki en belirgin olarak granisetron grubunda gözlemlendi. Ondansetronun *MDR1* ürünü P-glikoprotein bir substratı olduğu bilinmektedir ve granisetron da olasılıkla benzer yapısından dolayı aynı taşıyıcı tarafından taşınmaktadır. P-gp substratı olan ilaçların klinik etkinliğinin *MDR1* genotipi ile ilişkilendirildiği klinik çalışmalar literatürde giderek artmaktadır. Örneğin epilepsili hastalarda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, ilaçlara dirençli konvülsiyonu olan hasta grubunda yabancı tip (C3435) alel frekansı ilaca yanıt veren bireylerdeki frekansa göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.³² Bizim çalışma grubumuzdaki verilerin analizi genotip ile erken ve geç dönem antiemetik yanıt ilişkisini destekler ise 5-HT₃ antagonistlerinin klinik kullanımı öncesi genotipleme gündeme gelebilir.

SONUÇ

Farmakogenetik çalışmaların başlıca ilgi alanı genetik polimorfizmlerin tanımlanması, bunlarla klinik sonuçlar arasındaki korelasyonun gösterilmesi ve ilaç yanıtı ve seçiminde kullanılacak öngörülmesi testlerinin geliştirilmesi-

dir. Farmakogenetik bilginin kullanıldığı tıbbi tedavi yaklaşımında deneme-yanılma yöntemi yerine bireye özgü ilaç ve doz seçimi benimsenir. Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artıracığı gibi önemli bir sağlık sorunu olan advers etkilerin azaltılması açısından önemlidir.

Toplumlar ve etnik gruplar arasındaki farmakogenetik farklılıkların ortaya konması da bu yaklaşımın bir uygulama alanını oluşturur. Bazı toplumlarda sık görülen polimorfik varyantlar, hastalık gelişimi ve ilaç tedavisinin sonuçları açısından o toplumu diğerlerinden daha duyarlı hale getirebilir. Aynı hastalığın tedavisinde farklı ilaç veya doz grupları için hastaların farklı genotipik gruplara ayrılması günümüzde klinik pratiğe geçirilmiş bir tedavi yöntemidir ve yakın gelecekte birçok yeni endikasyon için gündeme gelecektir. Mikrorey ve çip teknolojileri gibi yüksek hızlı yöntemlerin kullanımının kolaylaşması ve yaygınlaşmasıyla tedavi öncesinde hastaların polimorfizm gösteren genetik karakterlerinin belirlenmesi rutin klinik uygulamalarda yer alabilecektir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmalar TÜBİTAK (SBAG-COST B15-2356) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (HÜAF 01.02.101.001) tarafından desteklenmiştir. Çalışmaların yürütülmesindeki katkılarından ve bu yazının hazırlanmasındaki yardımları nedeniyle Prof. Dr. Atıla Bozkurt, Doç. Dr. A. Şükrü Aynacıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Ümit Yaşar ve Dr. Banu Bayar'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Ingelman-Sundberg M, J Intern Med 250:186-200, (2001)
2. Spear BB et al., Trends Mol Med 7:201-207, (2001)
3. Kalow W, Lancet 211:576, (1956)
4. Miners JO, Birkett DJ, Br J Clin Pharmacol 45:525-38, (1998)
5. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA, Pharmacogenetics; 12:251-263, (2002)
6. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC, Blaisdell J, Goldstein JA, Dalton JT, Pharmacogenetics 9:71-80, (1999)
7. Brandolese R, Scordo MG, Spina E, Gusella M, Padriani R, Clin Pharm Ther 70:391-94, (2001)
8. Daly AK, King BP, Pharmacogenetics, 13:247-252, 2003
9. Yasar Ü, Forslund C, Tybring G, Dorado P, LLerena A, Sjöqvist F et al Clin Pharmacol Ther, 71:89-98, (2002)
10. Yasar Ü, Dahl M-L, Christensen M, Eliasson E, Br J Clin Pharmacol, 54:183-185, (2002)

11. Yasar Ü, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F, Biochem Biophys Res Commun 254:628-31 (1999)
12. Lockridge, , Pharmacol Ther 47:35-60, (1990)
13. Kalow W, Life Sciences 47:1385-1397, (1990)
14. Sudo K, Maekawa M, Kanno T, Akizuki S, Magara T, Clin Biochem 29:165-169, (1996)
15. Bartels M et al., Am J Genet 50:1086-1103, (1992)
16. Babaoglu MO, Ocal T, Bayar B, Kayaalp SO, Bozkurt A, Eur J Clin Pharmacol [Epub ahead of print], 21 Jan (2004)
17. Jensen FS, Nielsen LR, Schwartz M, Hum Hered 46:26-31, (1996)
18. Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Burchell B, Keppler D, Biochem J 327:305-10, (1997)
19. Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, Cassidy A, Boxer M, Hume R, Burchell B, Clin Chim Acta 266:63-74, (1997)
20. Burchell B, Hume R, J Gastroenterol Hepatol, 14:960-6, (1999)
21. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. , N Engl J Med, 333:1171-5, (1995)
22. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M, Drug Discovery Today, 6:835-839, (2001)
23. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Roots I, Clin Pharmacol Ther, 69:169-74, (2001)
24. Dranitsaris G, Leung P, Warr D, Support Care Cancer, 9:611-8, (2001)
25. Schwarz UI, Eur J Clin Invest, 33 Suppl 2:23-30, (2003)
26. Aynacıoğlu AS, Brockmöller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Öngen Z et al., Br J Clin Pharmacol 48:409-15, (1999)
27. Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, Muszkat M, Kim RB, Kashima T et al., Clin Pharmacol Ther 73:253-263, (2003)
28. Whittaker M, Britten JJ, Hum Hered 35:364-368, (1985)
29. Alcantara VM, Chautard-Freire-Maia EA, Picheth G, Vieria MM, Hum Hered 40:386-390, (1990)
30. Yamamoto Y, Yasuda M, Mori E, Maeda K, J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:94-96, (1999)
31. Ülgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whetsell L, Bora E, et al., Biol Neonate 83:258-262, (2003)
32. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM, N Engl J Med 348:1442-8, (2003)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Melih Ö. BABAĞÖLÜ
Adresi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06100 Ankara
Tel : 0 312 3051087
Faks : 0 312 3105312
E-mail : babaoglu@hacettepe.edu.tr

Eğitim Durumu

Tıp Doktorluğu Lisans Diploması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (1994)
Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Eğitimi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (Ekim 1994–Haziran 2001)
Merck Sharp & Dohme International Fellowship in Clinical Pharmacology, Division of Clinical Pharmacology, Georgetown University Medical Center, Washington DC, A.B.D. (Eylül 1998–Eylül 2000)
Ziyaretçi Araştırmacı, Department of Pharmacology, University College London, İngiltere (Temmuz 1997– Mayıs 1998)

Mesleki Eğitim

1. Clinical Research Skills Workshop for Investigators, GCP, 13-14 Aralık 2002, İstanbul.
2. HÜTF Eğitim Becerileri Semineri, 18-22 Kasım 2002, HÜTF, Ankara.
3. Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu ve Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Ortak Toplantısı: Etik Kurul Başvuru Dosyalarının Sistematiği İncelenmesi, 7-8 Kasım 2002, İstanbul.
4. Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu, IV. Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumu, 21 Ekim 2002, İstanbul
5. Monitörlük Sertifika Kursu, XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Türk Farmakoloji Derneği, Kuşadası, İzmir, 2 Ekim 2001.
6. İlaç ve Tedavi Komiteleri Eğitimi, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 16–25 Temmuz 2001.
7. Rasyonel Farmakoterapi Eğitici Eğitimi, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2–14 Temmuz 2001.
8. Statistical Analysis for Scientists, Department of Pharmacology, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, A.B.D., Şubat – Nisan 2000.
9. The 2000 ASCPT Clinical Pharmacology Curriculum Course, 2000 Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Los Angeles, A.B.D., 14–18 Mart 2000.
10. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Reviewers, Food and Drug Administration, Rockville, A.B.D., 17 Şubat – 23 Mart 2000.
11. Therapeutics in Cancer, Graduate Student Course, Lombardi Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, A.B.D., Şubat – Haziran 2000.
12. Basic Methodology in Molecular Biology, Graduate Student Course, Lombardi Cancer Center, Washington, DC, A.B.D., Eylül 1999 – Şubat 2000.
13. Pre-clinical and Clinical Development of Biological Therapeutics: Focus on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Center for Drug Development Science, Georgetown University Medical Center, Annapolis, A.B.D., 17–19 Ekim 1999.
14. Clinical Development of New Drugs: Art, Science and New Frontiers, Center for Drug Development Science, Georgetown University

- Medical Center, Washington, DC, A.B.D., 6–8 Haziran 1999.
15. Clinical Pharmacogenetics in Human Disease, Georgetown University Medical Center, Washington DC, A.B.D., 20–22 Nisan 1999.
 16. The 1999 ASCPT Clinical Pharmacology Curriculum Course, One-hundredth Annual Meeting American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, San Antonio, A.B.D., 18–20 Mart 1999.
 17. Modeling and Simulation of Clinical Trials: Best Practices Workshop, Center for Drug Development Science, Georgetown University Medical Center, Arlington, A.B.D., 3–5 Şubat 1999.
 18. Principles of Clinical Pharmacology, National Institutes of Health, Rockville, A.B.D., Eylül 1998 – Nisan 1999.
 19. Introduction to Principles and Practice of Clinical Research, National Institutes of Health, Rockville, A.B.D., Eylül 1998 – Şubat 1999.
 20. Course for Good Laboratory Practice in Handling Unsealed Radioactive Sources, Safety Training Unit, University College London, Londra, İngiltere, Eylül 9, 1997 .
 21. Angiogenesis: Models, Modulators and Clinical Applications, NATO-Advanced Study Institute Yaz Okulu, Rodos, Yunanistan, Haziran 20–30, 1997.
 22. TÜBİTAK Yayın Etiği, Türk Tabipleri Birliği, Ankara, Kasım 15, 1996.
 23. Advanced Summer Course on Receptor Pharmacology and Signal Transduction, University College London, Londra, İngiltere, Eylül 16–18, 1996.
 24. Structural Analysis of Macromolecules and New Perspectives in Biotechnology, Bilkent Üniversitesi, Ankara, Temmuz 23–35, 1996.

Diploma ve Sertifikalar

1. Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Diploması, Farmakoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2001.
2. Klinik Farmakoloji Mezuniyet Sonrası Eğitimi Sertifikası, Division of Clinical Pharmacology, Georgetown University Medical Center, Washington DC, A.B.D., 2000.
3. ECFMG Sertifikası, 1996.

Bilimsel Başarılar

1. Merck Sharp & Dohme International Fellowship in Clinical Pharmacology, Eylül 1998 – Eylül 2000.
2. TÜBİTAK-British Scholarship, Ziyaretçi Araştırmacı, Department of Pharmacology, University College London, Temmuz 1997 – Mayıs 1998.
3. NATO Bursu, NATO-ASI Course, Angiogenesis: Models, Modulators and Clinical Applications, Rodos-Yunanistan, Temmuz 20–30, 1997.
4. İngiliz Kültür Heyeti Bursu, Advanced Summer Course on Receptor Pharmacology and Signal Transduction, University College London, Eylül 16–18, 1996.

5. Üçüncülük Ödülü, Poster Yarışması, Poster No: Z-11. Türk Farmakoloji Derneği 13. Ulusal Kongresi, Antalya, Kasım 8, 1996. Sıçan Anokoksigeus Kasında Nikotin ile oluşturulan Gevşeme Yanıtlarının 4-DAMP ile *in vitro* İnhibisyonu.

Üyelikler

1. Türk Farmakoloji Derneği, 1994
2. Klinik Farmakoloji Derneği, 1997

Yayın Listesi

I. Araştırma Projeleri

1. Türk toplumunun farmakogenetik profilinin çıkarılması ve ilaçlara normal yanıtın moleküler mekanizmalarının incelenmesi, HÜ Bilimsel Araştırmalar Birimi Projesi, 03.G.018.
2. Türk popülasyonunda popülasyonunda sitokrom P450C9 genetik polimorfizminin losartan kullanarak incelenmesi, HÜ Bilimsel Araştırmalar Birimi Projesi, 01.02.101.001.
3. İlaçlara anormal yanıt gösterebilecek alt grupların tanımlanması ve modelleme, TÜBİTAK SBAG-COST B15-2356.

II. Araştırma Makaleleri/Olgu Bildirimi

1. Babaoglu MO, Ocal T, Bayar B, Kayaalp SO, Bozkurt A. Frequency and enzyme activity of the butyrylcholinesterase K-variant in a Turkish population. European Journal of Clinical Pharmacology [Epub ahead of print], 21 Jan (2004).
2. Dericioglu N, Babaoglu MO, Saygi S, Bozkurt A, Yasar U. Warfarin resistance with poor CYP2C9 activity and CYP2C9*1*2 genotype. The Annals of Pharmacotherapy (baskıda, 2004).
3. Karadag O, Babaoglu MO, Altundag K, Elkiran T, Yasar Ü, Atila Bozkurt A: 5-Fluorouracil-induced coronary spasm: May inhibition of hyperpolarization factors produced by CYP2C enzymes be the reason? Oncology (baskıda, 2004).
4. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl M, Bozkurt A. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. European Journal of Clinical Pharmacology (manuskript).
5. Allabi AC, MD, Gala J, Horsmans Y, Babaoglu MO, Bozkurt A, U Yasar. CYP2C9*5, *6 and *11 functional impact on losartan oxidation among Black Africans. Clinical Pharmacology and Therapeutics (manuskript).
6. Babaoglu MO, Aydos TR, Guc MO, Ilhan M. Antinicotinic Activity of Some 2-Aminotetralin Derivatives: A Structure-activity-relationship study. Arzneimittel Forschung (Drug Research), 49:566-571, 1999.
7. Aydos TR, Babaoglu MO, Guc MO, Ilhan M. Inhibition of Nitroergic Relaxations by the M₃-Selective Antagonist 4-DAMP. Drug Development Research, 46:148-154, 1999.

8. Guc MO, Babaoglu MO, Aydos TR, Ilhan M. Comparative Study on Different Responses of Vascular and Extravascular Smooth Muscles Mounted Inside Guinea-pig Trachea: Effects of Ovalbumin Sensitization. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 331: 32-45, 1996.
9. Akgün S, Pekcan H, Babaoglu MÖ, Esen O, Khalil K. Ankara'nın İki Gecekondu Bölgesinde Gebelerde Anemi Görülme Sıklığı ve Anemiye etki Eden Bazı Faktörlerin Araştırılması. Beslenme ve Diyet Dergisi/J. Nutr. And Diet., 24: 201-214, 1995.

III. Bildiriler

Uluslararası/Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. Aysun Dincel, Ümit Yaşar, Melih O. Babaoglu, Atila Bozkurt, Nursabah Basci, S.O. Kayaalp. Caffeine as a probe for the assessment of CYP1A2, CYP2A6, NAT2 and xanthine oxidase activities in Turkish subjects. The Proceedings of the Sixth Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Istanbul, 2003, p. 142, P-265
2. Melih O Babaoglu, Ümit Yasar, Aysun Dincel, Erik Eliasson, Marja-Liisa Dahl, Atila Bozkurt. Losartan as a probe for phenotyping of CYP2C9 in a Turkish population. The Proceedings of the Sixth Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Istanbul, 2003, p. 161, P-332
3. Melih O. Babaoglu, Sule Yigit, A. Sukru Aynacioglu, Reinhold Kerb, Banu Bayar, Murat Yurdakok, Atila Bozkurt. Relationship between neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphism. The Proceedings of the Sixth Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Istanbul, 2003, p. 161, P-333
4. Melih Ö. Babaoğlu, Ümit Yaşar, Aysun Dinçel, Atila Bozkurt, S.O. Kayaalp. Türk toplumunda CYP2C9 fenotipleme için bir belirteç ilaç olarak losartanın kullanılması. (P-90) Ulusal Toksikoloji ve Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 2003
5. Babaoğlu MÖ. Selektif IK_{Ca} Blokörü Klotrimazol ile Trombosit Agregasyonunun İnhibisyonu. XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Türk Farmakoloji Derneği, Kuşadası, İzmir, 1-5 Ekim 2001.
6. Babaoğlu MÖ. İnsanda Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Glu298Asp Polimorfik Varyantı: Sıklığı ve Fonksiyonel Önemi. XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Türk Farmakoloji Derneği, Kuşadası, İzmir, 1-5 Ekim 2001.
7. Rosenberg LJ, De Santis P, Babaoglu MO, Abernethy DR. Polymorphic Variant Endothelial Nitric Oxide Synthase Impairs Endothelial-dependent Vascular Relaxation in both Heterozygotes and Homozygotes. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 69: 89, 2001.
8. Babaoglu MO, Miscony Z, Ganellin CR, Benton DCH, Haylett DG, Jenkinson DH. Effects of Some Cetiedil Congeners on the Calcium-

Activated Potassium Permeability of Human Erythrocytes. *FASEB Journal*, 14 (8): A1360, 2000.

9. Babaoglu MO, Pezzullo JC, Abernethy DR, De Santis P, Freedman JE. Impaired Production of Nitric Oxide in Human Subjects with a Polymorphic Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *British Journal of Clinical Pharmacology*, CPT 2000 Meeting Abstracts, 2000.
10. De Santis P, Babaoglu MO, Pezzullo JC, Abernethy DR, Freedman JE. Impaired Production of Platelet-derived Nitric Oxide in Human Subjects with a Polymorphic Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*, 102 (Suppl 2): II61, 289, 2000.
11. Babaoglu MO, Abernethy DR. Polymorphic Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Markedly Impairs Endothelium-dependent Vascular Relaxation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67 (2): 141, OIIB1, 2000.
12. Babaoglu MO, Gutman K, Clutton PM, Freedman JE. Inhibition of Platelet Aggregation by the Selective IK_{Ca} Blocker Clotrimazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67 (2): 94, 2000.
13. Babaoglu MO, Aydos TR, Guc MO, İlhan M. Inhibition of Nicotine Mediated Relaxation in Rat Anococcygeus Muscle by 4-DAMP. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 358 (1; Suppl: 1), R305, P.18.40, 1998.
14. Aydos TR, Babaoglu MO, Guc MO, İlhan M. Adrenoceptor Blocking Effects of Dopaminergic Antagonist Bulbocapnine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 358 (1; Suppl: 2), R398, P.1.32, 1998.
15. Aydos TR, Babaoğlu MÖ, İlhan M. 2-Aminotetralin Türevlerinde Yapı-Aktivite İlişkisine Göre N-kolinoseptör Antagonistik Potenslerinin Karşılaştırılması. Poster No: Z-8.
16. Türk Farmakoloji Derneği 13. Ulusal Kongresi, Antalya, Kasım 1996.
17. Babaoğlu MÖ, Aydos TR, Güç MO, İlhan M. Sıçan Anokoksigeus Kasında Nikotin ile oluşturulan Gevşeme Yanıtlarının 4-DAMP ile in vitro İnhibisyonu. Poster No: Z-11. Türk Farmakoloji Derneği 13. Ulusal Kongresi, Antalya, Kasım 1996.

Uluslararası/Ulusal Kongrelerde Sunulan Sözlü Bildiriler

1. Cytochrome P450 2D6 polymorphism in patients with cancer. Sixth Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Istanbul, 2003
2. Farmakogenetik: İlaç Tedavisinin Bireyselleştirilmesi ve Optimizasyonda Yeni Yaklaşımlar. Moleküler Tanı ve Uygulamaları Yaz Okulu, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir, 28–31 Mayıs 2002.
3. A Polymorphic Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase Markedly Impairs Endothelium-Mediated Vascular Relaxation in Humans. Annual Meeting of, American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Los Angeles, A.B.D., Mart, 2000.

IV. Kitap/Derleme

1. Babaoğlu MÖ, Ay İ. Pretest Kendi Kendine Değerlendirme ve Gözden Geçirme, (Çeviri), Ankara, Alfa/Aktüel Kitapevi, 2003.
2. Babaoglu MÖ ve Güç MO. Farmakolojinin ve Klinik Farmakolojinin Temelleri, "Temel Cerrahi" (ed. İ. Sayek)'de (basımda).
3. Babaoğlu MÖ, M Tuncer. Klinikte önemli ilaç etkileşimleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 34: 171-176, 2003.
4. Babaoglu MÖ, İskit AB, Bozkurt A. Antibiyotik Tedavisinin Farmakokinetik Yönü, "Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları" (Ed. Ö. Uzun ve S. Ünal)'da, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 103-111, 2001.
5. Babaoglu MÖ. Organ transplantasyonunda kullanılan ilaçlar. *Katkı Pediatri Dergisi*, Transplantasyon I-II, 23(5,6): 592-598, 2002.
6. Babaoglu MÖ. Pharmacogenetics: New Approaches for Individualization and Optimization of Drug Therapy. *Proceedings, International Summer School for Molecular Diagnostic Applications*, İzmir, pp. 1-8, 2001.
7. Babaoglu MÖ, Ay İ, Orer HS. Fenilpropanolamin Dedikodusu ve Öğrettikleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 32:56-61, 2001.