

Sitalopram Alımının Ardından Şiddetli Yan Etkiler Gelişen Üç Olgunun Sitokrom P450 2C19 ve 3A4 Açısından Değerlendirilmesi

Hasan HERKEN*, H. Zühal ÖNGEN**, Koray ESGİ***,
A. Şükrü AYNACIOĞLU#

ÖZET

Genetik polimorfizm, ilaç metabolizmasında rolü olan enzimlerin aktivitelerini etkileyen önemli bir faktördür. Polimorfik olduğu saptanan ve aktivitesi bireyler arası ve toplumlar arası önemli farklılık gösteren sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) enzimi sitalopram, omeprazol, S-mefenitoin, diazepam, amitriptilin, proguanil, siklofosamid, moklobemid gibi birçok ilacın metabolizmasına aracılık etmektedir.

Bu çalışmada sitalopram alımını takiben gelişen şiddetli yan etkiler nedeniyle sitokrom P450 2C19 ve 3A4 enzimleri ve bu enzimlere bağlı olarak ilaç etkileşimleri irdelenmiştir.

Özellikle birden çok ilacın kullanıldığı durumlarda ilaç etkileşimi bakımından görece güvenli olan sitalopramın, omeprazol, klaritromisin ve progesteronla etkileşebileceğinin göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: CYP2C19, CYP3A4, sitalopram, ilaç etkileşimi.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:197-202

SUMMARY

Examination of Three Cases Having Severe Side Effects After Citalopram Using, Considering Cytochrome P450 2C19 and 3A4 Enzymes

Genetic polymorphism is an important factor which affect the activities of enzymes taking part in drug metabolism. The polymorphic cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) activity shows sig-

nificant inter-individual and inter-ethnic variability. CYP2C19 contributes to metabolism of several drugs such as citalopram, omeprazole, S-mephenytoin, diazepam, amitriptilin, cyclophosphamide, proguanil, and moclobemide.

In this study cytochrome P450 2C19 and 3A4 enzyme and drug interactions depending on these enzymes were reviewed because of the side effects developed after citalopram using.

It is beneficial to know that citalopram which is relatively safe can interact with omeprazole, claritromycine, and progesterone in a situation especially when there is multidrug using.

Key Words: CYP2C19, CYP3A4, citalopram, drug interaction.

GİRİŞ

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri depresyon tedavisinde kullanımı giderek artan, uygulanması kolay ve güvenilir ilaçlardır. Klinikte başarılı sonuçları nedeniyle bu grup ilaçlardan olan sitalopramın kullanımı giderek artmaktadır. Bununla birlikte ilacın yan etkileri de görülmeye başlanmıştır. Sitalopram, ilaç metabolizmasında önemli rolü olan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 ve CYP3A4 aracılığı ile elimine edilmektedir (Rasmussen ve Brose 2000).

Bu çalışmada üniversitemiz Psikiyatri kliniğine başvuran, depresyon tanılı, sitalopram tedavisi başlanmış 3 hasta tartışılmıştır. Bu hastalarda sitalopram uygulanmaya başlandıktan sonraki 1-2 gün içerisinde hastaya ilacı bıraktıracak kadar şiddetli yan etkiler ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdaki 3 hasta sitalopramın önemli bir bölümünü metabolize eden

* Yrd. Doç. Dr., *** Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, **Ecz. Farmakoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

CYP2C19 enzimi bakımından incelenmiş ve elde edilen sonuçlarla ilaç etkileri tartışılmıştır.

P450 2C19 enzimi

Bu enzim ilaç metabolizmasında önemli rol oynayan ve genetik polimorfizm gösteren enzimlerden biridir. Başta karaciğer hepatositleri olmak üzere akciğerler, gastrointestinal kanal mukozası ve lümeni, böbrekler, cilt, santral sinir sistemi, plazma, eritrositler, ağız mukozası, diş etleri ve plasenta gibi yapılarda bulunur (Alvan 1991, Kayaalp 1994). Bu enzimdeki polimorfizm ilk kez S-mefenitoinin 4'-hidroksilasyonunda bireyler arasında farklılıkların saptanmasıyla tanımlanmıştır (Wedlund ve ark. 1984, deMorais ve ark. 1994a ve 1994b). Daha sonra yapılan çalışmalar CYP2C19 enziminin S-mefenitoin'in yanısıra omeprazol, diazepam, mefobarbital, imipramin ve sitalopram gibi klinikte sık kullanılan pek çok ilacın ve bazı ksenobiyotiklerin metabolizmasına da aracılık ettiğini göstermiştir (Kupfer ve Branch 1985, Bertilsson ve ark. 1989, Ward ve ark. 1989, Helsby ve ark. 1990, Belpaire ve Bogaert 1996, Marzo ve Balant 1996, Coller ve ark. 1999).

CYP2C19 enzimini kodlayan CYP2C19 geni 1473 baz çifti uzunluğundadır ve 10. kromozomda lokalize olmuştur (10q24.1-10q24.3) (Alvan 1991, Romkes ve ark. 1991, Daly 1995, Meyer ve Zanger 1997). CYP2C19 enziminin özelliklerini belirlemek için

yapılan çalışmalarda CYP2C19 genindeki mutasyonların enzimin katalitik aktivitesinin azalmasına ya da yokluğuna neden oldukları belirlenmiştir. CYP2C19 polimorfizminin araştırılması amacıyla yapılan ilk çalışmalarda enzim yetersizliği ile metabolizma kusurlarından iki mutant alelin sorumlu olduğu deMorais ve arkadaşları (1994a ve 1994b) tarafından saptanmıştır. CYP2C19'un şimdiye kadar belirlenen 7 mutant aleli gösterilmiştir. Normal aktiviteli alel CYP2C19*1 (wild tip)'tir. Aktivite azlığına ya da yokluğuna neden olan kusurlu aleller ise CYP2C19*2 (m2), CYP2C19*3 (m1), CYP2C19*4 (m3), CYP2C19*5 (m4), CYP2C19*6 (m5), CYP2C19*7 (m6) ve CYP2C19*8 (m7)'dir (deMorais ve ark. 1994a, 1994b, deMorais ve ark. 1995, Kupfer ve ark. 1997, Xiao ve ark. 1997, Ferguson ve ark. 1998, Ibeanu ve ark. 1998a, 1994b, Ibeanu ve ark. 1999).

CYP2C19 yavaş metabolizörlerinin oranı toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. Bu enzim bakımından Kafkas kökenlilerde yavaş metabolizör sıklığı %2-5 iken, Doğu popülasyonunda bu sıklık %11-23 arasında değişmektedir. Tablo 1'de değişik toplumlardaki CYP2C19 yavaş metabolizör oranları gösterilmiştir.

Türk popülasyonunda CYP2C19 polimorfizmi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Başçı ve arkadaşları (1994) S-mefenitoin kullanarak 106 sağlıklı bireyde

Tablo 1. Farklı popülasyonlarda CYP2C19 yavaş metabolizör sıklığı

Popülasyon	Yavaş metabolizör (%)	Kaynak
Türkler	0.99	Aynacioğlu ve ark. 1999
Türkler	0.94	Başçı ve ark. 1994
Kafkaslar (İsveç)	2.1	An Goldstein ve ark. 1997
Zenci Amerikalılar	3.6	Edeki ve ark. 1996
Etiyopyalılar	5.2	Persson ve ark. 1996
Zimbabweli Shonalar	3.9	Masimirembwa ve ark. 1995
Estonyalılar	2.2	Marandi ve ark. 1996
Estonyadaki Ruslar	2.3	Marandi ve ark. 1997
Kanada Inuit popülasyonu	2.0	Jurima-Romet ve ark. 1996
Suudi Araplar	2.0	Goldstein ve ark. 1997
Bantu Tanzanyalılar	7.5	Herrlin ve ark. 1998
Çinliler	11.0	deMorais ve ark. 1995
Kuzey Hintliler	11.0	Lamba ve ark. 1998
Koreliler	16.0	Roh ve ark. 1996a
Koreliler	12.6	Roh ve ark. 1996b
G. Pasifik Polonezleri	13.6	Wanwilmolruk ve ark. 1998
Çinli-Tayvanlılar	15.0	Goldstein ve ark. 1997
Çinli Bailer	13.4	Xiao ve ark. 1997
Çinli Hanlar	20.0	Xiao ve ark. 1997
Filipinliler	23.0	Goldstein ve ark. 1997
Japonlar	23.6	Kimura ve ark. 1998

yaptıkları bir fenotipik çalışmada yavaş metabolizör sıklığını %0.94 bulmuşlardır. Aynacıoğlu ve ark. (1999) ise CYP2C19 m1,m2, m3 ve m4 mutasyonlarını 404 Türk bireyinde tayin etmişler ve genotipik olarak yavaş metabolizör sıklığını ~%1 bulmuşlardır. Bu çalışmalarında yavaş metabolizör genotipten sorumlu mutasyonun CYP2C19*2 (m1) olduğunu, ayrıca bireylerin hiçbirinde m3 ve m4 mutasyonu saptamadıklarını ve m2 mutasyonu bakımından homozigot olan bireylerin bulunmadığını da bildirmişlerdir (Aynacıoğlu ve ark. 1999).

P450 3A4 enzimi

İlaç metabolizmasında önemi olan bir diğer enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)'dür. CYP3A4'de bugüne kadar polimorfizm saptanmamıştır. Yapısal olarak belirlenen 3 mutasyonun (CYP3A4 *1B, *2, *3) in vivo aktivitede değişiklik yapıp yapmadığı henüz bilinmemektedir (Rebbeck ve ark. 1998, Westlind ve ark. 1999, Sata ve ark. 2000).

Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebildiği gibi bir ilaç da birden fazla enzim aracılığıyla metabolize olabilir. Örneğin; çalışmanın konusu olan sitalopram, büyük bölümü CYP2C19, bir bölümü ise CYP3A4 ile metabolize edilen bir ilaçtır (Rasmussen ve Brosen 2000). Birden fazla enzimle metabolize olan ilaçlarda alternatif metabolizma yolağı olduğundan ilaç etkileşimleri azalabilir (Belpaire ve Bogart 1996). Aynı enzimin substratı olan ilaçların birlikte kullanılması ise ciddi ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu iki ilaç arasında oluşabilecek kompetitif inhibisyonun derecesi ilacın konsantrasyonuna ve hasta ile ilgili çeşitli etkenlere (yaş, cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk gibi) bağlı olabilir (Yüksel 2000). İlaç etkileşimleri zor algılanabilirler ve kolay ölçülemezler. Tedavide kullanımı yeni olan ilaçlar, over the counter (OTC) ilaçlar ve alternatif tedavide kullanılan ilaçlar arasında etkileşimler daha sık görülmektedir (Clark ve Gregg 1999). Bu nedenle tedavide kullanılacak ilaçların hangi yolla elimine edildiği, hangi enzimle metabolize edildikleri ve enzimin inhibisyonuna ya da induksiyonuna neden olup olmadıklarının bilinmesi tedavinin başarısında ve yan etkilerin önlenmesinde önem taşımaktadır.

Tablo 2'de sitalopramı metabolize eden CYP2C19 enziminin substratları, Tablo 3'de CYP2C19'u indükleyen ve inhibe eden ilaçlar, Tablo 4'de ise CYP3A4'ü indükleyen ve inhibe eden ilaçlar yer almaktadır.

Tablo 2. CYP2C19 enziminin substratları

S-mefenitoin	Hezobarbital	Propranolol
Omeprazol	Flunitrazepam	Proguanil
Amitriptilin	Diklofenak	Klomipramin
Lansoprazol	Mefenitoin	Moklobemid
Diazepam	İmipramin	Klonazepam
Pantoprazol	Progesteron	Siklofosamid
Talbutomid	Warfarin	

(Yüksel 2000)

Tablo 3. CYP2C19 enziminin inhibitörleri ve indükleyicileri

İndükleyicileri	Inhibitörleri	
Rifampin	Amiodaron	Omeprazol
Deksametazon	Simetidin	Fluvoksamin
Fenobarbital	Moklobemid	Pravastatin
	Azole	Sertralin
	Antifungaller	Fluvastadin
	Fluoksetin	Lovastatin

(Yüksel 2000)

Tablo 4. CYP3A4 enziminin inhibitörleri ve indükleyicileri

İndükleyiciler	Inhibitörler	
Karbamazepin	Diltiazem	Paroksetin
Deksametazon	Gestoden	Makrolitler
Glukokortikoidler	Itrakonazol	Nefazodon
Fenobarbital	Fluvoksamin	Omeprazol
Troglitazon	Fluoksetin	Nifedipin
Fenitoin	Greyfurt suyu	Sertralin
Rifabutın	Kinidin	Verapamil
Rifampin	Ketokonazol	Simetidin
	Klaritromisin	
	Trileandromisin	

(Yüksel 2000)

OLGU I

Bayan Z.A. 54 yaşında ev hanımı. Öyküye göre hastaya DSM-IV kriterleri baz alınarak major depresyon tanısı konuldu ve 20 mg/gün dozda sitalopram tedavisi verildi. Hasta polikliniğe 2 doz ilaç aldıktan sonra yeniden başvurdu. Başağrısı, çarpıntı, tremor, terleme, bulantı ve sıkıntılarında artma şikayetleri ortaya çıkan hasta ilaca devam etmek istemediğini belirtmiştir. Hastadan yeniden anamnez alındı ve psikiyatri kliniğine gelmeden 10 gün önce mide ağrısı yakınması ile dahiliye polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Burada ülser tanısı ile omeprazol-amoksisilin-klaritromisin kombine tedavisine başlandığı belirlen-

di. Hastada organik bir başka hastalık ve madde bağımlılığı yoktu. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi.

OLGU II

Bayan F.A. 37 yaşında, evli ve memur olarak çalışmaktadır. Yaygın anksiyete bozukluğu yakınmaları ile kliniğe gelen hastaya 20 mg/gün dozda sitalopram tedavisi verildi. Hasta ilaca başladıktan birkaç gün sonra sıkıntılarında artma, terleme, ateş basması, çarpıntı, ağız kuruluğu, somnolans yakınmaları ile yeniden kliniğe başvurdu. Hikayesine bakıldığında bir haftadan beri ülser tanısı ile omeprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonu ile tedavi edildiği öğrenildi. Başka bir organik hastalığı ve madde bağımlılığı yoktu.

OLGU III

Bayan G.Ö. 30 yaşında ev hanımı. 2 aydan beri ümitsizlik, keder, çaresizlik, ölüm düşünceleri, psikomotor retardasyon, sıkıntı ve aşırı kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Major depresyon tanısı ile 20 mg/gün sitalopram tedavisine başlanan hasta şiddetli başağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, tremor, terleme ve titreme yakınmalarıyla polikliniğe yeniden başvurdu. Hastanın hikayesinde 2 yıldan beri düzenli oral kontraseptif ve düzensiz ama sık aralıklarla diazepam kullandığı öğrenildi. Hastada organik patolojiye rastlanmadı ve sigara alışkanlığı dışında bağımlılığı yoktu.

Değerlendirmeye aldığımız 3 olguda bilinen CYP2C19 mutasyonlarının tümü çalışılmış ve hiç bir mutasyon bulunmamıştır. Bu üç olgunun ikisinde omeprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonu ülser tedavisi için verilmiştir. Omeprazol CYP2C19 ve CYP3A4'ü, klaritromisin ise CYP3A4'ü inhibe etmektedir (Tablo 3-4). Bu inhibisyon göz önüne alınırsa, her iki enzimle metabolize edilen sitalopramın kan konsantrasyonunun yükselmesi ve yan etkilerin görülmesi kaçınılmazdır. Ayrıca sitalopram, omeprazol ve klaritromisinin aynı enzimlerle metabolize ediliyor olması kompetitif inhibisyona da yol açar. Olguların incelenmesi sadece yavaş metabolizörlerde yan etki beklenmesinin doğru olmadığını göstermiştir. Çalışmadaki 3 bireyin de yavaş metabolizör olmadıkları, ancak yavaş metabolizör gibi davranmalarına neden olan ilaç almış oldukları belirlendiğinden göreceli olarak ilaç etkileşim riski az olan sitalopram kullanımında da dikkatli olmanın gerekliliğini göstermektedir.

Olgu III'te ise hastanın 2 yıldan beri oral kontraseptif kullandığı belirlenmiştir. Bu ilaçların içerisinde bulunan progesteron CYP2C19 üzerinden metabolize olur. Bu nedenle sitalopramla kompetitif inhibisyonla sitalopramın kan düzeyini yükselterek şiddetli yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Laine ve ark. 2000, Yüksel 2000).

Öngen'in bir grup Türk bireyde yaptığı çalışmada kadın ve erkek bireyler arasında ortalama omeprazol plazma konsantrasyonlarında farklılık bulunmuştur. Fenotipleme sonuçlarına göre saptanan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kadınlarda plazma omeprazol konsantrasyonunda görülen bu farklılığın, omeprazolün kadın ve erkek bireylerde farklı dağılım göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği, kadınlarda vücut ağırlığının erkeklere göre daha düşük olmasıyla da ilişkili olabileceği ve hormonal değişiklikler nedeniyle ilacın plazma proteinlerine bağlanmasında farklılıklar oluşabileceği ileri sürülmüştür (Öngen 2000). Ayrıca, CYP1A2 ve CYP3A4 gibi bazı metabolizma enzimlerinin cinsiyete bağlı olarak ekspresyonlarının değiştiği bildirilmiştir (Beierle ve ark. 1999). Enzim ekspresyonundaki farklılıklar, sadece omeprazol değil, bu enzimlerle metabolize edilen diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını da değiştirebilir. Çalışmamızdaki 3 olgunun da kadın olması ve sitalopramın da omeprazol gibi CYP2C19 ve 3A4 üzerinden elimine edilmesi nedeniyle cinsiyete ve hormonlara bağlı bu enzimlerin farklı ekspresyona uğrayabileceğinin göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

İlaç metabolizmasında rol alan enzimleri inhibe eden ya da indükleyen ilaçların birlikte kullanılması da ilaçların etkilerini ve yan etkilerini değiştirebilir. Spigset ve arkadaşları (1997) çeşitli antidepresanların kullanımı ile nöbet geçiren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 32 hastadan hiçbirinin yavaş metabolizör olmadığını belirlemişler ve bu olguların %47'sinde bireylerin yavaş metabolizör gibi davranmasına neden olacak bir ilacı antidepresanla birlikte kullandıkları saptamışlardır. Aynı çalışmada antidepresan kullanımı ile görülen nöbetlerin yavaş metabolizör olma ile ilişkili olmadığını, ancak beraberinde kullandıkları CYP2D6 ve CYP2C19 inhibitörü ilaçların kullanılmasıyla ilişkili bir durum olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak biyotransformasyon enzimlerindeki genetik polimorfizm nedeniyle bireylerin ilaçlara ve diğer kimyasallara verdikleri yanıtlar ve eliminasyon oranları da değişir. Genetik polimorfizmle ilgili bilgi-

lerin artması ve her bir enzim için bireylerin genotiplerinin bilinmesi olası ilaç etkileşimlerinin önlenmesini ve ilaçların daha doğru ve yararlı biçimde kullanılmasını sağlayacaktır. Profilaktik amaçla veya tedavi için kullanılan ilaçların dozlarının bireyselleştirilmesi bu ilaçlardan elde edilecek tedavi yanıtını maksimum düzeye çıkaracak, istenmeyen etkilerin en aza inmesini sağlayacaktır. Hastaya verilen ilacın eliminasyon yollarının, hangi enzimin substratı, indükleyicisi ya

da inhibitörü olduğunun bilinmesi amaca uygun tedavi sağlayacaktır. Gelecekte bir bireyde sadece CYP2C19'un değil, ilaç metabolizmasında rolü olan diğer enzimler için de rutin genotiplemenin yapılması ile ilaç dozlarının bireyselleştirilmesi, ilaçların daha etkin biçimde kullanılmasını, yan etkilerinin azaltılmasını sağlayacak ve optimum düzeyde ilaç tedavisinin gerçekleşmesine yol açacaktır.

KAYNAKLAR

- Alvan G (1991) Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam Clin Pharmacol*, 5: 209-228.
- Aynacıoğlu AŞ, Sachse C, Bozkurt A ve ark. (1999) Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 66: 185-192.
- Başçı NE, Brosen K, Bozkurt A ve ark. (1994) S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxidation: genetic polymorphisms in a Turkish population. *Br J Clin Pharmacol*, 38: 463-5.
- Belpaire FM, Bogaert MG (1996) Cytochrome P450 Genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clin Belg*, 51-4: 254-260.
- Beierle L, Meibohm B, Derendorf H (1999) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 37: 529-547.
- Bertilsson L, Henthorn TK, Sanz E ve ark. (1989) Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: relationship to S-mephenytoin, but not debrisoquin, hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther*, 45: 348-355.
- Clark R, Gregg MD (1999) Drug interactions and anti-effective therapies. *Am J Med*, 106: 227-237.
- Coller JK, Somogyi AA, Bochner F (1999) Comparison of (S)-mephenytoin and proguanil oxidation in vitro: contribution of several CYP isoforms. *Br J Clin Pharmacol*, 48: 158-167.
- Daly AK (1995) Molecular basis of polymorphic drug metabolism. *J Mol Med*, 73: 539-553.
- deMorais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J ve ark. (1994a) The major genetic defect responsible of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269: 15419-422.
- deMorais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J ve ark. (1994b) Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*, 46: 594-598.
- deMorais SMF, Goldstein JA, Xie HG ve ark. (1995) Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. *Clin Pharmacol Ther*, 58: 404-411.
- Edeki TI, Goldstein JA, Demorais SMF ve ark. (1996) Genetic polymorphism of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in African-Americans. *Pharmacogenetics*, 6: 357-360.
- Ferguson RJ, Demorais SMF, Benhamou S ve ark. (1998) A new genetic defect in human CYP2C19: Mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther*, 284: 356-361.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K ve ark. (1997) Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American Black Populations. *Pharmacogenetics*, 7: 59-64.
- Helsby NA, Ward SA, Howells RE ve ark. (1990) In vitro metabolism of the biguanide antimalarials in human liver microsomes: evidence for a role of the mephenytoin hydroxylase (P450MP) enzyme. *Br J Clin Pharmacol*, 30: 287-291.
- Herrlin K, Masele AY, Jande M ve ark. (1998) Bantu Tanzanians have a decreased capacity to metabolize omeprazole and mephenytoin in relation to their CYP2C19 genotype. *Clin Pharmacol Ther*, 64: 391-401.
- Ibeanu GC, Blaisdell J, Ghanayem BI ve ark. (1998a) An additional defective allele, CYP2C19*5, contribute to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians. *Pharmacogenetics*, 8: 129-135.
- Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer URS ve ark. (1998b) Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther*, 286: 1490-1495.
- Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ ve ark. (1999) A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther*, 290: 635-640.
- Jurima-Romet M, Goldstein JA, Lebel M ve ark. (1996) CYP2C19 genotyping and associated mephenytoin hydroxylation polymorphism in a Canadian Inuit population. *Pharmacogenetics*, 6: 329-339.
- Kayaalp SO (1994) İlaçların Biyotransformasyonu; RTY Tıbbi Farmakoloji, Ankara Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 7. baskı, 1. Cilt, s. 97.
- Kimura M, Ieiri L, Mamiya K ve ark. (1998) Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit*, 20: 243-247.
- Kupfer A, Branch RA (1985) Stereoselective mephobarbital hydroxylation cosegregates with mephenytoin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther*, 38: 414-418.
- Kupfer A, Bircher J, Preisig R (1977) Stereoselective metabolism, pharmacokinetics and biliary elimination of phenylethylhydantoin (Nirvanol) in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 203: 493-499.

- Laine K, Tybring G, Bertilsson L (2000) No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C19 activity as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 68:151-159.
- Lamba JK, Dhiman RK, Kohli KK (1998) Genetic polymorphism of the hepatic cytochrome P450 2C19 in north Indian subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 63: 422-427.
- Marandi T, Dahl ML, Kiivet RA ve ark. (1996) Debrisoquin and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotypes in an Estonian population. *Pharmacol Toxicol*, 78: 303-307.
- Marandi T, Dahl ML, Rago L ve ark. (1997) Debrisoquin and S-mephenytoin polymorphisms in a Russian population living in Estonia. *Eur J Clin Pharmacol*, 53: 257-260.
- Marzo A, Balant LP (1996) Investigation of xenobiotic metabolism by CYP2D6 and CYP2C19: importance of enantioselective analytical methods. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 678: 73-92.
- Masimirembwa C, Bertilsson L, Johansson I ve ark. (1995) Phenotyping and genotyping of S- mephenytoin hydroxylase (cytochrome P450 2C19) in a Shona population of Zimbabwe. *Clin Pharmacol Ther*, 57: 656-661.
- Meyer UA, Zanger UM (1997) Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37: 269-296.
- Öngen HZ (2000) Bir Türk Populasyonunda CYP2C19 Varyantlarının Sıklığı ve Omeprazol Metabolizması İle İlişkisi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Persson L, Aklillu E, Rodrigues F ve ark. (1996) S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. *Pharmacogenetics*, 6: 521-526.
- Rasmussen BB, Brosen K (2000) Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit*, 22:143-154.
- Rebeck TR, Jaffe JM, Walker AH ve ark. (1998) Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst*, 16:1082.
- Roh HK, Dahl ML, Johansson L ve ark. (1996a) Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics*, 6: 441-447.
- Roh HK, Dahl ML, Tybring G ve ark. (1996b) CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics*, 6: 547-551.
- Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA ve ark. (1991) Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochemistry*, 30: 3247-3255.
- Sata F, Sapone A, Elizondo G ve ark. (2000) CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther*, 67:48-56.
- Spigset O, Hedenmalm K, Dahl ML ve ark. (1997) Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risk factors, including CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*, 96:379-384.
- Wanwilmolruk S, Bhawan S, Coville PF ve ark. (1998) Genetic polymorphism of debrisoquine (CYP2D6) and proguanil (CYP2C19) in South Pasific Polynesian population. *Eur J Clin Pharmacol*, 54: 431-435.
- Ward SA, Walle T, Walle UK ve ark. (1989) Wilkinson GR, Branch RA: Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquin hydroxylase activities. *Clin Pharmacol Ther*, 45: 72-79.
- Wedlund PJ, Aslanian WS, Mcallister CB ve ark. (1984) Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: Frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*, 36: 773-780.
- Westlind A, Lofberg L, Tindberg N ve ark. (1999) Inter-individual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun*, 27:201-205.
- Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG ark. (1997) Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther*, 281: 604-609.
- Yüksel N (2000) Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Tedavisi. Çizgi Tıp Yayınevi Ankara, s. 218-219.