



## TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-07 Temmuz 2008

### Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay  
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

### Teknik Editör:

Prof. Dr. Öner Süzer  
osuzer@istanbul.edu.tr

### Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı  
ahakici@yahoo.com

### İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu  
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

Değerli üyeler,

Ocak 2008'de yürürlüğe giren "Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu", çeşitli geribildirimler ve uygulamada karşılaşılan sorunlar doğrultusunda, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından güncellendi. Kılavuza KFÇG web sayfasından ulaşabilirsiniz...Devamı için tıklayın

## Farmakogenetik ve Psikotropik İlaçlar

Doç. Dr. Muradiye Nacak

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Psikotropik ilaçlar zihni, duyguları ve davranışları etkileme yeteneğine sahip olan ilaçlardır. Antidepresanlar, antipsikotikler, duygudurum dengeleyiciler, santral sinir stimülanları ve anksiyolitikler olarak çeşitli gruplara ayrılırlar. Psikotropik ilaçların büyük çoğunluğunda ilaç etkinliği tedavi başlangıcından haftalar sonra ortaya çıkar. Bundan dolayı klinisyen bu etkinlik döneminde ilaç devam edip bekleme veya tedaviyi başarısız kabul edip alternatif bir tedaviye geçmek için tereddütler yaşar. Bu period sırasında tedavi gören hastalarda psikiyatrik semptomlar devam edebilir, iş kaybı, sosyal disfonksiyon, tıbbi morbidite ve hatta psikozlu ve duygulanım bozukluğu olan hastalarda intihar girişimi olabilir.

Bu ilaçlarla ilgili bir diğer önemli problem genellikle **linik yanıtta kişisel farklılık** göstermeleridir. İlaç yanıtının farklılığı; yaş, vücut ağırlığı, diyet, gastrointestinal absorpsiyon ve tedavi uyumu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Diğer taraftan genetik faktörlerin de psikotropik ilaç yanıtı üzerinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve son yıllarda ilaç cevabını etkileyen spesifik genler üzerinde bir odaklanma olmuştur.

Psikotropik ilaç cevabına göre yapılan farmakogenetik çalışmaların büyük bir kısmında, aday gen yaklaşımı kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda, spesifik bir gen içindeki tek nokta mutasyonları, ilaç cevapları ve klinik cevap parametrelerine göre kategorize edilmiş hastalarda çalışılmakta, belirli bir allel veya allel kombinasyonları ile önemli bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımla değerlendirilen ve psikiyatri açısından en dikkat çekici olan polimorfizmler;

1. **Farmakokinetik düzeyde** (değişmiş ilaç metabolizması) ..... CYP2D6 ve CYP2C19 polimorfizmi
2. **Farmakodinamik düzeyde** (değişmiş ilaç etkisi) ..... Serotonin transporter geni insersiyon/delesyon polimorfizmi (5-HTTLPR), serotonin (5-HT) 2A reseptörü T102C polimorfizmi, 5-HT 2C reseptörü 759T/C polimorfizmi, dopamin D2 reseptörü (DRD2) 141C insersiyon/delesyon polimorfizmi, G-proteini beta-3 subünit (GNB3) C825T polimorfizmi

### Psikotropik İlaçların Farmakokinetiğini Etkileyen Polimorfizmler

#### CYP2D6 polimorfizmi

CYP2D6'nın metabolize ettiği ilaçların pek çoğu antipsikotik ve antidepresan ilaçlardır. Bu yüzden de psikiyatri için önemli bir enzimdir. Substratı olan ilaçlar;

Antipsikotikler	Antidepresanlar
haloperidol	nortriptilin
perfenazin	amitriptilin
tioridazin	klomipramin
flufenazin	desipramin
klozapin	imipramin
trifluoperidol	fluoksetin
züklopentiksol	paroksetin

risperidon	maprotilin
klorpromazin	mianserin

Enzim aktivitesi, 70' den fazla genetik varyantı olduğu için çok değişkendir. Bu enzimle ilgili şimdiye kadar dört fenotip ayırt edilmiştir: **yavaş, orta hızlı, hızlı ve ultra hızlı metabolizörler**. Yavaş metabolizörler, ilgili ilaçları tavsiye edilen dozlarda kullandıklarında, plazma ilaç konsantrasyonu çok daha yüksektir ve yan etki görülme sıklığı artmıştır. Hızlı metabolizörlerde ise genellikle terapötik konsantrasyona ulaşamaz. Bundan dolayı yavaş metabolizörler için ideal terapötik etkiye ulaşmak ve yan etkilerden kaçınmak için kişisel doz ayarının yapılması gereklidir. Fakat pro-drug ilaçlar için yavaş-hızlı metabolizörler açısından yukarıdaki ilişkinin tam tersi olacağı unutulmamalıdır.

Yavaş metabolizörlerin oranı popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. En yüksek görülme sıklığı Kafkas popülasyonu, en düşük görülme sıklığı ise Asya popülasyonudur. Türklere yapılan bir çalışmada ilginç olarak yavaş metabolizörler Kafkaslara göre 5 kat daha düşük bulunurken, ultra hızlılar ise yaklaşık 5 kat daha yüksek bulunmuştur (Kafkaslarda YM: %5-10, Utra HM: %1-10; Türklere YM: %1-2, Utra HM: %8-10). Bu haliyle Türk popülasyonunda CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçları kullanan yaklaşık her 10 kişiden birinde tedaviye yanıtızlık olabileceğini söylemek mümkündür.

Bu varyasyon için nortriptilin ile yapılan bir çalışmayı örnek verecek olursak etkisinin dramatik olduğunu görebiliriz. Şöyle ki; ultra hızlı metabolizör bir hastada yeterli plazma seviyelerine ulaşmak için 500 mg nortriptilin gerekmektedir. Bu doz hızlı metabolizörlerde 300 mg, orta hızlı metabolizörlerde 100-150 mg ve yavaş metabolizörlerde ise 100 mg civarındadır.

### CYP2C19 polimorfizmi

Psikotropik ilaçlar arasında özellikle antidepresan ilaçların metabolizmasından sorumludur. Bu ilaçları;

- imipramin
- sitalopram
- moklobemid
- amitriptilin
- klomipramin

olarak sıralayabiliriz

Bu enzimle ilgili şimdiye kadar iki fenotip ayırt edilmiştir: yavaş ve hızlı metabolizörler. Wild-type (vahşi tip) allel açısından homozigot veya heterozigot genotipe sahip olanlar hızlı metabolizör; mutant allel açısından homozigot olanlar ise yavaş metabolizör olarak bilinmektedir. Yavaş metabolizörlerin insidansı etnik gruplar arasında da oldukça değişkenlik göstermektedir. Kafkaslarda, Afrikalılarda ve Amerikalı Afrikalılarda en düşük seviye' de iken (%3-6); Asya popülasyonlarında %15-30 oranında görülmektedir. Türklereki görülme oranı % 1-2' dir.

### Psikotropik İlaçların Farmakodinamiğini Etkileyen Polimorfizmler

**a)** Serotonin transporter geni, özellikle antidepresan ilaçlar olmak üzere psikiyatride kullanılan ilaçlara verilen yanıtlarda prototip farmakodinamik bir gen gibi rol oynamaktadır. Bu gende bulunan delesyon/insersiyon polimorfizmi tedavi yanıtını etkileyebilmektedir. Uzun allel (L) insersiyonu, kısa allel (S) delesyonu göstermektedir. L allelinin artmış serotonin transporter ekspresyonuyla ilişkili olduğu ve bu allele sahip olanların antidepresan tedaviye çok daha hızlı yanıt verdikleri tespit edilmiştir.

**b)** Antidepresan ilaçlardan olan paroksetini kullanan hastalarda ilacın indüklediği yan etkiler 5-HT2A T102C polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, C alleleline sahip olanlarda ilacın kesilmesini gerektirecek şekilde yan etkilerin geliştiği görülmüştür.

**c)** Antipsikotik ilaç (özellikle klozapin) kullanan şizofrenili hastalar 5-HTR2C (759C/T) polimorfizmi açısından incelendiğinde, 759T allelinin kilo aldırma açısından çok düşük risk taşıdığı görülmüştür.

**d)** Atipik antipsikotiklerden olan zapon ve risperidon alan hastalarda DRD2 reseptör promoter bölge polimorfizmleri 141C Ins/Del ve A241G klinik cevapla ilişkili bulunmuş. Özellikle 141C delesyon alleleline sahip olanlarda klinik cevap çok yavaş gelişmiş.

**e)** Depresyon tedavisinde kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) verilen klinik cevap ile G-proteini beta-3 subünit (GNB3) C825T polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde, TT genotipi veya T alleli taşıyıcılarında ilaca verilen cevabın çok daha iyi olduğu bulunmuştur.

Farmakodinamik düzeyde etki gösteren bu polimorfizmlerin etki gösterdikleri ilaçlar ve oluşturdukları etkiler Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Farmakodinamik düzeyde çeşitli psikotropik ilaç etkisini değiştiren gen polimorfizmleri

İlgili Gen Bölgesi	Polimorfizm	Etkilenen İlaç	Polimorfizmle ilişkili ilaç etkisi
5-HTTLPR	insersiyon/delesyon (L/S) polimorfizmi	Antidepresan ilaçlar	L alleli, hızlı klinik cevap
5-HT2A reseptörü	T102C polimorfizmi	Paroksetin	C alleli, yan etki insidansı fazla
5-HT2C reseptörü	759T/C polimorfizmi	Antipsikotik ilaçlar	759T alleli, kilo alma riski düşük
			141C delesyon

DRD2 reseptör	141C Ins/Del polimorfizmi	Olanzapin ve Risperidon	alleli, yavaş klinik cevap
G-proteini beta-3 subünit (GNB3)	C825T polimorfizmi	SSRI	T alleli, hızlı klinik cevap

Psikotropik bir ilaca iyi cevap verecek olan veya yan etki gelişme riskinin yüksek olduğu hastaların önceden ayırt edilmesi, uzun süren etkisiz ilaç tedavileri veya ilaç yan etkilerine maruz kalan hasta sayısını azaltma bakımından klinisyenlere yol gösterici olma imkanı vermektedir. Bu yüzden diğer klinik dallarda olduğu gibi psikiyatride de klinik beklentileri artırması bakımından kişisel tedavi olanağı sağlayan farmakogenetik testler önerilmektedir. Önemli bir gelişme olarak, Food and Drug Administration (FDA) 2005 yılında, CYP2D6 ve 2C19 polimorfizmlerini analiz etmek üzere mikroarray temelli bir testin (AmpliChip CYP450 Test) diyagnostik amaçlı rutinde kullanımına izin vermiştir.

Diğer taraftan farmakogenetik, ilaç keşfi ve geliştirilmesi açısından, farmasötik endüstri tarafından da gittikçe artan bir oranda önemsenmektedir. Örneğin, polimorfik enzimler tarafından metabolize olan aday ilaçlar tarama dışı bırakılmaktadır.

Sonuç olarak, farmakogenetik klinik uygulamada majör bir faktör haline gelirse, tanı ve tedavi teoremlerinde büyük bir değişim olacaktır.

#### Kaynaklar:

1. Staddon S, Arranz MJ, Mata DM , Kerwin RW. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. Psychopharmacology (2002) 162:18-23
2. Malhotra AK, Murphy GM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of Psychotropic Drug Response Am J Psychiatry (2004) 161:780-796.
3. Babaoglu, M.O., Bayar, B., Aynacioglu, A.S., Kerb, R., Abali, H., Celik, I., Bozkurt, A. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism with antiemetic efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists. Clin Pharmacol Ther., 2005, 78:619-26.
4. Malhotra AK, Lencz T, Correll CU, Kane JM. Genomics and the future of pharmacotherapy in psychiatry. International Review of Psychiatry. (2007) 19(5):523 - 530
5. Poolsup N, Wan Po AL, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2000) 25, 197-220.

#### Ekler:

- Doç. Dr. Muradiye Nacak - CV