

Psikiyatrik Hastalıkların İlaçlarla Tedavisinde Farmakogenetiğin Önemi

A. Şükrü AYNACIOĞLU*

ÖZET

İlaç yanıtının bireyler arası değişkenliğine yol açan faktörlerin başında genetik faktörler yer almaktadır. Birçok ilacın etkinliği ve toksisitesindeki bireyler arası farklılıklar; ilaç metabolize eden enzimler, transport proteinleri, reseptörler ve diğer ilaç hedeflerinde gözlenen genetik polimorfizmlerle ilişkilidir. İlaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin çoğu polimorfiktir ve bu polimorfizmlere bağlı olarak enzim etkinliğinin bireyler arası ve toplumlar arası değişkenlik göstermesi, yetersiz ilaç tedavisi ya da ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Başta antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar olmak üzere psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) etkinliği bakımından yavaş metabolizör olan bireylerde, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığı daha yüksektir. CYP2D6 etkinliğinin yüksek olduğu ultrahızlı bireylerde ise, ilaçların çabuk metabolize edilmeleri sonucu yetersiz tedavi söz konusu olabilmektedir. Dolayısıyla başta ilaç metabolize eden enzimlerde olmak üzere, ilaçların kinetiği ve/veya dinamiğinde rol oynayan gen polimorfizmlerinin aydınlatılması, farmakoterapinin başarısını önemli ölçüde arttıracaktır.

Anahtar Sözcükler: Farmakogenetik, polimorfizm, sitokrom P450 2D6, psikiyatri, farmakoterapi.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2001;4:249-252

SUMMARY

The Importance of Pharmacogenetics on the Drug Therapy of Psychiatric Diseases

The main factors responsible for the variability of interindividual drug response are genetic factors. Interindividual differences observed in the efficacy and toxicity of many drugs are associated with genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes, transporter proteins, receptors and other drug targets. Many drug metabolizing enzymes are polymorphic and interindividual and interethnic differences of enzyme activities due to these polymorphisms may lead to ineffective drug therapy or drug toxicity. Poor metabolizers for the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme activity are more sensitive to the side effects of many drugs such as antidepressants and antipsychotic drugs, used for the treatment of psychiatric diseases. Ineffective drug therapy may occur in ultrarapid metabolizers, who have an increased enzyme activity, due to the rapid metabolism of drugs. Therefore, identifying the gene polymorphisms in drug metabolizing enzymes and other systems responsible for drug kinetics and dynamics may increase the success of pharmacotherapy.

Key Words: Pharmacogenetics, polymorphism, cytochrome P450 2D6, psychiatry, pharmacotherapy.

GİRİŞ

İlaç yanıtının bireyler arası değişkenliğinden sorumlu bir çok faktörler arasında yaş, vücut ağırlığı, eliminasyon organlarının hastalıkları, ilacın verilme yolu, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve ilacın plasebo etkisi bulunmaktadır. Ancak ilaç yanıtının bireyler arası değişkenliğine yol açan daha önemli bir

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

Tablo 1. Genetik polimorfizm gösteren bazı sitokrom P450 enzimleri ve substratları

P450 enzimi	Substrat
CYP2C9	Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, fenitoin, tolbutamid, varfarin, losartan
CYP2C19	Omeprazol, proguanil, diazepam, propranolol, S-mefenitoin, heksobarbital, imipramin
CYP2D6	Antiarritmikler, antihipertansifler, β - blokörler, MAOI, morfin türevleri, antipsikotikler, TAD ve ondansetron, tropisetron, deprenil, perheksilin

faktörün genetik faktörler olduğu son zamanlarda anlaşılmıştır. Birçok ilacın etkinliği ve toksisitesindeki bireyler arası farklılıklar; ilaç metabolize eden enzimler, transport proteinleri, reseptörler ve diğer ilaç hedeflerinde gözlenen genetik polimorfizmlerle ilişkilidir. Normal bir populasyonda varyant ya da mutant genlerin %1'den daha sık görülmesine genetik polimorfizm adı verilir. Bu tür polimorfizmlerle ilgili araştırmalar farmakogenetik disiplininin çalışma konuları arasında yer almaktadır. Farmakogenetik; genetik kontrollü farklılıklar sonucu ilaç yanıtında gözlenen bireyler arası değişiklikleri araştıran bir bilim dalıdır. Farmakogenetik çalışmalar sayesinde ilaç dispoziyonu ve etkisindeki bireyler arası farklılıkların kalıtsal doğası hızla aydınlanmaktadır. Bu tür çalışmalar bir yandan yeni ilaç geliştirilmesine katkı sağlarken diğer yandan hastaların genetik yapıları temel alınarak, ilaç dozunun optimal düzeyde uygulanmasına yardımcı olmaktadır (Meyer 2000).

İlaç Yanıtında Bireyler Arası Değişkenliğe Neden Olabilen Polimorfizmler

İlaç yanıtını değiştirebilen başlıca polimorfik yapılar; enzimler (ilaç metabolizmasında rolü olan sitokrom p450 enzimleri ve ilaç hedefleri arasında bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim gibi), reseptörler (serotoninerjik ve dopaminerjik reseptörler gibi), transport sistemleri (serotonin transporteri ve p- glikoprotein gibi) ve iyon kanallarıdır (Na⁺ ve K⁺ iyon kanalları gibi). Bu polimorfizmleri artık modern moleküler-biyolojik yöntemlerle belirlemek olasıdır. Bir gen lokusunda, bir birey tarafından taşınan iki alel (genotip) DNA düzeyinde tanımlanabilmektedir. Bu genotipin, ilaçların kinetiği ya da bir reseptörün fonksiyonu üzerindeki etkileri (fenotip) ise çeşitli analitik yöntemlerle saptanabilir. Farmakogenetik alanındaki moleküler çalışmalar, esas olarak sitokrom P450 2D6'nın (CYP2D6) karakterize edilmesi ve klonlanması ile başlamıştır ve günümüzde 20'den fazla ilaç metabolize edici enzim, ilaç reseptörleri ve çeşitli ilaç transport sistemlerinin de içerisinde bulunduğu diğer insan genlerinin tanımlanmasıyla genişleyerek devam etmektedir.

N-asetiltransferaz Enziminin Polimorfizmi

Yaklaşık 50 yıl önce bulunmuş ve en iyi araştırılmış enzim polimorfizmlerinden biri asetilasyon polimorfizmi olarak adlandırılan, N-asetiltransferaz 2 (NAT2) enziminin genetik polimorfizmidir (Motulsky 1957). NAT2, başta izoniazid olmak üzere prokainamid, hid-ra-la-zin ve sulfonamidler gibi bazı ilaçların yıkımında rol oynamaktadır. Bu enzimin aktivitesi bakımından toplumlarda bimodal dağılım gözlenir ve bireyler "ya--vaş" ve "hızlı" asetilleyiciler (metabolizörler) olarak sınıflandırılır. NAT2 etkinliği hem bireyler arası hem de toplumlar arası belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin; yavaş asetilleyicilerin sıklığı Japonlarda %8 dolayında olduğu halde (Mashimoto ve ark. 1992), bu sıklık bazı Afrika toplumlarında %75 kadardır (Evans 1992). Avrupa toplumlarında yavaş asetilleyici sıklığı %50-60 dolayında bulunmuştur (Cascorbi ve ark. 1995, Mrozikiewicz ve ark. 1996). Türk bireylerinde de NAT2 alellerinin Avrupa toplumlarındakine benzer bir şekilde dağılım gösterdiği ve yavaş metabolizör sıklığının %57.4 olduğu bulunmuştur (Aynacıoğlu ve ark. 1997).

Sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) Enzim Polimorfizmi

Ancak ilaç metabolizmasında sitokrom P-450 enzimlerinin (CYP2D6, 2C19, 2C9 gibi) rolü daha fazladır ve ilaçlarla tedavi yanıtını önemli oranda etkileyen sitokrom P450 enzimlerinin başında da debrizokin 4-hidroksilaz (CYP2D6) gelmektedir (Eichelbaum ve Gross 1990) (Tablo 1).

CYP2D6'nın önemi antiarritmikler, antihipertansifler, β - blokörler, monoamin oksidaz inhibitörleri, morfin türevleri ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılan antipsikotikler ve trisiklik antidepressanlar gibi önemli ilaç gruplarını metabolize etmesinden kaynaklanmaktadır (Tablo 1 ve 2).

CYP2D6 enziminin etkinliği tam bir yetersizlik halinden çok hızlı (ultra) etkinlik arasında geniş bir değişkenlik göstermektedir. Bireyler, CYP2D6 etkinliği bakımından yavaş, orta, hızlı ve ultrahızlı olmak üzere başlıca dört farklı sınıfa ayrılmaktadır. Bireylerin DNA'sı kul-

Tablo 2. Psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan başlıca CYP2D6 substrat örnekleri

Amitriptilin, klomipramin, klozapin, desipramin, desmetilsitalopram, fluvoksamin, fluoksetin, haloperidol, imipramin, maprotilin, mianserin, nortriptilin, olanzapin, paroksetin, perfenazin, risperidon, tiordazin, tranilsipromin, venlafaksin, zuklopentiksol

Tablo 3. Farklı etnik gruplarda bazı polimorfik enzimlerin sıklıkları

Gen	Fenotip	Sıklık	*İlaç Sayısı
NAT2	**YM	Kafkas %60, Uzak Doğu 10% Türkler %57-60	> 15
CYP2C9	YM	Kafkas %2-3, Türkler %3	>60
CYP2C19	YM	Kafkas %4, Uzak Doğu %23 Türkler %1	>50
CYP2D6	YM	Kafkas %7, Uzak Doğu %1 Türkler %1-2	>100
	Ultrahızlı	Kafkas %1, Etyopyalılar %20, Türkler %8-10	

*İlgili enzim tarafından metabolize edilen ilaçların sayısı, **YM: Yavaş Metabolizör

lanılarak yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda CYP2D6 lokusunun 70'den fazla varyant aleli olduğu ve bunlardan en azından 15 tanesinin fonksiyonel olmayan gen ürünlerini kodladığı saptanmıştır. Bu aleller, normal (hızlı bireyler) genden farklılık göstermek-te ve enzimin etkinliğini önemli oranda değiştirmektedir. Sonuçta CYP2D6 etkinliği bakımından yavaş, orta ya da ultrahızlı genotiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Avrupa toplumlarında CYP2D6 enzim etkinliği bakımından bireylerin %2-10'unda tam bir yetersizlik durumu söz konusudur. CYP2D6 eksikliği olan bireylerde, bu enzimle metabolize edilen ilaçlar daha yavaş metabolize edilmektedir. Dolayısıyla ilaçların etki süreleri uzamaktadır ve toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Toplumumuz için yavaş metabolizör fenotip sıklığı %3.4 olarak bulunmuştur (Bozkurt ve ark.1994). Moleküler-genetik yöntemler kullanılarak Avrupa toplumları için en sık gözlenen yavaş metabolizör alellerinin araştırıldığı bir çalışmada ise yavaş metabolizör sıklığı yaklaşık olarak %1.5-2 olarak saptanmıştır (Aynacıoğlu ve ark. 1999). İlginç olarak aynı çalışmada CYP2D6 gen duplikasyonu, yani ultrahızlı bireylerin sıklığı yaklaşık olarak %8 olarak bulunmuştur. Oysa Avrupa toplumlarının çoğunda bireylerin yaklaşık %1-2'si ultra hızlı, %7'si ise yavaş CYP2D6 etkinliğine sahiptir. Ultrahızlı bireylerde, CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlar terapötik dozlarda uygulandığında etkisiz kalabilmekte ve etkin tedavi için çok daha yüksek dozların uygulanması gerekmektedir.

CYP2D6 Polimorfizminin Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisindeki Önemi

Sadece trisiklik antidepresanlar değil, yeni kullanıma giren antidepresan ilaçlardan biri olan venlafaksin de CYP2D6 üzerinden metabolize edilmektedir ve yavaş metabolizörlerde kardiyovasküler toksisitenin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Lessard ve ark. 1999). Ancak şu an için bu veriler az sayıda hasta için geçerlidir. Diğer bir antidepresan grubu olan selektif serotonin geri alım inhibitörleri de (SSRI) CYP2D6 ile etkileşmektedir. Paroksetin, fluvoksamin ve fluoksetin kısmen CYP2D6 ile metabolize edilirler. Ancak bu ilaçların terapötik indeksleri göreceli olarak geniş olduğundan, plazma konsantrasyonları ya da klirenslerindeki fenotip farklılıkları fazla değildir. Diğer yandan, paroksetin ve fluoksetin CYP2D6'nın kompetitif inhibitörleridir. Dolayısıyla, paroksetin ve fluoksetine ek olarak CYP2D6'nın diğer substratlarının (trisiklik antidepresanlar gibi) birlikte verilmeleri durumunda, ek olarak verilen ilaçların eliminasyonları bozulur. Sitalopram, fluvoksamin ve sertralinin bu tür inhibitör etkileri yoktur ve CYP2D6 enzimiyle spesifik etkileşimlere neden olmazlar. Fluvoksamin aynı zamanda CYP1A2 substratı ve güçlü bir inhibitördür. CYP1A2 enzimiyle kısmen metabolize olan klomipramin, imipramin, klozapin ve teofilin ile önemli etkileşimlere neden olabilir. Maprotilin ve mianserin gibi tetrasiklik bileşiklerin metabolizması da CYP2D6 polimorfizmi ile çeşitli derecelerde etkilenmektedir. Özellikle yavaş metabolizörler, önerilen dozlarda ilaç aldıklarında bu

ilaçların plazma konsantrasyonu hızlı metabolizörlere göre çok daha yüksek olmaktadır. Ultrahızlı hastalarda ise terapötik eksiklik meydana gelmektedir. Populasyona göre değişmek üzere hastaların %5-20'si bu risk gruplarından birine girmektedir. Örneğin Türk populasyonunda CYP2D6 etkinliği bakımından yaklaşık %2 yavaş metabolizör ve %8 ultrahızlı metabolizör olduğu göz önüne alınırsa, populasyonun %10 kadarı ya ilaç yan etkileri ya da yetersiz ilaç tedavisi bakımından risk altındadır. Yavaş metabolizörlerde ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler daha fazla meydana gelecektir ve bazen yanlışlıkla depresyon belirtileri olarak yorumlanıp ilaç dozunun daha da artırılmasına yol açacaktır. Ultrahızlı hastalarda ise ilaçların etkisiz kaldığı düşünülerek, başka ilaçlarla tedavi yoluna gidilecek ve gereksiz yere hem hastanın tedavisi gecikecek hem de tedavi maliyeti artacaktır. CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla tedavi edilen psikiyatri hastalarında yapılan retrospektif analizlerin sonuçları, genotiplemenin tedavi başarısını artırdığını, advers ilaç etkilerini önlediğini ve tedavinin maliyetini azalttığını göstermektedir. Bu nedenlerle, antidepressanlar ya da anti-psikotikler gibi psikiyatride sıklıkla kullanılan ilaçların uygulanmasından önce, bir hastanın özellikle CYP2D6 genotip ve/veya fenotipinin tayin edilmesinin

çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (Dahl ve Bertilsson 1993). Tüm farmakogenetik değişiklikler farklı etnik gruplarda ve bunların altpopulasyonları arasında farklı sıklıklarda meydana gelmektedir. Bu etnik farklılıklar (gen coğrafyası) nedeniyle hem farmakogenetik çalışmalarda hem de farmakoterapide etnik orijinin göz önünde bulundurulmasının ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak ilaç yanıtının bireyler arasında önemli oranda farklılık göstermesi, klinik uygulamalarda ve ilaç geliştirilmesinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, yetersiz ilaç tedavisi ya da ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Başta ilaç metabolize eden enzimler olmak üzere, transport proteinleri, reseptörler ve iyon kanallarındaki gen polimorfizmlerinin aydınlatılması, bir bireyin ilaçlara bağlı yan etkilere yakalanma riskini en aza indirecek ve farmakoterapinin başarısını önemli ölçüde arttıracaktır. Dolayısıyla DNA-temelli farmako-genetik testlerin yapılması, ilaç dozunun birey-selleştirilmesine büyük oranda katkı sağlayacak ve bu sayede daha etkin bir ilaç tedavisinin yolları açılacaktır.

KAYNAKLAR

- Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM ve ark. (1997) Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) genotypes in a Turkish population. *Pharmacogenetics*, 7;327-331.
- Aynacioglu AS, 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.
- Bozkurt A, Basci NE, Isimer A ve ark. (1994) Polymorphic debrisoquine metabolism in a Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 55:399-401.
- Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmöller J ve ark. (1995) Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unreleased Caucasian individuals: Correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet*, 57:581-592.
- Dahl ML, Bertilsson L (1993) Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs in man. *Pharmacogenetics*, 3:51-70.
- Eichelbaum M, Gross AS (1990) The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther*, 46:377-394.
- Evans DAP (1992) N-acetyltransferase, *Pharmacogenetics of drug metabolism*. W Kalow (Ed), New York, Pergamon, s.95-178.
- Kalow W (1992) *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York, Pergamon.
- Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA ve ark. (1999) Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics*, 39:435-443.
- Mashimoto M, Suzuki T, Abe M ve ark. (1992) Molecular genotyping of N-acetylation polymorphism to predict phenotype. *Hum Genet*, 90:139-143.
- Meyer UA (2000) Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, 356:1667-1671.
- Motulsky AG (1957) Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *J American Med Assoc*, 165:835-837.
- Mrozikiewicz PM, Cascorbi I, Brockmöller J ve ark. (1996) Determination and allelic allocation of seven nucleotide transitions within the arylamine N-acetyltransferase gene in the Polish population. *Clin Pharmacol Ther*, 59:376-382.