

# Psikiyatride Bireye Özgü Tedavi: Belki Biraz Eski Veya Biraz Yeni, Ama Geleceğin Tedavisi

Feyza Arıcıoğlu<sup>1</sup>, Mesut Çetin<sup>2</sup>

## ÖZET:

Psikiyatride bireye özgü tedavi: Belki biraz eski veya biraz yeni, ama geleceğin tedavisi

Günümüzde kullanılan ilaçların çoğu güvenlik ve etkinliği geniş kitleler üzerinde değerlendirilerek geliştirilen ve onaylanan, her biri tanılarına göre tüm hastalara reçete edilebilen ilaçlardır. Son yıllarda psikotrop ilaçların sayılarının artmasına rağmen, psikiyatrik bozuklukların tedavilerinde etkinlikleri hala tatminkar düzeyde değildir. Üstelik bu ilaçlar kendilerine verilen bireylerde kayda değer bireysel değişkenlik göstermektedirler. Bu nedenle son yıllarda 'bireye özgü tedavi' kavramı geliştirilmiştir. Bireye özgü tedavinin gelişmesi ile ilişkili çok sayıda faktör olmasına rağmen moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler çok daha önemli role sahiptir. Genetik ve moleküler biyoloji alanındaki araştırmalara dayanan bireye özgü tedavi kavramı, psikofarmakolojinin çözüm bekleyen en önemli konusu haline gelmiştir. Tek nükleotid polimorfizminin bireyler arasında ilaca cevap farklılığına sebep olduğu bilinmekle birlikte, şizofreni, major depresyon ve bipolar bozuklukluğun da dahil olduğu bir çok psikiyatrik bozukluk etyolojik olarak poligenik kabul edilir. Geriye dönük olarak bulgular toplu olarak değerlendirildiğinde de, psikiyatride terapötik doz ayarlanması, yanıt öngörme, advers ilaç reaksiyonlarını azaltma, erken tanı ve kişisel sağlık planlaması bireye özgü tedaviyi daha da destekler yündedir. Özetle, "hastalığı değil, hastayı tedavi etmek" olarak da tanımlanan bireye özgü tedavi, yönerge, protokol ve algoritmalar çağı olarak bilinen günümüz psikiyatrisinde kolaylıkla üstesinden gelinebilecek bir durum değildir.

**Anahtar sözcükler:** Farmakogenetik, ilaca yanıt, biyogöster-geler, advers ilaç reaksiyonları, bireye özgü tedavi, psikiyatri

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:269-273**

## ABSTRACT:

Personalized drug therapy in psychiatry: Maybe a little old or a little new, but the treatment of future

Most of current drugs are developed and approved on the basis of their safety and effectiveness in large group of people and they can be prescribed to any patient based on the diagnosis. Despite increased number of available psychotropic drugs today, these drugs are still not enough to treat the whole spectrum and severity of psychiatric disorders. Besides, they show significant individual variations among patients. Because of that the concept of 'personalized therapy' has been developed in recent years. Among many factors that have contributed to the development of personalized drug therapy, it is thought that advances in the molecular biology have played the most significant role so far. The concept of personalized drug therapy, which relies on genetic and molecular biology research, has become the most important issue in psychopharmacology. Although single nucleotide polymorphisms are known to cause variations in drug responsiveness among individuals, most psychiatric disorders, including schizophrenia, major depression, and bipolar disorder, are considered polygenic in etiology. Retrospective evaluation of the data up to date provides further support for personalized drug therapy in psychiatry in adjusting therapeutic doses, predicting responses, reducing adverse drug reactions, making early diagnoses, and developing personal health plans. In summary, personalized drug therapy, which can also be expressed as "treat the patient, not the disease" is not an easy task in the era of guidelines, protocols, and treatment algorithms.

**Key words:** Pharmacogenetics, drug response, biomarkers, adverse drug reactions, personalized drug therapy, psychiatry

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:269-273**

<sup>1</sup>Farmakoloji Profesörü, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD. Öğretim Üyesi, İstanbul-Türkiye.  
<sup>2</sup>Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, İstanbul-Türkiye.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Öğretim Üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: editor@psikofarmakoloji.org

## Bağıntı beyanı:

F.A.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmişdir.  
M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

## Declaration of interest:

F.A.: The author reported no conflict of interest related to this article.  
M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

Depresyon, günümüzde dünyada görülme sıklığı açısından 4.sırada bulunan bir psikiyatrik hastalıktır. Tüm psikiyatrik hastalıkların büyük bir ivme ile artması ile birlikte yapılan tahminlere göre 2020 yılında, şu an için birinci sırada yer alan iskemik kalp hastalıklarıyla beraber aynı sıklıkta görüleceği öngörülmektedir. Günümüzde ilaç seçeneklerinin büyük bir ivme ile artmasına ve hastanın durumuna en uygun ilaç/ilaçlar seçilmesine karşın önemli oranda hastada istenilen tedavi hedefleri sağlanamamaktadır. Tedaviye cevap oranı oldukça düşüktür (%30-50). Ayrıca antidepresanlar başta olmak üzere bir çok psicot-

rop ilacın etkinliklerinin ancak haftalar sonra gözlenebilmesi nedeniyle de psikiyatri özel bir konuma sahiptir. Kliniğe başvuran hastaların semptomları benzer görünse bile, tıbbi ve psikiyatrik geçmişleri, sosyal durumları, eğitimleri, inançları, ait oldukları etnik grup ve sosyoekonomik durumları, bilişsel bakışları ve yeme davranışları birbirinden farklıdır.

Doğru ilaç, uygun dozda ve sürede, doğru zamanlama ile kullanılmasına rağmen bazen psikotrop tedaviye cevap alınamamakta veya tedavi cevap yetersiz kalabilmekte ya da istenmeyen etkiler oluşabilmektedir. Bunun iki temel

nedeni olabilir: Birincisi hastalığın doğası ile ilgili faktörler, ikincisi ise hasta ile ilgili faktörlerdir. Bu noktada en önemli soru seçilen ilacın ya da ilaçların hasta için gerçekten en uygun ilaç(lar) olup olmadığıdır. Yani bir anlamda tedavinin başarısı, kullanılacak ilaçların hastalığa değil, hastaya özel tedavi için seçilebilmesi ile mümkün görünmektedir. Aslında rasyonel farmakoterapinin de özünü oluşturan gerçek, belki de yüzyıllardır söylenen “hastalık yoktur, hasta vardır” sözünde gizlidir. 20. yüzyıl sonlarından itibaren “bireye özgü tedavi” olarak tanımlanan bu durum; şüphesiz geleceğin de tedavi yaklaşımı olacaktır. Bununla birlikte “bireye özgü tedavi yaklaşımı”, daha önceleri de önemi bilinmesine karşın yeterli bilimsel kanıtı ihtiyaç duyulan bir alandır. Bireye özgü tedavi sadece klinisyenleri ve bilim insanlarını değil, aynı zamanda ilaç sektörünü, sağlık sigortası ve geri ödeme sistemlerinin yeniden düzenlenmesi açısından sağlık otoritelerini de ilgilendirmektedir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde 2013 yılından itibaren sağlık hizmetlerinin parçası olması ve 2015 yılından sonra da tam olarak kullanımı planlanmaktadır (1-3).

İlaçların alınışından itibaren atılıncaya kadar vücutta geçirdikleri her aşamasında yani, o ilacın farmakodinamik (reseptörler, iyon kanalları, enzimler, immün moleküller) ve farmakokinetiğinde (taşıyıcılar, plazma proteinlerine bağlanma, absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım) rolü olan her faktör, ilacın kaderini dolayısıyla klinik açıdan etkinliğini belirler. İlacın farmakokinetiği hastanın yaşı, cinsiyeti, genetik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, eliminasyon organlarının ve gastrointestinal kanalın fonksiyonel durumu, kişinin diğer hastalıkları ve kullanmakta olduğu diğer ilaçlar gibi kişiye özel olan faktörler tarafından değiştirilebilir. Psikiyatrik hastalıkların etyolojilerinin çoğu (şizofreni, majör depresyon ve bipolar bozukluklar) poligeniktir. Özellikle bir çok psikiyatrik hastalıkta patofizyolojinin iyi bilinmemesi nedeniyle iyi bir aday gen seçmek zordur. Bireye özgü tedavi açısından en fazla araştırılmış olan ve en güçlü bulguları içeren alan ilaç metabolizmasıdır. İlaçların eliminasyon hızında görülen değişiklikler, o ilacın metabolizmasında rol alan enzimlerin polimorfizminden kaynaklanmaktadır. Enzimlerin indüklenmeleri veya inhibisyonları ile ilgili genetik farklılıklar hem monoterapide hem de polifarmaside etkinlik açısından son derece önemlidir. İlacın metabolize edilmesinden sorumlu olan enzimlerin sentez veya yapısında bozulmanın olduğu fenotip yavaş metabolizör, normal olduğu fenotip ise hızlı

metabolizör olarak tanımlanır. Yavaş metabolizörlerde ilacın etkisi artarken toksik belirtiler de ortaya çıkar. Hızlı metabolizörler için etkin kan düzeyine ulaşmak, ancak yüksek doz ilaç verilmesi ile sağlanabilir. Özellikle faz I reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerde [Oksidasyon enzimlerinde (sitokrom P450 (CYP), flavin monooksijenazlar, S-oksidadlar ve dehidrojenazlar), hidroliz reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerde (psödokolon esteraz, paraoksonaz, epoksid hidrolazlar)] ve faz II reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerde (UDP glukuronidaz, glutatyon S-transferaz, sulfotransferaz, asetiltransferaz, metilttransferaz) polimorfizm görülür. CYP sistemi içinde her bir spesifik enzime izoenzim denir. Bunlardan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 en iyi araştırılmış olanlardır. İlaçlar bu enzimlerin aktivitesini arttırarak veya azaltarak birbirlerinin serum seviyelerini dolayısıyla etkinliklerini değiştirebilir. İlaçların büyük bir kısmını (Haloperidol, risperidon, klozapin, zoklopentiksol, perfenazin, trioridazin, klorpromazin ve flufenazin gibi antipsikotikler ve imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin gibi tri-siklik antidepressanlar ve fluoksetin, paroksetin, maprotilin, mianserin gibi antidepressanlar) metabolize eden CYP2D6 enziminin pratik olarak çalışmadığı kabul edilen hastalarda, toksik etkiler sıklıkla görülürken aynı enzimin çok hızlı çalıştığı hastalarda ise ilaçlardan beklenen yanıt alınmamaktadır. Bu iki hasta grubu için seçilmesi gereken dozlar arasında yaklaşık 15 kat fark olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca sözkonusu hasta gruplarında sıklıkla birlikte kullanılan ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşme olma riski de fazladır. Dolayısıyla CYP sistemine ait polimorfizimler, hem ilacın o hasta için seçilmesi gereken en doğru dozu seçmemizi sağlar hem de olası etkileşmelerin bilinmesi, advers ilaç reaksiyonlarının ve yan etkilerin azaltılabilmesini sağladığı için rasyonel farmakoterapi açısından da son derece önemlidir. Son 16 yıl içinde 38 ilaç, advers ilaç reaksiyonları ve buna bağlı güvenlik kaygıları nedeniyle piyasadan çekilmiştir (4-11).

Tedavi etkinliğinde son derece önemli konulardan birisi de; ilaçların etkilerinin P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonu yolu ile arttırılarak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesidir. İlaçların kan-beyin bariyerini geçişini düzenleyen bu protein, 7. kromozom üzerinde bulunan (MDR-1) geninin fazla eksprese edilmesi ile oluşmaktadır ve polimorfizm gösterir. P-gp inhibitörü ilaçlar ise P-gp'ye bağlanmak için ilaçla yarışır ve substrat, ilaç yerine P-gp'ye bağlanırlar. Birçok ilaç P-gp ve CYP3A4 için ikili substrattır ve bunun

bazı ilaçların beyindeki konsantrasyonu üzerinde önemli etkisi vardır. P-gp, hem farmakogenetik hem de psikotrop ilaçların etkileşimi açısından önemlidir. Tedaviye dirençli psikiyatrik hastalıklarda P-gp'nin rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sintrofik (syntropy) hastalıklarda dediğimiz birden fazla hastalığın birarada bulunduğu durumlarda (otizm, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi) sintrofik genlerden söz edilmekte ve bu durumlarda tedavinin bireyselleştirilmesi daha da önem kazanmaktadır (12-14).

Psikiyatride kullanılan ilaçlar açısından nörotransmitterlerin sentezinde rol alan enzimlerin polimorfizmi, reseptörleri, reseptör sonrası olaylar ve nörotransmitter taşıyıcıları da önemlidir. Tedavinin bireyselleştirilebilmesi açısından ilaç hedef molekülü ile ilgili bu genetik farklılıklar, metabolizmanın genetik polimorfizmi kadar önemli olmasına rağmen halen klinikte rutin uygulamalar arasına girmemiştir. Genetik çalışmaların sonuçları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte beyin fonksiyonlarının, patolojilerinin anlaşılması ve tedaviye yeni perspektif getirilebilmesi açısından son derece önemlidirler. Psikiyatrik hastalıklarda günümüzde tartışmalı olmasına rağmen en eski nörobiyolojik hipotez monoamin hipotezidir. Taşıyıcılar hem monoaminlerin ekstrasellüler konsantrasyonunun belirlenmesinde hem de presinaptik homeostazın korunmasında primer rol oynarlar. Bu taşıyıcılar sellüler ve moleküler düzeyde regüle edilirler. En fazla değişkenlik tek nükleotid polimorfizminde (single nucleotide polymorphism=SNP) görülmektedir. Dopamin (D), noradrenalin (NA), adrenalın (A) ve serotonin (5-hidroksitriptamin=5-HT) ile metabolizmalarında rol alan tirozin hidroksilaz (TH), triptofan hidroksilaz (TPH), aromatik aminoasit dekarboksilaz (AAD), dopamin beta hidroksilaz (DBH), monoamin oksidaz (MAO) ve katekolometil transferaz (KOMT) enzimlerinin genetik polimor-

fizminin önemli olduğu ve biyogösterge olabilecekleri düşünülmektedir (Tablo 1). Aslında en tartışmalı konulardan biri de neyin veya nelerin biyogösterge olarak kullanılabileceğidir. Örneğin majör depresyon için tartışılan biyogöstergelerin bazıları antidepresan tedavi sonrası değişmeden kalmaktadır. Ayrıca D taşıyıcısı (DAT), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile, 5-HT taşıyıcısı (SERT, 5HTT, SLC6A4) geninin polimorfizmi ile impulsif davranış, intihar eğilimi, ve alkolizm, NA taşıyıcısı (NAT) geninin mutasyonu ile depresyon ilişkili bulunmuştur (15,17).

Antipsikotiklerle yapılan tedavide hastaların %30-40'ında etki görülmemekte ve yaklaşık %70'inde ciddi yan etkiler görülmektedir. Bunun sebebi ya metabolik enzimlerin genetik mutasyonu nedeniyle ilaç tedavisinin etkisiz kalması yada toksik etkilerin görülmesi veya ilacın hedefi olan reseptörlere bağlanma ve fonksiyonel kapasitelerinin değişmesi nedeniyle tedavinin etkinliğinin değişmesidir. Klozapine alınacak yanıtın öngörülmesinde, D, 5-HT, histamin ve NA reseptör polimorfizminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir. Bunlardan özellikle D reseptör (DR) polimorfizmi aracılığıyla klozapin yanıtının öngörülmesinde PET'in kullanılabileceği, ayrıca advers etkilerin öngörülmesi açısından antipsikotik tedaviye bağlı tardif diskinezi, D3 reseptörleri ile ilişkili bulunmuştur. Postmortem şizofreni hastalarında DRD2 ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde upregülasyon, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinde de downregülasyon gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının superior temporal korteksinde özellikle G<sub>ai</sub>, G<sub>o</sub> ve G<sub>aq</sub> protein düzeyleri düşük bulunmuştur. Aslında DRD2 reseptörleri ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri G<sub>ai</sub> aracılı çalışan reseptörlerdir. Muhtemelen bu iki tip reseptör G<sub>ai</sub> protein düzeylerindeki düşüklüğü kompense etmek için upregüle olmaktadır. Ayrıca G<sub>α</sub> protein ekspresyonunun şizofrenide değiştiği düşünülmektedir.

**Tablo 1: Psikiyatrik hastalıklarda önemli nörotransmitterler ve bunları metabolize eden enzimler**

Nörotransmitter	Metabolize Eden Enzim	Psikiyatrik Bozukluk
D, NA,A	TH	Şizofreni ve bipolar bozukluklar
5-HT	TPH	Agresif davranışlar ve intihar eğilimi
5-HT	TPH2	Majör depresyon
D, 5-HT	AAD 1-bp AAD 4-bp	Bipolar bozukluk ve şizofreni DEHB ve bipolar bozukluklar
D, NA	DBH	Taq1 polimorfizmi ve DEHB şizofreninin psikotik semptomları
D, NA,A	MAO-A	5'del-444a kokaine bağlı paranoya ve tedaviye dirençli şizofreni Davranış bozuklukları ve aktivitesindeki artış ile alkolizm, panik bozukluklar ve majör depresyon, aynı enzimin düşük afinitesiyle de şizofreni ve duygudurum bozuklukları
D, NA,A	KOMT	Şizofreni, bipolar bozukluklar, unipolar bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), madde suistimali

Gen çalışmaları şizofreni hastalarının kortikal alanlarında  $G_{\alpha i}$  ve  $G_{\alpha q}$  proteinlerin azalmış olabileceğini göstermektedir. Şizofreninin gelişmesi açısından genetik çalışmalar, birinci derece akrabalarda riskin 10 kez fazla olduğunu, ebeveynlerden her ikisinde de bulunması durumunda %50, monozigot ikizlerde %60-84 olduğunu göstermektedir. Bu genetik ilişki tek gen ile açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Bu nedenle DR geniyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. DRD1 ve DRD5 genleri ile şizofreni veya bipolar bozukluklar arasındaki ilişki henüz ortaya konulamazken -özellikle DRD2 Ser311 Cys polimorfizmi olmak üzere DRD2 reseptör geni ve promoter -141C ins/del ile şizofreni ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca DRD3 reseptör geni ve özellikle Ser9 Gly (Ball) varyantı üzerinde durulmaktadır. DRD4 reseptörlerine klozapinin yüksek afiniteyle bağlanması, bu genle ilgili polimorfizmi düşündürmektedir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptör sayısının şizofrenili olguların prefrontal korteksinde azaldığı gösterilmiştir. Bu reseptör geninin promoter bölgesindeki -1438 G/A ile şizofreni arasında ilişki olabileceği, 5-HT<sub>1B</sub> reseptör polimorfizmi ile antisosyal alkolizm, 5-HT<sub>2A</sub> ile şizofreni ve daha az etkiyle de 5-HT<sub>2C</sub> polimorfizmi ile şizofrenik psikozlar ilişkili bulunmuştur. Ayrıca şizofreni ile KOMT ve DRD3 arasında da ilişki olduğu ve KOMT'un allellerinin şizofreniyeye genetik yakınlıkta rolleri olabileceği gösterilmektedir (8,15-18).

Ayrıca antidepresan tedaviden önce ölçülebilen beyin aktivitesindeki değişiklikler, hastanın cevabının değerlendirilmesini sağlayabilir. Kantitatif EEG ile bir haftalık plasebo uygulanması sırasında prefrontal bölgedeki aktivite, tedavi süresince oluşabilecek yan etkilerin öngörülmesinde kullanılabilir. Majör depresyon tedavisi gören hastalarda 5-HT<sub>6</sub> reseptör polimorfizmi (C267 T) gösterilmiştir. Özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile tedavinin bireyselleştirilmesi, depresyonun dışındaki psikiyatrik hastalıklarda (panik bozukluklar, OKB ve sosyal fobi gibi) da kullanılması nedeniyle önemlidir. Uzun süreli antidepresan tedavide SSGİ ve MAOI'lerinin kullanılması, inhibitör somatodentrik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin ve inhibitör presinaptik 5-HT<sub>1D</sub> otoreseptörlerinin sensitizasyonuna neden olur. Trisiklik antidepresanlar, elektrokonvülsif terapi ve SSGİ olmayan antidepresanlar inhibitör post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin duyarlılığını arttırabilir ve stimülatör 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin ekspresyonunu azaltabilirler. Depresif hastalarda G<sub>s</sub> proteininde anlamlı azalmalar olduğu ve bu hastalarda biyokimyasal bir parametre gibi kulla-

nılabileceği öne sürülmüştür. Fluoksetin ile uzun süreli tedavinin, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinde postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin desensitizasyonuna neden olduğu ve bu etkinin  $G_{\alpha i}$ ,  $G_{\alpha o}$ ,  $G_{\alpha 2}$  protein düzeylerindeki azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlarla subkronik tedavi ise G protein düzeylerini değiştirmemiştir. SSGİ'lerinin hipokampus ve amigdala-daki postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri aracılığıyla yaptığı etkiden anksiyete, yeme bozuklukları, OKB gibi hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Bipolar bozukluklarda özellikle frontal kortekste  $G_{\alpha s}$  proteinlerinin artmış olduğu, lityum tedavisiyle oksipital kortekste  $G_{\alpha s}$  proteinlerinin azaldığı, yine lityum tedavisiyle serebral kortekste  $G_{\alpha i}$  ekspresyonunun azaldığı ve benzer şekilde  $G_{\alpha i/2}$ 'nin korteks ve hipokampusta azaldığı gösterilmiştir (15,16).

Genel anlamıyla anksiyete, panik bozukluklar, sosyal fobi, posttravmatik stres bozukluğu ve OKB tedavisinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin parsiyel agonisti buspironla subkronik tedavinin, serebellumda  $G_{\alpha i1}$  ve  $G_{\alpha i2}$  protein düzeylerini düşürdüğü, alprazolam gibi benzodiazepinlerin ise çeşitli beyin bölgelerinde G protein düzeylerini değiştirmedeği gösterilmiştir. Emosyonel, kognitif ve motor fonksiyonlar, sirkadiyen ve nöroendokrin ritimler, rafe çekirdeğinde serotoninergic sistem tarafından modüle edilir. 5-HT'nin presinaptik ve postsinaptik reseptörleri, bu reseptörlerin altiple-ri, SERT aracılığıyla modüle edilir ve SERT genetik polimorfizm gösterir. OKB'li hastalarda ve özellikle kadınlarda MAO-A geninin düşük aktiviteli allelinin frekansının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik sistem genleri de araştırılmış ve DRD4 geni ile OKB'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (15-18).

Dil, sosyal ve emosyonel fonksiyonların bozulduğu, agresyon, kendine zarar verme ve impulsif davranışların da eşlik edebildiği bir hastalık olan otizmde gerçek etken hala bilinmemekle birlikte  $G_{\alpha}$  proteinleri ve bunlar aracılığıyla oluşan transdüksiyon mekanizmaları tartışılmaktadır (15).

Bağımlılık tedavisi açısından çok sayıda gen varyantı hem risk hem de korunma faktörleri açısından önemli kabul edilmektedir. Araştırmalar tek bir genin alkolizmden sorumlu olma ihtimalinin düşük olduğunu, farklı genlerin olmasının daha muhtemel olduğunu düşündürmektedir. Bazı genler tüketilen alkol miktarına katkıda bulunurken (alkol dehidrogenaz enziminin hızlı ve yavaş metabolize eden polimorfizmlerinin bulunması) diğerleri alkol bağımlılığına ya da alkolle ilgili hastalıklara hassasiyeti etkilemektedir. Özellikle TPH ve 5HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> resep-

tör genlerinin tip 2 alkolizm gelişmesinde katkıda bulunduğu ve deliryumu olan alkoliklerde DRD3 gen varyantında artmış bir frekans bulunmuştur (15,18).

Psikiyatride hem farmakodinamik açıdan nörotransmitterler, reseptörler, hücre içi sinyal proteinleri ve taşıyıcı proteinlerin, hem de farmakokinetik açıdan metabolizma enzimlerinin gösterdikleri değişkenliklerin ortaya konması sonucu, rasyonel farmakoterapi açısından bilinmesi gereken faktörler öğrenilmiştir. Modern tıbbın sadece hasta olduktan sonra tedavi edici özellikte olması değil, aynı zamanda hastalık oluşumunu önlemek ve hastalığın oluşabileceğini öngörmek gibi özelliklerinin olması da beklenmektedir. Bu amaçla genetik bilgiler, özellikle öngörü için kullanılmaktadır. Yirmibirinci yüzyıl “bireye özgü ve öngörülse tedavi” kavramı aslında kanıta dayalı tıbbın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bireye özgü farmakoterapi ile öncelikle en doğru ilacın en doğru terapötik

dozda uygulanması sağlanacaktır. Ayrıca en doğru farmakoterapi uygulanması sağlanarak, tedavinin etkinliğinin belirlenmesini sağlamak dışında erken tanı, yan etkilerin ve etkileşimlerin şiddetinin saptanması ve olası advers ilaç reaksiyonlarının öngörülebilmesi de sağlanmaktadır. Güvenilir biyogöstergelerin katkısıyla bir anlamda “konfeksiyon” reçetenin yerini “kişisel terzi” reçeteleri alacaktır. Tüm bu uygulamalar, aynı zamanda bilimsel, etik, kanuni düzenlemeleri de beraberinde getirecektir. Geleceğe yönelik yeni moleküllerin tedaviye kazandırılması açısından ilaç sektörünün de bu bilimsel gelişmeler doğrultusunda yeni düzenlemelere gitmesi ve ülkelerin yeni sağlık sigorta ve geri ödeme sistemlerini bireye özgü tedavi gereklere göre düzenlemeleri gerekecektir. Yakın gelecek tüm bu bilgi ve düzenlemelerle ortaya konan çabanın hem klinik pratikte kullanılabilirliğini, hem de reçetelerin ne kadar bireyselleştirilebileceğini gösterecektir.

## Kaynaklar:

- Steimer W. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32:381-386.
- Jain KK. Role of biomarkers in personalized medicine. In *Textbook of Personalized Medicine*, Jain KK (editor), Springer, 2009, p. 59-68.
- Evers K. Personalized medicine in psychiatry: ethical challenges and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:427-434.
- Ozdemir V, Kashuba ADM, Basile VS, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug metabolism. In *Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs*, Lerer B (editor), Cambridge University Press, 2004, p. 157-180.
- Dahl ML, Scordo MG. Cytochromes P450. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors), New York: Springer Science, 2006, p. 443-479.
- Plesnicar BK. Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives. *Psychiatr Danub* 2010; 22:329-334.
- Mihaljević-Peles A, Sagud M, Bozina N, Zivković M, Jovanović N. Pharmacogenetics and antipsychotics in the light of personalized pharmacotherapy. *Psychiatr Danub* 2010 ; 22:335-337.
- Jain KK. Personalized management of neurological disorders. In *Textbook of Personalized Medicine*, Jain KK (editor), Springer, 2009, p. 255-276.
- De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15-27.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 442-473.
- Shah RR. Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? *Pharmacogenomics* 2006; 7:889-908.
- Linnet K, Ejlsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 157-169.
- Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. Association between major Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1230-1234.
- Puzryev VP, Makeeva OA, Freidin MB. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Personalized Medicine* 2010; 7: 399-405.
- Gorwood P, Foot E. Introduction on psychogenetics. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors), New York: Springer Science, 2006, p.1-21.
- Damjanoska KJ, Van de Kar L.D. Transduction mechanisms: G proteins. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M. (editors), New York: Springer Science, 2006, p.286-314.
- Bartova L, Berger A, Pezawas L. Is there a personalized medicine for mood disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 (Suppl 2):S121-S126.
- Sokoloff P, Leriche L, Bernard LF. Dopamine receptors: Structure, function and implication in psychiatric disorders. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York, Springer Science, 2006, p. 357-392.