

Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P450 2D6 Yavaş ve Ultra Hızlı Metabolizör Sıklıkları*

Dr. Hasan HERKEN**, Dr. Şükrü AYNACIOĞLU***, Dr. Koray ESGİ****, Dr. Osman VIRİT****

ÖZET

Amaç: Sitokrom P450 (CYP206) birçok antipsikotik, antidepresan, bazı selektif serotonin gerilim inhibitörü, beta blokör, antiaritmik ilaçlar ve opiatların metabolizmasından sorumludur. Bu enzimin genetik polimorfizm gösterdiği ve buna bağlı olarak birçok ilacın metabolize edilme hızında bireyler ve toplumlararası farklılıkların bulunduğu bilinmektedir. Bu enzimin aktivitesine göre bireyler yavaş, orta, hızlı ve ultra hızlı olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar. Bu çalışmada klinikte önem arz eden P450-2D6 enziminin psikiyatri polikliniğine başvuran hastalarda ultrahızlı ve yavaş metabolizörlerin belirlenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Çalışma, Şubat 1999 ile Mart 2000 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Hastaların tanıları DSM IV kriterlerine göre konuldu. Hastalardan 5cc EDTA'lı venöz kanları alındı. DNA'ları izole edildikten sonra PCR teknikleri kullanılarak P450-2D6 enzimi için ultra hızlı ve yavaş metabolizör olanlar tespit edildi. **Bulgular:** Çalışmaya 68 hasta katıldı. Hastaların yaş ortalaması 33,5±11,2 olup, 38'i erkek, 30'u kadın idi. Hasta grubunda CYP2D6 ultrahızlı bireylerin sayısı 7 (%10,29) idi. İlaç metabolizması bakımından tam yetersiz grup olan yavaş metabolizör hasta sayısı ise 1 (%1,45) idi. **Sonuç:** Bulgulara göre Türk hastalara sitokrom P450-2D6 enzimiyle metabolize edilen antipsikotik ve antidepresanlar veya bu enzimce metabolize edilen herhangi bir ilaç verildiğinde hastaların yaklaşık %10'unda etkili kan düzeyi elde edilemeyeceği ve %1-2 hastada kan düzeylerinin aşırı yükselmesine bağlı olarak şiddetli yan etki görülmesi beklenebilir. Antipsikotik ve antidepresanların kullanılmasından önce bir bireyin P450-2D6 enzim aktivitesinin tayin edilmesi etki ve yan etkilerin öngörülebilmesi bakımından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sitokrom P450-2D6, polimorfizm, yavaş metabolizörler, ultra hızlı metabolizörler

SUMMARY: The Frequencies on Poor and Ultrarapid Metabolizers of Cytochrome P450-2D6 in Psychiatric Patients

Objective: The cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) is involved in the metabolism of many antipsychotic medications such as tricyclic antidepressants, some selective serotonin reuptake inhibitors and also beta-blockers, antiarrhythmic drugs and opiates. This enzyme shows genetic polymorphism. Therefore, the blood levels of drugs that are metabolized by this enzyme may be different with respect to individuals and populations. CYP2D6 has four metabolizer subgroups: deficient, intermediate, rapid, and ultrarapid. In this study, our aim was to determine the frequencies of deficient (poor metabolizers) and ultrarapid groups which are important clinically. **Method:** This study was carried out on patients who attended the University of Gaziantep between February 1999 and March 2000. The diagnosis was strictly carried out according to the DSM IV criteria. 5 cc venous blood was taken from the patients. After the isolation of DNA, deficient and ultrarapid enzymes were determined by the PCR technique. **Results:** Sixty-eight patients were included in the study. The average age of the patients was 33.5±11.2; 38 were male and 30 were female. Seven (10.29%) patients was diagnosed as ultrarapid and 1 (1.45%) as a poor metabolizer. **Conclusion:** Our results suggest that effective blood levels of drugs which are metabolized by P450-2D6 may not be achieved in approximately 10% of Turkish patients, and toxic concentrations or unusual psychotropic side effects may occur in 1-2%. Determining an individual's P450-2D6 genotype prior to antipsychotic and antidepressant therapy makes it possible to anticipate the effects and side effects of these drugs.

Key Words: Cytochrome P450-2D6, polymorphism, poor metabolizers, ultrarapid metabolizers

*Anadolu Psikiyatri Günlerinde Poster Bildirisi olarak sunulmuştur.

Yrd. Doç., **Araş.Gör., Gaziantep ÜTF., Psikiyatri Bl., Gaziantep.

***Pamukkale ÜTF., Farmakoloji Bl., Denizli

GİRİŞ

İlaçların metabolizmasında karaciğerdeki sitokrom P450 monooksijenazlarla gerçekleştirilen oksidasyon reaksiyonları önemli rol oynar. Vitaminler, steroidler, yağ asitleri, safra asitleri, prostaglandinler, biyojenik aminler gibi endojen maddelerin, ilaçların, toksik ve karsinojenik maddelerin, ksenobiyotiklerin, doğal bitkisel ürünlerin ve alkollerin oksidatif metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2C8, 2C9/10, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4 gibi alt aileleri içeren büyük bir enzim ailesidir (Yamazaki ve Shimada 1999, Inoue ve ark. 1997, Kayalp 1994, Johnson 1992).

İlaçları metabolize eden enzimlerin aktivitele-ri, bireyler arasındaki genetik yapı farklılığı nedeniyle değişebilmektedir. Enzim aktivitesindeki farklılık ise ilacın farmakokinetiğinde, dolayısıyla eliminasyonunda değişikliklere yol açabilir (Belpaire ve Bogaert 1996, Spatzeneger ve Jaegger 1995). Bir ilacın eliminasyon hızının bireyler arasında farklılık göstermesi, enzimlerin genetik yapısında polimorfik değişikliklere bağlı olabilir. Metabolizmadan sorumlu enzimlerdeki genetik polimorfizm nedeniyle ilacın terapötik konsantrasyonundan daha düşük düzeyde olması, yani ilaç etkisinin azalması veya daha yüksek konsantrasyonda olması, yani toksik etkilerin ortaya çıkması söz konusu olabilir. Bu değişkenlik terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanan bireyler için ciddi sonuçlar doğurabilir. Ayrıca, enzim polimorfizmi kanser gibi çevresel etkenlerle doğrudan bağlantılı olduğu bilinen hastalıklara duyarlılığı artırdığı için de önemlidir (Marzo ve Barrant 1996).

Sitokrom P450-2D6 (CYP2D6), birçok tipik ve atipik antipsikotik ve antidepresanların metabolizmasında rol oynamaktadır. Sertindol CYP2D6 üzerinden, risperidon temel olarak CYP2D6 çok az olarak CYP3A4, olanzapin CYP1A2 ve CYP2D6 ve klozapin birincil olarak CYP1A2 ve CYP3A4 ikincil olarak CYP2C9 ve CYP2D6 üzerinden metabolize edilmektedir (Prior ve ark. 1999). CYP2D6 enzimi trisiklik antidepresanların çoğu, bazı selektif serotonin gerium inhibitörleri (SSGİ), bazı diğer antidepresanlar (venlafaksin ve nefazodonun metaboliti m-klorofenilpiperazin ve trazodon), β -blokörler, antiaritmikler ve opiatların metabolizmasından sorumludur (Bertz ve Granneman 1997, Aynacıoğlu 1999) (liste Tablo 1'de özetlenmiştir).

Bu enzimin polimorfik olduğu ve buna bağlı olarak birçok ilacın metabolize edilme hızında bireyler ve toplumlar arası farklılıkların bulunduğu bilinmektedir (Aynacıoğlu ve ark. 1999). Bu enzimin aktivitesi bakımından bireyler yavaş, orta, hızlı ve ultra hızlı metabolizörler olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar. Bu enzimin aktivitesi toplumdaki topluma değişiklik gösterebildiği gibi psikiyatrik hasta grubunda bu farklılıkların normal populasyondan farklı olabileceği belirtilmektedir. A.B.D. ve Avrupa'da yavaş metabolizör oranı yaklaşık %7 iken (Chen ve ark. 1996, Sachse ve ark. 1997), A.B.D.'de bir psikiyatri hastanesinde yatarak tedavi gören 100 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %14'ünün yavaş metabolizör oldukları bulunmuştur (De Leon ve ark. 1998). Ultra hızlı hastalarda verilen ilacın etkili kan düzeyine çıkamaması nedeniyle psikotik semptomlar düzelmeyebilir. Antipsikotiklerin etkisiz denebilmesi için 4-6 hafta beklenildiği de gözönünde bulundurulursa hasta ve hekim için vakit ve maddi kayıplara neden olmaktadır. Bork ve arkadaşları (1999), özellikle birden fazla ilaçla tedavi edilmeye çalışılan hastaların CYP2D6 enzim aktivitesinin bilinmesinin yararlı olacağını belirtmektedirler. Diğer yandan yavaş metabolizörlerde bazı ilaçlar etkisiz de kalabilmektedir. Örneğin, ağızdan alınan kodeinin yaklaşık %10'u P450-2D6 aracılığı ile metabolize olur ve morfine dönüştürülür. Bu dönüşüm yavaş metabolizör hastalarda yapılamayacağı için, bu grup bireylerde kodeinin analjezik etkisi çok az olur veya hiç olmaz. Yine yavaş metabolizörlerde CYP2D6 aracılığı ile metabolize edilen ilaçların etki süreleri uzamakta veya kan düzeyleri toksik konsantrasyonlara yükselebilmektedir (Coutts ve Urichuk 1999, Bork ve ark. 1999).

CYP2D6 enzimini inhibe eden fluoksetin ve kinidin gibi ilaçlar P450-2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında, beraber kullanıldıkları ilaçların etki sürelerinin uzamasına veya toksik konsantrasyonlara çıkmasına neden olabilmektedir. CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçların kullanılması sırasında hızlı metabolizörler yavaş metabolizör gibi davranmaktadır. Paroksetin, norfluoksetin, fluoksetin, sertralin, klozapin, desipramin, amitriptilin, sitalopram, fluvoksamin gibi antidepresanlar ve flufenazin, haloperidol, levopromazin, perfenazin, ve tiyori-dazin gibi antipsikotikler CYP2D6 enzimini inhibe etmektedirler (Yüksel 2000) (Tablo 2). Ayrıca

TABLO 1. CYP2D6 İle Metabolize Olan İlaçlar (Yüksel 2000).

| | | |
|------------------------|----------------------|------------------|
| Nöroleptikler | Amitriptillin | Spartain |
| Risperidon | Klomipramin | Alprenolol |
| Klozapin | Desipramin | Bufarolol |
| Perfenazin | İmipramin | Metoprolol |
| Zuklopentiksol | N-desmetil imipramin | Propranolol |
| Tiyoridazin | Nortriptillin | Timolol |
| Haloperidol | Trimipramin | Diğerleri |
| Perfenazin | Opiadlar | 4-Hidroamfetamin |
| Antidepresanlar | Kodein | Amiflavin |
| Fluoksetin | Dihidroergokodein | Debrizokin |
| Norfluoksetin | Dekstrometorfan | Enkainid |
| N-desmetil-sitalopram | Etilmorfin | Fenformin |
| Paroksetin | Hidrokodon | Indoramin |
| Maprotilin | Tramadol | Tamoksetin |
| | Ondansetron | Perheksillin |

CYP2D6 enzimi ile ciddi psikiyatrik hastalıklar ve antipsikotiklerin yan etkileri arasında bir ilişki olabileceğini belirten çalışmalar vardır (Dawson ve ark. 1994, Ohmori ve ark. 1998, Coutts ve Urichuk 1999).

Bu çalışmada psikiyatrik hastalarda CYP2D6 enzimi üzerinden elimine edilen ilaçların etkin düzeye çıkamadığı ultra hızlı metabolizörlerle, terapötik dozlarda bile tehlikeli ilaç kan düzeylerinin ortaya çıktığı yavaş metabolizör sıklıklarının belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma, Şubat 1999 ile Mart 2000 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar üzerinde yapıldı.

TABLO 2. CYP2D6 Enziminin İnhibitör ve İndükleyicileri (Yüksel 2000).

| İndükleyiciler | İnhibitörler |
|----------------|-----------------|
| Rifampisin | Antiarritmikler |
| Karbamazepin | Ajmaline |
| | Flekainid |
| | Kinidin |
| | Propafenon |
| | Desipramin |
| | Eritromisin |
| | Fluoksetin |
| | Fluvoksamin |
| | Paroksetin |
| | Sertralin |
| | Klomipramin |
| | Nefazodon |
| | Metadon |
| | Mibefradil |
| | Ketokonazol |
| | Nöroleptikler |
| | Flufenazin |
| | Levopromazin |
| | Perfenazin |
| | Tiyoridazin |
| | Haloperidol |
| | Ritonavir |
| | Klorfeniramin |
| | Simetidin |
| | Amiodaron |

Çalışma için Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan izin alındı. Ayrıca, hasta ve hasta yakınları bilgilendirilerek onayları alındı. Hastaların tanıları DSM IV kriterlerine göre ve psikiyatri tarafından konuldu. Denekler seçilirken Güneydoğu Anadolu bölgesinden olmalarına, belirli bir etnik gruba bağlı olmamalarına ve aralarında akrabalık bulunmamasına dikkat edildi. Hastalardan 5 cc EDTA'lı venöz kanları alındı. DNA'ları izole edildi. Çalışmaya alınan 70 hastadan 2'sinin DNA'ları izole edilemediği için sonuçlar elde edilemedi ve çalışma dışı bırakıldılar. Sachse ve arkadaşlarının (1997) ve Kimura ve arkadaşlarının (1989) çalışmalarında kullandıkları PCR teknikleri kullanılarak CYP2D6 yavaş ve ultrahızlı metabolizörler saptandı. Tablo 3'de CYP 2D6 *1, *2, *4, *5 ve *MxN tayininde kullanılan primer dizileri ve lokalizasyonları, Tablo 4'te ise CYP2D6 mutasyonları tayininde kullanılan PCR-RFLP koşulları ve fragman paternleri verilmiştir. Kısaca; birinci basamakta dokuz CYP2D6 ekzonunu içeren 4681 baz çiftlik genomik DNA fragmanı amplifiye edildi. Bunun için 25 ml'lik PCR karışımı [50 mM Tris-HCl pH 9.2, 1.75 mM MgCl₂, 16mM (NH₄)₂ SO₄, 135 mM dNTP, 0.5 mM primer 100 ve 200 (tüm primer dizileri Tablo 3'de verilmiştir), 0.4 U enzim karışımı (Taq ve Pwo polimeraz) ve yaklaşık 0.5 mg DNA] hazırlandı. Siklus koşulları: 2 dakika 94°C -35x (10 s 96°C-20s 57°C -5 dakika 68°C)-7 dakika 68°C idi. PCR ürünlerine %1'lik agaroz jelde elektroforez uygulandı. Çoğaltılan örneklerden kalan 15 ml, 0,5 ml'lik tüplere alındı ve 1:5 sulandırılarak +4°C'de depolanarak CYP2D6*4 tayini için kullanıldı. Yavaş metabolizmadan sorumlu alellerden biri olan CYP2D6*4 tayini için önce Primer P*3 ve Primer P2 kullanılarak 2 dakika 94°C, 25x (30 s 95°C-10s 60°C-1 dakika 72°C) 7 dakika 72°C siklus uygulandı. Ürünlere %1'lik agaroz jelde elektroforez uygulandı. Pozitif örnekler (tüm örnekler) BstNI enzimi ile 60°C'de bir gece inkübasyona bırakıldı ve ürünler %3'lük agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında görüntüldü. Aktif allelerden biri olan CYP2D6*2 tayini için de Primer P81 ve Primer P92 kullanılarak aynı siklus koşullarında PCR uygulandı ve ürünler %1'lik agaroz jelde yürütüldü. Pozitif örnekler (tüm örnekler) BanII enzimi ile 37°C'de bir gece inkübasyona bırakıldı ve ürünler %3'lük agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında görüntüldü. CYP2D6*5 (delesyon) tayininde Primer P13, Primer P24 ve internal standart

TABLO 3. CYP2D6 *1,*2,*4,*5 ve *MxN Tayininde Kullanılan Primer Dizileri ve Lokalizasyonları.

| | | | | |
|--------|-------------------------------------|---|-------|-------|
| P100 | 5' GGCCTACCCTGGGTAAGGGCCTGGAGCAGGA | f | -180 | -150 |
| P200 | 5' CTCAGCCTCAACGTACCCCTGTCTCAAATGCC | r | +92 | +123 |
| P*3 | 5' CCTGGGCAAGAAGTCGCTGGACCAG | f | 1170 | 1794 |
| P2 | 5' GAGACTCCTCGGTCTCTCG | r | 2104 | 2122 |
| P81 | 5' CGTCTAGTGGGGAGACAAAC | f | 3621 | 3640 |
| P92 | 5' CTCAGCCTCAACGTACCCCT | r | +104 | +123 |
| P13 | 5' ACCGGGCACCTGTACTCCTCA | f | +1619 | +1639 |
| P24 | 5' GCATGAGCTAAGGCACCCAGAC | r | +3444 | +3465 |
| Cyp 17 | 5' GCCACCATGGTGTCTTTGCTTTC | f | 4238 | 4260 |
| Cyp 24 | 5' ACCGGATTCCAGCTGGAATG | r | 1384 | 1405 |

Not: f= forward primer, r=revers primer

olarak Primer P81 kullanılarak 2 dakika 94°C-35x (10s 96°C-20s 57°C-5 dakika 68°C)-7 dakika 68°C siklus uygulandı. CYP2D6*MxN (duplikasyon, *1x2 veya *2x2) tayininde Primer Cyp 17 ve Primer Cyp 32 kullanıldı. Siklus koşulları 2 dakika 94°C-35x (10s 96°C-20s 57°C-5 dakika 68°C) -7 dakika 68°C idi. Ürünlere %1'lik agaroz jelde elektroforez uygulandı.

CYP2D6 *4 ve *5 için homozigot olan bireyler yavaş metabolizör, en az 3 aktif alel taşıyıcıları (*1x2 ve *2x2'nin *1 veya *2 ile kombinasyonları) ultrahızlı metabolizör olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 68 hastanın yaş ortalaması 33.5±11.2 olup; 38'i erkek, 30'u kadın idi. Hastaların tanı dağılımı ise 12'si (%17.6) tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluk, 51'i (%75.1) şizofreni, 5'i (%7.3) psikotik depresyon idi. Şizofreni tanılı hastaların 25'i (%49) paranoide, 20'si (%39.2) rezidüel, 4'ü (%7.8) dezorganizasyon ve 2'si (%3.9) farklılaşmamış alttıpte klinik gösteriyordu. Hastaların tamamı risperidonu 2-8 mg (ort 4.6 mg) arasında kullanıyordu ve 33'ü (%48,5) beraberinde 2-6 mg arasında biperiden, 17'si (%25) fluvoksamin ve sitalopram kullanıyordu. Araştırma örneklem grubunun kadın erkek oluşları, tanı dağılımları, hastalık süreleri ve ailelerinde ruhsal hastalık bulunup bulunmaması ile CYP2D6 enzim aktiviteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların ortalama hastalık süreleri 6.25±4.7 idi. CYP2D6 alel sıklıkları *1, *2, *4, *5 ve *MxN için sırasıyla %50.7, 34.6, 8.1, 1.5 ve 5.1 olarak bulundu. Hasta grubunda ultrahızlı metabolizör sayısı 7(%10.29) idi. İlaç metabolizması bakımından tam yetersiz grup olan ya-

avaş metabolizör hasta sayısı ise 1 (%1.45) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmada bulunan ultra hızlı metabolizör sıklığı (%10.29), daha önce Aynacıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından Türk popülasyonu için bildirilen sıklığa (%8.66) benzerdi. Diğer toplumlarda, ki ultra hızlı metabolizör grup yüzdeleri düşükten başlayarak toplumlara göre sıralanırsa Kore'de %0,3, Çin'de %1.3, İsveç'te %1.0 iken; Güney İspanya'da %3.5, Kuzey İspanya'da %5.1, Suudi Arabistan'da %10.0 Siyah Etiyopya toplumunda ise %16.0'lara kadar çıkmaktadır (Tablo 5). Ultra hızlı metabolizör grup bakımından Türk toplumu, Arap ve Etiyopyalılardan az, Kuzeydeki İspanyollardan biraz fazla, diğer beyaz ırktan topluluklardan 3-4 kat daha fazladır. Çalışmamızda bulunan yavaş metabolizör sıklığı ise Aynacıoğlu ve arkadaşları (1999) çalışmasının sonuçları ile benzerdir. Bozkurt ve arkadaşları (1994) fenotip olarak yavaş metabolizör sıklığını %3.4 olarak bulmuşlardır. Bu sıklık Koreliler ve Çinlilerde %0, Siyah Etiyopyalılarda %1.8, Araplarda %2.0 iken, Almanlarda %7.0, İsveçlilerde %8.0 ve Fransızlarda %8.4'e kadar çıkmaktadır (Tablo 5). De Leon ve arkadaşları (1998) ise psikiyatri hastalarında yavaş metabolizör sıklığını normal popülasyona göre 2 kat daha fazla bulmuşlardır. Yavaş metabolizör sıklıklarına bakıldığında beyaz ırk topluluklardan farklı olarak çalışma grubumuz Ortadoğu topluluklarına benzerlik göstermektedir (McLellan ve ark. 1997; Aklilu ve ark. 1996). Çalışma grubumuzdaki psikiyatri hastalarında yavaş metabolizör sıklığı (%1,45) aynı bölgede yapılan çalışma sonuçları (%1,49) ile benzer sıklıkta bulunmuştur (Aynacıoğlu ve ark. 1999). Oysa ABD'nde yavaş metabolizör

TABLO 4. CYP 2D6 Mutasyonları Tayininde Kullanılan PCR-RFLP Koşulları ve Fragman Paternleri.

| CYP2D6 Aleli | Tayin Edilen Mutasyon | PCR primerleri | Fragman uzunlukları (baz çifti) | Restriksiyon enzimi | Wild-tip alel | Mutant Alel |
|--------------|-----------------------|----------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| CYP2D6*2 | G4268C | P81/P92 | 881 | BanII | 420/235/107/101/18 | 420/336/107/18 |
| CYP2D6*4 | G1934A | P*3/P2 | 353 | BstNI | 190/163 | 190/139/23 |
| CYP2D6*5 | Delesyonlu | P13/P24/P81 | 4500 | - | 4500 | 3500 |
| CYP2D6*MxN | Duplikasyon | CYP17/CYP24 | 5200 | - | 5200 | 3600 |

sıklığı psikiyatri hastalarında normal popülasyondan 2 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak hem sağlıklı bireylerde hem de psikiyatrik hasta grubunda ultra hızlı metabolizör sıklığının diğer beyaz ırktaki sıklıklardan daha yüksek olması, ülkemizde bu grup hastalara CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçların daha yüksek dozlarda verilmesinin gerekebileceğini ortaya koymaktadır. Almanya ve Fransa'da %1-3 olan ultra hızlı metabolizör sıklığı Türk toplumunda %8,66 ve bu çalışmadaki psikiyatrik hasta grubunda ise %10,3'tür (Aynacıoğlu ve ark. 1999, Sachse ve ark. 1997, Lengrand-Andreoletti ve ark. 1998). Bu grup hastaların CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla tedavi edilmeye çalışıldığında yaklaşık %10 kadarında ilaç etkin kan düzeyine çıkamamaları tedavilerinde başarı sağlanamaması beklenebilir.

Biyotransformasyon enzimlerindeki genetik polimorfizm nedeniyle bireylerin ilaçlara ve diğer kimyasallara verdikleri yanıt ve eliminasyon oranı da değişir (Yüksel 1998). Genetik polimor-

fizmle ilgili bilgilerin artması, ilaçların daha doğru ve yararlı biçimde kullanılmasına olanak sağlayacaktır. Profilaktik amaçla veya tedavi için kullanılan ilaçların dozlarının bireyselleştirilmesi, bu ilaçlardan elde edilecek tedavi yanıtını maksimum düzeye çıkaracak, yan etkiler ve toksik belirtiler gibi istenmeyen etkileri ise en aza indirecektir. Ayrıca, genetik polimorfizm nedeniyle ilaçların oluşturduğu farklı plazma konsantrasyonlarından tedavi süresinin kısaltılması amacıyla da yararlanılabilir. Gelecekte, bütün sitokrom enzimlerde rutin genotiplemenin yapılması, ilaç tedavilerinin optimum düzeyde gerçekleştirilmesinde büyük önem taşıyacaktır.

SONUÇ

Bulgularımıza göre Türk psikiyatri hastalarına sitokrom P450 ve 2D6 enzimiyle metabolize edilen antipsikotik ve antidepresanlar verildiğinde hastaların yaklaşık %10'unda etkili kan düzeyi elde edilmeyebilir ve %1-2 hastada kan düzeylerinin aşırı yükselmesine bağlı olarak şiddetli ilaç

TABLO 5. CYP2D6 Enziminin Toplumlararası Farklılıkları.

| Toplum | Sayı | Yavaş Metabolizör | Ultra hızlı grup | Kaynak |
|--------------------------------|------|-------------------|------------------|-----------------------------------|
| Kore | 152 | 0 | 0.3 | Roh ve ark. 1996 |
| Çin | 113 | 0 | 1.3 | Johanson ve ark. 1994 |
| İsveç | 270 | 8 | 1 | Dahl ve ark. 1995 |
| Alman | 589 | 7 | 2 | Sachse ve ark. 1997 |
| Fransız | 265 | 8.4 | 1.9 | Lengrand-Andreoletti ve ark. 1998 |
| Beyaz Amerikalı | 464 | 5.8 | 2.2 | London ve ark. 1997 |
| Siyah Amerikalı | 246 | 3.3 | 2.4 | London ve ark. 1997 |
| Nikaragualı | 137 | 3.6 | 1.1 | Agundez ve ark. 1995 |
| Kuzey İspanya | 147 | 5.4 | 5.1 | Bernal ve ark. 1997 |
| Güney İspanya | 217 | 2.8 | 3.5 | Agundez ve ark. 1995 |
| Türkiye | 404 | 1.49 | 8.66 | Aynacıoğlu ve ark. 1999 |
| Türkiye | 326 | 3.4 | | Bozkurt ve ark. 1994 |
| Suudi Arabistan | 101 | 2 | 10 | McLellan ve ark. 1997 |
| Siyah Etiyopyalılar | 122 | 1.8 | 16 | Aklillu ve ark. 1996 |
| Türk Psikiyatri hastaları | 68 | 1.4 | 10.3 | Bu çalışma |
| Amerikalı Psikiyatri hastaları | 100 | 1.4 | | De Leon ve ark. 1998 |

yan etkisi görülmesi beklenebilir. Antipsikotik ve antidepresanların kullanılmasından önce bu grup ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450-2D6 enzim aktivitesinin tayin edilmesi etki ve yan etkilerin tahmin edilebilmesi yönüyle faydalı olabilir. Bu çalışma da has-

taların sadece genotipleri saptanmıştır, fenotiplerine bakılmamıştır. Bireylerde genotipe ek olarak, CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilen bir test ilacının uygulanmasıyla, fenotipin de saptanması daha sağlıklı çıkarımlar yapılmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Agundez JA, Ledesma MJ, Ladero JM ve ark. (1995) Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther*, 57:265-269.
- Akllillu E, Persson I, Bertilsson L ve ark. (1996) Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther*, 278:441-446.
- Aynacıoğlu AS (1999) İlaç metabolizmasındaki genetik farklılıkların ilaç tedavisi ve çeşitli hastalıklara yakalanma riski bakımından önemi. *Anadolu Tıp Dergisi*, 1:32-38.
- Aynacıoğlu AS, Sachse C, Bozkurt A ve ark. (1999) Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 8:185-192.
- Belpaire FM, Bogaert MG (1996) Cytochrome P450: Genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clinica Belgica*, 51:4:254-260.
- Bernal MI, Sinues B, Johansson I ve ark. (1997) High frequency of subjects with multiple CYP2D6 gene North-Spanish population (abstract). *Eur J Clin Pharmacol*, 52(Suppl):A70.
- Bertz RJ, Granneman GR (1997) Use of in vitro and data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*, 32:210-258.
- Bork JA, Pharm TR, Leon J ve ark. (1999) A pilot study on Risperidone Metabolism: The role of Cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry*, 60:469-476.
- Bozkurt A, Basci NE, Isimer A ve ark. (1994) Polymorphic debrisoquin 4-hydroxylase metabolism in a Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 55:399-401.
- Chen S, Chou W, Blouin R ve ark. (1996) Clinical and Practical aspects to screening for the cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*, 60:522-534.
- Coutts RT, Urichuk LJ (1999) Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol*, 19:325-354.
- Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L ve ark. (1995) Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population: analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther*, 274:516-520.
- Dawson E, Powell JF, Nothen MM ve ark. (1994) An association study of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) polymorphism in schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 4:215-218.
- De Leon J, Barnhill J, Rogers T ve ark. (1998) Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry*, 155:1278-1280.
- Inoue K, Yamazaki H, Imiya K ve ark. (1997) Relationship between CYP2C9 and CYP2C19 genotypes and tolbutamid methylhydroxylation and S-mephenytoin 4'-hydroxylation activities in liver of Japanese and Caucasian populations. *Pharmacogenetics*, 7:103-113.
- Johansson I, Oscarson M, Yue QY ve ark. (1994) Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol*, 46:452-459.
- Johnson EF (1992) Mapping determinants of the substrate selectivities of P450 enzymes by site-directed mutagenesis. *TIPS*, 13:122-131.
- Kayalap SO (1994) İlaçların Biotransformasyonu; RTY Tıbbi Farmakoloji, 7. baskı, 1. cilt, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti-Ankara, s: 92-129.
- Lengred-Andreoletti M, Stucker I, Marez D ve ark. (1998) Cytochrome P450-CYP2D6 gene polymorphism and lung cancer susceptibility in Caucasians. *Pharmacogenetics*, 8:7-17.
- London SJ, Daly AK, Leathart JB ve ark. (1997) Genetic polymorphism of CYP2D6 and Lung cancer risk in African-American and Caucasian in Los Angeles County. *Carcinogenesis*, 18:1203-1214.
- Marzo A, Balant LP (1996) Investigation of xenobiotic metabolism by CYP2D6 and CYP2C19: importance of enantioselective analytical methods. *J Chromatogr*, 678:73-92.
- Mc Lellan RA, Oscarson M, Seidegard J ve ark. (1997) Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics*, 7:187-191.
- Ohmori O, Suzuki T, Kojima H ve ark. (1998) Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophrenia Res*, 32:107-113.
- Prior TI, Chue PS, Tibbo P ve ark. (1999) Drug metabolism and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9:301-309.
- Roh HK, Dahl ML, Johansson I ve ark. (1996) Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics*, 6:441-447.
- Sachse C, Brookmoller J, Bauer S ve ark. (1997) Cytocrome P450-2D6 variants in a Caucasian population: allele frequency and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*, 60:284-195.
- Spatzenecker M, Jaeger W (1995) Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. *Drug Met Rev*, 27:397-417.
- Yamazaki H, Shimada T (1999) Effects of arachidonic acid, prostoglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*, 29:231-241.
- Yüksel N (1998) Psikofarmakoloji: içinde Psikotrop ilaç etkileşimleri. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, s.371-412.
- Yüksel N (2000) Birinci basamakta depresyon tanı ve tedavi Çizgi Tıp Yayınevi Ankara s.218:221-222.