



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ**

**DEPRESYON HASTALARINDA SERTRALİN’NİN FARMAKOGENETİK YÖNDEN
ARAŞTIRILMASI VE PLAZMA İLAÇ VE METABOLİTİNİN TAYİNİ**

DOKTORA TEZİ

Nazan Nihal YÜCE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sinan Süzen

2012-ANKARA



ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

LİSANSÜSTÜ TEZ DEĞERLENDİRME VE SINAV TUTANAĞI

I- ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

ADI : NAZAN NİHAL
SOYADI : YÜCE
NUMARASI : 06412117
ANABİLİM DALI : BİYOTEKNOLOJİ
DANIŞMANI : PROF. DR. SİNAN SÜZEN
PROGRAMI : YÜKSEK LİSANS DOKTORA
TEZİN ADI : DEPRESYON HASTALARINDA SERTRALİN'İN FARMAKOGENETİK YÖNDE
ARAŞTIRILMASI VE PLAZMA İLAÇ VE METABOLİTİNİN TAYİNİ

II- TOPLANTI BİLGİLERİ

İLGİ : Enstitü Yönetim Kurulunun 10/08/2012. tarih ve 4505 sayılı toplantısında oluşturulan jüri

TOPLANTI TARİHİ : 10/09/2012 SAATİ: 10:00
TOPLANTI YERİ : Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Bayer Salonu

III- DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

- Kişisel raporların tartışılması sonucunda savunmaya değer bulunan ve aday tarafından başarıyla savunulan tezin **KABUL EDİLMESİNE**
 Kişisel raporların tartışılması sonucunda tezin **DÜZELTİLDİKTEN** sonra savunulmasına
 Kişisel raporların tartışılması sonucunda savunmaya değer bulunmayan tezin **REDDEDİLMESİNE**

OY BİRLİĞİ

OY ÇOKLUĞU

ile karar verildi.

Prof. Dr. Sinan SÜZEN
ÜYE
(Unvan, Ad, Soyad, İmza)

Prof. Dr. Yalçın DUYDU
BAŞKAN
(Unvan, Ad, Soyad, İmza)

Prof. Dr. Halise ÖGÜTKEN
ÜYE
(Unvan, Ad, Soyad, İmza)

Prof. Dr. Yalçın DUYDU
ÜYE
(Unvan, Ad, Soyad, İmza)

Prof. Dr. Suzan KARA ÖZERİ
ÜYE
(Unvan, Ad, Soyad, İmza)

- EK: 1) Kişisel Raporlar
2) Tez savunma sınav duyurusu
3) Katılım Listesi

Detaylı Bilgi İçin :

TEL: Santral: 0(312) 215 90 01-08
WEB: <http://www.biotek.ankara.edu.tr/>

Ens.Sek. 3446; Öğr.İşl. 3449-3459;
e-mail: biotek@ankara.edu.tr

Evrak 3441;
Mali İşl. 3458

İÇİNDEKİLER

Özet	i
Abstract	ii
Teşekkür	iii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
Simgeler Dizini	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. İlaç Kullanımında Klinikte Karşılaşılan Sorunlar	1
1.1.1. Farmakokinetik, Farmakodinamik ve Farmakogenetik	2
1.1.2. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi.....	4
1.2. Farmakogenetik	6
1.2.1. Farmakogenetik Tarihçesi	6
1.2.2. İlaç Tedavisinde Farmakogenetiğin Önemi	7
1.2.3. Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin Farmakogenetik Çalışmalardaki Önemi	8
1.3. Depresyon Fizyopatolojisi ve Antidepresanlar	12
1.3.1. Major Depresyon.....	12
1.3.2. Serotonin ve depresyonla ilişkisi.....	13
1.3.2.1. Serotonin ve Biyotransformasyonu	14
1.3.2.2. Serotoninin Vücutta Dağılımı ve Fizyolojik Etkileri	17
1.3.2.3. Serotonerjik Reseptörler.....	18
1.3.2.4. Serotonin transporter ve gen polimorfizmi	23
1.3.3. BDNF ve depresyon ile ilişkisi	25
1.3.3.1. BDNF Val66Met polimorfizmi	31
1.3.3.2. Antidepresan tedavi ve BDNF	32
1.3.3.3. SERT ve BDNF arasındaki genetik epistazi	34
1.4. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması	35
1.4.1. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI).....	37
1.4.1.1. SSRI'lerin geliştirilmesi	37
1.4.1.2. SSRI etki mekanizması	39
1.4.2. Sertralin	43
1.4.2.1. Reçete edildiği durumlar	43
1.4.2.2. Etki Mekanizması.....	44
1.4.2.3. Kullanımı.....	44
1.4.2.4. Metabolizması	45
1.4.2.5. CYP2B6	48
1.4.2.6. CYP2C19	52
1.5. Tezin Amacı	58
2.GEREÇ VE YÖNTEM	60
2.1. Gereç	60
2.1.1 Kullanılan maddeler	60
2.1.2. Kullanılan sarf ve makineler	61
2.1.3 Çalışma planı ve kan numunelerinin temini.....	62
2.1.4. Klinik Ölçütler.....	62

2.1.5. Çalışma Grubu Kriterleri.....	63
2.2. Yöntem	64
2.2.1. Tam Kan'dan DNA izolasyonu.....	64
2.2.2. Plazma Eldesi	65
2.2.3. DNA saflık ve miktar tayini	66
2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (RPUP) Optimizasyon Çalışmaları	67
2.3.1. PZR reaksiyonu koşulları	67
2.3.2. PZR programı	69
2.3.3. PZR ürününün jel elektroforez koşullarının belirlenmesi	70
2.3.4. RPUP reaksiyon koşulları	72
2.4. Çalışılan Genlere Ait Genotipleme Analiz Özeti	74
2.4.1. CYP2B6*4 polimorfizmi (785A>G Ekzon 5)	74
2.4.2. CYP2B6*9 polimorfizmi (516G>T Ekzon 4).....	75
2.4.3. CYP2C19 *2 polimorfizmi	76
2.4.4. CYP2C19 *17 polimorfizmi	78
2.4.5. BDNF G196A polimorfizmi	79
2.4.6 SERT polimorfizmi	80
2.5. Sertralin ve Desmetilsertralinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (YPSK) Yöntemiyle Analizi	82
2.5.1. YPSK koşulları.....	82
2.5.2. Standart çözeltilerin hazırlanışı.....	83
2.5.3 Katı-Faz ekstraksiyon yöntemiyle numunenin analize hazırlanması	84
2.5.4. SERT-DSERT kalibrasyon standartların hazırlanması	85
2.5.5. Hasta numunelerinin analizi.....	85
2.5.6. YPSK validasyon çalışmaları.....	86
2.5.6.1. Özgünlük ve seçicilik	86
2.5.6.2. Tayin Sınırı (LOD) ve Ölçüm Sınırı (LOQ)	87
2.5.6.3. Doğruluk (Accuracy)	87
2.5.6.3.1 Geri Kazanım (Gerçeklik)	88
2.5.6.3.2. Kesinlik (Tekrarlanabilirlik)	88
2.5.6.4. Doğrusallık (Accuracy)	89
2.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler.....	90
3. BULGULAR	91
3.1. Genotip Analiz Sonuçları	91
3.1.1. CYP2B6*4 polimorfizmi (785A>G ekzon 5)	91
3.1.2. CYP2B6*9 polimorfizmi (516G>T Ekzon 4)	93
3.1.3. CYP2C19 *2 polimorfizmi	94
3.1.4. CYP2C19 *17 polimorfizmi	96
3.1.5. BDNF G196A polimorfizmi	97
3.2. Allel ve Genotip Frekansları	99
3.3. Validasyon Sonuçları	101
3.3.1. Özgünlük seçicilik.....	101
3.3.2. Tayin sınırı (LOD) ve ölçüm sınırı (LOQ)	102
3.3.3. Geri kazanım (Recovery)	102
3.3.4. Kesinlik	103
3.3.5. Doğrusallık	105

3.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Bilgileri	106
3.5. Çalışma Grubuna Ait Plazma Konsantrasyon Değerleri.....	107
3.6. Doz Normalize Plazma Konsantrasyonları	108
3.7. Biyolojik ve Çevresel Faktörlerin DSERT ve SERT Plazma Konsantrasyon Değerleri Üzerine Etkisi.....	108
3.7.1. Sigara Kullanımı	109
3.7.2. Yaş.....	110
3.7.3. Cinsiyet.....	110
3.8. Genotip Dağılımına Göre Ortalama DSERT ve SERT Plazma Konsantrasyonları ile DSERT/SERT ve C/D Oranları.....	111
3.8.1. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre	111
3.8.2. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre	117
3.8.3. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre	122
3.8.4. CYP2C19*2 genotip dağılımına göre	129
3.8.5. CYP2C19*17 genotip dağılımına göre	132
3.9. Sertralin Tedavi Yanıtı İle İlgili Bulgular	135
3.9.1. Tedavi yanıtı ve plazma konsantrasyonları.....	135
3.9.2. Tedavi yanıtı ve CYP2B6, CYP2C19, BDNF ve 5-HTTLPR genotipleri.....	136
3.9.2.1. Tedavi yanıtı ve CYP2B6*4	136
3.9.2.2. Tedavi yanıtı ve CYP2B6*6	137
3.9.2.3. Tedavi yanıtı ve CYP2B6*9	138
3.9.2.4. Tedavi yanıtı ve CYP2C19*2	139
3.9.2.5. Tedavi yanıtı ve CYP2C19*17	140
3.9.2.6. Tedavi yanıtı ve BDNF	141
3.9.2.7. Tedavi yanıtı ve SERT(5-HTTLPR)	142
3.10. Klinik Global İzlenim Ölçeği (Hastalık Şiddeti)	142
3.11. Sertralin Tedavisi Yan Etkilerine Ait Bulgular.....	145
3.11.1 Plazma konsantrasyon değerleri ve yan etki sonuçları arasındaki ilişki	145
3.11.2. CYP2B6 ve CYP2C19 genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi.....	147
3.11.2.1. CYP2B6*4, CYP2B6*6 ve CYP2B6*9 genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi	147
3.11.2.2. CYP2C19*2, CYP2C19*17 genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi	151
3.11.2.3. SERT(5-HTTLPR) genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi.....	153
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	155
4.1. Sertralin Tedavisi Dozu ve Ortalama Dsert, Sert Plazma Konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D Oranları.....	158
4.2. Genotip Dağılımı ile Ortalama Dsert, Sert Plazma Konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D Oranları Değişimi	160
4.2.1. CYP2B6*4, *6 ve *9 alel frekanslarının diğer popülasyonlarla karşılaştırılması	160
4.2.2. CYP2B6 farklı genotiplerine göre ortalama Dsert, Sert plazma konsantrasyonları, Dsert/Sert ve Sert C/D oranları değişimi	160
4.2.3. CYP2C19*2 ve *17 alel frekanslarının diğer popülasyonlarla karşılaştırılması	165
4.2.4. CYP2C19 farklı genotiplerine göre ortalama Dsert, Sert plazma konsantrasyonları, Dsert/Sert ve Sert C/D oranları değişimi	165
4.3. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda plazma konsantrasyonları, CYP2B6, CYP2C19 (Farmakokinetik) ve SERT(5-HTTLPR), BDNF (Farmakodinamik) polimorfizmleri.....	166
4.3.1. Plazma konsantrasyonları, CYP2B6 ve CYP2C19 polimorfizmleri (Farmakokinetik)	166

4.3.2. <i>SERT(5-HTTLPR)</i> , <i>BDNF</i> (Farmakodinamik)	168
4.4. Yan Etki Görülen ve Görülmeyen Hastalarda Plazma Konsantrasyonları, <i>CYP2B6</i> , <i>SERT(5-HTTLPR)</i> Polimorfizmleri	170
4.5. Hastalık Şiddeti Bakımından KGİ Ölçeği ve <i>BDNF</i> , <i>SERT(5-HTTLPR)</i> Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi	173
5. ÖNERİLER.....	175
KAYNAKLAR.....	177
ÖZGEÇMİŞ.....	199
EK 1 (ETİK KURUL RAPORU)	
EK 2 (SOSYODEMOGRAFİK KLİNİK BİLGİ FORMU)	
EK 3 UKU YAN ETKİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	

ÖZET

Depresyon Hastalarında Sertralin'in Farmakogenetik Yönden Araştırılması ve Plazma İlaç ve Metabolitinin Tayini

Bu çalışmanın amacı depresyon hastalarında sertralinin farmakogenetik yönden araştırılması ile plazma ilaç ve metabolitinin tayinini gerçekleştirmektir. Bu sebeple sertralin farmakokinetiğini (*CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*) ve farmakodinamiğini (*SERT L/S*, *BDNF Val66Met*) etkileyen genlerdeki polimorfizmler sertralin tedavisi gören 64 hastada araştırılmıştır. Bu polimorfizmler, polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri yöntemleriyle belirlenmiştir. Sertralin ve ana metaboliti desmetilsertralinin plazma konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçülmüştür.

*CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* alelleri bakımından varyant ve yabancı tip hastalarda sertraline plazma konsantrasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* yabancı tip, heterozigot ve mutant bireyler arasında sertraline metabolizmasının veriminin bir göstergesi olan desmetilsertralin/sertralin konsantrasyon oranları bakımından istatistiksel olarak farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Özellikle *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* genotipinin *CYP2B6*1*'e (yabancı tip) oranla daha düşük desmetilsertralin/sertralin konsantrasyon oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Bu da *6/*6 ve *9/*9 taşıyıcılarının daha yavaş sertralin farmakokinetik metabolizmasına sahip olduğu anlamına gelebilir. Bu polimorfizmler sertralin kullanımına bağlı yan etkilere ve toksik etkilere sebep olabilirler ya da bu alleli taşıyıcılarında daha etkin bir depresyon tedavisi elde edilebilir. Ek olarak, sertraline alınan klinik cevap Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ile, yan etkiler The Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) ölçeği ile ve hastalık şiddeti de Klinik Global İzlem (KGI) ölçeklendirmesi ile belirlenmiştir. Sonuçlarımızda *CYP2B6* genotipi ile HAM-D sonuçları arasında istatistiksel olarak önemli bir bağlantı bulunmuştur ($p<0,05$). *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* taşıyıcılarının yabancı tiplere oranlara sertralin tedavisine daha iyi cevap verdikleri gözlenmiştir. Buna karşın, *SERT L/L*, *S/L*, *S/S* taşıyıcıları arasında sertralin tedavi cevabı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı zamanda *BDNF Val66Met* polimorfizmi ile hastalardaki tedavi cevabı arasında da bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Son olarak, sonuçlarımıza göre *SERT L/S*, polimorfizminin KGI aracılığıyla tespit edilen hastalık şiddeti üzerinde de bir etkisi olmadığı gözlenmiştir ancak *BDNF Val66Met* polimorfizmi ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olabileceği sonucu elde edilmiştir ($p=0,063$).

Bireyler arasında gözlenen ilaç yanıtı ve yan etkiler bakımından farklılıklar çok sayıda ilaç tedavisi sırasında etkililik ve güvenilirlik açısından çeşitli sorunlara neden olmaktadır. Genotipleme ve terapötik ilaç izlenmesi, özellikle psikofarmakoterapide terapötik etkililiğin artırılması ve advers ilaç reaksiyonlarının azaltılmasında önemli bir yere sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Sertralin, polimeraz zincir reaksiyonu, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, major depresyon

ABSTRACT

Investigation of Sertraline in Point of Pharmacogenetics and Determination of Plasma Drug and Its Metabolite in Depressed Patients

The aim of this study is to investigate sertraline in point of pharmacogenetics and determine the drug and its major metabolite in plasma in depressed patients. For this reason, polymorphisms in genes affecting pharmacokinetic (*CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*) and pharmacodynamic (*SERT L/S*, *BDNF Val66Met*) pathways of sertraline metabolism have been investigated in 64 patients who are treated with sertraline. The polymorphisms in those genes were determined by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. Plasma concentrations of sertraline and its major metabolite desmethylsertraline were measured by using high performance liquid chromatography.

Interindividual variations in plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline were not statistically important in terms of *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* alleles ($p > 0,05$). However there were statistically significant differences in desmethylsertraline to sertraline plasma concentration ratios, which is a sign of rate of sertraline metabolism, among *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* wild type, heterozygous and mutant patients ($p < 0,05$). Especially *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* genotypes have lesser desmethylsertraline/sertraline ratios compared to wild types (*CYP2B6*1*). This means that **6/*6* and **9/*9* allele carriers may have a slower sertraline pharmacokinetic metabolism. These polymorphisms may lead toxic and side effects due to sertraline on the other hand cause more efficient depression therapy in carriers of these alleles. In addition to this, clinical response of sertraline was determined by Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), side effects were determined by The Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) side effect rating scale and severity of illness was observed by Clinical Global Impression (CGI) rating. Our results showed a statistically important correlation between *CYP2B6* genotype and HAM-D results ($p < 0,05$). *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* carriers showed a better response to sertraline therapy compared to *CYP2B6* wild type patients. Conversely, there were no statistically difference in response to sertraline therapy between *SERT L/L*, *S/S*, *S/L* carriers ($p > 0,05$). Also we didn't find any correlation between *BDNF Val66Met* polymorphism and response rate among our patient group ($p > 0,05$). Finally, according to our results *SERT L/S* polymorphism has no influence to severity of the illness in use of CGI rating. On the other hand, there may be a correlation between the severity of illness and *BDNF Val66Met* ($p = 0,063$).

Interindividual differences in drug response and side effects cause various problems of efficacy and safety in a considerable number of drug therapies. Combination of genotyping and therapeutic drug monitoring has an importance of increasing therapeutic efficiency and reducing adverse drug reactions, especially in psychopharmacotherapy.

Key words: Sertraline, polymerase chain reaction, high performance liquid chromatography, major depression

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada depresyon hastalarında sertralinin farmakogenetik yönden araştırılması ve plazma ilaç ve metabolitinin tayini gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla *CYP2B6*, *CYP2C19*, *SERT* ve *BDNF* genlerindeki bazı polimorfizmler incelenmiştir.

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sonsuz hoşgörü ve anlayış ve destek gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sinan SÜZEN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında gerekli numunelerin toplanmasında ve klinik değerlendirmelerde emeği olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Halise Devrimci ÖZGÜVEN'e, Doç. Dr. Erguvan Tuğba Özel KIZIL'a, Uzm. Dr. Bora BAŞKAK'a, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Hatice ÖZDEMİR'e, Atatürk Hastanesi Psikiyatri Kliniği doktorlarından Asistan Dr. Deniz BAYINDIRLI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmalarım süresince araştırma laboratuvarındaki çalışmalarına destek ve katkıda bulunan Ankara Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda başta Prof. Dr. Asuman KARAKAYA ve Prof. Dr. Yalçın DUYDU olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve görevlilere saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Meslek hayatım ve doktora eğitimim süresince her alanda bana destek olan, deneyim ve fikirlerini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Teoman BENLİ'ye, babam Op. Dr. Nihat YÜCE'ye ve ablam Dr. Müjde ERYILMAZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman destek ve yardımlarını aldığım sevgili anneme; arkadaşlarım Utar ARTUN ve Luc REUVERS'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Bir ilacın vücutta izlediği yol.....	2
Şekil 1.2. Klinikte farmakogenetik testlerin uygulanması	3
Şekil 1.3. Genetik polimorfizmlerin [Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), küçük ekleme-çıkarmalar (InDels), Değişken Sayılı Bitişik Tekrarlar (VNTR)] genomdaki konumlarına göre bazı olası fonksiyonel etkileri.....	9
Şekil 1.4. Serotonin moleküler yapısı	14
Şekil 1.5. Serotonin sentezi ve biyotransformasyon yolları	15
Şekil 1.6. Serotonerjik nörondaki reseptörler.....	19
Şekil 1.7. 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki şematik gösterimi.....	20
Şekil 1.8 Kromozom 17	23
Şekil 1.9 Serotonin transporter promotör bölgesindeki (SERTPR) SS genotipinde SSRI kullanımı ile artmış advers ilaç reaksiyonlarının teorik mekanizması	24
Şekil 1.10. Beyin kökenli nörotrofik factor (BDNF)- tropomiyozin- bağlantılı kinaz B (TrkB) sinyalizasyon yolları.....	27
Şekil 1.11.5-HT ve BDNF tarafından düzenlenen intraselüler transdüksiyon yolları modeli	27
Şekil 1.12 Kronik antidepresan tedavisi tarafından regüle edilen sinyalizasyon yolları.....	33
Şekil 1.13. Serotonin geri alım inhibitörlerinin etki mekanizmasının şematik gösterimi.....	40
Şekil 1.14. Serotonin geri alım basamakları	41
Şekil 1.15. Sertralinin moleküler yapısı	42
Şekil 1.16. Sertralin in vitro metabolizması.....	46
Şekil 1.17 CYP insan B-lemfoblastoid hücrelerinden elde edilen ve isoformları oluşturabilen mikrozomlardaki sertralinden desmetilsertralin oluşum oranları.....	47
Şekil 1.18. Yabani tip ve varyant CYP2B6 proteinlerini eksprese eden COS-1 hücrelerinden elde edilen mikrozomlardaki CYP2B6 protein düzeyleri	50
Şekil 3.1. Bazı hastalara ait CYP2B*4 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	91
Şekil 3.2. Bazı hastalara ait CYP2B*4 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	92
Şekil 3.3. Bazı hastalara ait CYP2B*4 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	92
Şekil 3.4. Bazı hastalara ait CYP2B*9 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	93
Şekil 3.5. Bazı hastalara ait CYP2B*9 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	94
Şekil 3.6. Bazı hastalara ait CYP2B*2 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	95
Şekil 3.7. Bazı hastalara ait CYP2C19*2 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	95
Şekil 3.8. Bazı hastalara ait CYP2C19*17 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	96
Şekil 3.9. Bazı hastalara ait CYP2C19*17 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	97
Şekil 3.10. Bazı hastalara ait BDNF geni PCR ürün elektroforez örneği	98
Şekil 3.11 Bazı hastalara ait CYP2C19*17 geninin RFLP ürün elektroforez örneği	98
Şekil 3.12. DSERT, SERT ve Klomipramin içermeyen boş plazma kromatogramı	101
Şekil 3.13. Kalibrasyon çalışmaları sırasında DSERT, SERT ve Klomipramin yüklenmiş plazma kromatogramı.....	101
Şekil 3.14. DSERT, SERT ve Klomipramin piklerinin gözleendiği bir hastaya ait kromatogram	102
Şekil 3.15. SERT kalibrasyon doğrusu	105
Şekil 3.16. DSERT kalibrasyon doğrusu	105
Şekil 3.17. CYP2B6 yabani tip ve heterozigot-mutant ortalama DSERT plazma konsantrasyon değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi.....	112
Şekil 3.18. CYP2B6 yabani tip ve heterozigot-mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi.....	114

Şekil 3.19. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu	114
Şekil 3.20. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi	115
Şekil 3.21. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot-mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi.....	119
Şekil 3.22. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu	120
Şekil 3.23. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi	120
Şekil 3.24. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot-mutant SERT C/D oran dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi	122
Şekil 3.25. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot-mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi.....	125
Şekil 3.26. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu	125
Şekil 3.27. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi	126
Şekil 3.28. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot-mutant SERT C/D oran dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi	127
Şekil 3.29. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant gruplarına ait SERT C/D oran dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu	128
Şekil 3.30. CYP2B6 yabanıl tip ve heterozigot mutant ortalama ortalama SERT C/D oranları eğrisi.....	128
Şekil 3.31. Psikiyatri hastalarında en yüksek düzeydeki fonksiyonel tedaviye ulaşmanın algoritması	156

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Bazı tedavi edici alanlardaki ilaç gruplarına hastaların verdiği tedavi yanıt oranları....	2
Çizelge 1.2. İlaç etkisi ve metabolizması üzerine etkili genetik polimorfizmlere örnekler	7
Çizelge 1.3. İnsan genomundaki bireysel varyasyonların tipleri ve miktarları.....	8
Çizelge 1.4. Farmakogenetik ve genomikteki genotip analizleri için önemli temel teknikler	10
Çizelge 1.5 Etiketlerinde farmakogenetik güvenlik bilgisi taşıyan ilaçlara örnekler	11
Çizelge 1.6. Serotonin reseptörlerinin başlıca yerleri ve fonksiyonları	22
Çizelge 1.7. BDNF Val66Met polimorfizmi ve antidepresan tedavi yanıtı.....	31
Çizelge 1.8. Antidepresan İlaçların sınıflandırılması.....	36
Çizelge 1.9. Bazı antidepresanlar ve klinikte ilaç etkileşimine yol açabilecek CYP enzimleri.....	37
Çizelge 1.10. SSRI'ların terapötik dozları	42
Çizelge 1.11. CYP2B6 ifadesi ve enzim aktivitesi üzerine etkili olduğu düşünülen bazı CYP2B6 allelleri	50
Çizelge 1.12. Bazı popülasyonlarda CYP2B6 allel frekansları (%)	52
Çizelge 1.13. CYP2C19 substratı ilaçlara örnekler.....	53
Çizelge 1.14. CYP2C19 genotipine dayanarak beklenen CYP2C19 fenotipinin tanımlanması.....	55
Çizelge 1.15. Farklı etnik gruplarda CYP2C19 polimorfizm frekansları	56
Çizelge 2.1 CYP2B6 *4 PZR reaksiyon konsantrasyonları (A), PZR programı (B), RPUP koşulları (C)	74
Çizelge 2.2. CYP2B6*6 PZR reaksiyon konsantrasyonları (A), PZR programı (B), RPUP Koşulları (C)	76
Çizelge 2.3. CYP2C19 *2 PZR reaksiyon konsantrasyonları (A),PZR programı (B), RPUP Koşulları (C)	77
Çizelge 2.4 CYP2C19 *17 PZR reaksiyon konsantrasyonları (A),PZR programı (B), RPUP koşulları (C).....	78
Çizelge 2.5. BDNF PZR reaksiyon konsantrasyonları (A), PZR programı (B), RPUP koşulları (C)	79
Çizelge 2.6. SERT PZR reaksiyon konsantrasyonları (A), PZR programı (B)	80
Çizelge 3.1. CYP2B6*9 G516T ekzon 4 polimorfizmi	99
Çizelge 3.2. CYP2B6*4 A785G ekzon 5 polimorfizmi.....	99
Çizelge 3.3. CYP2B6*6 (G516T +A785G) ekzon 4-5 polimorfizmi	99
Çizelge 3.4. CYP2C19*2 G681A polimorfizmi	100
Çizelge 3.5. CYP2C19*17 -3402 polimorfizmi.....	100
Çizelge 3.6. BDNF Val66Met polimorfizmi	100
Çizelge 3.7. SERT 5-HTTLPR polimorfizmi.....	100
Çizelge 3.8. SERT ve DSERT geri kazanım değerleri.....	102
Çizelge 3.9. DSERT gün içi tekrarlanabilirlik tablosu.....	103
Çizelge 3.10. SERT gün içi tekrarlanabilirlik tablosu	103
Çizelge 3.11. DSERT günler arası tekrarlanabilirlik tablosu.....	104
Çizelge 3.12. SERT günler arası tekrarlanabilirlik tablosu.....	104
Çizelge 3.13. Çalışmada yer alan hastaların sosyodemografik bilgileri	106
Çizelge 3.14. Analiz sonuçlarına göre değerlendirmeye alınan hasta sayıları.....	107
Çizelge 3.15. Genotip ve plazma konsantrasyonu belirlenen 55 bireyin plazma konsantrasyon değerleri.....	107
Çizelge 3.16. Doza bağlı değişen plazma konsantrasyonları ve oranları	108
Çizelge 3.17. Sigara içen/içmeyen hastalarda DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri .	109

Çizelge 3.18. Yaş değişkeni ve DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri.....	110
Çizelge 3.19. Cinsiyet değişkeni ve DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri.....	110
Çizelge 3.20. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları ..	111
Çizelge 3.21. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları ...	113
Çizelge 3.22. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları	113
Çizelge 3.23. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları	116
Çizelge 3.24. CYP2B6*4 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları	116
Çizelge 3.25. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları	117
Çizelge 3.26. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları ...	118
Çizelge 3.27. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları	119
Çizelge 3.28 CYP2B6*6 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları	121
Çizelge 3.29. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları	122
Çizelge 3.30. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları	123
Çizelge 3.31. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları ...	123
Çizelge 3.32. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları	124
Çizelge 3.33. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları	126
Çizelge 3.34. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları	127
Çizelge 3.35. CYP2C19*2 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları	129
Çizelge 3.36. CYP2C19*2 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları .	130
Çizelge 3.37 CYP2C19*2 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları.....	130
Çizelge 3.38. CYP2C19*2 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları	131
Çizelge 3.39 CYP2C19*2 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları	132
Çizelge 3.40. CYP2C19*17 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları	132
Çizelge 3.41 CYP2C19*17 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazmakonsantrasyonları .	133
Çizelge 3.42. CYP2C19*17 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları	133
Çizelge 3.43. CYP2C19*17 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları	134
Çizelge 3.44. CYP2C19*17 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları	134
Çizelge 3.45. Sertralin tedavisine yanıt veren ve vermeyen hasta sayısı	135
Çizelge 3.46. Tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	136
Çizelge 3.47. CYP2B6*4 farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	136
Çizelge 3.48. CYP2B6*4 yabancıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	137
Çizelge 3.49. CYP2B6*6 farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	137
Çizelge 3.50. CYP2B6*6 yabancıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı.....	138
Çizelge 3.51. CYP2B6*9 farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	138

Çizelge 3.52. CYP2B6*9 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	139
Çizelge 3.53. CYP2C19*2 farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsanstrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	139
Çizelge 3.54. CYP2C19*2 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	140
Çizelge 3.55. CYP2C19*17 farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsanstrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri	140
Çizelge 3.56. CYP2C19*17 yabanıl tip, heterozigot, genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	141
Çizelge 3.57. BDNF yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	141
Çizelge 3.58. SERT (5-HTTLPR) L/L, S/L, S/S genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı	142
Çizelge 3.59. Klinik global izlenim ölçeği puanlarına göre hastalık şiddeti ve düzelme oranları	143
Çizelge 3.60. İlk ve 4.hafta KGİÖ değerlendirme sonuçlarına göre farklı BDNF genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi	144
Çizelge 3.61. İlk ve 4.hafta KGİÖ değerlendirme sonuçlarına göre farklı SERT genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi	144
Çizelge 3.62. DSERT, SERT plazma konsanstrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D oranının, yan etki görülen (Y+) ve yan etki görülmeyen (Y-) bireylerdeki ortalama değerleri.....	146
Çizelge 3.63. Doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler ve diğer hastalarda plazma değerleri	146
Çizelge 3.64. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı CYP2B6 genotiplerinde yan etkilerin değerlendirilmesi.....	147
Çizelge 3.65. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile CYP2B6*4 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki	148
Çizelge 3.66. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2B6*4 genotipi.....	148
Çizelge 3.67. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile CYP2B6*6 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki	149
Çizelge 3.68. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2B6*6 genotipi.....	150
Çizelge 3.69. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile CYP2B6*9 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki	150
Çizelge 3.70. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2B6*9 genotipi.....	151
Çizelge 3.71. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı CYP2C19 genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi.....	152
Çizelge 3.72. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2C19*2 genotipi.....	152
Çizelge 3.73. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2C19*17 genotipi.....	152
Çizelge 3.74. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı SERT(5-HTTLPR) genotiplerinde yan etkilerin değerlendirilmesi.....	153
Çizelge 3.75. UKU sonrası yapılan müdahale ile SERT(5-HTTLPR) genotipi	154
Çizelge 3.76. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile SERT(5-HTTLPR) yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki	154

SİMGELER VE KISALTMALAR

bç	Baz çifti
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BSS	Bağıl Standart Sapma
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CREB	cAMP cevap elementi bağlayıcı protein
CYP	Sitokrom P450 enzimleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSERT	Desmetilsertralin
DSM-IV-TR	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı
ES	Eksternal Standart
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
KGI	Klinik Global İzlenim Ölçeği
KFE	Katı Faz Ekstraksiyonu
LOD	Tanımlama Alt Limiti
LOQ	Ölçüm Alt Limiti
Maks	Maksimum
MAO	Monoaminoksidazlar
MAOI	Monoaminoksidaz İnhibitörleri
MD	Major Depresyon
Min	Minimum
ORT	Ortalama
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RPUP	Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmleri
SERT	Serotonin Transporter
SSGİ	Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TSA	Trisiklik Antidepresanlar
UKU	Yanetki değerlendirme ölçeği
VK	Varyasyon Katsayısı
5-HT	Serotonin

1. GİRİŞ

1.1. İlaç Kullanımında Klinikte Karşılaşılan Sorunlar

İlaç tedavisinde birincil amaç hem bireysel hem de geniş hasta popülasyonlarında akılcı ilaç kullanımının (AİK) yaygınlaştırılmasıdır. Bu amaçla farmakoepidemioloji, farmakogenetik, klinik toksikoloji, terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ), farmakoekonomi, farmakovijilans araştırmaları ve çalışmalarından yararlanılır. Burda asıl hedef ilaçların etkili ve güvenli kullanımını teşvik ederek, doğrudan ya da dolaylı olarak hastaların tedavi ve bakımını iyileştirmektir. AİK, ilaçların, önem derecesi bakımından birbirine eşit olan, etkililik, advers ilaç reaksiyonu (ADR) ve maliyet parametrelerine göre seçilmesi gerektiğini ifade eder. Buna bağlı olarak, klinik farmakoloji araştırmaları, yeni endikasyonlarda ve uç yaşlardaki hastaların (çocuklar ve yaşlılar) tedavilerinde ilaç kullanımıyla ilgili yeni veri sağlayacak çalışmaları ve ayrıca ADR, farmakogenetik ve ilaç etkileşimi çalışmalarını da kapsar.

Cinsiyet, yaş, ırk, başka hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar, diyet, hormonal durum, genetik özellikler (intrinsik faktörler); çevresel etkenler, sigara-alkol kullanımı, ilacın dozu (ekstrinsik faktörler), ilaç etkililiği ve toksisitesini etkileyen başlıca faktörlerdir.

İlaç etkililiği ve yan etkiler/advers ilaç etkileri/toksisite bakımından görülen çeşitlilik ve bireysel farklılık, klinikte ilaç kullanımı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Günümüzde tedaviye yanıtta bireysel farklılıklarının önem taşıdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (Çizelge 1.1)

Hastaların ilaca verdikleri yanıtta en yüksek oran %80 ile Cox-2 inhibitörlerindedir. En düşük oran %25 ile kanser tedavisi ilaçlarına aittir. Birçok ilacın yanıt oranı %50-75 aralığındadır (Spear *et al.* 2001) Bu farklılıkların genetik kökenli olanlarından dolayı ilacın farmakodinamiği ve farmakokinetiği değişebilmektedir. Özellikle ilacın vücuttan

uzaklaştırılmasında ve/veya metabolizmasında rol oynayan enzimlerde bu genetik farklılık önem kazanmaktadır.

Çizelge 1.1. Bazı tedavi edici alanlardaki ilaç gruplarına hastaların verdiği tedavi yanıt oranları (Spear *et al.* 2001)

İlaç Grubu	Etkililik Oranı (%)
Alzheimer	30
Analjezikler (Cox-2)	80
Astım	60
Kardiyak Aritmikler	60
Depresyon İlaçları (SSGİ)	62
Antidiabetikler	57
HCV	47
İnkontinans	40
Migren (akut)	52
Migren (profilaktik)	50
Onkoloji	25
Osteoporoz	48
Romatoid Artrit	50
Şizofreni	60

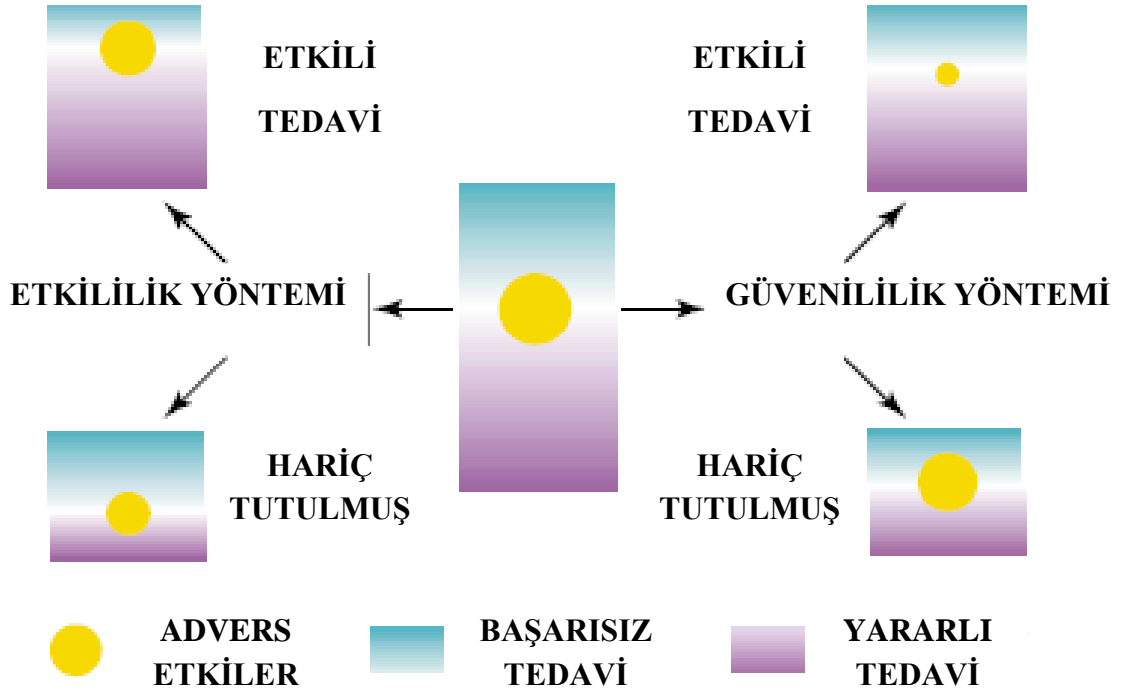


Şekil 1.1. Bir ilacın vücutta izlediği yol.

1.1.1. Farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik

Bu araştırmalar, ilaçların organizmalar üzerindeki ya da organizmaların ilaçlar üzerindeki etki mekanizmalarını anlamamıza öncülük etmelidir. Araştırmalarda özellikle, bireysel ya da bireyler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklara odaklanılmıştır. Farklılık; ilaç hedeflerini, ilaç taşıyıcı proteinlerini ve ilaçları metabolize eden enzimleri

şifreleyen genlerin kalıtlarının bireysel farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Araştırmanın perspektifi, sadece moleküler mekanizmaları anlamaya yönelik değil, bunun yanı sıra ilaç yanıtını önceden tahmin edebilmek ve genetik ya da genetik olmayan faktörlerin ilaçla tedavi sonucuna etkilerini araştırılabilmek için genotipleme ve fenotipleme testleri tasarlamaya da yönelik olmalıdır. Farmakogenetik yöntemler ilaca düşük yada yüksek oranda yanıt veren veya advers etki bakımından daha yüksek veya düşük risk taşıyan hastaları birbirinden ayırt ederek, bu bilgiler dahilinde ilgili hastalara daha etkin ve güvenli tedavi seçeneklerini sunabilmeyi hedeflemektedir. (Şekil 1.2)



Şekil 1.2. Klinikte farmakogenetik testlerin uygulanması. Popülasyonun genelinde (merkez) belirli bir ilacı alan bazı bireylerde ilaç tedavisinden faydalandığı halde (mor) bazılarında tedavi başarısızlıkla sonuçlanır (mavi). Ayrıca bazı bireylerde karakteristik yan etkiler gözlenir (sarı). Farmakogenetik yöntemler, genotipleme metodları kullanılarak bir hastanın belirli bir ilaç tedavisine uygun olup olmadığını belirleyecektir. Etkililik ve güvenilirlik yöntemlerinin ikisinin birden gerekli olduğu durumlar olabilir.

1.1.2. Terapötik ilaç düzeyi izlemi

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ), klinik farmakolojinin önemli katkıları sağladığı bilimsel medikal bir teknolojidir. İlaç konsantrasyonlarının, kanda ya da plazmada ölçümü, bireysel olarak ilaca maruziyetin (individual drug exposure) niteliğini gösterir. Yani, verilen dozda, beklenen değerlere ulaşıp ulaşılmadığının ve plazmada önerilen hedef konsantrasyon aralığında optimum terapötik etki ya da artmış ADR riski gelişip gelişmediğinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu sebeple, terapötik penceresi dar olan ve verilen dozda bireyler arası farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, bireysel maruziyeti öngörebilmenin zor olduğu ilaçlarda, TİDİ'nin klinikte kullanımı aşikardır. ADR'lere ya da tedavinin başarısız olduğu durumlarda, bireysel doz ayarlamalarının yapılmasına doğrudan rehberlik edebilir. TİDİ, plazmadaki ilaç konsantrasyonundan yola çıkarak, hedef organdaki konsantrasyonun tahmin edilmesi temeline dayanır.

Rutin klinik örnekler ile yapılan TİDİ araştırmaları, yaşlılar, çocuklar ve karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan risk grubundaki hastalarda ilaçların güvenli kullanımları açısından önem taşır. Ayrıca bu araştırma, ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanması/yönetilmesine ve ilaç eliminasyonunda rol oynayan genetik polimorfizmlerin klinik etkisinin anlaşılmasına yardım eder. İnsan genomunun haritalanması ve biyoteknoloji, moleküler tıp alanında ortaya çıkan devrim niteliğindeki gelişmeleri takiben 21. yy'ın başında ilaç araştırmalarıyla ilgili yürütülen çalışmalar, genetik varyasyonların; ilaçları metabolize eden enzimlerin, ilaç taşıyıcılarının ve reseptörlerin fonksiyonları ve kapasiteleri üzerindeki rolü ve bunların ilaç tedavisinin klinik etkileriyle olan ilişkisinin anlaşılmasını amaçlar. Şimdilerde, çoğu TİDİ laboratuvarı, TİDİ'nin yanı sıra genotipleme hizmeti de sunmaktadır. TİDİ'ye ek olarak medikal bilgi bireyselleştirilmiş, klinik bir yorum için hayati önem taşır. Tüm bu analizler sonucu hastanın farmakogenetik karakteri de göz önünde bulundurularak kişiye özgü ilaç tedavisinin uygulanması hedeflenmektedir. Bu disiplin, henüz çok yeni olmasına rağmen, "hastanın genetik yapısından yola çıkılarak ilaç etkililiğinin artırıldığı ve advers etkilerinin azaltıldığı örnekler gittikçe artmaktadır. (Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology)

Bir ilacın klinikte kullanılabilmesi için öncelikle bilinmesi gereken, klinik etkililiği ve güvenliliğidir. Ancak, ilaçların her hasta üzerinde aynı derecede etkili ve güvenli olması beklenemez. İlaçların eşdeğer dozları bazı bireylerde yeterli etkinlik göstermeyebilir ve diğer bir kısım hastalarda toksisiteye bağlı önemli sağlık problemlerine yol açabilir. İlaç yanıtındaki bu tür farklılıklar, bireylerin farklı fizyolojik durumlarından, hastalık derecelerinden, ilaç etkileşimlerinden veya hastalıkla birlikte bulunan diğer bazı bozukluklardan kaynaklanabileceği gibi çevresel etmenlerden de büyük oranda etkilenir.

Psikiyatride Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ), depresyon ve anksiyete tedavisinin selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile tedavisi sırasında rutin olarak kullanımı henüz yerleşmemiştir. Plazma ilaç konsantrasyonu-klinik etki ilişkisi hakkında gerekli bağlantının kurulamaması ve göreceli olarak diğer antidepresanlara oranla SSGİ'lerin daha düşük toksisitelerinin olması bu ilaçlarla yapılan tedavide TİDİ'ye gerek olmadığı izlenimini vermektedir. Ancak SSGİ'lerle tedavide; bireysel farmakokinetik çeşitlilik, hasta uyumu problemleri ve çoklu ilaç rejimi uygulamaları sebebiyle bireysel doz optimizasyonu gerekliliği doğmuştur.

Lundmark *et al.* (2000) yaptığı bir çalışmada, yaşlı bireylerde (65-90), SSGİ (sitalopram, paroksetin, sertralin) tedavisi sırasında TİDİ uygulamalarının önemi, tedavi stratejileri üzerine etkisi ve farmakoekonomik açıdan faydaları değerlendirilmeye çalışılmıştır. TİDİ öncesi ve sonrası antidepresan ilaç kullanım masrafları karşılaştırılmıştır. 127 vakadan 65'inde (% 51,2), TİDİ sonuçlarına göre tedavi protokolleri çoğunlukla doz azaltması olacak şekilde değiştirilmiştir. Antidepresan tedaviye eklenen biyoanalitik TİDİ analizi ile birlikte tedavi maliyeti önceki tedavi maliyetlerine oranla % 10,2 azalmaya neden olmuştur. Bu sonuçlar, yaşlı bireylerde en etkili minimum SSGİ dozunun tespit edilmesinde TİDİ'nin önemini vurgulamaktadır.

1.2. Farmakogenetik

1.2.1 Farmakogenetik tarihçesi

Bir hastanın belirli bir ilaç tedavisine yanıt vermemesinin yada tedavi sırasında advers etkiler nedeniyle sıkıntı yaşamasının birçok sebebi olabilir. Bu sebepler arasında yanlış-doza, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç alerjileri veya yanlış tedavi bulunmaktadır. Ancak bir hastanın bireysel genetik duyarlılığı (yatkınlığı) beklenmeyen ilaç cevabı ve yan etkileri bakımından açıklanması en zor sebeplerden birisidir. Beklenmeyen ilaç reaksiyonlarına geçmişte sıkça rastlanıldığı halde bu etkilerin kalıtsal kökenli olup olmadığının araştırılmasına ilk 1950'li yıllarda başlanmıştır. Farmakogenetik bilimi kökenini; nadir olarak rastlanan bazen tesadüfen bulunan aşırı reaksiyonların gözlemlendiği birey (fenotip) analizlerinden almıştır; bu fenotipler bazen kalıtsal hastalıklar veya ilaçlara gösterilen anormal reaksiyonlar ya da diğer çevresel faktörler olarak gözlenmiştir (Brockmüller ve Tzvetkov 2008)

Farmakogenetik terimi ilk olarak 1959 yılında türetilmiştir (Ratain *et al.* 2001, Vogel *et al.* 1959) Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bireylerde antimalaryal ilaçların kullanımı sonucu hemoliz görülmesi bu verilerden ilki sayılabilir. Diğer bir gözlem de Süksinilkolin uygulanmasından sonra birkaç hastada normalden daha uzun paraliziler görülmüştür. Bu etkinin kolinesteraz fonksiyonundaki yetersizlikle ve antitüberküloz ilaç izoniazid ile yapılan tedavi sonucu oluşan nöropati insidansındaki etnik çeşitlilikle ilgili olduğu düşünülmüştür. Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazidin, bazı hastalarda periferik nöropatilere yol açtığı görülmüştür. Kalow *et al.* (2000) yaptığı analizler sonucunda bu toksik etkilerin, söz konusu ilaçların metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genlerde gözlenen genetik polimorfizmler nedeniyle oluştukları ortaya çıkmıştır. 1970'lerde antihipertansif bir ajan olan debrizokinle tedavi edilen hastaların % 10'unun tansiyonlarında ani düşüşler ve bayılmalar gözlenmiştir. İşte tüm bu gelişmeler farmakogenetik tanımının ve alanının oluşumuna yol açmıştır (Sadee 1999).

1.2.2. İlaç tedavisinde farmakogenetiğin önemi

Yapılan ikiz çalışmaları sonucu, ilaç metabolizmasının kalıtsal olduğu; bazı advers ilaç reaksiyonları ve başarısız ilaç tedavilerinin genlerle bağlantılı olduğu açıkça gösterilmiştir (Çizelge 1.2). Genetik faktörler ilaç yanıtındaki bireyler arası farklılığın en az %20-40'ından ve advers etkilerin yaklaşık % 50'sinden sorumlu tutulmaktadır (Ingelman-Sundberg *et al.* 2001, Spear *et al.* 2001). Büyük bir hastahane yapılan bir çalışmada Classen *et al.* (1997) yatan hastalarda gözlenen 2227 advers ilaç reaksiyonunun % 42 oranında hatalı ilaç dozlaması sonucu meydana geldiğini belirlemiştir. Ancak bu advers olayların % 50'sinin herhangi bir önlenabilir sebebi olmadığı ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir.

Çizelge1.2. İlaç etkisi ve metabolizması üzerine etkili genetik polimorfizmlere örnekler (Spear *et al.* 2001)

Gen	İlaç-Tedavi	Klinik Cevap
İlaç Metabolizma Enzimleri		
CYP2C9	Varfarin-Antikoagülan	R144C aleli (azalmış katalitik aktivite) taşıyan hastalarda dozlama: antikoagülan tedavi için daha düşük idame dozu kullanımı
CYP2D6	Kodein-Analjezik	İki inaktif alel taşıyan hastalarda kodein morfine dönüşemediği için analjezik etki görülmez
TPMT	Tiopürinler-Lösemi	İki inaktif alel taşıyan hastalarda, azotiyopürin tedavisinde aşırı doz toksik etkiler gelişebilir.
İlaç Hedefleri		
β-2 Adrenerjik Reseptör	Albuterol-Astım	Homozigot Gly17Arg mutant hastalarda düzenli albuterol kullanımı sırasında şiddetlenen astım semptomları görülebilir.
ALOX-5 (5-Lipoksijenaz)	Zileuton-Astım	İfade edilmemiş Alox-5 alellerini taşıyan hastalarda 5-lipoksijenaz inhibitörüne yanıt alınmaz

Kişiler veya toplumlar arasında ilaçlara farklı tip ve derecelerde yanıt verilmesinin altında yatan olası genetik mekanizmalarla ilgili araştırmalar farmakogenetik disiplini doğurmuştur. Farmakogenomik terimi tıbbi literatürde kimi zaman farmakogenetik yerine kullanılsa da, daha çok genetik yapının tümü (genom) üzerinde yeni ilaçlar için hedefler bulunması çalışmalarını betimler.

1.2.3. Tek nükleotid polimorfizmlerinin farmakogenetik çalışmalarındaki önemi

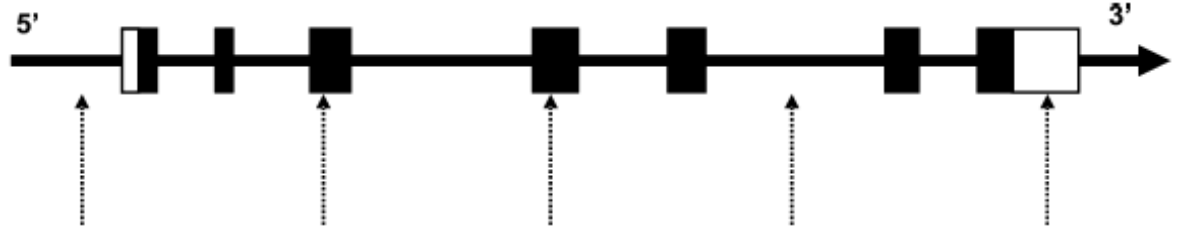
Çizelge 1.3. İnsan genomundaki bireysel varyasyonların tipleri ve miktarları (Brockmöller ve Tzvetkov 2008)

Genetik Değişim/ Varyasyon	Tanımlama	İnsan Genomundaki Sıklığı
Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)	Genellikle iki farklı nükleotid belirli bir pozisyonda (biallelik SNP'ler); fakat, nadir olarak triallelik varyantlar da görülür	12,000,000
Ekleme/Çıkarma (İndeller)	1-1000 nükleotid arası çıkarmalar (veya eklemeler, alel frekanslarına bağlı olarak)	> 1,000,000 ^a
Değişken Sayılı Bitişik Tekrarlar (Variable Number of Tandem Repeats, VNTR)	Kısa ardarda tekrar polimorfizmleri (Short tandem repeat, STR) olarak da adlandırılan mikrosatellitler genellikle iki, üç veya dört nükleotidin tekrarıdır fakat uzunluk olarak on nükleotid tekrarına kadar görülebilir. Değişken sayılı bitişik tekrar polimorfizmleri; minisatellitler, 10-100 arası nükleotidin çeşitli sayılardaki tekrarlarıdır. Tekrar edilen parçalar, genel olarak birebir aynı dizilimlere sahip değillerdir. Daha büyük tekrar birimlerine sahip (100-1000 bç) VNTR'ler satelit olarak adlandırılırlar.	> 500,000 ^a
Kopya numarası varyasyonları (Copy Number Variation, CNV)	1 kb'den daha büyük DNA parçalarının kalıtsal olarak çıkarılması veya çoğalması. Günümüzde, tüm kromozomlara dağılmış ve insan genomunun % 12'sini kapladığı tahmin edilen 1500 civarında CNV bilinmektedir.	Genomun %12'sini kaplayan > 1500 loci
Epigenetik ve Somatik Varyasyonlar		
Hücre Karyotipi ve Somatik Mutasyonlar	Özellikle DNA rekombinasyonunun ve tamir mekanizmasının hasarlı olduğu tümörlerde ve aynı zamanda bazı kalıtsal hastalıklarda.	
DNA Metilasyonu	Nesilden nesile geçen DNA'daki CpG tekrarlarındaki (CpG adacıkları) sitozin rezidülerinin metilasyonu. CpG adacıklarındaki promotor veya 5'-çevirilmez bölgedeki genlerin metilasyonu azalan-regülasyona sebep olurken kodlama bölgesindeki genlerin metilasyonu gen ekspresyonunda artan-regülasyona neden olur.	Tüm genlerin > 20%

İnsan genom projesinin tamamlanması ile yaklaşık 30.000 genin varlığı ortaya konmuştur. Her 2000-2500 nükleotidde bir, bireyler arasında değişikliğe yol açabilen tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP, single nucleotide polymorphism) varlığı öngörülmektedir. 2008 yılında insan genomunda 12 milyon SNP ve büyük miktarda farklı genomik

varyasyonlar tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). (Brockmöller ve Tzvetkov 2008). SNP'lerin ve diğer genetik varyasyonların hangilerinin fonksiyonel açıdan önemli olduğunun belirlenmesi ve bunların farklı toplumlardaki haplotip haritalarının çıkarılması farmakogenetik ve farmakogenomik dallarının ilgilendiği ana konular arasındadır. İlaç etkisinin veya eliminasyonunun bireyler arasında değişiklik göstermesine yol açan fenotipik değişikliklerin bir kısmı polimorfizm olarak adlandırılır (Babaoğlu 2001).

Çoğu farmakogenetik polimorfizmin moleküler kaynağı açıklanmıştır ve protein fonksiyon eksikliğine yada artışına neden olan genetik değişikliklerin aynı zamanda hem protein kodlayan hem de protein kodlamayan bölgelerde olduğu ortaya çıkmıştır (Meyer *et al.* 1997; Johansson *et al.* 1993) Bu yaygın genomik ve epigenomik çeşitliliklerden hangilerinin biyolojik ve tıbbi olarak ilintili oldukları belirlenmeye çalışılmıştır (Şekil 1. 3)



Fonksiyonel Konum :	Promotor Cis regülatör Elemanlar	Kodlayıcı Eşanlı Olmayan	Kodlayıcı Eşanlı Olan	Intronik	Çevrilmez Bölge UTR
Fonksiyonel Etkiler :	Gen ekspresyonunun transkripsiyonel regülasyonu	Protein aktivitesi Protein stabilitesi Protein etkileşimi	mRNA stabilitesi RNA işlenmesi Translasyonel verimlilik	RNA işlenmesi	mRNA stabilitesi Translasyonel verimlilik (örn.miRNA bağlanması yoluyla)
Analitik Metodlar	Reporter Gen Yöntemi EMSA qRT-PCR ChIP Alelik Ekspresyon Dengesizliği	Heterolog Ekspresyon Enzim Kinetiği Western Blot Maya İkili Hibrit Sistemi	RNA stabilite analizi RT-PCR Exon Trapping Double-reporter splicing Western Blot	RT-PCR Exon trapping Double-reporter splicing	RNA stability analysis Western Blot

Şekil 1.3. Genetik polimorfizmlerin [Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), küçük ekleme-çıkarmalar (InDels), Değişken Sayılı Bitişik Tekrarlar (VNTR)] genomdaki konumlarına göre bazı olası fonksiyonel etkileri.

Farmakogenetik testlerin yürütülmesi amacıyla DNA ve RNA dizilimlerinin belirlenmesi sırasında birkaç farklı test formatı kullanılabilir (Çizelge 1.4). Kullanılacak teknolojinin seçimi; hedef dizinin kompleksliği, kalitatif ve kantitatif sonuçların karşılaştırılabilmesi, hassasiyet gerekliliği ve laboratuvaradaki kalifiye elemanların varlığından etkilenecektir (Spear *et al.* 2001). En yaygın genotipleme tekniği alel spesifik primerlerin yada mutasyona duyarlı restriksiyon enzimlerinin de kullanıldığı PZR temelli mutasyon saptama yöntemidir. (Meyer *et al.* 1997) Teknikler zaman içerisinde gelişmekte ve farklılaşmaktadır.

Çizelge 1.4. Farmakogenetik ve genomikteki genotip analizleri için önemli temel teknikler

Metod	Tanımlama ve Amaç
Sanger dideoksi (son uç-end terminal) Sekanslama	DNA dizilerinin okunması, yeni polimorfizmlerin tanımlanması
Denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi (DHPLC)	Polimorfizmler tanımlanırken, varyant ve yabancıl tip DNA, iyon çifti ters faz HPLC tarafından ayrılabilen farklı şekillerde hibrit moleküllerini oluşturur (benzerçifte karşı heteroçift)
PZR-RPUP	Polimorfik genomik bölge PZR ile çoğaltılır ve diziyeye özel enzimlerle (restriksiyon endonükleazlar) kesilir. Elde edilen parçalar elektroforez ile incelenir ve genotipler için tanımlayıcı özelliktedirler.
Pirosekanslama	Sentez prensibine dayanan bir DNA dizilimi oluşturma metodudur. TNP genotipleme ve DNA metilasyon analizlerinde kullanılır. Son zamanlarda büyük ölçekli DNA parçalarının da diziliminde kullanılan, günde 100 milyon bazçiftinden fazla sekanslamaya olanak sağlayan ve 454 'gelecek nesil' olarak bilinen yönteminde temelini oluşturur.
Tek baz (primer) uzaması (mini-sekanslama)	Sadece tek bir baz uzaması (fluoresan işaretli) dNTP içermeyen ddNTP'lerin karışımı kullanılarak gerçekleştirilir. Ürünler, sekanslama veya MALDI-TOF tespit sistemi ile tespit edilebilir. TNP genotiplemesinde çok aşamalı reaksiyon olarak kullanılır.
DNA mikroçip	Mikroçip katı fazı, basit bir örnekteki çok sayıdaki TNP'nin (bir milyondan fazla) eş zamanlı genotiplemesini gerçekleştirmek için DNA moleküllerine bağlanır. Genom çapında asosiyasyon çalışmalarında kullanılır.
RNA/cDNA mikroçip	Tek bir örnekteki transkript miktarını ölçen veya iki farklı örnekteki transkript miktarını karşılaştırarak ölçerek gerçekleştirilen gen ekspresyon analizlerinde kullanılır. Tek tip örneklerdeki büyük sayıdaki farklı transkript miktarının belirlenmesinde yararlıdır (aynı zamanda genom çapında)
PZR	PZR, günümüzde hemen hemen tüm farmakogenetik ve genomik analizlerde kullanılan basit bir tekniktir.
qPZR (Eş zamanlı PZR)	Birçok örnekteki tek TNP'lerin genotiplemesi için kullanılan floresan söndürücü (TaqMan®) veya floresan enerji transferi (Light-Cycler®) teknikleri ile devam eden PCR reaksiyonu sırasında PCR ürün oluşumunun tespit edilmesi
qRT-PZR (Kantitatif reverse transkriptaz PZR)	Bir örnekteki reverse transkripsiyon reaksiyonu sonrası oluşan transkript miktarının ölçülmesinde kullanılır. Fazla sayıdaki örneklerde RNA miktar tayininde yararlıdır.

Polimorfik ilaç metabolizmasının sonuçları arasında; uzamış farmakolojik etki, advers ilaç etkileri, ön ilaç aktivasyonunda eksiklik, ilaç toksisitesi, etkili doz miktarında artış, alternatif ara yollarda yıkım, ilaç-ilaç etkileşim reaksiyonlarının daha kötüye gitmesi bulunmaktadır.(Wolf *et al.* 2000)

Advers ilaç reaksiyonları (ADR) hastalarda hala birçok soruna neden olmaktadır ve günümüzde halen en sık hastaneye yatış sebeplerinden biridir (McKenney *et al.* 1976) Bazı ADR'lerin, hastaneye yatış sebeplerinin % 7'sini oluşturduğunu, ayrıca özellikle yaşlı hastalarda, ölüm sebeplerinden biri olduğu bilinmektedir (Wester *et al.* 2008, Pirmohamed *et al.* 2004) İlaçların güvenliği ilaçtan ilaca ve hastalıktan hastalığa değişmektedir; fakat, çoğu ilacın klinik açıdan önemi olan yan etkileri bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç olarak kabul edilen 1232 kimyasalın 193'ü (%16) ürün etiketinde 'siyah kutu' uyarısı taşıyacak kadar ciddi advers olaylarla ilişkilendirilmiştir (Çizelge 1.5) (Felix *et al.* 2011).

Sıkça atıfta bulunulan bir meta-analizde de; 1994 yılında ABD'de 1.8 milyon kişinin advers ilaç reaksiyonları sebebiyle hastaneye kaldırıldığı ve 100 000'den fazla ölüm gözlemlendiği bildirilmiştir (Lazarou *et al.* 1998)

Çizelge 1.5 Etiketlerinde farmakogenetik güvenlik bilgisi taşıyan ilaçlara örnekler. (Felix *et al.* 2011)

İlaç	Biyolojik Gösterge	Kullanım	Etiketin Güncellendiği Yıl	Uyarı
Abakavir	HLA-B*5701	Güvenlilik	2008	Siyah kutu
Karbamazepin	HLA-B*1502	Güvenlilik	2007	Siyah kutu
Klopidogrel	CYP2C19	Etkililik Güvenlilik	2010	Siyah kutu
Varfarin	CYP2C9 VKORC1	Etkililik Güvenlilik	2007 ve 2010	Doz

1.3. Depresyon Fizyopatolojisi ve Antidepresanlar

1.3.1. Major Depresyon

Major depresyon ve **bipolar bozukluklar**, ruhsal durumu önemli ölçüde değiştirerek enerji, uyku, iştah, libido ve kişinin günlük aktivitelerini etkileyen hastalıklardır. Depresyon semptomları, şiddetli üzüntü, umutsuzluk, çaresizlik ve günlük aktivitelerden zevk alamamadır (Mycek *et al.* 1997). Bu problemler bireyin günlük yaşamını sürdürmesini engelleyebilen kronik veya tekrarlayan önemli bozukluklar haline gelebilir. Depresyonun gözlenebilecek en kötü sonucu, her yıl yaklaşık 850 000 hayat kaybına yol açan ve trajik bir ölüm olan intihardır. 2000 yılında depresyon, ‘‘Hastalıkla Yaşanan Yıllar’’ (YLDs) olarak değerlendirilen yetersizliğin başlıca nedenidir; ayrıca, ‘‘Hastalığa Uyarlanmış Yaşam Yılları’’ (DALYs) olarak değerlendirilen global hastalık yükünün sebepleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, 2020 yılına gelindiğinde, depresyon, tüm yaş ve cinsiyet grupları için Hastalığa Uyarlanmış Yaşam Yılları değerlendirmelerinde ikinci sırayı alacaktır. Günümüzde depresyon şimdiden her iki cinsiyetin dahil olduğu 15-44 yaş grubu için Hastalığa Uyarlanmış Yaşam Yılları değerlendirmesinde ikinci sıradadır (http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ 2012).

Major depresyon hastalığının seyri hasta bireyler arasında önemli farklılıklar gösterir. MD'nun ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortasıdır ancak ilk epizod herhangi bir yaşta gözlenebilir. Hastalığın seyri değişkendir ve genellikle önceki ataklar, gelecekte başka bir atak geçirme olasılığının tahmininde yardımcı olur. Örneğin, ilk kez depresyon atağı geçirmiş hastaların % 50-60'ı ikinci bir atak daha geçirecektir, ve ikinci atağı geçirenlerin % 70'inin üçüncü kez atak geçirme olasılığı vardır. Üçüncü atak sonrası dördüncü bir atak geçirme olasılığı % 90'dır (Solomon *et al.* 2000). 15,000'den fazla çalışanı olan ABD'deki büyük bir şirkete ait verilere göre, yıllık hastalık izni günlerinin ortalama % 9,6' sını depresif hastalıklar ile ilişkilidir ve başka herhangi bir sağlık problemi bu nedensel oranı aşmamıştır (BG Druss *et al.* 2000).

Depresyon her yaştan, cinsiyetten ve her tür geçmişe sahip insanlarda oluşabilir. DSÖ'nün depresyon ile ilgili duyurduğu bazı bilgiler:

- Dünya çapında 121 milyon insan depresyondan etkilenmektedir.
- Dünya çapındaki ana hastalık nedenleri arasındadır.
- Birinci basamak tedaviyle güvenilir bir şekilde teşhis ve tedavi edilebilir.
- Depresyon hastalarının % 25'inden daha azı etkili bir tedaviye ulaşma imkanına sahipler.

Depresyon, birinci basamak bakımla güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir. Antidepresan tedaviler ve kısa, planlanmış psikoterapiler % 60-80 oranında etkilidir ve birinci basamak bakımla ulaşılabilir. Ancak bu hastalıktan etkilenenlerin % 25'inden azı (bazı ülkelerde % 10'undan azı) bu tip tedaviye ulaşabilmektedir. Etkili tedavinin önündeki engeller arasında; kaynak ve eğitimli eleman eksikliği, depresyon da dahil olmak üzere mental bozukluklarla sosyal dayanıklılığın ilişkisi yer almaktadır. (http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ 2012)

1.3.2. Serotonin ve depresyonla ilişkisi

Major depresyonun ve diğer depresif bozuklukların etiolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır. 1950'lerde MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresif ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte duygudurum bozuklukları ve özellikle depresyonun biyolojik etyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır (Van Praag 1984, Lucki 1998, Kırılı 2000). Yapılan çalışmalar depresyonun etiolojisinde serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (Ceylan ve Oral 2001). Yaklaşık 35 yıl önce depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyinde azalma sonucu geliştiği ortaya atılmıştır. Günümüzde artık serotonin düzeyinde azalma ile depresyon arasında bir ilişki bulunduğu

kabul edilmektedir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) depresyon tedavisinde etkin biçimde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir. Serotonin hipotezi yada indolamin hipotezi olarak tanımlanan bu hipotezde depresyona yatkınlığın azalmış serotonerjik işlevle ilişkili olduğu, bunun serotonin az salınımında azalmaya ya da serotonin reseptörlerinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş, depresyondaki hastaların bozulmuş beyin serotonin işlevlerinin farmakolojik olarak düzeltilmesinin depresyonun düzeltilmesinde yeterli olacağı savlanmıştır (Balwin ve Rudge 1995, Mann 1999). Ancak daha sonraki çalışmalarda, azalmış beyin serotonin işlevlerinin depresyona özgü olmadığı ve birçok değişik bozuklukta ortaya çıkabileceğinin gösterilmesi, serotonerjik yolların beyinde izole yollar olmayıp, birçok diğer nörotransmitter yolları ile önemli kesişimlerinin saptanması, depresyonun etiolojisinin açıklanmasında serotoninin tek başına yeterli olmadığını düşündürmüştür. Bu belirsizliklerin giderilmesi ve diğer birçok destekleyici bulguların ortaya konmasına yönelik olarak, serotoninin depresyondaki rolü üzerinden halen çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır (Heninger *et al.* 1984, Maes ve Meltzer 2000, Nathan *et al.* 1995, Nathan ve Schatzberg 1994).

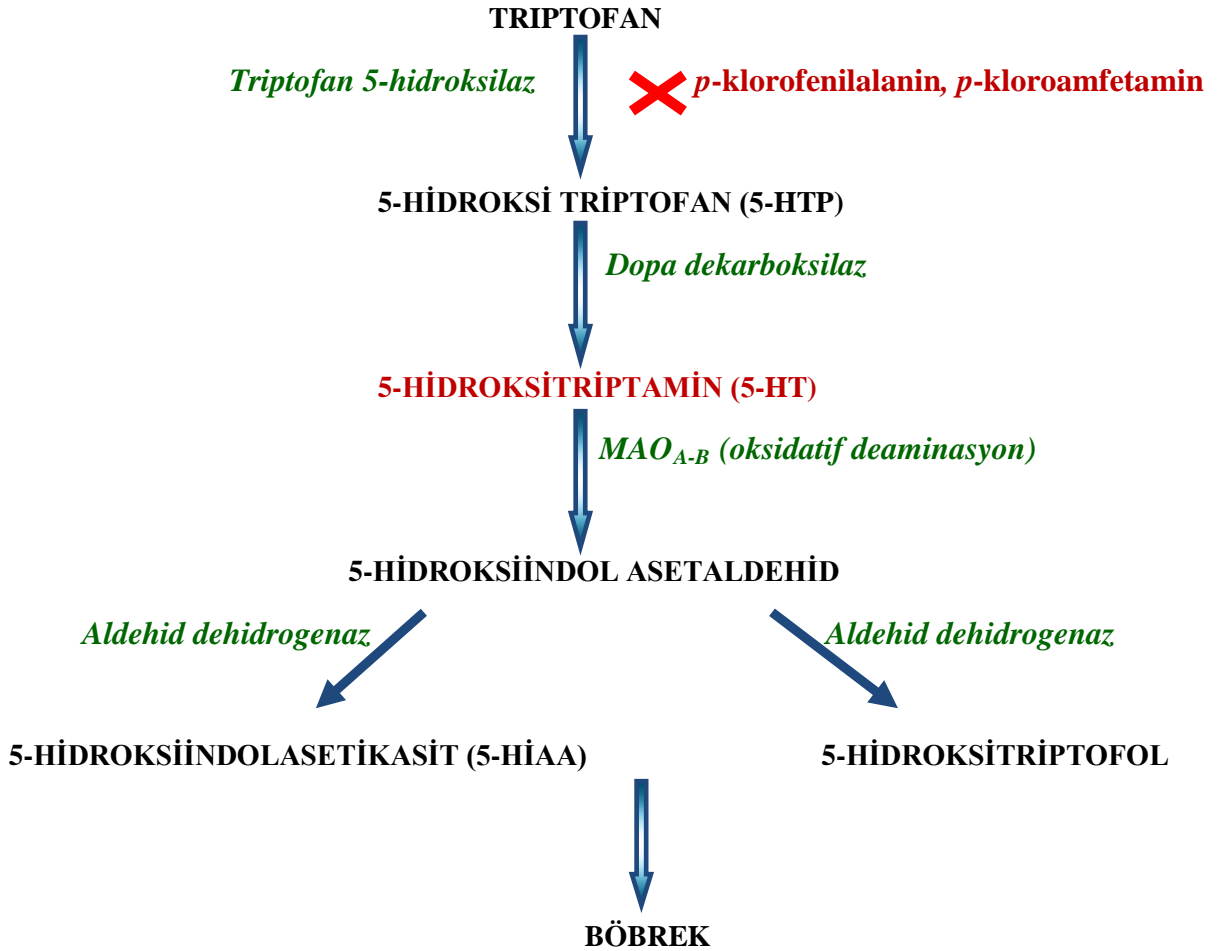
Serotoninin; dopamin, noradrenalin ve GABA (Gama amino butirik asit) arasındaki homeostazi düzenleyen ve düşünme işlemi, anksiyete ve duygudurumları ile doğrudan ilişkili bir modülatör olması nedeniyle bu homeostaz zarar gördüğünde depresyon oluşumunun gözleneceği varsayılmıştır. Serotonerjik ilaçlar bu homeostazi yeniden sağlamak amacıyla kullanılırlar. (Davis *et al.* 1999)

1.3.2.1. Serotonin ve biyotransformasyonu



Sekil 1.4. Serotonin moleküler yapısı

Serotonin (5-HT) bu güne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterdir. Serotonin (5-hidroksitriptamin monoamin transmitter, 5-HT) (şekil 1.4) duygudurum fizyolojisi, vasküler fonksiyon ve gastrointestinal motilite için anahtar bir mediatördür. Depresyon, anksiyete, sosyal fobi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, migren, hipertansiyon, yeme bozuklukları, bulantı ve kusma gibi birçok bozukluğun etiyolojisinde yer alır. (şekil 1.5).



şekil 1.5. Serotonin sentezi ve biyotransformasyon yolları

Serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport *et al.* tarafından kanda trombositlerde, daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir (Tamam ve Zeren 2002). Serotoninin

üretilmesi için bir öncül maddeye, esansiyel bir aminoasit olan triptofana ihtiyaç vardır. Triptofan diyetle alınan proteinlerden sağlanır. Triptofandan serotonin sentez aşaması Şekil 1.5'de özetlenmiştir. Hidroksilasyon tepki aşaması, serotonin üretim hızını sınırlayıcı basamaktır (Bayraktar ve Saygılı 1993).

Filogenetik görüş açısıyla bakıldığında serotonin en eski nörotransmitterlerden birisidir (Sjoerdsma ve Palfregman 1990). Denizanası gibi basit organizmalarda dahi bulunmaktadır. İnsan beyinde 5-HT içeren nöronlar çoğunlukla beyin kökü ve omurilikte demetler halinde bulunurlar (Tork 1990). Bu bölgelerden hücreler, beyindeki farklı bölgelere dağılan ve 5-HT içeren uçlarda sonlanan aksonları gönderirler. Bu dağılım açıklandıktan sonra, 5-HT nöronlarının işlevsizliği majör depresyon da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalık nedeniyle ilişkilendirilmiştir (Meera Vaswani *et al.* 2003)

Serotonerjik nöronlarda triptofan için özel bir aktif taşıma pompası, 5-HT için özel bir geri-alım pompası, enzimler ve üretilen nörotransmitterin depolanması için veziküller vardır. Üretilen serotonin salınmaya hazır durumda veziküllerde depolanır. Serotonin hücre içinde metabolize edilir. Serotonin bir sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salınır ve presinaptik ve postsinaptik zarlarda bulunan alıcılara bağlanarak normal işlevini yerine getirir. Sinaps öncesi serotonin terminallerinin üzerinde kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılı geri-alım pompaları vardır. Bu pompaların işlevi, sinaptik aralığa boşalan kimyasal taşıyıcının (serotoninin) bir kısmının işlevini gördükten sonra tekrar kendine özel sinaps öncesi terminale emmektir. Bu süreç aktif bir süreçtir ve üretilen kimyasal ileticinin daha ekonomik olarak kullanılmasını sağlar. Bu geri alınmadan sonra yıkım, mono amin oksidaz enzimi ile etkileşim sonucu gerçekleşir. Serotonin yıkımında monoamin oksidaz (MAO), aldehit dehidrogenaz enzimleri görev alır. Nöron içine alınan serotoninin önemli bir kısmı MAO enzimi aracılığıyla yıkıma uğrar. Serotoninin MAO-A enzimi ile etkileşmesinin sonucu olarak 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur ve bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığıyla aldehitlenerek ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşüp önce beyin omurilik sıvısına (BOS), sonra kan ve idrara geçerek atılır (Şekil 1.5). Hücreye geri alınan

moleküllerin bir kısmı bu yolla metabolize olmalarına rağmen tümü bir kerede yıkıma uğramaz. Diğer nörotransmitterlerde olduğu gibi kalan serotonin de veziküllerde depolanır ve bir sonraki uyarı ile tekrar kullanılmak üzere bekletilir (Heninger *et al.* 1984, Kırılı 2000, Kırılı 2002).

1.3.2.2 Serotoninin vücutta dağılımı ve fizyolojik etkileri

Vücuttaki serotoninin yaklaşık % 90' ı mide-bağırsak mukozasındaki enterokromofin hücrelerde , en yüksek oranda duodenumda bulunur. Enterik bazal serotonin salınımı, mekanik gerilme ve efferent vagal uyarı ile artar. Mide ve bağırsakta şiddetli spazm ve peristaltik hareketlerde artma oluşturur. Diyareye neden olabilir. 5-HT₄ reseptör agonistleri (örn. metoklopramid), mide boşalmasını hızlandırmak için kullanılan prokinetik ajanlardır. Gastrik asit sekresyonunu azaltır. Trombositler, serotonin alımı, depolanması, salınımında rol oynarlar. Sentezleri sırasında görevler yoktur. Trombosit içine alım, yüzeydeki Na⁺ bağımlı transportla olur. Endotel hasarında, pıhtılaşmanın sağlanması için adhezyonu arttıracak maddeler ve serotonin salınımı olur. Serotonin, imipramine duyarlı membran transportu ile trombosit içine girer. ATP, ADP, Ca⁺² , Mg⁺² , gibi iyonlarla granül içinde depolanır. Salınımına beraber, 5-HT_{2A} reseptörü üzerinden agregasyon başlar. Kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli etkiler sağlar. Kalpte (+) inotrop ve kronotrop etki oluşturur. Bu etkiye 5-HT₄ reseptörü aracılık eder. Damar düz kasında kasılma oluştururken çizgili kas damar yatağında ise gevşeme yapar. Santral sinir sistemi'nde serotonerjik sinirlerde sentezlenir ve salınır. Uyku, motor aktivite, ısı regülasyonu, iştah, seksüel davranışlar, hormon salınımı, kusma gibi beyin fonksiyonlarında yer alır. Serotonin tarafından kontrol edildiği tespit edilen ilk davranış şekli, uyku-uyanıklık döngüsüdür. Serotonin düzeyleri p-klorofenilalaninle azaltılırsa uykusuzluk oluşur (Şekil 1.5). Bu durum 5-hidroksitriptofan ile geri döndürülebilir. Aljezik etkisi bulunur. Migren patogenezinde rol oynar. Omurilik düzeyinde salgılanan serotoninin analjezik etkisine, 5-HT_{1B} ve 5-HT₃ reseptörleri aracılık eder. Medial hipotalamustaki doyunluk merkezi, uyarıcı nitelikteki serotonerjik innervasyona sahiptir. Serotonin salınımını arttıran ve geri alımını inhibe eden fenfluramin ve izomeri deksfenfluramin, iştah kesici etki

yapar. 5-HT_{1A} alt tipi otoreseptör agonistleri, serotonini azaltarak iştah arttırıcı yönde etki yaparlar. Diğer etkileri arasında solunumun uyarılması; bronş düz kasında, uterus, mesane, üretrada kasılma meydana getirmesi bulunmaktadır.

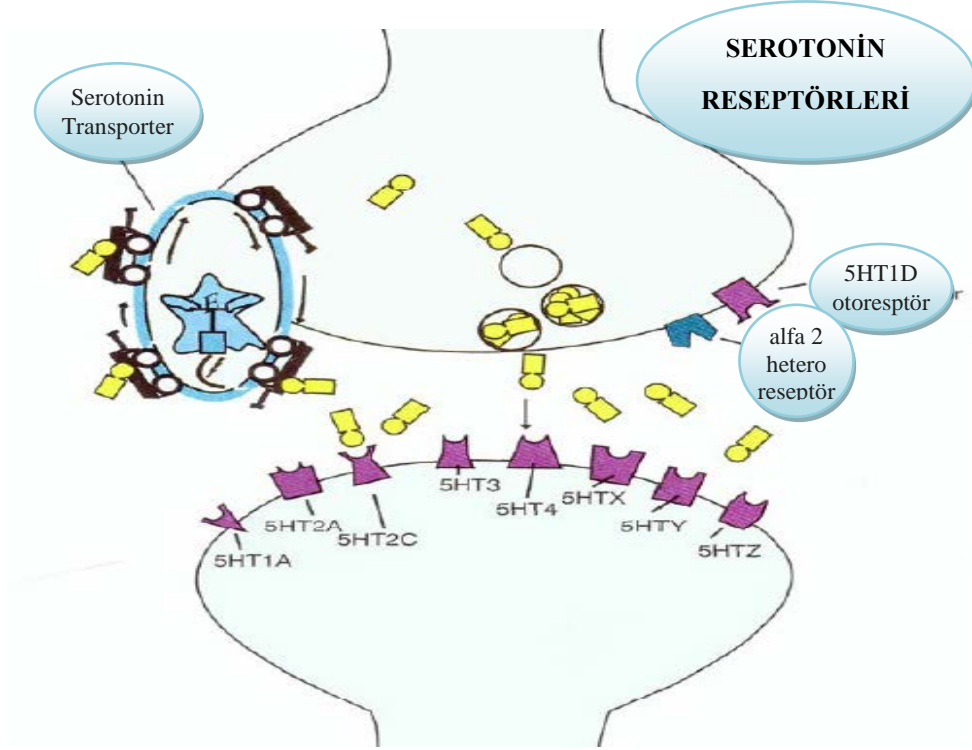
1.3.2.3 Serotonerjik reseptörler

Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin (5-HT) reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemleriyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterle birlikte bulunurlar. Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örn. lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar (Glennon *et al.* 2000).

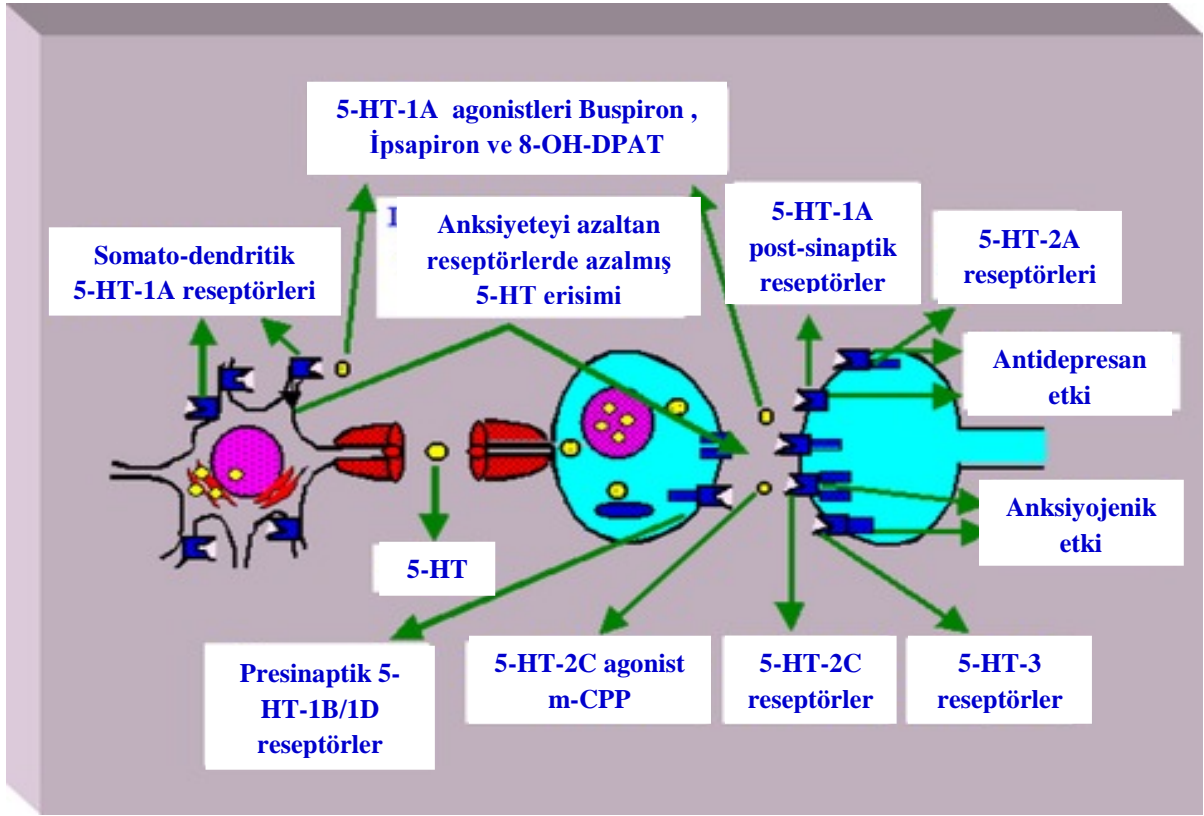
Serotonin reseptörlerinin alt tipleri genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır. Şu anda bilinen 14 farklı serotonin reseptör alttipi vardır (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ ve 5-HT₇) (Çizelge 1.8) Ancak bu reseptör alt tiplerinin sadece bir kısmı beynin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen serotonin alttipleri 5-HT_{1A-B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃'dür (Mann 1999).

5-HT_{1A} selektivitesi olan serotonin agonistlerinin anksiyete davranışlarındaki baskıyı ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Farmakolojik çalışmalar, postsinaptik 5-HT_{2A} veya 5-HT_{2C} bölgelerindeki 5-HT erişilebilirliğinin düşürülmesinin anksiyolitik etkili olduğunu göstermiştir (Batoool ve Haleem 2008). Presinaptik 5HT_{1A} oto-reseptörleri bir çok antidepresan ilacın bağlanma noktalarıdır. Birden fazla 5-HT reseptörü antidepresan etkiden sorumlu olmakla birlikte 5-HT_{1A} doğrudan antidepresan etki ile ilişkili görülmektedir.

Preklinik çalışmalar uzun süre antidepresan kullanımı ile 5-HT_{1A}'nın aracılığında hipokampal nörotransmisyonun arttığını göstermiştir. (Tunca, 2005)



Şekil 1.6. Serotonerjik nörondaki reseptörler; farmakolojik veya moleküler özelliklerine dayanarak en az 4 ana 5HT reseptör kategorisinden oluşmaktadır. Serotonin transporter'a ek olarak, presinaptik serotonin reseptör (5HT_{1D}) ve presinaptik reseptör alfa 2 noradrenerjik heteroreseptör de önemlidir. Bu düzen serotonin salınımının sadece serotonin tarafından değil aynı zamanda; serotonin nöronun kendisi norepinefrin salgılamadığı halde, norepinefrin tarafından da kontrol edilebilmesine izin verir. Bazı postsinaptik serotonin reseptörleri de (5HT_{1A}, 5HT_{1D}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, ve diğerleri 5HT X, Y, Z) şekilde gösterilmiştir. İletilecek mesajların presinaptik serotonerjik nörondan postsinaptik nörona geçişi şekildeki gibidir.



Şekil 1.7. 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki şematik gösterimi. Bu reseptörlerin depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları (Batool 2008)

5-HT_{1A} reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dendritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle, azalmış 5-HT_{1A} otoreseptör işlevleri serotoninin iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT_{1A}'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5-HT_{1B} reseptörlerinin ise impulsif-agresif ve cinsel davranışları düzenlemede, alkol ve kokain alımında bir rolü bulunduğunu bildirilmektedir. Bu reseptör üzerinde yapılmış insan çalışmaları oldukça sınırlıdır ancak bu reseptör 5-HT_{1D} reseptörü ile yakından ilişkilidir.

5-HT_{1D} ise "terminal" bir otoreseptördür, yani akson terminallerinde yer alır ve sinaptik aralıkta serotoninin varlığı ile aktive olarak 5-HT salınmasını bloke eder. Bu şekilde serotonin salınımını denetler. Serotonin reseptörleri üzerinde yapılan çalışmalardan 5-HT_{1A}

reseptörlerine spesifik ilaçların anksiyolitik etkili oldukları saptanmıştır. Başta obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozuklukları üzerinde etkindirler. 5-HT1C reseptörleri beyin omurilik sıvısının üretilmesi ve emilmesinde işlev görürler. 5-HT1D reseptörleri akut migren tedavisinde etkilidirler. Bunun dışında OKB'de etkileri vardır (Maes ve Meltzer 2000, Blier *et al.* 1990).

5-HT2A postsinaptik regülatör reseptördür. Genellikle 5-HT2 olarak ifade edilir ve 5-HT reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. 5-HT2 reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve kaudat çekirdektir. Beynin diğer bölgelerinde çok az tespit edilmişlerdir. Serotonin ile uyarılır. Uyarılma ile postsinaptik hücrede iletilici sistemleri, yani ikinci haberci sistemleri olan fosfatidilinositol'ü harekete geçirir. Bunlarda hücre içinde istenen etkiyi ortaya çıkaracak çevirici faktörlerin (transkripsiyon) üretilmesini sağlar. Bu alıcılar membranlarda depolarizasyon yaparlar ve damar kontraksiyonu, lenfositlerin şekil değiştirmesi, baş seğirmeleri, sırt kası kasılmalarında işlev görürler. 5-HT2 reseptörleri ise depresyon tedavisinde dikkate alınan en önemli reseptörlerden birisidir. Antidepresan ilaçlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltırlar. 5-HT2 antagonistleri migren profilaksisinde kullanılırlar. DA2 (dopamin 2) ve 5-HT2 reseptörlerini birlikte etkileyen ilaçlar (yeni atipik antipsikotikler) psikotik bozuklukların tedavisinde önemli bir yenilik getirmiş ve psikotik bozukluk tedavi algoritmasını etkilemiştir. Serotonin ile ilişkili davranışsal etkilerin çoğunluğu da 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla olur. 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması; ajitasyon, akatizi, bunaltı, panik atakları, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğuna neden olur (Kırlı 2000, Mann 1999).

5-HT3 reseptörlerinin uyarılması barsaklardaki, beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileri ile; bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları, diyareye neden olur. Genel olarak periferel dokularda yer alırlar. Santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopamin salınımının düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. 5-HT3 antagonistlerinden ondansetronun kemoterapi ile ilişkili bulantıyı kontrol etmede etkin olduğu saptanmıştır. Erken dönem çalışmaları bu reseptörle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde ortaya koyamamıştır (Costall 1993, Cubeddu *et al.* 1990). Santral sinir sisteminde norepinefrin ve serotonin karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşme iki

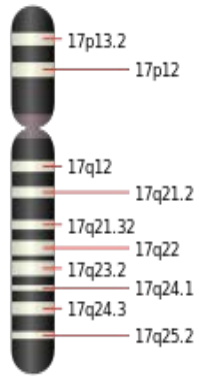
Çizelge 1.6. Serotonin reseptörlerinin başlıca yerleri ve fonksiyonları

	5-HT1A	5-HT1B	5-HT1D _{a,b}	5-HT1E	5-HT1F	5-HT1P	5-HT2 _{A,B,C}	5-HT3	5-HT4	5-HT5 _{A,B}	5-HT6	5-HT7
Yeri	Limbik sistem, hipotalamus, korteks, dorsal boynuz	Striatum hipokampus, substantia nigra, globus pallidus	Korteks, striatum, dorsal boynuz	Korteks, putamen	Korteks, hipokampus	Enterik sinir sistemi	Neokorteks (özellikle motor), limbik sistem, düz kas, iskelet kası	Limbik sistem, area postrema, duyuşsal ve enterik sinirler	Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemindeki nöronlar, düz kas	Hipokampus, korteks, serebellum	Putamen, nükleus kaudatus, korteks	Hipokampus, talamus, hipotalamus
Sinaptik Etkiler	Postsinaptik inhibisyon	Presinaptik otoreseptör	Presinaptik inhibisyon				Yavaş postsinaptik eksitasyon	Hızlı postsinaptik eksitasyon	Nöronal eksitasyon, gastrointestinal motilite artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Davranışsal etkiler	Mizaç/ emosyon, ağrı oluşumu	Lokomasyon, mizaç	Motor fonksiyon				Davranışsal stereotip, mizaç, halusinasyonlar	Anksiyete, kusma	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Reseptör sonrası etkiler	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	Yavaş EPSP (G _o)	IP ₃ ve DAG (G _q)	İyon kanalı (Na ⁺ - K ⁺)	cAMP ↑ (G _s)	cAMP ↓	cAMP ↑ (G _s)	cAMP ↑ (G _s)
Agonistler	Buspiron, LSD, 5-CT	Bilinmiyor	Sumatriptan, 5-CT	Bilinmiyor	Bilinmiyor	5-hidroksi-indalpin	LSD, DOB, α-metil-5-HT	2-metil-5HT fenibiguanid	5-metoksi-triptamin, metoklopramid, sisaprid	Bilinmiyor	Bilinmiyor	5-CT, LSD, 8-OH-DPAT, sumatriptan
Antagonistler	Mergolin, metiyotepin, spiperon	Mergolin, metiyotepin	Mergolin, metiyotepin	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Renzaprid	Ketanserin, CYProheptadin, pizotifen, metiserjit, SB2044741, mesulerjin	Ondansetron	GR113808, SB207266	Bilinmiyor	Klozapin	Klozapin, metiyotepin, CYPiperon

Kısaltmalar: 5-CT: 5-karboksitriptamin, DOB:(-)-1-2, 5-dimethoxy-4-bromophenyl-2-aminopropane, DAG: Diacilgliserol protein EPSP: excitatory postsynaptic potential (EPSP) is a temporary depolarization of postsynaptic membrane potential caused by the flow of positively charged ions into the postsynaptic cell as a result of opening of ligand-sensitive channels

şekilde olur: Presinaptik etkileşme ile serotonin salgısı inhibe olur. Postsinaptik etkileşme ile ise serotonin salgısı artar. Serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. 5-HT nöronları, dopamin nöronları üzerinde hem direkt hem de direkt olmayan yollarla inhibitör ve/veya eksitatör rol oynayabilirler. Bu sayede 5-HT2 antagonistleri dopamin nöronlarının farmakolojik uyarılmaya yanıt verebilirliğini azaltırken, bu nöronların temel aktivitelerini artırırlar. Bu reseptör etkileşimleri serotonerjik sistem üzerinden etkiyen ilaçların psikoz üzerindeki etkilerini ya da antipsikotiklere benzer yan etkileri açıklamakta yardımcı olmaktadır (Nathan *et al.* 1995, Kırılı 2000).

1.3.2.4. Serotonin transporterı ve gen polimorfizmi

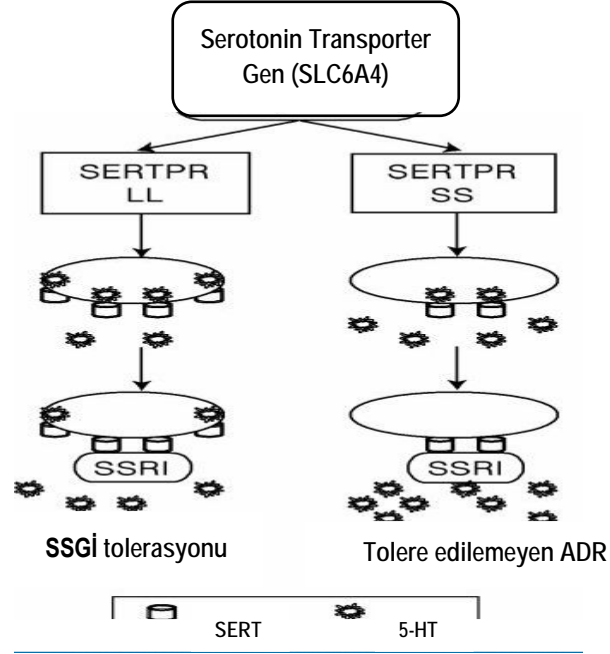


Şekil 1.8 Kromozom 17

Serotonin beyin sinapslarına salındıktan sonra presinaptik nöronal membranlarda lokalize olmuş Na^+ ve Cl^- iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter (5-hidroksitriptamin transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4) protein adı verilen bir madde aracılığıyla sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (Stahl 1996, Gelernter *et al.* 1998, Catalano 1999). Böylece, 5-HT'nin sinaptik etkinliği 5-HTT, serotoninin geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli role sahiptir.

5-HTT geni, SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) gen koduyla, kromozom 17q11.1-q12'ye haritalanmıştır (Şekil 1.8). 5-HTT geni 31 kb uzunluğunda ve 14 ekzon içermektedir. Bu gen için iki genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Depresyon, anksiyete, şizofreni, bipolar bozukluk, otizm ve mevsimsel affektif bozukluğu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda (Lesch *et al.* 1996, Klauck *et al.* 1997, Flory *et al.* 1999, Lenziger *et al.* 1999, Ohara *et al.* 1999); fibromiyalji ve migren gibi psikosomatik bozukluklarda (Offenbecher *et al.* 1999, Ogilvie *et al.* 1998) serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde bu polimorfizmin etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu gende tanımlanan iki polimorfizmden

birincisi, genin 2. intronunda 17 bç'lik bir bölgenin 7, 9, 10 veya 12 defa tekrar etmesine bağlı değişken sayılı bitişik tekrarlardır (Variable Number of Tandem Repeats, VNTR).



Şekil 1.9 Serotonin transporter (SERT) promotör bölgesindeki (SERTPR) SS genotipinde SSGİ kullanımı ile artmış advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) teorik mekanizması. Post sinaptik serotonin (5-HT) fazlalaşır: *SERTPR SS* genotipi SERT yoğunluğunu azaltır, 5-HT gerialımı da azalır. Böylelikle SSGİ'lerin bloklayıcı etkisiyle birlikte sinaptaki 5-HT miktarı çok fazla artar ve tolere edilemeyen ADR ile sonuçlanır. *LL* genotipi: *SERTPR LL* SERT yoğunluğunu artırır böylece 5-HT gerialımı da artar bunun sonucunda SSGİ blokajı sinaptaki 5-HT'yi orta derecede artırır bu da SSGİ tedavisinin iyi tolere edilebilmesine yol açar.

İkinci polimorfizm ise 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) 44 bç'lik GC(Guanin,sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda inersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmidir. 44 bç'lik tekrar dizisi 16 kez tekrarlanırsa Long (L, uzun), 14 kez tekrarlanırsa Short (S, kısa) olarak adlandırılan aleller meydana gelir. Bu polimorfizm sonucu oluşan genotipler *L/L*, *L/S* ve *S/S* olarak değerlendirilmektedir (Erdal *et al.* 2003). 5-HTT genindeki transkripsiyonel kontrol bölgesindeki ekleme/çıkarma polimorfizmi uzun (L, Long, 16 tekrar) veya kısa (S, Short, 14 tekrar) alellerden oluşur. *L* aleline sahip bireylerde, 5-HT gerialım aktivitesinin *S* alelini taşıyan bireylere oranla iki kat daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 1.9). *S* aleli

taşıyıcılarında gendeki transkripsiyonel etkinliğin azalacağı ve bunun sonucunda da psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (Collier *et al.* 1996, Lesch *et al.* 1996).

5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesindeki ekleme/çıkarma polimorfizmi (5-*HTTLPR*) de farklı populasyonlarda çalışılmış olup elde edilen gen frekansları: Almanya'da (Klauck *et al.* 1997) L aleli için 0.60; S aleli için 0.40 olarak; yine Almanya'da (Collier *et al.* 1996) L aleli için 0.60, S aleli için 0.40 olarak; İtalya'da (Collier *et al.* 1996) L aleli için 0.57, S aleli için 0.43 olarak; İngiltere'de (Collier *et al.* 1996) L aleli 0.55 ve S aleli 0.45 olarak; Avrupa kökenli Amerikalılarda (Gelernter *et al.* 1998) L aleli için 0.53; S aleli için 0.47; Afrika kökenli Amerikalılarda (Gelernter *et al.* 1998) L aleli için 0.66; S aleli için 0.26 ; İspanya'da (Gutierrez *et al.* 1998); L aleli için 0.57; S aleli için 0.43 olarak; yine İspanya'da (Benedetti *et al.* 1999) L aleli 0.544, S aleli 0.465 olarak; Fransa'da (Hammoumi *et al.* 1999); L aleli için 0.61 ve S aleli için 0.29 olarak; Libya'da (Michaelovsky *et al.* 1999) L aleli için 0.52 ve S aleli için 0.46 olarak; Tunus'da (Michaelovsky *et al.* 1999) L aleli için 0.53 ve S aleli için 0.43 olarak; Fas'da (Michaelovsky *et al.* 1999) L aleli için 0.51 ve S aleli için 0.49 olarak; İsrail'de (Michaelovsky *et al.* 1999) L aleli için 0.44 ve S aleli için 0.56 olarak hesaplanmıştır. Tük popülasyonunda yapılan bir çalışmada L alel frekansı 0.4917 ve S alel frekansı 0.5083 olarak hesaplanmıştır (Erdal *et al.* 2003).

1.3.3. BDNF ve depresyonla ilişkisi

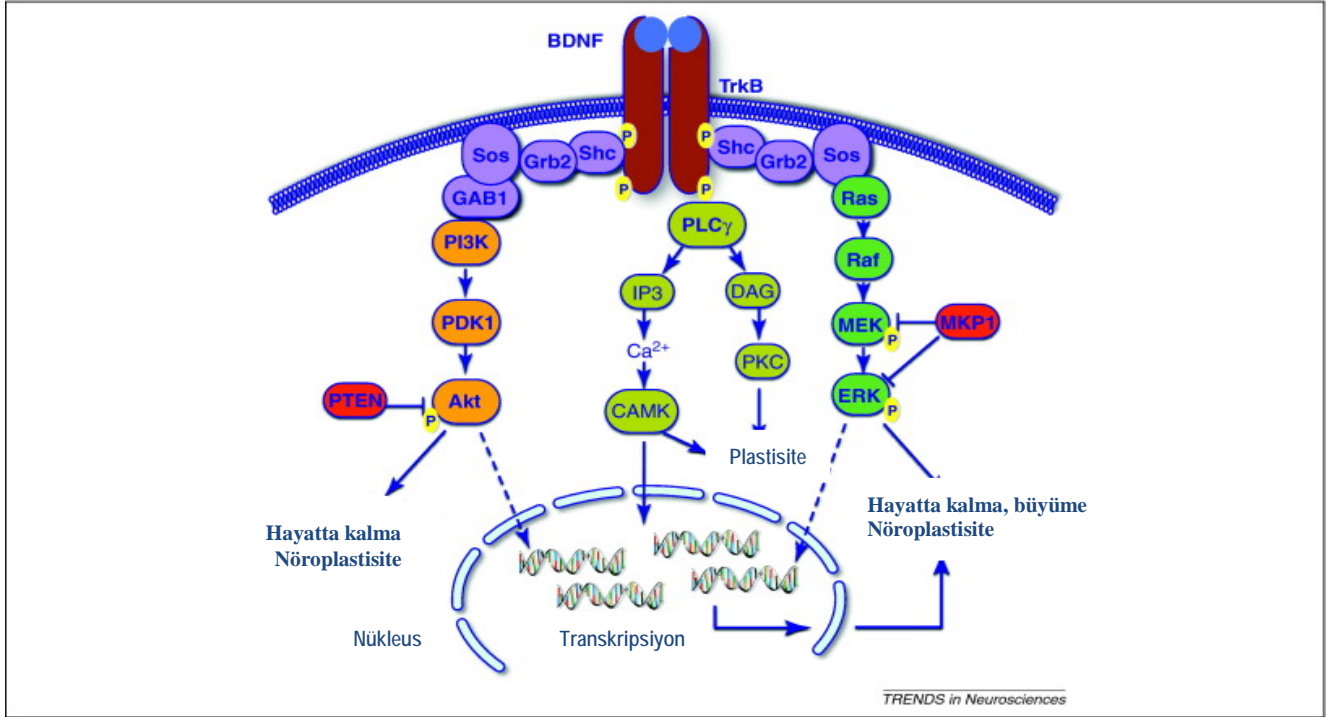
BDNF, nörotropin-3 (NT-3) ve nörotropin-4/5 (NT-4/5) içeren büyüme faktör ailesi üyelerinden biridir. Bu nörotrofik faktörler nöronal sistemin gelişiminde ve bu sisteme yol göstermede önemli rol oynarlar. Bununla beraber, nörotrofik faktörler yetişkin beyinde eksprese olurlar ve hayat boyu nöronların yaşamlarını ve fonksiyonlarını sürdürmelerinde önemli rol oynarlar (Duman 1998). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortektir (Hofer *et*

al. 1990). Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının sürdürülmesinde rol oynar (Stahl 2003). Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (Horch *et al.* 2004). Bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinaplarda gelişimin arttığı gözlenmiştir (Palizvan ve Sohya 2004). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir (Frechilla ve Insausti 2000). Bu çalışmalar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Nöroplastisite; beynin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerini işaret eder (Kulak *et al.* 2004). Diğer açık bir ifade ile nöroplastisite, çeşitli çevresel uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler stress altında oluşarak başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabileceği gibi oluşan bozuklukların iyileşmesinde de önemli rol alırlar (Czéh *et al.* 2001) Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beynin bilgi edinebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleşmesi ve elenmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (Gürpınar *et al.* 2007)

BDNF sinaptik protein sentezinin regülasyonunda yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler. BDNF, kültürde serebellar granül hücrelerinde uygulandığında trkB-bağımlı, hızlı sinaptofizin (sinir uçlarında bulunan sinaptik veziküllerin integral membran proteini) up-regülasyonunu indükler (Coffey *et al.* 1997). LTP'nin (Long-term potentiation/Uzun süreli potansiyasyon) oluşması için belirli bir eşik üzerinde BDNF gerektiği ve fazla miktarda BDNF'nin uzun süreli depresyon (LTD)'u engellediği bulunmuştur (Aicardi *et al.* 2004)

Bir nöronun yaşamını devam ettirmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarana devam etmesidir. Uyarana devam etmeyen ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz gözlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (Yuan ve Yankner 2000). Alınan uyarana beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de bir pro-apoptotik protein olan BAD (Bcl-2 Associated Death) yapımını engellemektedir. BDNF, TrkB reseptörüne bağlanarak MAP kinaz yolağının regülasyonu üzerinden etkisini gösterir (Şekil 10). BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini, aynı zamanda anti-apoptotik olan Bcl-2 seviyesini de arttırmaktadır. Nörotrofinler fosfoinositol 3-kinaz/ Akt ve Ras/MAPK yolları üzerinden etki oluşturarak nöron apoptozisini düzenlerler. Ras/MAPK yolağı reaksiyonları yoluyla CREB'in aktive edilmesi, rsk'lar adı verilen CREB kinazlar veya ribozomal S6 kinazlar tarafından yönetilir. Aktifleşen rsk pro-apoptotik BAD'ın fosforilasyonunu arttırmak suretiyle bu proteini inaktive eder. Rsk aynı zamanda Ser¹³³'teki CREB fosforilasyonunu artırır ve antiapoptotik Bcl-2'nin ekspresyonunu arttırarak nöronları korur (Bonni A. *et al.* 1999).

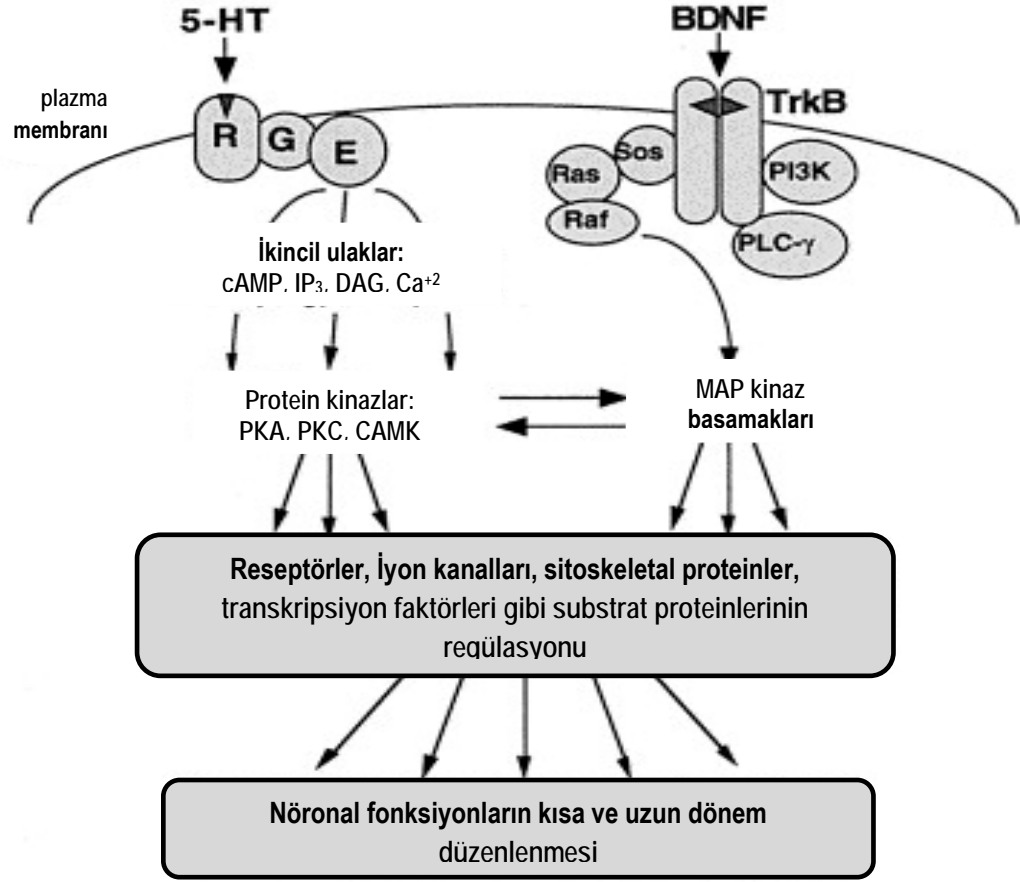


Şekil 1.10 Beyin kökenli nörotrofik factor (BDNF)- tropomyozin- bağlantılı kinaz B (TrkB) sinyalizasyon yolları

Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belirli bir uyarıyla salarlar (Lommatzsch *et al.* 2005b). Bu sebeple trombositler insan vücudunda tek BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (Karege F. *et al.* 2002b). Trombositlerdeki BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden geldiği (Lommatzsch *et al.* 2005) veya trombositlerden salınabilen BDNF miktarının serumdaki BDNF miktarını yansıttığı ortaya atılmıştır (Karege *et al.* 2005).

BDNF üretimi ve sekresyonunun depresyon dışında çeşitli hastalıklarda da değiştiği gözlemlenmiştir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (Conar *et al.* 1997, Howels *et al.* 2000). Bunun tersine multiple skleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon dokusunda artmış BDNF sentezi saptanmıştır (Gielen *et al.* 2003) Artmış BDNF sentezinin bu inflamatuvar hastalıklarda nöronları koruduğu düşünülmektedir (Hohfeld *et al.* 2006). Bununla birlikte, inflamasyon dokusundaki artmış BDNF sentezi nöronal hiperaktivasyona yol açabilir ve bu aktivasyon postinflamatuvar ağrı gibi klinik semptomlara yol açabilir (Mannion *et al.* 1999)

Serotonin nörotransmitter sistemini etkileyen psikotrop ilaçların terapötik etki mekanizmalarını ve bu sistemin işleyişindeki bir bozukluk sonucu meydana geldiği düşünülen hastalıkların patofizyolojisini aydınlatmayı hedefleyen çalışmalar, 5-HT'nin sentezi, gerialımı, metabolizması ve reseptör bağlanma noktaları üzerine odaklanmıştır; ancak, 5-HT'nin etkilerinin hem presinaptik ve hem de postsinaptik bölgelerde reseptör aracılı intraselüler sinyal transdüksiyon yollarıyla gerçekleştiği unutulmamalıdır. Farklı 5-HT reseptör alt tipleri selektif bağlanmalarla, siklik adenzin monofosfat (cAMP), Fosfatidilinositol (IP) ve kalsiyum yolları gibi çeşitli intraselüler sinyal transdüksiyon yollarını düzenlerler. (Şekil 1.11) Bu intraselüler yolların 5-HT sistemi üzerine etkili psikotrop ilaçların etkilerine aracılık etmeleri beklenir. Belirli bir laboratuvardan elde edilen veriler ışığında diğer çoğu antidepressanlar gibi SSGİ ilaçların kronik uygulamaları, CREB (cAMP response element binding protein) up-regülasyonu da dahil olmak üzere, cAMP ikincil ulak yollarında adaptasyona neden olur (Duman 1998)



Şekil 1.11. 5-HT ve BDNF tarafından düzenlenen intraselüler transdüksiyon yolları modeli. 5-HT etkinliği G protein (G)-bağlı reseptörler (R) ve çeşitli tipteki ikincil ulak efektörlerin (E) regülasyonu aracılığıyla gerçekleştirilir. cAMP, inositol trifosfat (IP₃), diaçilgliserol (DAG), Ca²⁺ en iyi tanımlanmış ikincil ulaklardır. Bunun sonrasında ikincil ulak bağımlı protein kinazlar; cAMP-bağımlı protein kinaz (PKA), protein kinaz C (PKC) ve Ca²⁺/Kalmodulin-bağımlı protein kinaz (CAMK), aktive olur. Nörotrofik faktör sinyal transdüksiyonu farklı bir intraselüler kaskad aracılığıyla gerçekleşir. BDNF reseptörüne (TrkB) bağlanır, reseptör çiftinin oluşacağı aktif bir reseptör kompleksi meydana gelir. Bu diğer selüler proteinler gibi reseptördeki intrinsik tirozin kinaz bölgesinin ve intraselüler reseptör bölgelerinin otofosforilasyonunun aktivasyonu ile sonuçlanır. Fosforile olmuş reseptör, guanin nükleotid değişim faktörü Sos, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) ve fosfolipaz C-γ (PLC-γ) gibi proteinlerle etkileşime geçebilecek hale gelir. Sos GTP'deki guanozin difosfat değişimini arttırarak daha sonra GTP'ye bağlanan küçük bir protein olan Ras'ı aktive eder. Ras, MAP kinaz kaskadındaki ilk protein olan Raf'ı aktivasyonuna yol açar. İkinci ulaklara bağlı protein kinazlar ve MAP kinaz kaskadı, her yönüyle nöronal fonksiyonları kontrol eden çeşitli selüler proteinlerin fosforilasyonuna ve regülasyonuna yol açarlar. Psikotrop ilaçlara uzun ve kısa dönemli cevaplar ve nöroendokrin ve çevresel uyaranlar da buna dahildir. MAP kinaz yolları ve ikincil ulaklar arası etkileşimler de görülebilir.

Depresyon ile ilişkili araştırmaların sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF etkisini Ras/MAPK yolu ile göstermektedir

(Şekil 1.10, Şekil 1.11). Stres altında kalınması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hipokampal dentat girusta, CA1, CA3 bölgelerinde BDNF'yi kodlayan mRNA miktarında düşme gözlenirken, TrkB reseptörünü kodlayan mRNA oranında artma saptanmıştır (Gürpınar *et al.* 2007).

Depresyonda BDNF'nin hangi etki düzeneği ile azaltıldığı tam olarak aydınlatılamamıştır. BDNF geninin promotor bölgesinin kortikosteroidler tarafından baskılandığı ileri sürülmüştür (Schaaf MJ *et al.* 2003). Hipokampusta CREB ve BDNF etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerindeki azalmanın BDNF eksikliğine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Downlatshahi *et al.* 1998). Postmortem yapılan çalışmalarda intihar ederek ölmüş majör depresif hastalarda hipokampus ve prefrontal korteksinde BDNF miktarının azaldığı gözlenmiştir (Manji *et al.* 2001).

Uzun süren ve kontrol edilemeyen stres durumları beyinde bazı yıkıcı değişikliklere yol açabilir. Bu kalıcı değişiklikler bireyde depresyon, anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların gelişmesi için temel oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda stresin hipokampusun alt bölgelerinde, BDNF'nin hızlı ve güçlü down-regülasyonuna sebep olduğu belirtilmiştir. Farklı stres tipleri BDNF ekspresyonunu azaltır. Azalmış BDNF ekspresyonunun, yükselmiş adrenal glukokortikoid seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kılıç ve Eşel 2002).

Stresle aktive olan NE ve 5-HT, BDNF'nin ekspresyonunu etkiliyor olabilir (Vaidya *et al.* 1997). 5-HT_{2A} reseptör blokajı, stresin BDNF ekspresyonunu azaltıcı etkisini kısmen azaltır (Vaidya *et al.* 1999). cAMP sisteminin regülasyonunda rol alan bazı 5-HT reseptör alt tipleri bulunmaktadır. 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptör alt tipleri stimülasyonu gerçekleştirirken, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} ve 5-HT_{1E} alt tipleri cAMP üretimini inhibe ederler (Duman 1998)

1.3.4.1 BDNF Val66Met polimorfizmi

BDNF geninin 11p14.1 kromozomunda kodlanan ve davranış bozukluğunda ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda Val66Met tek nükleotid polimorfizmine sık rastlanmaktadır. Azalmış nöronal dentritler ve aktivite bağımlı sekresyonda BDNF66Met'in katkısının BDNF66Val ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sonraki genetik çalışmalarda insanlardaki bu polimorfizmin in vivo sonuçlarının nasıl in vitro sonuçlara yol açtığı açıklanmaya çalışılmış ve BDNF66Met geninin artmış majör ve geriatrik depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda BDNF haplotipinin BDNF polimorfizmi içeren diğer BDNF66Met geninden daha fazla majör depresyonla ilişkili olduğu söylenmiştir. Ayrıca BDNF Met allel taşıyıcılarının BDNF Val taşıyıcılarına göre daha fazla anormal hipokampal aktivasyon ve artmış hipokampal atrofi gösterdiği sonucuna varılmıştır. Hipokampusün bu anormal aktivasyonu ve atrofisi nedeniyle depresyon ve Alzheimer Hastalığı arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (Borrioni *et al.* 2008).

Çizelge 1.7. BDNF Val66Met polimorfizmi ve antidepresan tedavi yanıtı

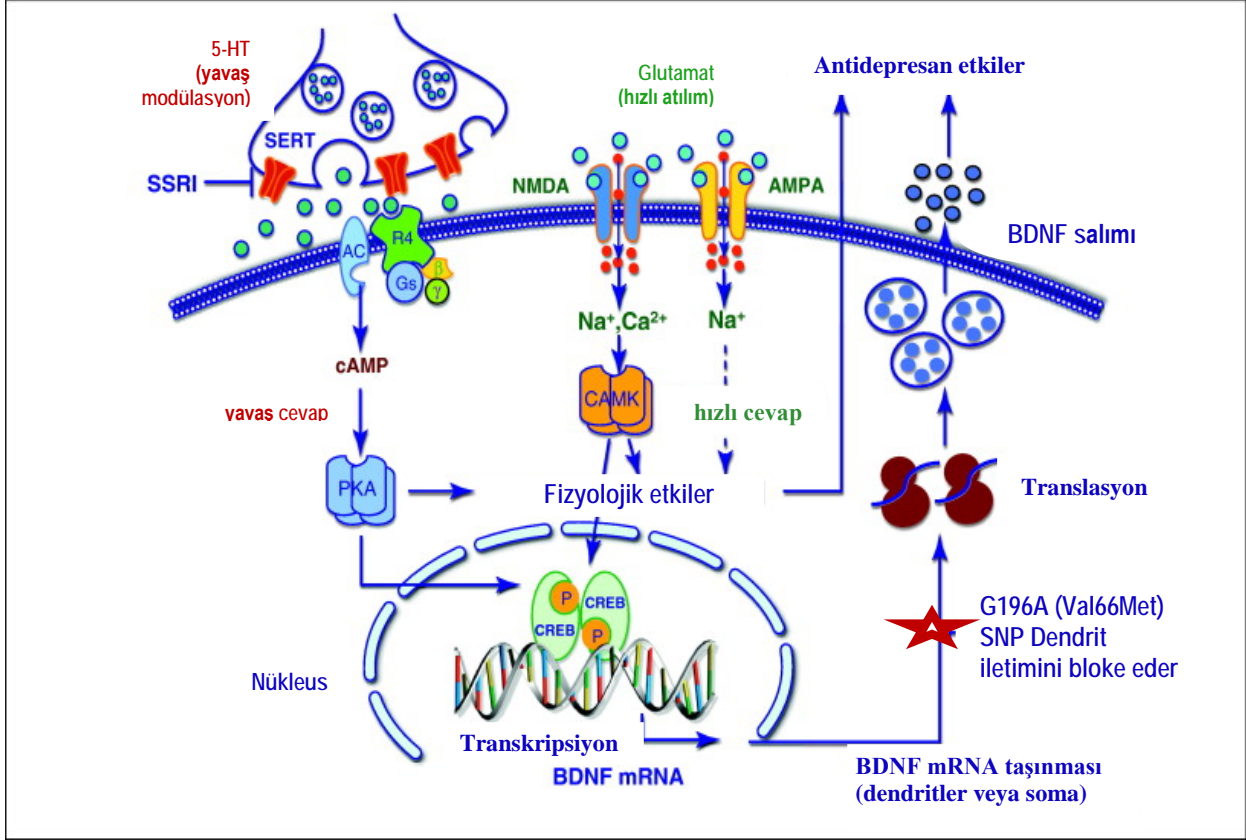
Yazarlar	Hasta Sayısı	Antidepresan	Sonuçlar	İrk/ Köken
Tsai et al. 2010	110	Fluoksetin	4 haftalık tedavi sonrası, heterozigot bireyler ilgili homozigot bireylere oranla tedaviye daha iyi cevap verme eğilimi görülmüştür.	Asya
Choi et al. 2006	83	Sitalopram	8 hafta sonunda Met66 alel taşıyıcıları tedaviye daha iyi cevap verirler.	Asya
Wilkie et al. 2007	163	Çeşitli antidepresanlar	Tedaviye alınan cevapla bir ilişki görülmemiştir.	Beyaz
Yoshida et al. 2007	134	Milnasipran, fluvoksamin	6 haftalık tedavi sonrası, heterozigot bireyler ilgili homozigot bireylere oranla tedaviye daha iyi cevap verme eğilimi görülmüştür.	Asya
Kang et al. 2009	243	Mirtazapin	Tedaviye alınan cevapla bir ilişki görülmemiştir	Asya (Sarı)
Zou et al. 2010	295	Fluoksetin	6 haftalık tedavi sonrası, heterozigot bireylerde ilgili homozigot bireylere oranla daha iyi remisyon görülmüştür	Asya (Sarı)
Domschke et al. 2010	268	Çeşitli antidepresanlar	Melankolik alt gruptaki Met/Met hastalarda Val/Val hastalara oranla daha iyi tedavi cevabı alınmıştır.	Beyaz
Taylor et al. 2010	229	Çeşitli antidepresanlar	6 ay sonrasında Met66 alel taşıyıcılarındaki iyileşme oranı daha fazla olmuştur.	Beyaz

Klinik öncesi ve klinik çalışmaların çoğu BDNF'nin antidepresanların terapötik aktiviteleri üzerine etkili olduğunu ileri sürmektedir (Çizelge 1.7). *BDNF*'nin de antidepresanlarla ilgili farmakogenetik çalışmalar için önemli bir aday gen olduğunu düşünmektedirler (Tsai *et. al* 2010)

1.3.3.2. Antidepresan tedavi ve BDNF

Antidepresan tedavinin BDNF üzerine etkisi ile ilişkili hipoteze göre çeşitli antidepresan ilaçların kronik uygulamasının, rat hipokampusunda BDNF mRNA kodlayan gen ve BDNF reseptörü olan TrkB üretimini arttırdığı gözlenmiştir (Nibuya *et al.* 1996). Yapılan çalışmalar uzun süreli antidepresan kullanımının sonucunda cAMP üretimi ile giden adımlarda artış olduğu gösterilmiştir. cAMP artışı ile beraber protein kinaz A artmaktadır. Bu adımların sonunda bir transkripsiyon faktörü olan CREB fosfatlanmaktadır. CREB, hedef geni kontrol eden DNA bölgesine bağlanarak gen transkripsiyonunun başlatılmasında önemli rol oynar (Şekil 1.12) (Duman ve Voleti 2012)

Değişik sınıflara ait antidepresan ilaçların, örneğin TSA olan desmetilimipramin, MAOI olan tranilsipromin ve SSGİ olan sertralin gibi ilaçların düzenli kullanımı ve tekrarlayan elektrokonvulsif tedavi (EKT) sonucunda hipokampusta CREB mRNA ve proteininde artış gözlenmiştir (Şekil 1.12). CREB fosforilasyonu, cAMP-Protein kinaz A yolu dışında nörotrofik faktörlerin aktive ettiği Ras-MEK ve Ca^{+2} /kalmodulin bağlı protein kinaz yolu ile aktive olmaktadır. Antidepresan etki gösteren ilaçlar değişik yollarla CREB fosforilasyonunu ve transkripsiyonunu arttırmaktadır. Noradrenerjik ve serotonerjik reseptörlerin uyarılması ile cAMP-Protein kinaz A yolu aktive olurken, $\alpha 1$ adrenerjik ve 5-HT₂ reseptörlerinin uyarılması ile Ca^{+2} / kalmodulin bağlı protein kinaz yolu aktive olmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda antidepresan etkinin oluşması için gerekli olan uyarının sağlandığı post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörünün uyarılması ile Ras-MEK yolunun aktive olduğu görülmektedir (Bonni *et al.* 1999).



Şekil 1.12 Kronik antidepresan tedavisi tarafından regüle edilen sinyalizasyon yolları

Antidepresan ilaçların veya uygulamaların ortak adımı olarak görülen CREB, nöronal yaşamın ve sinaptik işlevlerin devamı için gerekli olan genleri aktive etmektedir. Bunlar arasında en önemlisi BDNF'yi kodlayan genidir. Antidepresanların düzenli kullanımı sonucunda limbik sistemlerde özellikle de hipokampusta BDNF ekspresyonunda artış izlenmiştir. Stres öncesi antidepresan verilmesinin strese bağlı BDNF düzeylerinin veya ekspresyonunun azalmasını engellediği gösterilmiştir (Nibuya *et al.* 1996). Antidepresan alan kişilerde yapılan postmortem incelemelerde antidepresan almayanlara göre daha yüksek oranlarda BDNF seviyesi tespit edilmiştir (Chen *et al.* 2001). Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada sıçanlarda öğrenilmiş çaresizlik modeli yaratılarak oluşturulan depresyon sırasında beyine BDNF verilmesi sonucunda modelin geri döndüğü izlenmiştir. Bu veriler ışığında BDNF ekspresyonundaki artışın antidepresan tedaviden kaynaklandığını ve BDNF verilmesi sonucunda modelin geri döndüğü izlenmiştir (Siuciak *et al.* 1996). Bu veriler

ışığında BDNF ekspresyonundaki artışın antidepresan tedaviden kaynaklandığını ve BDNF'nin antidepresan cevap yaratmak yeteneğinin de bulunduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda, BDNF'nin hem NE hem de 5-HT sistemleri için güçlü bir nörotrofik faktör olduğu bildirilmiştir (Mamounas *et al.* 1995).

Antidepresanların hücre mekanizması ile ilgili açıklama sağlayan diğer bir adaptasyon, bu ilaçların erişkin beynindeki yeni nöron oluşum oranı üzerindeki etkisini içermektedir ve uzun vadeli antidepresan etkiye aracılık edebilir (Duman *et al.* 2001). Güncel çalışmalar farklı sınıflardaki antidepresanların kronik şekilde uygulanmasının hipokampusta yeni nöron sayısını arttırdığını göstermektedir. Bu artış antidepresan olmayan psikotrop ilaçlarla yapılan kronik tedaviye verilen cevapta görülmemiş olup bu etkinin antidepresanlara özgü olduğuna işaret etmektedir (Malberg *et al.* 2000).

1.3.3.3. SERT ve BDNF arasındaki genetik epistazi

BDNF ve serotonerjik sinyal sisteminin fonksiyonel hedefleriyle önemli etkileşimleri olduğu için, sinerjik etkileri olduğu beklenebilir. Bu düşünce bir fonksiyonel BDNF aleli (BDNF +/-) olan ve 5-HTT fonksiyonel kopyası (5HTT-/-) olmayan çift-mutant fare modeli (sb fare) kullanılarak incelenmiştir. BDNF kaybının, beyin monoamin hasarlarını şiddetlendirdiği ve 5-HTT -/- farelerde gözlenen stres anormalliklerini arttırdığı gözlenmiştir (Ren-Patterson *et al.* 2005). BDNF +/- veya 5HTT -/- farelerden herhangi biriyle karşılaştırıldığında, sb fareleri hipokampus ve hipotalamusta düşük 5-HT seviyeleri, hasarlı dendritik morfoloji ve artmış anksiyojenik davranışlar gösterirler. Buna ilaveten, sb fareleri çok daha yüksek stres hormonu ACTH (Adrenokortikotropik hormon) seviyeleri ve stresli uyaranlara karşı da kortikosteron artışı gösterirler. Erkek farelerin dişi farelere oranlara daha fazla hasara sahip olmaları merak uyandırıcıdır. Cinsiyetler arası bu farklılığın bir kısmı erkeklerdeki TrkB ekspresyonunun daha düşük seviyelerde olmasıyla açıklanmıştır (Ren-Patterson *et al.* 2006). Bu veriler sonrasında BDNF ekspresyon eksikliğinin, serotonin ve anksiyojenik davranışların düzenlenmesi ile ilgili dolaşimlarla etkileşimde bulunduğu hipotezini desteklemektedir (Martinowich ve Bai Lu 2008)

Bu iki sistem arasındaki epistazi insanlarda da gözlenmiştir. İnsanlarda 5-HTT geninin iki fonksiyonel alleli tanımlanmıştır. Uzun (L) alleli ile karşılaştırıldığında, kısa (S) alleli promoter parçanın kısalmasına sebep olarak azalmış transkripsiyon ve serotonin taşıyıcısı fonksiyonu sonuçlarını doğurur (Lesch *et al.* 1994). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Kaufman *et al.* (2006), en yüksek depresyon derecelerinin BDNF geni Val66Met polimorfizminin Met allelini ve 5-HTTLPR'nin iki kısa allelini (S/S) taşıyan çocuklarda olduğunu bulmuştur; ancak, bu hassasiyet verileri sadece kötü muamele gördükleri bilinen çocuk hastalara ait sonuçlardır. Bu çalışmadan elde edilen sonuç bir bakıma şaşırtıcıdır; çünkü, Val66Met polimorfizmi üzerinde çalışılmış bildirimlerde Met allelinin anksiyete (Lang *et al.* 2005; Hunnerkopf *et al.* 2007), depresyon (Schumacher *et al.* 2005; Strauss *et al.* 2005; Frodl *et al.* 2007) ve bipolar bozukluk (Neves-Pereira *et al.* 2002; Sklar *et al.* 2002) için koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Aslında, ayrı bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, hayattaki farklı olaylara karşı depresyon gelişim prevalansı S/S taşıyan daha büyük yaştaki bireylerde, met alleli taşıyanlara göre farkedilir şekilde daha yüksektir (Kim *et al.* 2007).

Yapısal nörolojik görüntüleme BDNF geninin Met allelinin, 5-HTTLPR allelinin amygdale-anterior cingulate cortex devri (anksiyete ve depresyon ile ilgili nöronal döngü) üzerine etkileri için koruyucu olduğunu ortaya çıkarmıştır (Weinberger DR, kişisel iletişim). Met allelinin koruyucu etkilerine ek olarak, bütün bu bulgular bireylerin genetik varyasyonlarına dayanarak kişiye özel etkin tedavi planlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir (Martinowich ve Bai Lu 2008).

1.4. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

Klinikte kullanılan tüm antidepresanlar (timoleptik ilaçlar olarak da adlandırılır), doğrudan veya dolaylı olarak dopamin, norepinefrin ve/veya serotoninin beyindeki etkilerini arttırarak etki gösterirler. Depresyonun beynin belirli bölgelerinde noradrenalin, serotonin gibi monoaminlerin yetersizliğine, maninin ise tersi yani bu nörotransmitterlerin fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir (Çizelge 1.8).

Antidepresan ilaç seçerken ilaçla ilgili gözününe alınması gereken özellikler etkililik, yan etki profili ve ilacın güvenliliğidir. Geri alım inhibitörleri ve ikili etki gösteren (-noradrenalin) antidepresan ilaçlar, TSA ve MAOI'lerine göre daha iyi yan etki profiline sahiptir. SSGİ'lar antidepresan etkinlikleri açısından farklılık göstermezken metabolizma, yarı-ömür, plazma düzeyinin lineer olması, yaşa bağlı metabolik değişiklikler ve Sitokrom enzimleri (CYP) açısından farmakokinetik değişiklikler göstermektedir. Bu gruptaki ilaçlar genellikle klinikte ciddi sorunlara yol açmamakta ve yaşlılarda güvenle kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar, kardiyak ileti üzerine etkilerinin olmaması, antikolinergik etkilerinin çok az olması ve yan etki açısından daha kolay tolere edilebilmeleri nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. (Feighner ve Cohn 1985, Fredericson *et al.* 1985, Reynolds 2000).

Çizelge 1.8. Antidepresan İlaçların sınıflandırılması (Örsel 2004)

Sınıf	İlaç Örnekleri
Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)	Moklobemid Fenelzin
Trisiklik Antidepresanlar	Opipramol, İmipramin, Amitriptilin, Klomipramin
Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ)	Sertralin, Fluoksetin, Paroksetin, Sitalopram, Essitalopram,
Alfa 2 Adrenoreseptör Antagonistleri	Mianserin, Mirtazapin
Seçici Noradrenergik Geri Alım İnhibitörleri	Reboksetin, Maprotilin
Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri	Bupropion
Serotonerjik ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri	Venlafaksin, Milnacipran, Duloksetin
Serotonerjik İlaçlar	Nefazodon, Tianeptin, Trazodon, Gepiron

İlaç seçiminde vurgulanması gereken bir nokta da çoklu ilaç kullanımında önemli olan sitokrom izoenzimleri nedeniyle olan ilaç etkileşimleridir. Çizelge 1.9'da antidepresan ilaçlar tarafından inhibe edilmeleri nedeniyle klinikte önemli ilaç etkileşimlerine yol açabilecek durumlara yer verilmiştir. (Bazire 2003, Yüksel 2003)

Çizelge 1.9. Bazı antidepresanlar ve klinikte ilaç etkileşimine yol açabilecek CYP enzimleri (Bazire 2003, Spina *et al.* 2002)

Antidepresan İlaçlar	Günlük Doz (mg)	Yarılanma Süresi	KD Konsantrasyonuna Ulaşma Süresi	Klinikte inhibisyonuyla soruna yol açan enzimler	Görülme olasılığı
Fluvoksamin	50-300	15-20 saat	5-7 gün	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	Sık
Fluoksetin	20-60	1-4 gün	4. haftadan sonra	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	Sık
Paroksetin	20-50	20 saat	5-7 gün	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9	Sık
Nefazodon	300-600	2-8 saat	2-3 gün	CYP3A4	Sık
Sertralin	50-200	26 saat	5-7 gün	CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	Az
Mirtazapin	15-45	20-30 saat	5-7 gün	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	En az
Venlafaksin	75-225	5-10 saat	3 gün	Yukarıdaki enzimlerin substratlarıyla etkileşimi az	En az

1.4.1. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)

1.4.1.1. SSGİ'lerin geliştirilmesi

Bir ilaç etkisini istenilen fizyolojik etkiyle ilintili bölge üzerindeki etkileşimler ile göstermelidir. İlaç gerialım pompası, enzim veya reseptör olan o bölgeyi tanıyıp bağlanabilmelidir. Belirli bir bölgenin aktivasyonu veya inhibisyonu ilacın etki mekanizması olarak adlandırılabilir. Örneğin bir ilaç 5-HT reseptörü için spesifik agonist yahut antagonist olabilir. Bir ilaç, klinik uygulamada beklenenden farklı olarak birden fazla bölgeyi etkileyebilir ve çoğul ve farklı klinik etkiler doğurabilir. İlaç geliştirilmesi sırasında ana ilkeler eski ilaç tedavilerine nazaran daha spesifik etkili, güvenli, tolere edilebilir yeni ürünlere ulaşmaktır (Waswani *et al.* 2003).

1950'lerin başında, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) duygudurum düzenleyici etkisi, etkili bir antitüberküloz tedavisinin geliştirilmeye çalışılması sırasında rastlantısal olarak keşfedilmiştir (Crane 1957). Bu bileşiklerle ve trisiklik antidepresanlarla (TSA) ilgili devam eden araştırmalar beyin ve duygudurum kimyası üzerine erken teorilerin oluşmasına yol açmıştır. 1950 ve 1960'lardaki bu keşifler antidepresan ilaç tedavisi ve depresyon şikayeti bulunan hastalar için yeni ve daha iyi tedavilerin geliştirilmesine olan ilgiyi teşvik etmiştir (Ferguson 2001). SSGİ'lerin bulunuşuna kadar geçen sürede diğer tüm psikotrop tedaviler iyi gözlemlenmeler sonucu rastlantısal olarak bulunmuştur. Fenotiyazinler daha iyi bir pre-anestezik ajan araştırmaları sırasında keşfedilmiştir. TSA'lar fenotiyazinlerin antipsikotik etkililiklerini arttırmak amacıyla yapılan çalışmaların başarısız olması sonucu bulunmuştur (Kuhn 1958). Önceleri antipsikotik amaçla kullanılmak istenen İmipramin'nin antidepresan özelliği rastlantısal olarak keşfedilmiştir. TSA'lar serotonin, norepinefrin ve dopaminin beyindeki presinaptik depolama keselerine geri alımını non-selektif inhibe ederler. Depresyon tedavisinde etkili olmalarına karşın; histaminik, kolinerjik, adrenerjik ve postsinaptik serotonerjik gibi depresyonla ilgili olmayan diğer reseptör sistemleri üzerine etkileri sonucu oluşan önemli ve tolere edilemeyen yan etkiler ve advers etkiler nedeniyle klinikteki kullanımları sınırlı hale gelmiştir (Feighner 1999, Holm ve Markham 1999). Etkililiklerine rağmen TSA'ların terapötik indeksleri dardır ve yüksek dozlarda nöbetlere neden olması yanında intraventriküler iletimin yavaşlaması sonucu ölüme neden olan, kalbin tamamıyla bloke olması (kardiyak arrest) veya ventriküler yeniden giriş artimilerine sebebiyet verebilirler (Feighner 1999). Ağız kuruluğu, sedasyon gibi zararsız görünen ancak rahatsızlık verici yan etkiler de tedavi sırasında gözlenebilmektedir. Sonuç olarak araştırmalar benzer etkililikte fakat seçici monoamin geri alım bölgelerini etkileyen daha geliştirilmiş güvenilirlik ve tolere edilebilirlik üzerine odaklanmıştır.

SSGİ sınıfı ilaçların ortaya çıkışı sonrası depresyon tedavisinin şekli önemli ölçüde değişmiştir. SSGİ'ler hızlı bir şekilde daha eski olan trisiklik antidepresanların yerini alıp depresyon tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaç sınıfı olmuşlardır. SSGİ sınıfı ilaçlar, TSA'ların da ortak özelliği olan 5-HT'nin nöronal geri alım pompasının inhibisyonu için geliştirilmişlerdir. Ancak TSA'ların etkilediği diğer çeşitli nöroreseptörler (histamin,

asetilkolin ve adrenerjik reseptör vb.) veya hızlı sodyum kanalları üzerine etkili değildir. Bu diğer bölgeler üzerindeki etkiler TSA'ların güvenilirlik ve tolere edilebilirlik problemlerinin sorumlusudur. SSGİ'lerin tasarlanmalarının asıl nedeni diğer bölgelerle bağlanma ve etkileşimi engellemektir bu gerçek doğrultusunda SSGİ sınıfı ilaçlar ile TSA'ların farmakolojik benzerlik ve farklılıkları daha iyi anlaşılabilir (Waswani *et al.* 2003).

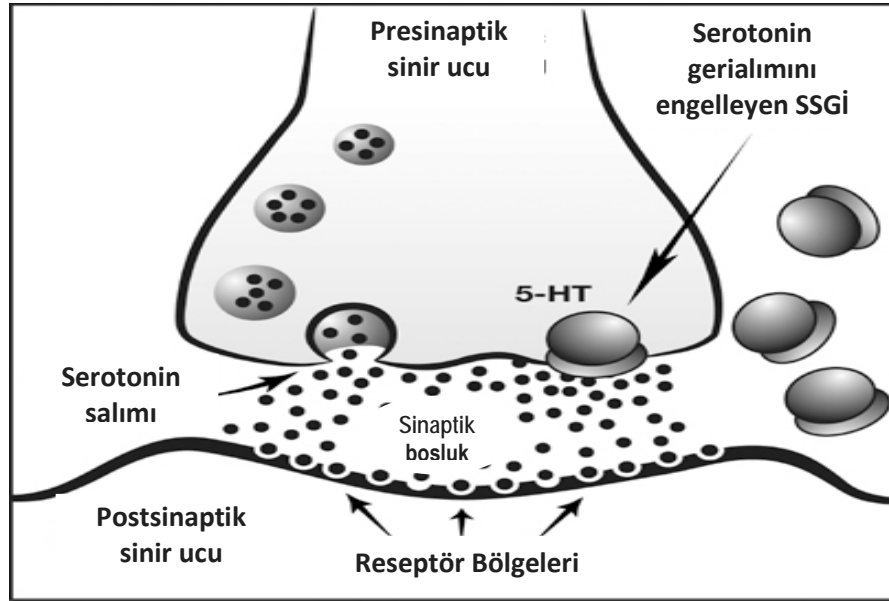
1983 yılında fluvoksamin'nin İngiltere'de bulunması sonrası, 1988 yılında fluoksetin ABD'de bulunmuştur ve yaygın bir kullanıma sahip olmuştur (Hiemke 2000, Ferguson 2001). Bunu paroksetin, sitalopram ve sertralin takip etmiştir (Preskorn 1996a). Günümüzde 6 SSGİ (fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram), depresyon tedavisi ve diğer duyu durum bozukluklarının tedavisinde kullanılmak amacıyla piyasada bulunmaktadır. TSA'lar ile karşılaştırıldıklarında SSGİ'lar yüksek dozlarda kardiyak iletim anormalliklerine sebep olmazlar ve nöbetlere sebebiyet verme eğilimleri düşüktür.

1.4.1.2. SSGİ etki mekanizması

Sağlıklı beyin sinapslarında, bir nöron başka bir nöronla ikisi arasında bulunan ve sinaptik aralık olarak adlandırılan küçük boşlukta gidip gelen nörotransmitterler vasıtasıyla iletişim kurar. Nörotransmitter molekülleri postsinaptik nöron yüzeyindeki reseptör moleküllerini aktive ederek postsinaptik nöronun aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktivasyon sağlandıktan sonra postsinaptik nöron, nörotransmitter molekülünü sinaptik aralığa geri bırakır böylece gelecekteki mesajların iletimi sırasında kullanılmak amacıyla nörotransmitterler presinaptik nöron tarafından geri alınırlar.

SSGİ'lerin terapötik mekanizması 5-HT sistemindeki değişikliklere dayanmaktadır. Ancak, ilaçlar akut uygulama sonrası etkin değildir bu da ana mekanizmanın 5-HT gerialımı antagonizması olmadığı fikrini ileri sürer. Çok sayıdaki 5-HT yolakları, reseptörleri ve biyolojik substratları SSGİ'lerin sadece terapötik etkileri için değil yan etkilerinin oluşumu

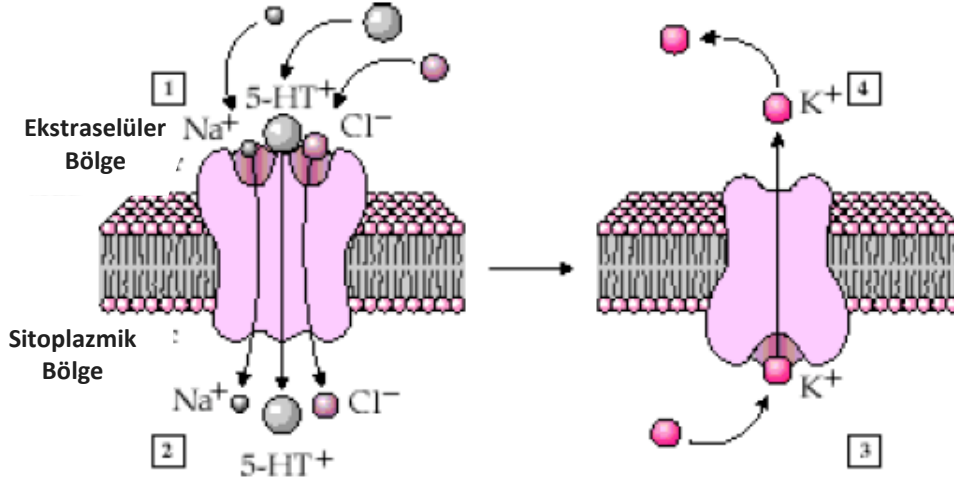
bakımından da aday araçlardır. SSGİ'lerin hemen gözlenen etkileri çoğunlukla yan etkileridir ve bunun sebebi 5-HT taşıyıcının (transporter) negatif allosterik modülasyonu olarak adlandırılan SSGİ başlangıç etkisi aracılığıyla olabilir. SSGİ ailesi antidepresanların, nörotransmitter moleküllerinin (spesifik olarak serotonin) presnaptik nöronlar tarafından geri alımını yavaşlatarak etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir (Şekil 1.13). Serotonin gerialımı engellendiği için serotonin molekülleri sinaptik aralıkta normalde kaldıklarından daha uzun zaman kalırlar ve böylelikle postsinaptik nöronu daha fazla aktive etme şansına sahip olurlar.



Şekil 1.13. Serotonin geri alım inhibitörlerinin etki mekanizmasının şematik gösterimi

Serotonin geri alımı Na^+ Cl^- varlığında taşıyıcı mekanizma ile olur (Şekil 1.14) Serotonin geri alımının basamakları aşağıdaki gibidir:

- 1- Taşıyıcıya önce Na^+ , daha sonra serotonin bağlanır.
- 2- Cl^- taşıyıcıya bağlanmadan taşınır. Serotonin ve iyonlar ayrıldıktan sonra, taşıyıcı membrana geri döner.
- 3- Son olarak taşıyıcıya K^+ bağlanır ve dışarıya taşınır. (Dedeoğlu, Serotonin Reseptörleri ve Ligandları Sunum)



Şekil 1.14. Serotonin geri alım basamakları

SSGİ'lerin tek bir aktivite yoluyla depresyon, anksiyete bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik durumlar için tedavi edici özellik taşıması bu ilaçların mekanizmalarının detaylı olarak anlaşılabilmesi açısından önemli bir soru olmuştur. SSGİ'lerin depresyon veya anksiyete bozuklukları patogenezinde nerede rol aldıkları düşünölmeye başlanmıştır. Triptofan azalması depresyon araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır ve depresyonu iyileşmek üzere olan SSGİ kullanan hastalarda serotonin azalmasının hastalığın tekrarlamasına neden olacağı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar panik bozukluk için de bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, depresyon ve panik bozukluk tedavisi sırasında SSGİ'lerin etkin olabilmesi için sinapsta yüksek miktarda serotonin bulunması gerektiği öne sürölmüştür (Nutt *et al.* 1999)

SSGİ sınıfı ilaçlar major depresyon, anksiyete, kronik ağrı gibi hastalıkların tedavisinde sıkça reçete edilirler. Hamilelikte kullanımları hala tartışma konusudur (Lattimore *et al.* 2005). 2004 yılında ABD'de en çok reçete edilen 25 ilaçtan ikisi SSGİ'dir. Bunlar 29 milyondan fazla reçetelendirme ile Zoloft® (sertraline), 22 milyondan fazla reçetelendirme ile Lexapro® (escitalopram)'dur (Matchar *et al.* 2006).

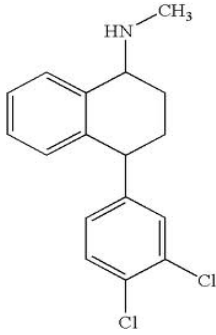
Çizelge 1.10. SSGİ'lerin terapötik dozları (Nelson *et al.* 2007)

İlaç	Başlangıç Günlük Terapötik Doz	Maksimum Günlük Terapötik Doz	Dozaj Şekilleri
Sitalopram			
Yetişkin	20 mg	60 mg	10, 20, 40 mg tabletler
Çocuk	--	--	10 mg/5mL oral solüsyon
Essitalopram			
Yetişkin	10 mg	20 mg	5, 10, 20 mg tabletler
Çocuk	--	--	5 mg/5ml oral solüsyon
Fluoksetin			10, 20, 40 mg kapsüller, 10 mg tabletler,
Yetişkin	20 mg	80 mg	90 mg haftalık kapsüller
Çocuk (6-18 yaş)	10 mg	20 mg	20 mg/5ml oral solüsyon
Fluvoksamin			
Yetişkin	50 mg	300 mg	25, 50, 100 mg tabletler
Çocuk (8-17 yaş)	25 mg	200 mg	
Çocuk (<8 yaş)	--	--	
Paroksetin			10, 20, 30, 40 mg tabletler
Yetişkin	20 mg	60 mg	10 mg/5ml oral süspansiyon
Çocuk	10 mg	60 mg	Paxil CR kontrollü-salınım tabletleri (12.5, 25, 37.5 mg)
Sertralin			
Yetişkin	50 mg (tek doz)	200 mg	25, 50, 100 mg tabletler
Çocuk (6-12 yaş)	25 mg (tek doz)	200 mg	20 mg/ml oral konsantre
Çocuk (<6 yaş)	--	--	

SSGİ'lerin bu kadar rağbet görme sebepleri dozaşımında dahi daha iyi tolere edilebilir olmaları ve nispeten daha güvenilir olmalarıdır ki bu; intihara eğilimli deprese hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konudur. Yine de SSGİ'lerin da dezavantajları yok sayılamaz. Hastalarda görülen yüksek orandaki yanıtızsızlığa ek olarak, SSGİ tedavisindeki diğer bir sınırlayıcı faktör de tedaviye cevap alma süresinin uzunluğudur. Bir çok SSGİ'dan uygun dozda kullanımından 2-4 hafta sonra fayda sağlanabilmektedir. STAR*D çalışmasında, hastaların çoğunda tedaviye cevap veya iyileşme, 8 hafta sonunda görülmüştür (Trivedi *et al.* 2006). Ayrıca yapılan kısa süreli araştırmalardaki hastaların % 12-15'inde bu sınıf ilaçların kullanımı sonucu tedavinin kesilmesini gerektirebilecek şiddette tolere

edilemeyen advers etkiler (bulantı, diyare veya başağrıları vb.) gözlenmiştir. Hastalar arası gözlenen etkililik ve tolere edilebilirliğin çeşitliği sebebiyle SSGİ'lerin dozları genellikle deneme-yanılma yöntemiyle ayarlanır. Buna ek olarak, bir ilaç tolere edilemediği için kesildiğinde; depresyonu tedavi etme şansımızın azalmasıyla birlikte, veri eksikliği nedeniyle bu ilacın yan etki profili yüksek bir ilaç olarak damgalanmasına ve gelecekteki tedaviler için ön yargıyla yaklaşılmasına neden olmaktadır (Matchar *et al.* 2006).

1.4.2. Sertralin



Şekil 1.15. Sertralinin moleküler yapısı (1*S*,4*S*)-4-(3,4-diklorofenil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amin

Naftilamin türevi olan sertralin (Şekil 1.15) 5-HT geri alımı bakımından ikinci en kuvvetli inhibitördür. Ayrıca noradrenalin geri alımı bakımından ikinci en selektif 5-HT blokörüdür. Piyasada **ZOLOFT®** ve **LUSTRAL®** (sertralin hidroklorür) markalarıyla bulunmaktadır (M. Waswani *et al.* 2003; <http://en.wikipedia.org/wiki/Sertraline>, 2012).

1.4.2.1. Reçete edildiği durumlar

Major depresyon, premenstüral disforik bozukluk (Premenstrual dysphoric disorder, PMDD), panik bozukluk, posttravmatik stres (Posttraumatic stress disorder, PTSD), sosyal anksiyete bozukluğu/sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk (Obsessive-compulsive disorder, OCD) tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca genel anksiyete tedavisinde de (Generalized anxiety disorder, GAD) kullanımı mümkündür (Stahl 2005).

1.4.2.2. Etki Mekanizması

Serotonin geri alım pompasını (serotonin transporter) bloke ederek sinaptik aralıktaki serotonin miktarının artışına sebep olur. Serotonin reseptörlerini özellikle 5-HT1A reseptörlerini desensitize eder. Serotonerjik nörotransmisyonu arttırdığı kabul edilir. Dopamin taşıyıcısına bağlanan yani dopamin geri alımını önleyen tek SSGİ'dir (Richelson 1994). Bu sebeple dopamin nörotransmisyonunun artışına neden olabilir ve dopaminin terapötik aktivitesini artırabilir. Bunun sonucunda zihinsel algılamada artış, daha az prolaktin yükselmesi, daha az kilo alma ve bazı hastalarda özellikle anksiyete bozukluğu tedavisi sırasında doz titrasyonunu dahi gerektirebilecek aktivite artışı görülebilmektedir (Generalized anxiety disorder, GAD) kullanımı mümkündür. Sertralinin ayrıca sigma(σ) reseptörleri üzerine hafif antagonist etkisi de bulunmaktadır. Olası anksiyolitik, antipsikotik aktivite ve artran gastrointestinal yan etkiler bu blokaj etkisi sonucu görülebilmektedir (Stahl 2005).

1.4.2.3. Kullanımı

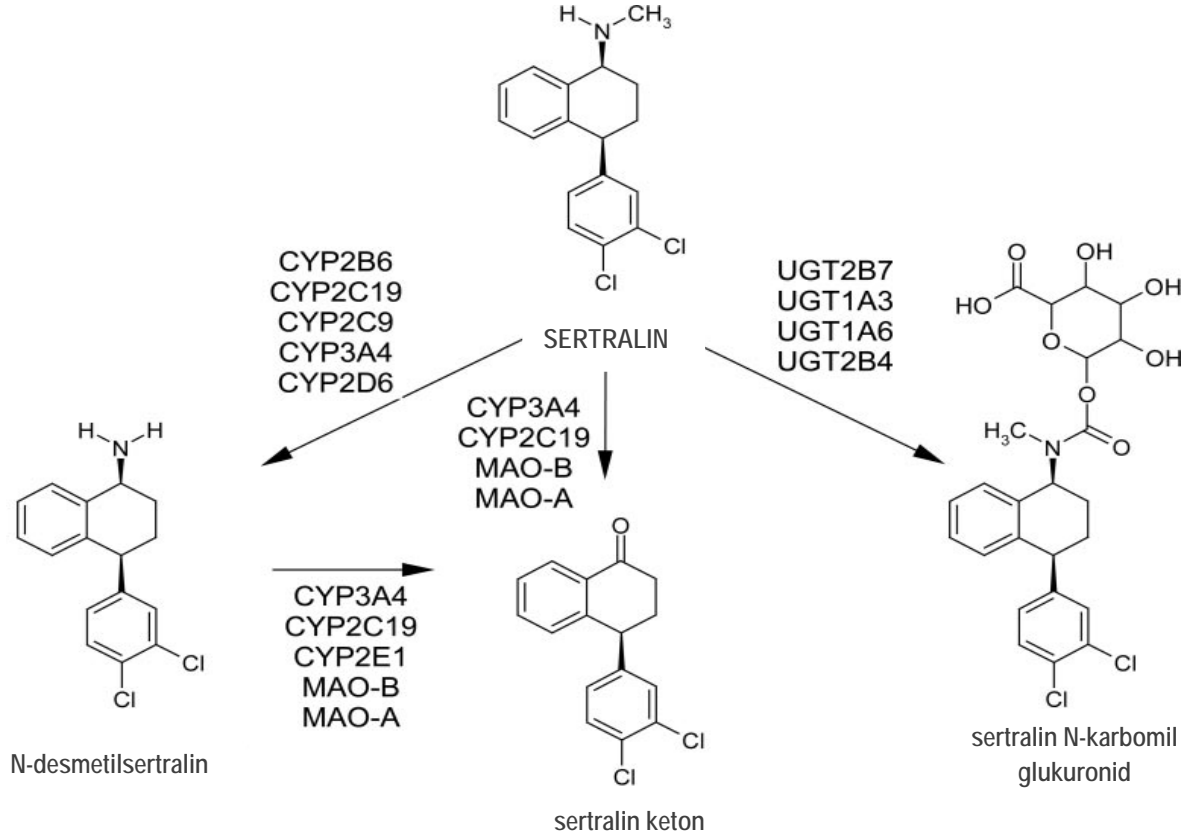
Sertralin tedavisine başlandıktan hemen sonra bazı hastalarda enerji ve aktivasyon artışı görülebilmektedir. Terapötik etkilerin başlangıcı genellikle hemen olmaz, sıklıkla 2-4 hafta gecikmeyle başlarlar. 6-8 hafta içerisinde ilaçtan bir fayda sağlanamaması halinde doz yükseltilmesi gerekebilir yahut bu ilaçtan hiç fayda sağlanamayacağı anlamına da gelebilir. Hastalık belirtilerinin tekrar oluşmaması için senelerce kullanımı gerekebilir. İlaç tedavisi genellikle semptomları azaltır yahut tamamen ortadan kaldırır ancak ilaç kullanımı kesildiğinde semptomlar tekrar oluşabilir. İlaç kullanımının etkili olduğu gözlemlendiği takdirde tüm semptomlar kaybolana dek veya önemli derecede azalana dek ilaç tedavisine devam edilmelidir (Stahl 2005).

1.4.2.4. Metabolizması

Sertralin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur ve uygulandıktan sonra 48 saat içerisinde % 0.2'den daha az miktarda değişmemiş bir şekilde idrarda bulunmaktadır (Pages *et al.* 1998). İnsanlarda boşaltımda görülen ana metabolitin hidroksil sertralin keton olduğu belirtilmektedir. Bu metabolit 3 önemli paralel yolak sonucu oluşabilir. N-demetilasyon ve bunu takip eden N-deaminasyon ve hidroksilasyon; metilen amin sübstitüentinin N-deaminasyonunu takip eden hidroksilasyon ve/veya başlangıç hidroksilasyonu takip eden metilamin kısmının oksidatif metabolizması bu basamaklardır. N-demetilasyon sertralin metabolizmasındaki majör yolaktır (Şekil 1.16). N-desmetilsertralin [(+)-cis(1S,4S)-4-(3,4 diklorofenil)-1,2,3,4-tertrahidro-1-naftilamin]'in, serum kararlı durum konsantrasyonun sertralinden 1,5-2 kat fazla olmasına karşı serotonin geri alım inhibisyonu aktivitesi sertraline oranla 8-20 kat daha azdır; bu nedenle tedavi amaçlı değerlendirmeye alınmamaktadır (Ward 1991, Bolden-Watson 1993). Sertralin ve desmetilsertralin eliminasyon yarı ömürleri ($t_{1/2}$) sırasıyla 22-37 ve 71-206 saat olarak belirlenmiştir (Ward 1991, Ronfeld *et al.* 1997). Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda sitokrom P450 enzimleri sertralin N-demetilsayonundan sorumlu olarak gösterilmiştir (Greenblatt *et al.* 1999, Kobayashi *et al.* 1999, Xu *et al.* 1999). Sertralin'nin ekskretadaki ağırlıklı metabolitleri; oksidatif metabolizma sonucu oluşan N-desmetil türevi veya metil deamino sübstitüentinin başlangıç deaminasyonu sonucu oluşan metabolittir (Obach *et al.* 2005). Sertralin aynı zamanda ilaç metabolizması için alışılmadık bir yolak olan N-karbomil glukuronidasyonuna da uğrar. Bu insanlarda minör ama köpeklerde majör bir yolaktır (Şekil 1.16)

Serotonin geri alım inhibitörü sınıfındaki ilaçlar ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP450) enzimleri tarafından oksidatif metabolizma yoluyla vücuttan atıldıkları ileri sürülür. Sertralin *in vitro* N-demetilasyonuna ait bazı çalışma raporları, çok sayıdaki sitokrom enziminin bu reaksiyona dahil olması nedeniyle birbirleriyle çelişkilidir. Kobayashi *et al.* 1999 yaptığı çalışmada; insan karaciğer mikrozomları ve cDNA'larca eksprese edilen 10 farklı CYP isoformu kullanılarak insanlardaki sertralin N-demetilasyonunda rol alan CYP isoformları

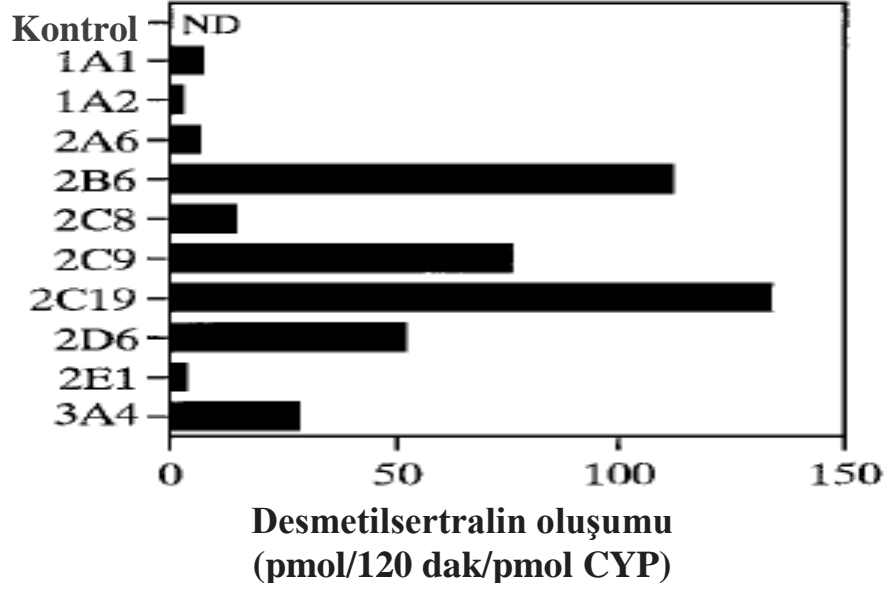
belirlenmeye çalışılmıştır. Hazırlanan rapora göre sertralin N-demetilasyonunda 5 CYP enzimi (CYP2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) rol almaktadır (Şekil 1.17). Bu isoformların hiçbirinin sertralin N-demetilasyonuna katkısının % 40 oranını geçmediği belirtilmiştir.



Şekil 1.16. Sertralin in vitro metabolizması.

Greenbalt *et al.* 1999, CYP2C9, 2C19, 3A4 ve 2D6 ve minör bir oranla 2B6'nın sertralin N-demetilasyonunda rol oynadığını belirlemişlerdir. Xu *et al.* 1999, CYP2C19 ve 2C9'un sertralin metabolizmasında rol alan P450 enzimleri arasında majör rol oynadıklarını iddia etmişlerdir. Ancak bu çalışmada CYP2B6'nın rolü belirtilmemiştir. Hamelin *et al.* 1996, yaptıkları çalışmada sertralin farmakokinetiğinin CYP2D6 hızlı ve yavaş metabolize ediciler arasında farklı olmadığını; Wang *et al.* 2001 ise CYP2C19 hızlı ve yavaş metabolize ediciler arasında küçük farklılıklar olduğu gösterilmiştir. CYP2C19 yavaş metabolize edicilerin sertralin maruziyeti hızlı metabolize edicilere oranla % 40 daha fazla bulunmuştur.

CYP2C19'un omeprazol metabolizması gibi daha baskın rol üstlendiği ilaçlarla yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında CYP2C19'un sertralin metabolizmasında daha küçük bir rolü olduğu düşünülmüştür (Desta *et al.* 2002). Bu sonuçlar ışığında bu iki enzimden herhangi birinin sertralin klirensinde baskın rol oynamadığı ileri sürülmüştür (Obach *et al.* 2005).



Şekil 1.17 CYP insan B-lemfoblastoid hücrelerinden elde edilen ve isoformları oluşturabilen mikrozomlardaki sertralinden desmetilsertralin oluşum oranları .

Obach *et al.* (2005) yaptığı çalışmada özellikle CYP2B6'nın sertralin metabolizmasındaki önemi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Öncelikli olarak sertralin rekombinant insan CYP450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ve 3A5 enzimleri ile düşük ve yüksek konsantrasyonlarda (0.5 ve 50 μ M) inkübe edilmişlerdir. 0.5 μ M'da en hızlı oran CYP2C19 ve bunu takiben CYP2D6, 2B6, 3A4 ve 2C9'da gözlenmiştir. 50 μ M'da ise sıralama CYP2C19, 2D6, 2C9, 2B6 ve 3A4 şeklinde gözlenmiştir. CYP1A1, 1A2, 2A6, 2C8, 2E1 ve 3A5 inkübasyonlarında ise eser miktarda N-desmetilsertralin tespit edilmiştir. Rekombinant P450 ve insan karaciğer mikrozomlarındaki P450 aktivitelerinin tespiti için yapılan aktivite faktörü uygulamaları sıralamanın, düşük konsantrasyonlarda CYP2B6 > CYP2C19 \approx CYP2D6 \approx CYP3A4 > CYP2C9, yüksek konsantrasyonlarda ise CYP2C9 \approx

CYP3A4 \approx CYP2B6 \approx CYP2C19 > CYP2D6 olduğunu ileri sürmüştür (Venkatakrisshnan *et al.* 2001). Bu çalışmada ayrıca P450 spesifik inhibitörlerle yapılan deneyler sonucu özellikle CYP2B6 ve CYP2C19'un sertralin N-demetilasyonundaki rolleri in vitro olarak daha kesin sonuçlarla belirlenmeye çalışılmıştır. CYP2B6 için selektif inaktivatör, PPP (2-fenil-2-(1-piperidinil) propan) ile en yüksek inhibisyon sağlanmıştır. Ketokonazol (CYP3A4), sülfafenazol (CYP2C9) ve N-benzilnirvanol (CYP2C19) ile orta düzeyde inhibisyon gözlenmiştir. Bu veriler sonucunda sertralin N-demetilasyonunun CYP2B6 tarafından katalize edildiği ve CYP2C19, 2C9, 2D6 ve 3A4'nin de bu yolakta daha az rol aldıkları ileri sürülmüştür. İnsan karaciğer mikrozomları kullanılarak CYP2C19 ve CYP2C9'un sertralin N-demetilasyonundaki görevini aydınlatmaya çalışan başka bir çalışmada ise CYP2C9'un CYP2C19'a oranla çok düşük miktarlarda bu metabolik yolakta etkili olduğu ileri sürülmüştür (Xu *et al.* 1999). Sonuç olarak bu enzimlerin polimorfizmler başta olmak üzere diğer nedenler sonucu ekspresyon miktarlarının bireyler arası farklılıklar göstermesi sertralin N-demetilasyon paylaşım oranlarını etkileyecektir.

Çalışmamızda, sertralin farmakokinetik yolağındaki önemli iki enzim olduğu düşünülen CYP2C19 ve CYP2B6'yı kodlayan genlerdeki *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* polimorfizmler üzerinde durulmuş ve bu polimorfizmlerin etkililik ve güvenilirlik olmak üzere sertralin tedavisi üzerine etkileri aydınlatılmaya çalışılmıştır.

1.4.2.5. CYP2B6

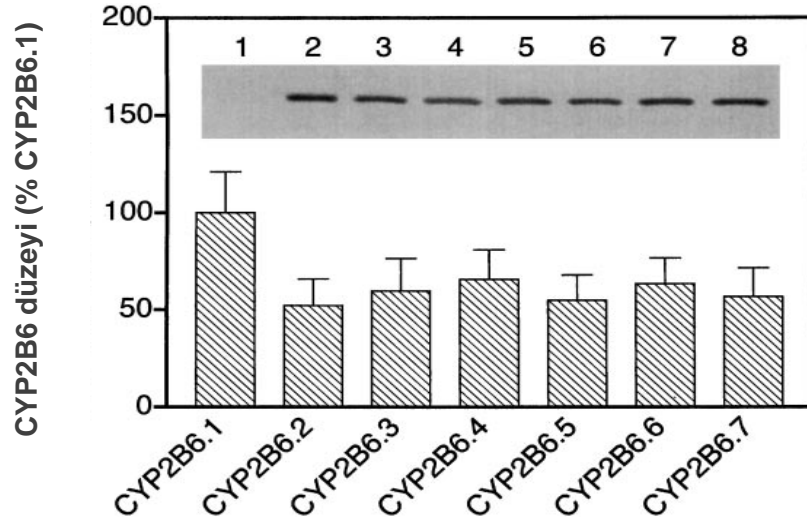
CYP2B6 geni 19. kromozom 19q12-19q13.2 bölgesinde bulunmakta ve 9 ekzondan oluşmaktadır (Guengerich 1995, Nelson *et al.* 1996). CYP2B6 karaciğerdeki total CYP enzimlerinin yaklaşık % 2-10'unu oluşturmakla birlikte aynı zamanda akciğer, beyin, böbrek, bağırsak, trakea veya oral mukoza gibi diğer dokularda da bulunmaktadır (Code *et al.* 1999, Stresser *et al.* 1999, Lang *et al.* 2001). İnsan CYP2B6 enzimi terapötik açıdan önemli birçok

ilacın biyotransformasyonunda büyük rol oynar. Bunlar arasında; sitostatik önilaç siklofosamid (Chang *et al.* 1993), antidepresan bupropion (Faucette *et al.* 2000, Hesse *et al.* 2000), narkotikler, ketamin ve propofol (Yanagihara *et al.* 2001, Oda *et al.* 2001), antimalaryal artemisinin (Svensson *et al.* 1999), ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, efavirenz (Ward *et al.* 2003) bulunmaktadır. Bu enzim ayrıca testosteron gibi belirli endojen bileşiklerin; nikotin (Yamazaki *et al.* 1999) ve ekstazi/MDMA (Kretch *et al.* 2000) gibi eğlence ilaçların, ve bazı prokarsinojenlerin metabolizmasında da rol oynamaktadır (Klein *et al.* 2005).

İnsan karaciğer mikrozomlarındaki CYP2B6 ifade düzeyleri ve aktivitesi bireyler arasında 100 kata kadar farklılık gösterebilmektedir (Ekins *et al.* 1998). *CYP2B6* genetik polimorfizmi, CYP2B6 ifade düzeyleri ve/veya enzim aktivitesindeki geniş bireysel farklılıkların belirlenmesinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Günümüze kadar *CYP2B6* için 50'den fazla varyant allel tanımlanmıştır (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2b6.htm>). CYP2B6 ifade düzeyi ve aktivitesi üzerine önemli etkileri olduğu ileri sürülen varyant allellerden bazıları: *CYP2B6*4* (785A > G), *CYP2B6*5* (1459C > T), *CYP2B6*6* (516G >T ve 785A > G), *CYP2B6*9* (516G > T) (Lang *et al.* 2001, Lamba *et al.* 2003) (Çizelge 1.11). *CYP2B6*4* hem in vitro (Jinno *et al.* 2003) hem de in vivo (Kirchheiner *et al.* 2003) artmış enzim aktivitesine yol açtığı ileri sürülmüştür. Tam tersi olarak, *CYP2B6*5* varlığında in vitro olarak belirgin oranda azalmış enzim aktivitesi tespit edilmiştir (Lang *et al.* 2001, Lamba *et al.* 2003). *CYP2B6*6* ve *CYP2B6*9*'da bulunan 516G > T tek nükleotid polimorfizminin ise CYP2B6 protein ekspresyonunu ve enzim aktivitesini önemli ölçüde düşürdüğü ve metadon (Crettol *et al.* 2005), bupropion (Lee *et al.* 2007) ve efavirenz (Hass *et al.* 2004) gibi ilaçların farmakokinetikleri ve tedavi sonuçları üzerine ciddi etkisi olduğu belirtilmiştir. 785A > G nedeniyle CYP2B6'da görülen artışın ek olarak 516G > T mutasyonunu da taşıyan *CYP2B6*6* haplotipinde CYP2B6 ifadesi ve aktivite düşüşüne üstünlük sağlayamadığı ve sonucun enzim aktivitesi ve ifade oranlarında düşüş olarak gözlendiği belirtilmiştir (Ariyoshi *et al.* 2001, Desta *et al.* 2007).

Çizelge 1.11. CYP2B6 ifadesi ve enzim aktivitesi üzerine etkili olduğu düşünülen bazı CYP2B6 allelleri

Allel	Enzim aktivitesi üzerine beklenen etki	Aminoasit dizilimi
<i>CYP2B6*1</i> (Yabanıl tip)	---	22Arg+172Gln+262Lys+328Ile+487Arg
<i>CYP2B6*4</i> (785A > G)	Artma	22Arg+172Gln+ 262Arg +328Ile+487Arg
<i>CYP2B6*5</i> (1459C > T)	Belirgin bir etki yok, in vitro azalma	22Arg+172Gln+262Lys+328Ile+ 487Cys
<i>CYP2B6*6</i> (516G >T and 785A > G)	Azalma	22Arg+ 172His + 262Arg +328Ile+487Arg
<i>CYP2B6*9</i> (516G >T)	Azalma	22Arg+ 172His +262Lys+328Ile+487Arg



Şekil 1.18. Yabanıl tip ve varyant CYP2B6 proteinlerini eksprese eden COS-1 hücrelerinden elde edilen mikrozomlardaki CYP2B6 protein düzeyleri

Jinno *et al.* 2003 yaptığı bir çalışmada COS-1 hücrelerinde 6 CYP2B6 varyant ve yabanıl tip enziminin protein miktarları tespit edilmiştir ve 7-etoksi-4-trifluorometilkumarin *O*-deetilasyon enzimatik özelliği kullanılarak incelenmişlerdir. Varyant CYP2B6 protein düzeyleri yabanıl tipe oranla daha düşük çıkmıştır ancak bunun sebebinin varyant proteinlerin

yabanıl tip proteine oranla stabilitelerinin daha düşük olabileceği düşünülmüştür (Şekil 1.18). Lys262Arg substitüsyonu taşıyan *CYP2B6.4*, *CYP2B6.6*, *CYP2B6.7*'nin V_{max} ve V_{max}/K_m değerleri *CYP2B6.1*'e oranla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular dikkate alınarak, 262. pozisyonadaki aminoasit değişiminin *CYP2B6* fonksiyonu bakımından önemli bir veri olduğu ve polimorfik *CYP2B6* allellerinin ksenobiyotik metabolizmasında çeşitliliğe yol açabileceği sonucuna varılmıştır.

Bupropion ve efavirenz ile yapılan in vitro çalışmalar *6 alelinin yabanıl tipe oranla 4 kat daha az protein eksprese ettiği ve bunun sonucunda daha düşük enzim aktivitesi gösterdiğini açığa çıkarmıştır (Desta *et al.* 2007). Chung *et al.* 2001 tarafından yapılan bir çalışmada; obesite tedavisinde kullanılan, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan sibutraminin metabolizmasında *CYP2B6* polimorfizminin rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sibutramin in vivo olarak hızlı bir şekilde primer metabolitleri olan desmetilsibutramine (M1) ve daha sonra da didesmetilsibutramine (M2) dönüşmektedir. Çalışmanın sonuçları *CYP2B6**6 allelinin M1 ve M2'nin metabolik dönüşümünün ve M2'nin eliminasyonunun yavaşlamasıyla ilgili olduğunu ileri sürmektedir. *CYP2B6**6 allelinin anormal aminoasit eklemesine yol açtığı ve daha az fonksiyonel mesajcı RNA (mRNA) ve protein oluşumu sonucu azalmış aktivite ile sonuçlandığı belirlenmiştir (Hofmann *et al.* 2008). Buna rağmen farklı çalışmalar *6 allelinin hem artmış hem de azalmış aktiviteyle ilişkilendirmişlerdir. Gözlenen aminoasit substitüsyonlarının *CYP2B6* aktivitesini etkileyen başka mutasyonlarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Chung *et al.* 2001).

*CYP2B6**4 alleli de in vitro olarak yüksek V_{max} (maksimum reaksiyon hızı) ile ilişkilendirilmiştir (Jinno *et al.* 2003). In vivo bupropion (Kirchheiner *et al.* 2003) ve efavirenz (Rotger *et al.* 2007) çalışmaları da *4 alleli ile bağlantılı daha yüksek enzim aktivitesi bulmuşlardır. Sibutramin ile yapılan çalışmada da bu çalışmalar ile paralel sonuçlar elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Chung *et al.* 2001).

Çizelge 1.12. Bazı popülasyonlarda *CYP2B6* allel (SNP) frekansları (%)

Popülasyon (N)	<i>CYP2B6*1</i>	<i>CYP2B6*4</i> (785A>G)	<i>CYP2B6*5</i> (1459C>T)	<i>CYP2B6*6</i> (785A>G+516G>T)	<i>CYP2B6*9</i> (516G>T)	Kaynak
Han Çin (386)	67.1	28.0	3.0	18.4	21.0	Guan <i>et al.</i> (2006)
Japon (530)	68.5	26.0	1.0	16.4	16.0	Hiratsuka <i>et al.</i> (2002)
Merkezi Amerikan (362)	64.2	30.0	3.1	23.1	25.0	Arenaz <i>et al.</i> (2010)
Afro-Amerikan (70)	44.3	29,8	9.0	32.8	27.8	Klein <i>et al.</i> (2005)
Alman (430)	50.7	32.0	14.0	25.6	28	Lang <i>et al.</i> (2001)
İspanyol (360)	59.3	27.0	11.0	21.6	23.0	Arenaz <i>et al.</i> (2010)
İsviçreli (282)	55.6	28.7	12.1	24.8	24.8	Rotger <i>et al.</i> (2007)
İngiliz (270)	53.7	22	12.2	28.1	28.1	Jacob <i>et al.</i> (2004)

Farklı popülasyonlardaki *CYP2B6* allel frekans çalışmaları son zamanlarda hızlanmıştır. Çizelge 1.12’de bu çalışmaların bir kısmının sonuçları özetlenmiştir. Özellikle *CYP2B6*6* varyantının tüm popülasyonlarda diğer varyantlara oranla daha yüksek oranda gözlemlendiği görülmektedir. Bu sebeple bir çok toplum için; *CYP2B6*’nın metabolizmasında ana rol oynadığı bilinen ilaç tedavileri öncesinde genotip analizlerinin gerçekleştirilmesinin faydalı olabileceği düşünülebilir. *CYP2B6* aktivitesi bakımından belirgin bireysel farklılıklar gözlemlenmiştir; ancak, bu enzimi kodlayan gen ile ilgili yeterli farmakogenetik veri bulunmamaktadır.

1.4.2.6. *CYP2C19*

CYP2C19 geni 10. kromozomda (10q24.1-q24.3) haritalanmıştır ve 490 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. *CYP2C19* enzimi; antikonvülzan S-mefenitoin, proton pompası inhibitörü omeprazol, antiplatelet klopidogrel, anksiyolitik diazepam ve serotonin geri alım

inhibitörü sitalopram gibi farklı ilaç sınıflarından birçok ilacın metabolizmasında görev almaktadır. CYP2C19'un aynı zamanda siklofosfamidin biyoaktivasyonunda da rol aldığı ileri sürülmüştür. (Çizelge 1.13) (Li-Wan Po *et al.* 2009, Timm *et al.* 2005, Singh *et al.* 2007).

Çizelge 1.13. CYP2C19 substratı ilaçlara örnekler

İlaç	İlaç sınıfı ve terapötik etki
Klopidogrel	Antiplatelet
Essitalopram,Sitalopram,Sertralin, Amitriptilin, Klomipramin	Antidepresan
Nelfinavir	Antiviral
Mefenitoin	Antikonvülzan (prob ilaç olarak kullanılır)
Omeprazol Lansoprazol	Proton pompası inhibitörü; antiasit
Siklofosfamid Tenipozid	Sitotoksik ajan
Tamoksifen	Anti-östrojen
Vorikonazol	Antifungal
Proguanil	Antimalaryal
Propranolol	B-bloker
Diazepam	Anksiyolitik ajan

* Bu ilaçların metabolizmasında diğer enzimler daha önemli rol oynayabilir (Örn. CYP2D6-tamoksifen)

CYP2C19 geni yüksek oranda polimorfiktir. Azalmış, artmış veya değişmeyen enzim aktivitesiyle bağlantılı olduğu düşünülen 30'dan fazla varyant alele tanımlanmıştır. (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>). *CYP2C19* enzimindeki polimorfizmler sonucu yavaş metabolize ediciler (PM, Poor Metabolizer), normal metabolize ediciler (EM, Extensive Metabolizers) ve hızlı metabolize ediciler (UM, Ultrarapid Metabolizers) olmak üzere farklı enzim aktivite hızına sahip bireyler gruplandırılmıştır (Çizelge 1.14) (Scott *et al.* 2011).

*CYP2C19*1* aleli fonksiyonel *CYP2C19* ile ilişkilidir. Fonksiyon kaybına neden olan ve PM fenotipinin oluşumuna neden olduğu düşünülen aleller; *CYP2C19*2* (681G>A; rs4244285) ve *CYP2C19*3* (636G>A; rs4986893)'dür. *CYP2C19*2*, ekzon 5'de 681G → A yer değişimi sonucu hatalı kesim yeri (defective splice site) oluşumu ile karakterizedir; bu da fonksiyonsuz tamamlanmamış protein oluşumu ile sonuçlanır (de Morais *et al.* 1994b). *CYP2C19*3* ise ekzon 4'deki bir nokta mutasyonu sonucu premature bitiş kodonu oluşumuyla sonuçlanmaktadır (de Morais *et al.* 1994b). Diğer taraftan *CYP2C19*17* alelinin -806C>T ve -3402C>T değişimine bağlı olarak artan gen transkripsiyonu sonucunda çok artan enzim aktivitesi (UM) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Sim *et al.* 2006). Ancak bu etkinin şiddetinin *2 ve *3 alellerine kıyasla daha az olduğu düşünülmektedir (Li-Wan-Po Alain *et al.* 2009). Farklı araştırmacılar *CYP2C19*17* homozigot ve heterozigot bireyleri birbiriyle çelişen fenotip gruplarına dahil etmişlerdir. Örneğin; Wang *et al.* 2009, *CYP2C19*1/*17* heterozigotları UM grubuna dahil ederken Sugimoto *et al.* 2008, yabancı tip *CYP2C19*1*'lerin de bulunduğu EM grubuna dahil etmiştir.

Doğu Asya popülasyonlarının ortalama % 15-30'u *S*-mefenitoin PM fenotipine sahipken, beyaz ırkta bu oran % 5'ten daha azdır (Man *et al.* 2010). Çizelge 1.15'de görüldüğü üzere Doğu Asyalılarda 0,275 (Kore)- 0,293 (Japon) aralığında bulunan *2 frekansı; 0,122 (Doğu)-0,161 (Kuzey) aralığında bulunan Avrupa'lılardan 0,1 oranında daha fazla gözlenmektedir. 3 büyük Asya popülasyonu (Japonya, Kore, Çin) arasındaki *2 frekans farkı (0,018, Kore-Japon), Avrupa'nın 4 alt bölgesi arasındaki *2 frekans farkından (0,039 Doğu-Kuzey) daha azdır. Kuzey ve Kuzeydoğu Asyalıların *2 frekansları (sırasıyla 0,298 ve 0,289) neredeyse Doğu Asya'lılara özgü değerlerdir; fakat, Avrupa'lılara daha benzer değerlerde bulunan Batı Asyalılardan (0,124) 0,1 oranında daha yüksektir. *CYP2C19*3* aleli Avrupa toplumlarına kıyasla Doğu Asyalılarda daha yüksek oranda gözlenmektedir bu sebeple bu toplumlarda *CYP2C19* tarafından metabolize edilen ilaçların kullanımı bakımından önem kazanmaktadır. Avrupa'lılarda 0,190(Kuzey)-0,272(Doğu) aralığında bulunan *17 frekansı ise Doğu Asyalılardan (0,011) 0,1 oranında daha yüksektir. Doğu Asyalılarda *17 frekansı bakımından çok düşük (≤ 0.002) bir fark gözlenmektedir (Kurose *et al.* 2012).

Proton pompası inhibitörlerinin kullanımının düşünüldüğü gastrointestinal hastalıkların tedavisi öncesinde *CYP2C19* PM genotipinin ve fenotipinin belirlenmesinin faydalı olacağı ispatlanmıştır. PM olan bireylerdeki bu ilaç metabolizmasının düşük olması sebebiyle artan ilaç plazma değerleri gözlenmiştir. Bu sebeple PM olan bireylerde bu ilaçlarla gastrik ülser tedavisinde iyileşme oranları daha yüksek olup (Klotz 2006) ve reflü tedavisinde ise tedaviye alınan cevap oranlarının arttığı gözlenmiştir (Furuta *et al.* 2002; Kawamura *et al.* 2007).

Çizelge 1.14. *CYP2C19* genotipine dayanarak beklenen *CYP2C19* fenotipinin tanımlanması

Beklenen Fenotip	Genotip	Diplo-tip Örnekleri
Hızlı Metabolize Edici (UM, Ultrarapid): Normal veya artmış aktivite (Hastaların yaklaşık % 5-30'u)	İki hızlı aktivite aleli (*17) birden yada bir fonksiyonel (*1) bir hızlı aktivite (*17) alleli taşıyan birey	*1/*17, *17/*17
Normal Metabolize Edici (EM, Extensive): Homozigot yabanıl tip veya normal aktivite (Hastaların yaklaşık % 35-50'si)	İki fonksiyonel aleli (*1) taşıyan birey	*1/*1
Orta Hızlı Metabolize Edici (IM, Intermediate): Heterozigot veya orta hızda aktivite (Hastaların yaklaşık % 18-45'i)	Bir fonksiyonel alel (*1) ile birlikte fonksiyon kaybına yol açan aleli (*2-*3) taşıyan birey	*1/*2, *1/*3
Yavaş Metabolize Edici (PM, Poor): Homozigot varyant, mutant, düşük veya hiç olmayan aktivite (Hastaların yaklaşık % 2-15'i)	Fonksiyon kaybına yol açan alellerden (*2-*3) iki adet taşıyan birey.	*2/*2, *2/*3, *3/*3

CYP2C19 fenotipinin MAOI (moklobemid), TSA (amitriptilin ve klomipramin) ve SSGİ'lar (sertralin ve sitalopram) gibi antidepresanların farmakokinetiğini de etkilediği ileri sürülmüştür (Wang *et al.* 2001, Yokono *et al.* 2001, Yu *et al.* 2001, Shimoda *et al.* 2002, Herrlin *et al.* 2003, Yu *et al.* 2003). Henüz, *CYP2C19* genotipinin depresyon tedavisinin başarıya ulaşmasındaki etkisi ve önemi tam olarak gösterilmemiştir. Antiülser ilaçların aksine antidepresanların doz-etki ilişkileri daha az belirgindir ve bu da *CYP2C19* alellerinin antidepresan tedavisiyle ilişkisini netleştirmekteki zorluğun sebebi olarak görülmektedir (Ingelman-Sundberg, 2007).

Çizelge 1.15. Farklı etnik gruplarda *CYP2C19* polimorfizm frekansları (Kurose *et al.* 2012)

Ülke (Popülasyon)	Enzim aktivitesi	Alel frekansı ^a			Çalışmaya Dahil edilen birey sayısı ^b
		*2 681G>A Ekleme Hatası	*3 636G>A W212X	*17 -806C>T Artmış Transkripsiyon	
		yok	yok	Artmış	
Asya					
Doğu		0,286	0,088	0,011	4,627
<u>Japonya</u>		<u>0,293</u>	<u>0,124</u>	<u>0,011</u>	<u>1,944</u>
		0,303	0,131	Veri yok	500
		0,279	0,128	0,013	265
		0,274	0,108	Veri yok	217
		0,287	0,132	Veri yok	186
		0,350	0,111	Veri yok	140
		0,276	0,119	Veri yok	134
		0,256	0,139	Veri yok	119
		0,262	0,100	0,010	105
		0,345	0,090	0,005	100
		0,271	0,156	Veri yok	96
		0,331	0,133	0,012	82
<u>Kore</u>		<u>0,275</u>	<u>0,088</u>	<u>0,012</u>	<u>1,202</u>
		0,283	0,076	Veri yok	377
		0,284	0,101	0,015	271
		0,286	0,074	Veri yok	200
		0,280	0,110	0,003	150
		0,221	0,096	Veri yok	104
		0,250	0,080	0,015	100
<u>Çin</u>		<u>0,292</u>	<u>0,042</u>	<u>0,010</u>	<u>1,008</u>
		0,455	0,045	Veri yok	121
		0,297	0,035	0,005	100
(Han)		0,249	0,034	0,012	384
(Han)		0,257	0,052	Veri yok	202
(Han)		0,366	0,074	Veri yok	101
(Han)		0,255	0,020	Veri yok	100
(Moğol) ^c		0,243	0,043	Veri yok	280
(Dai) ^c		0,303	0,034	Veri yok	193
Kuzey Doğu		0,289	0,041	Veri Yok	1,480
<u>Tayland</u>		0,29	0,03	Veri Yok	774
		0,351	0,050	Veri Yok	121
<u>Myanmar</u>		0,30	0,04	Veri Yok	127
(Burma) (Karen)		0,28	0,01	Veri Yok	131
<u>Vietnam</u>		0,264	0,049	Veri Yok	165
(3 Tai kökeni)		0,236	0,139	Veri Yok	90
		0,306	0,063	Veri Yok	72
<u>Singapur (Han Çin)^d</u>		0,307	0,045	Veri Yok	398

Çizelge 1.15 (Devamı) Farklı etnik gruplarda *CYP2C19* polimorfizm frekansları

Ülke (Popülasyon)	Enzim aktivitesi	Alel frekansı^a			Çalışmaya Dahil edilen birey sayısı^b
		*2 681G>A Ekleme Hatası	*3 636G>A W212X	*17 -806C>T Artmış Transkripsiyon	
		yok	yok	Artmış	
Asya					
Güney		0,298	0,028	Veri Yok	1,580
Hindistan (Güney)		0,350	0,010	Veri Yok	453
(Kuzey)		0,262	0,040	Veri Yok	300
(Kuzey)		0,420	0,077	Veri Yok	300
(Tamil)		0,379	0,022	Veri Yok	112
Pakistan		0,272	Veri Yok	Veri Yok	68
İran		0,140	Yok	Veri Yok	200
		0,126	0,007	Veri Yok	147
Batı		0,124	0,012	Veri Yok	565
Lübnan		0,130	0,031	Veri Yok	161
Türkiye		0,121	0,004	Veri Yok	404
Avrupa					
Kuzey		0,161	Yok	0,190	1,625
Danimarka		0,150	Veri Yok	0,201	276
Norveç		0,152	Veri Yok	0,220	309
Faroe Adaları		0,187	Yok	0,154	311
İsviçre		Veri Yok	Veri Yok	0,180	314
		0,16	Yok	0,20	185
Birleşik Krallık		0,152	Veri Yok	Veri yok	230
Batı		0,140	0,001	0,257	1,637
Almanya		0,159	0,002	Veri Yok	328
		0,152	Yok	0,255	237
		0,1522	Yok	0,257	186
Hollanda		0,133	0,002	Veri Yok	765
Belçika		0,091	Yok	Veri yok	121
Güney		0,128	< 0,001	0,196	1,599
Yunanistan		0,1307	Yok	Veri Yok	283
		Veri Yok	Veri Yok	0,1961	283
İtalya		0,111	Yok	Veri Yok	360
		0,106	Yok	Veri Yok	218
Portekiz		0,140	Veri Yok	Veri Yok	126
Hırvatistan		0,15	Yok	Veri Yok	200
Slovenya		0,159	0,004	Veri yok	129
Doğu		0,122	0,002	0,272	854
<u>Rusya</u>	Avrupa Bölgesi	0,131	Veri Yok	Veri Yok	352
	Avrupa Bölgesi	0,114	0,003	Veri Yok	290
	Sibirya Bölgesi	0,122	Yok	Veri Yok	87
<u>Sibirya</u>	Tuvinian ^e	0,148	0,023	Veri Yok	88
	Buryat ^e	0,210	0,068	Veri Yok	88
	Yakut ^e	0,233	0,046	Veri Yok	88
	Altay ^e	0,149	0,04	Veri Yok	87
Polonya		0,116	Yok	0,272	125

Çizelge 1.15 (Devamı) Farklı etnik gruplarda *CYP2C19* polimorfizm frekansları

Ülke (Popülasyon)		Alel frekansı ^a			Çalışmaya Dahil edilen Birey sayısı ^b
		*2 681G>A Eklenme Hatası	*3 636G>A W212X	*17 -806C>T Artmış Transkripsiyon	
	Enzim aktivitesi	yok	yok	Artmış	
Beyaz Irk		0,145	< 0,001	0,188	5,529
Beyaz Irk		0,142	Yok	Veri Yok	3,938
		0,169	Veri Yok	0,180	615
		0,15	0,001	Veri Yok	454
		0,127	0,009	Veri Yok	273
		0,136	Yok	0,201	142
		Veri Yok	Veri Yok	0,22	107
Afrika		0,185	0,004	0,235	927
Afro-Amerikan		0,183	0,001	Veri Yok	478
		0,182	0,008	Veri Yok	236
		Veri Yok	Veri Yok	0,21	116
Afro-Brezilyalı		0,202	Veri yok	0,263	99

1.5. Tezin Amacı

Major depresyon gün geçtikçe daha çok önem kazanan bir sağlık problemi haline almaktadır. SSGİ depresyon tedavisinde kullanılmak üzere tercih edilen ilk ilaç grubudur. SSGİ tedavi yanıtınlığının yüksek oranlarda olması nedeniyle halk sağlığı bakımından SSGİ tedavisine alınan yanıtın yüksek oranlara çekilmeye çalışılması büyük bir potansiyel önem taşımaktadır. Ayrıca ilaç tedavisi sırasında gözlenebilen yan etkilerin şiddeti nedeniyle tedavi sırasında zor anlar yaşanabilir ve ilaç tedavisi bırakılabilir. Bu da iyileşmenin ve uygun tedavinin bulunması bakımından geciktirici bir faktör olmaktadır (Matchar *et al.* 2006). Dolayısıyla antidepresan tedavisinin önündeki iki büyük engel olan ve bireyler arası geniş çeşitlilik gösteren etkililik ve güvenilirlik sorununun çözümlenmeye çalışılması gerekmektedir.

SSGİ metabolizmasında farmakokinetik bakımdan CYP450 enzimlerinin rolü çok büyüktür. CYP450 enzimleri bir çok sayıda varyant tipleri olan bu sebeple metabolizması bakımından bireysel çeşitliliğin çok fazla görüldüğü bir enzim sınıfıdır. Bu varyantlar

sebebiyle bireyler ilaç metabolizması bakımından, yavaş metabolize ediciler, orta metabolize ediciler, hızlı metabolize ediciler ve çok hızlı metabolize ediciler gibi sınıflara ayrılmışlardır. CYP450 üzerinde yapılacak genotipik ve fenotipik analizler SSGİ metabolizmasını önceden bir şekilde tahmin etme olanağını sağlayabilmektedir.

İlaçların etkililik ve güvenilirlik sorunlarına çözüm ararken, ilaç etkisinin gerçekleştiği bölgedeki proteinleri (reseptörler, ligandlar vb.) kodlayan genlerdeki polimorfizmlere de gerekli önemin verilip araştırılması gerekmektedir. Farmakodinamik etkileşimlerin aydınlatılması her ne kadar daha zor gözükse de ilaç tedavisinin optimizasyonu ve bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak tedavi doz ve şekillerinin belirlenmesi bakımından farmakokinetik yollarla aynı önemi taşımaktadırlar.

Tez çalışmasının amacı, SSGİ tedavi yanıtı ve yan etkilerinin oluşumunda bireysel farklılıklar gözlenmesine neden olan en önemli etkenler arasında yer alan farmakokinetik ve farmakodinamik genlerdeki polimorfizmlerden en önemlilerinin ve henüz çalışılmamış olanların, başta plazma ilaç düzeyi olmak üzere fenotipik klinik sonuçları kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmasıdır. Bu sebeple SSGİ sınıfından sertralin ilaç tedavisi ve onun metabolizmasında yer aldığı düşünülen *CYP2B6*, *CYP2C19* genleri, diğer taraftan da depresyon tedavisi için farmakodinamik açıdan önem taşıdığı düşünülen *SERT(5-HTTLPR)*, *BDNF* genlerindeki belirli polimorfizmler seçilmiştir. Sertralin ile *CYP2B6* polimorfizmi arasındaki genotipik ve fenotipik ilişki dünyada ilk kez tez çalışmamızda aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Major depresyon tedavisinde sıkça tercih edilen sertralin tedavisinde özellikle genotip kaynaklı bireysel farklılıklar sonucu gözlenen etkililik ve güvenilirlik sorununa çözüm ve önerilerde bulmak, tez sonunda ulaşılmak istenen noktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1 Kullanılan maddeler

İzopropanol (Sigma)

Etanol (Merck)

Ultra saf su (GATA)

50-1000, 100-1000, 100-1500 bç DNA ladder Gene Ruler Marker (Fermentas)

Taq DNA Polimeraz (Fermentas)

Hücre Lizis Çözeltisi (Promega)

Nükleus Lizis Çözeltisi (Promega)

Protein Çöktürme Çözeltisi (Promega)

DNA Rehidratasyon Çözeltisi (Promega)

Nükleotidler (dNTPs) (Promega)

Etidyum Bromid (Ambresco, ABD)

Etilendiamin-tetra asetik asit (EDTA), (Serva, Almanya)

Borik asit (Merck)

Tris-Base (AppliChem)

Restriksiyon enzimleri (Fermentas)

Agaroz (Prona; Basic, Gamma, Nu, EU)

Asetonitril (Sigma, HPLC grade)

Metanol (Sigma, HPLC grade)

Sodyum dihidrojen fosfat (Merck)

Klomipramin (Sigma)

Sertralin (Pfizer)

Desmetilsertralin (Pfizer)

Hidroklorik asit (Sigma)

2.1.2. Kullanılan sarf ve makineler

Kan saklama tüpleri (Venoject, Lityum Heparin)

DNA izolasyon, PCR tüpleri (Neptune)

Vial (2 ml, Agilent)

Mikropipet seti (Jencos Sealpette) (Gilson,Jetman)

Otoklav (SANYO, MAC-235 EX)

Rotatör (Labinco)

Santrifüj (Thermo IEC)

Mini Santrifüj (Combi Spin, Boeco)

Spektrofotometre (SHIMADZU UV-160 A)

Spektrofotometre küvetleri (Starna, Q 10 mm 6 Z15)

Vortex (Labinco L 46)

Thermal Cyclers (Thermo Hybaid)

Mini Elektroforez (Hybaid)

Midi Elektroforez (Thermo EC)

Güç kaynağı (Consort E741)

Mikrodalga fırın (Arçelik MD551)

Terazi (Metler)

Hassas terazi (Sartorius)

Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat, TCP-20-MX)

Isı bloğu (Heating block) (LAB-LINE)

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) (Agilent 1100 serisi; Floresan dedektörü 1200)

YPSK kolonu (Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4.6 mm × 150 mm, 5 µm)

pH metre (Metler)

2.1.3. Çalışma planı ve kan numunelerinin temini

Çalışma, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı ile Ankara Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve Ankara Atatürk Hastanesi Psikiyatri Kliniği işbirliği ile yürütülmüştür. İlgili kliniklere başvuran DSM-IV ölçütlerine göre major depresyon (MD) tanısı konan ve hastalığın akut döneminde olup sertralin ilaç tedavisi başlanan hastalardan, hasta bilgilendirme formu imzalı onayı alındıktan sonra kan örnekleri alınmıştır. MD hastalarından 4. haftada alınan kandan aynı gün içerisinde DNA izolasyonu ve plazma eldesi gerçekleştirilmiştir. DNA ve plazma örnekleri analizlere kadar -80 ° C derin dondurucuda saklanmıştır. Sıfıncı (0.), 4. haftalarda klinik ölçümler bölümünde belirtildiği şekilde, psikiyatristlerin hastalarla yaptıkları görüşmeler sonucunda klinik değerlendirmeler ve veriler elde edilmiştir. Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 21.04.2008 tarih ve 128-3581 karar no'lu kararı ile alınmıştır (Ek-1)

2.1.4. Klinik ölçütler

Klinik değerlendirmelerde kullanılan ölçütler aşağıdadır:

- Sosyodemografik-Klinik Bilgi Formu (Ek-2)

- DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder/SCID-I); First *et al.* (1997) tarafından tanılarının konulması amacıyla geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme olup deneyimli görüşmeciler tarafından kullanılır. Altı modülden oluşmaktadır.
- Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression/KGI); Guy *et al.* (1976) tarafından herhangi bir hastalığın şiddetinin yada hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişiler hem hastalık şiddeti açısından hem de düzelme açısından ayrı ayrı olarak 1 ile 7 puan arasında değerlendirilmektedirler.
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale/HDDÖ); hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayınlanmıştır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (Williams 1978).
- UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (Udvalg for Klinikse Undersogelser); Lingjaerde *et al.* (1987) psikotrop ilaçlar ve nöroleptiklerle tedavi edilen hastalarda görülen yan etkileri dikkate alarak hazırladıkları bir değerlendirme ölçeğidir. İlaç kullanımı ve yan etki oluşumu arasındaki nedensel ilişki ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. Toplam 52 maddeden oluşmaktadır (Ek-3).
- Tedaviye Uyum Değerlendirmesi (TUD); hastaların ilaca uyum düzeylerini belirlemek amacıyla hazırlanmıştır.

2.1.5. Çalışma Grubu Kriterleri

Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. 18-65 yaş arasında olma,

2. DSM-IV ölçütlerine göre MD tanısı almış ve hastalığın tedavi gerektiren akut döneminde olma,
3. HDDÖ'den ≥ 15 ve KGI'den ≥ 4 puan alma,
4. Hastanın tedavisi için, doktoru tarafından SSGİ grubundan bir antidepresan ilacın başlanmış olması,
5. Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve bilgilendirme formunu imzalaması

Çalışma dışı kalma kriterleri

1. Hastada kronik başka bir hastalığın bulunması,
2. Hastanın uzun süredir kullandığı başka bir ilacın bulunması,
3. Hastada depresyon dışında konkomitan ek bir psikiyatrik hastalığın bulunması
4. Bilinç kaybı ile seyretmiş kafa travması öyküsünün olması,
5. Hastanın son 1 ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanımının olması,
6. Hastanın tedavisi için doktoru tarafından SSGİ grubu dışında bir antidepresan ilacın başlanmış olması,
7. Hastanın herhangi bir nedenle tek başına antidepresan yerine kombine ilaç kullanımının gerekmesi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Tam Kan'dan DNA izolasyonu

1. Kliniklerden alınan kan numuneleri en az 10 dakika rotatöre bırakılarak karışması sağlandı.
2. 500 μ l kan 2ml'lik mikrosantrifüj tüpüne kondu ve üzerine 1200 μ l Hücre Lizis çözeltisi ilave edildi. Tam karışmanın gerçekleşip alyuvarların parçalanması için karışım oda sıcaklığında 10 dakika rotatörde çevirildi.
3. Sonrasında karışım 14,000xg'de 30 saniye santrifüj edildi.
4. Tüpün dibindeki beyaz pellete zarar vermeden olabildiğince fazla supernatant tüpten uzaklaştırıldı. Tüpte yaklaşık olarak 10-20 μ l sıvı kalıntısı bırakıldı

5. Lenfositler (beyaz pellet) dağılına kadar tüp vortekslendi (10-15 saniye).
6. Tüpe 500 µl Nükleus Lizis çözeltisi ilave edildi. Lenfositlerin iyice parçalanması için çözelti eklenirken 5-6 kez pipetlendi. Bu işlem sonrası karışım viskoz bir hal aldı.
7. Nükleuslu lizat üzerine 170 µl Protein Çöktürme eklendikten sonra tüp 30 sn kadar vortekslendi. Vorteks işlemi sonrasında küçük protein yığınları görünür hale geldi.
8. Oda sıcaklığında 14,000xg 'de 3 dakika gerçekleştirilen santrifüj işlemi sonrasında koyu kahverengi protein pelleti çöktü.
9. Supernatant temiz başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine aynı miktarda izopropanol ilave edildi. Tüp yavaş ve dikkatli bir şekilde ters düz edilerek beyaz DNA iplikçığının oluşumu gözlemlendi.
10. Oda sıcaklığında 14,000xg'de 3 dakika santrifüj edilerek DNA beyaz pellet halinde tüpün dibinde toplandı.
11. Supernatant uzaklaştırıldıktan sonra tüpe 300 µl % 70'lik etanol eklendi. Tüp dikkatlice ters düz edilerek hem mikrosantrifüj tüpü hem de DNA pelleti temizlendi.
12. Oda sıcaklığında 14,000xg'de tekrar 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüjleme işlemi bittikten sonra etanol ortamdan uzaklaştırıldı ve tüp temiz bir süzgeç kağıdı üzerine dikkatlice ters bırakıldı. 15 dakika boyunca DNA pelletlerinin hava ile temas edip iyice kuruması beklendi.
13. Kuruma işlemi sonrasında tüpe 100-170 µl DNA Rehidratasyon çözeltisi ilave edildi ve bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında -80 °C'de saklandı.

2.2.2. Plazma eldesi

Kan numuneleri; +4 °C'de 10 dakika 3000xg'de santrifüj edildikten sonra üstte kalan açık sarı kısım (plazma) 1.5 ml'lik eppendorflara alındı ve -80 °C'de saklandı.

2.2.3. DNA saflık ve miktar tayini

İzole edilen DNA'ların miktarlarını kantitatif olarak tayin etmek için 100 µl'lik DNA çözeltilerinden 1'e 20 oranında seyreltmek amacıyla 5 µl alınıp bir eppendorfa konuldu ve üzerine 95 µl distile su ilave edildikten sonra santrifüj ile iyice karışması sağlandı. Hazırlanan DNA çözeltilerinin spektrofotometrede 260 nm'de kantitatif tayini yapıldıktan sonra DNA miktarı aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}): A_{260} \times d \times l \times 50$$

Bu formülde:

A_{260} : Spektrofotometrede 260 nm'de okunan değer,

d : Dilüsyon faktörü,

l : Spektrofotometre küvetinin uzunluğu

50 : DNA miktar tayininde kullanılan sabit değer. A_{260} µg/ml birimine dönüştürme katsayısı

İzole edilen DNA'nın saflığının ölçülmesi için spektrofotometrede okunan A_{260} değeri, A_{280} değerine bölündü. Elde edilen oran 1,7-2,00 arasında olan DNA'ların yeterli saflıkta olduğu belirlenir. Bu aralığın dışına çıkan DNA'ların tam saf olarak elde edilemediği ve içinde safsızlık olarak proteinlerin bulunduğu düşünülmelidir.

2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (RPUP) Optimizasyon Çalışmaları

PZR yöntemi sonucu başarılı bir DNA çoğaltımının sağlanması için magnezyum iyonu, oligonükleotid primerlerin, deksinükleotid trifosfatların (dNTPs), Taq DNA polimerazın konsantrasyonu ve DNA miktarı, gerçekleştirilecek döngü sayısı, denatürasyon, eşleşme ve DNA sentezi zamanı gibi faktörlerin farklı kombinasyonlarda denenerek en etkili

sonuçlar elde edildi. RPUP yöntemi içinse yeterli PZR ürünü, tam kesim sağlanacak restriksiyon enzim miktarı, tamponu, inkübasyon süresi ve elektroforez değişiklikleri denenerek her bir SNP için optimizasyon gerçekleştirildi. PZR veRPUP işlemleri öncesinde herbir parametre teker teker denendi ve bu sırada diğer parametreler sabitlendi.

Aşağıdaki parametreler *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *SERT* ve *BDNF* genleri için aynı sırayla ayrı ayrı denenmiştir.

2.3.1. PZR reaksiyonu koşulları

a. Magnezyum iyon (Mg^{+2}) konsantrasyonu

Taq Polimeraz aktivitesi için ortamda serbest halde bulunması gereken Mg^{+2} konsantrasyonu 0.75-2.5 mM aralığında denenmiştir. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *BDNF* ve *SERT* genleri için hiçbir ekstra bandın gözlenmediği ve en iyi ürünün elde edildiği konsantrasyonun 1.5mM olduğuna karar verilmiştir.

b. dNTP konsantrasyonu

PZR reaksiyonun gerçekleşmesi sırasında içeriğin 0.2 mM'dan daha fazla dNTP bulundurmaması dikkate alınarak 0,15 mM, 0,175 mM, 0,2 mM, 0,225 mM olmak üzere 4 farklı dNTP konsantrasyonu denenmiştir. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* amplifikasyonu sırasında 0.2 mM dNTP konsantrasyonun; *BDNF* geni içinse 0.15 mM dNTP konsantrasyonunun kullanılmasına karar verilmiştir.

SERT geninin çoğaltılmak istenen bölgesindeki yüksek GC oranları nedeniyle farklı bir dNTP karışımı kullanılmıştır. 7-diazoguanin ve guanin karışımı ile adenin, sitozin, timin karışımları son dNTP konsantrasyonu 0.2mM olacak şekilde PZR kokteyline ayrı olarak ilave edilmiştir.

c. Primer konsantrasyonları

PZR reaksiyonları sırasında hedef bölgeyle tam olarak eşleşebilen anlamlı (sense,forward) ve anlamsız (antisense,reverse) ve DNA bölgesinde neredeyse başka homolog dizisi bulunmayan primerler kullanılmaktadır. Reaksiyon ortamındaki primer konsantrasyonun gereğinden fazla olması primer-dimer oluşumlarının gözlenmesine neden olabilir. Bu da analiz sonuçlarının yorumlanmasında yanılgıya düşülmesine neden olabilir. Primer miktarının gereğinden az olması ise gerekli miktarda ürün çoğalmasının gerçekleşmemesi ile sonuçlanır. 50 µl reaksiyon karışımında bulunması gereken primer miktarı 10-100 pmol arasında olmalıdır (McPherson,1991). 25 µl reaksiyon karışımında denenmek üzere 5, 7.5, 10, 15 pmol/µl derişimleri seçildi. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *BDNF* ve *SERT* genleri için sense-antisense primerlerin herbirinden 10 pmol/µl kullanılmasına karar verildi.

d. DNA konsantrasyonu

DNA izolasyonu gerçekleştirilen kandaki lenfosit miktarına göre 500 µl kandan ortalama 7-25 µg DNA eldesi beklenmektedir. PZR reaksiyon ortamında 5-50 ng/µl DNA konsantrasyonları denenmiştir. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* için en uygun değerin 25 ng/µl, *SERT* için 20 ng/µl, *BDNF* için 30 ng/µl olduğu görülmüştür.

e. Taq DNA polimeraz konsantrasyonu

25 µl reaksiyon karışımı için 0.75, 1, 1.25, 1.5 Unite enzim kullanılarak en iyi bandın elde edildiği Taq polimeraz miktarı belirlendi. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *BDNF* ve *SERT* genlerinin çoğaltılmasında 1.25 U/ µl enzim kullanılmıştır.

2.3.2. PZR programı

a. Denatürasyon sıcaklığı

92-97 °C arasındaki sıcaklıklar denendiğinde *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6* ve *BDNF* genleri için en uygun denatürasyon sıcaklığının 95 °C; *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* genleri için 94 °C ve *SERT* geni için ise 97 °C olduğu belirlenmiştir.

b. Yapışma sıcaklığı (Annealing)

PZR amplifikasyonu için kritik bir parametre olan yapışma sıcaklığı için 50-65 °C arası değerler denenmiştir. En uygun yapışma sıcaklıkları sırasıyla *CYP2B6*4* için 60 °C, *CYP2B6*6* ve *BDNF* için 56 °C, *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* için 52 °C olarak belirlenmiştir. Frey *et al.* (2008) tarafından uygulanan slowdown PZR yöntemi temel alınarak, *SERT* geni için uygun yapışma sıcaklıkları seçilmiştir (Bölüm 2.4.6)

c. Sıcaklık süreleri

- Başlangıç denatürasyon süreleri 1-9 dakika arasındaki aralıklarla denendi. *CYP2C19*17* için 3 dakika; *CYP2B6*4* için 4 dakika; *SERT*, *BDNF*, *CYP2B6*6* ve *CYP2C19*2* için 5 dakika süreleri uygun görülmüştür.

- Sonraki denatürasyon aşamasında 20 sn, 30 sn, 1 dk, 1,5 dk süre aralıkları denenmiştir. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *BDNF* ve *SERT* genleri için 30 saniye, *CYP2C19*17* için 1 dakika olarak uygulanmıştır.

d. Döngü sayısı

Analizler için uygun döngü sayılarını bulmak amacıyla 25, 30, 33, 35,38 gibi farklı döngü sayıları denendi. *CYP2B6*4* için 33, *CYP2B6*6* için 30; *BDNF*, *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* için 35 döngü sayısının en iyi sonuçları verdiği gözlenmiştir. *SERT* geni için denatürasyon aşamasından sonra uygun döngü sayısı 63 olarak bulunmuştur.

2.3.3. PZR ürününün jel elektroforez koşullarının belirlenmesi

a. *CYP2B6*6* [516G>T (exon 4)] ve *CYP2B6*4* [785A>G (exon 5)]

PZR ürün miktarları 5, 7, 8, 10, 12,15 µl denenmiştir ve 8 µl PZR ürününün jel elektroforez görüntülemesinde yeterli olduğu gözlenmiştir.

Basic, nu, gamma agaroz tiplerinin % 0,6, % 0,8, % 1, % 1,5, % 2'lik konsantrasyonları hazırlanmıştır ve bu denemeler sonunda hem ekonomik hem de gözlenebilirlik bakımından % 1'lik agarozda en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. *CYP2B6*6* ve *CYP2B6*4* PZR ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 V, 0,5 mA, 40 dakika olduğuna karar verilmiştir.

b. *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17*

PZR ürün miktarları 5, 7, 8, 10, 12,15 µl denenmiştir ve *CYP2C19*2* için 8 µl, *CYP2C19*17* için 10 µl PZR ürününün jel elektorforez görüntülemesinde yeterli olduğu gözlenmiştir.

Basic,nu, gamma agaroz tiplerinin % 0,6, % 0,8, % 1, % 1,5, % 2'lik konsantrasyonları hazırlanmıştır ve bu denemeler sonunda hem ekonomik hem de gözlenebilirlik bakımından % 1'lik agarozda en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. Her iki bölge için PZR ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 V, 0,5 mA, olduğuna karar verilmiştir. *CYP2C19*2* için 40 dakika, *CYP2C19*17* için 50 dakika süreleri uygun bulunmuştur.

c. *BDNF*

PZR ürün miktarları 5, 7, 8, 10, 12,15 µl denenmiştir ve 12 µl PZR ürününün jel elektorforez görüntülemesinde yeterli olduğu gözlenmiştir.

Basic,nu, gamma agaroz tiplerinin %0,6, % 0,8, %1, %1,5, %2'lik konsantrasyonları hazırlanmıştır ve bu denemeler sonunda hem ekonomik hem de gözlenebilirlik bakımından % 1'lik basic agarozda en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. PZR ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 V, 0,5 mA, 50 dakika olduğuna karar veirlmiştir.

d. SERT

Serotonin transporter geni transkripsiyonel bölgesindeki insersiyon ve delesyon polimorfizmi PZR sonrası RPUP gerekmesizin uzun (Long: 528 bç) kısa (Short: 484 bç) şekilde jelde görüntülenebilir. PZR ürün miktarları 10,15, 18, 20 µl denenmiştir ve 20 µl PZR ürününün jel elektorforez görüntülemesinde en iyi sonucu verdiği gözlenmiştir.

Basic,nu, gamma agaroz tiplerinin %0,6, % 0,8, %1, %1,5, %2'lik konsantrasyonları hazırlanmıştır ve bu denemeler sonunda hem ekonomik hem de gözlenebilirlik bakımından % 1,5'lik gamma yada nu agarozda en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. PZR ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 V, 0,5 mA, 60 dakika olduğuna karar verilmiştir.

2.3.4. RPUP reaksiyon koşulları

RPUP optimizasyonunda PZR ürün miktarı, restriksiyon enzim miktarı, inkübasyon süresi gibi özellikler üzerinde değişiklikler yapılmıştır.

a. PZR ürün miktarı

Jel elektroforezde görüntülenen PZR bantlarının şiddeti dikkate alınarak RPUP'da kullanılacak PZR miktarına karar verilmiştir. 20 µl'lik reaksiyon ortamında; zayıf bantlar için PZR ürün miktarı olabilecek en yüksek değer olan 16 µl seçilmiştir. Bant görüntüsü iyi olan ürünlerde ise 5-10 µl arasındaki miktar seçimlerinde bulunulmuştur.

b. Restriksiyon enzim miktarı

5, 10, 15 U enzim konsantrasyonları sırasıyla denenmiştir. Ürünleri kesmek için 10 U restriksiyon enziminin yeterli olduğu gözlenmiştir.

c. İnkübasyon süresi

Enzim protokolleri de dikkate alınarak RPUP reaksiyon içeriğine her bir bölge için farklı inkübasyon süreleri uygulanarak denemeler yapılmıştır. 1 saat, 6 saat, gece boyu denendikten sonra tüm bölgeler için enzim protokollerinde de çoğunlukla tavsiye edilen gece boyu inkübasyon tercih edilmiştir.

e. RPUP ürününün jel elektroforez koşullarının belirlenmesi

RPUP sonrası gözlenmesi beklenen bant sayısı ve bantların baz çifti büyüklüğü dikkate alınarak 10-15-18-20 µl gibi farklı miktarlarda RPUP ürünleri jele uygulanmıştır. Bütün bölgeler için en uygun RPUP miktarı 15 µl seçilmiştir.

Araştırmamızda yer alan tüm bölgeler için her bir agaroz tipinin (basic, gamma, nu) % 0,6, % 0,8, %1, %1,2, %1,5, %2'lik konsantrasyonları denenmiştir. CYP2B6 *6 ve CYP2B6*4 için % 0,8 ; CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 için % 1 ve BDNF için % 1,2 en uygun konsantrasyonlar olarak seçilmiştir.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. Tüm bölgeler için RPUP ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 V, 0,5 mA, olduğuna karar verilmiştir. CYP2B6 *6,

CYP2B6*4, CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 50 dakika ve BDNF için 60 dakika sürelerinin en uygun olduğu gözlenmiştir.

2.4. Çalışılan Genlere Ait Genotipleme Analiz Özeti

2.4.1. CYP2B6*4 polimorfizmi (785A>G Ekzon 5)

PZR ürünü: 640 bç

RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **297 – 171 – 116 - 56 bç**

Mutant: **468 – 116 - 56 bç**

Heterozigot: **468 – 297 – 171 – 116 – 56 bç**

Primer Dizisi:

Forward: 5' **GACAGAAGGATGAGGGAGGAA** -3'

Reverse: 5'- **CTCCCTCTGTCTTTCATTCTGT** -3'

Çizelge 2.1. CYP2B6 *4 PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A), PZR Programı (B), RPUP Koşulları (C)

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2.5	10 X
Magnezyum	1.5	
dNTP	4	200 µM
Primer	1-1 (10 pmol)	2 pmol
Taq	0,125	1.25 U / µl
Su	-
DNA	4	
TOPLAM HACİM	25 µl	

B) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
95° C	5 dak	1
95° C	30 sn	33
60° C	30 sn	
72° C	1dk	
72° C	10 dak	1

C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /µl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.4.2. *CYP2B6**9 polimorfizmi (516G>T Ekzon 4)

PZR ürünü: 526 bç

RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **241 - 268 - 17 bç**

Mutant: **509 - 17 bç**

Heterozigot: **509 - 268 - 241 - 17 bç**

Primer Dizisi:

Forwad: 5' **GACAGAAGGATGAGGGAGGAA** -3'

Reverse: 5'- **CTCCCTCTGTCTTTCATTCTGT** -3'

Çizelge 2.2. CYP2B6*6 PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A), PZR Programı (B), RPUP Koşulları (C)

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2.5	10 X
Magnezyum	1.5	
dNTP	4	40 mM
Primer	1-1 (10 pmol)	2 pmol
Taq	0,125	1,25 U / µl
Su	...	-
DNA	4	
TOPLAM HACIM	25 µl	

B) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
95° C	4 dak	1
95° C	30 sn	30
56° C	30 sn	
72° C	40 sn	
72° C	10 dak	1

C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /µl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.4.3. CYP2C19 *2 (Ekzon 5) polimorfizmi

PZR ürünü: 321 bç

RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **212 - 109 bç**

Mutant: 321 bç
Heterozigot: 321 - 212 - 109

Primer Dizisi:

Forward: 5' - CAGAGCTTGGCATATTGTATC-3'
Reverse: 5' - GTAAACACACAACTAGTCAATG-3'

Çizelge 2.3. CYP2C19 *2 PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A),PZR Programı (B), RPUP Koşulları (C)

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2,5	10 X
Magnezyum	1,5	
dNTP	4	40 mM
Primer	1-1 (10 pmol)	2.5 pmol
Taq	2,5	2,5 U / µl
Su		-
DNA	4	
TOPLAM HACIM	25µl	

B) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
94° C	5 dak	1
94° C	1 dak	35
52° C	1 dak	
72° C	2 dak	
72° C	5 dak	1

C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /µl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.4.4. CYP2C19 *17 polimorfizmi

PZR ürünü: 504 bç

RPUP ürünü:

Yabanıl tip: 280 - 224 bç

Mutant: 504 bç

Heterozigot: 504- 280- 224 bç

Primer Dizisi:

Forwad: 5' - AATAAAGATGACCTTGATCTGG -3'

Reverse: 5' - GTCTCCTGAAGTGTCTGTAC-3'

Çizelge 2.4 CYP2C19 *17 PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A),PZR Programı (B),RPUP Koşulları (C)

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2,5	10 X
Magnezyum	1,5	
dNTP	4	40 mM
Primer	1-1 (10 pmol)	2.5 pmol
Taq	2,5	2,5 U / µl
Su		-
DNA	4	
TOPLAM HACİM	25µl	

B) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
94° C	3 dak	1
94° C	30 sn	35
52° C	30 sn	
72° C	40 sn	
72° C	7 dak	1

C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /µl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.4.5. BDNF G196A polimorfizmi

PZR ürünü: 308 bç

RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **243 - 59 bç**

Mutant: **168-75-59 bç**

Heterozigot: **243-168-75-59-bç**

Çizelge 2.5. BDNF PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A), PZR Programı (B), RPUP Koşulları (C)

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2,5	10 X
Magnezyum	1,5	25 mM
dNTP	3	0.2 mM
Primer	1-1 (10 pmol)	2.5 pmol
Taq	0,25	10 U / µl
Su	-
DNA	5	
TOPLAM HACIM	25	

B) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
95° C	5dak	1
95° C	30 sn	35
56° C	30 sn	
72° C	1 dak	
72° C	10 dak	1

C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /µl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.4.6. SERT polimorfizmi

PZR ürünü:

Uzun (Long) - 528 bç

Kısa (Short) - 484 bç

Çizelge 2.6. SERT PZR Reaksiyon Konsantrasyonları (A), PZR Programı (B),

A) PZR Reaksiyon Konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE µl	ANA KONS.
Tampon	2,5	10 X
Magnezyum	1,5	25 mM
dNTP	3 - 3 7-dG/G - A, C,T	0.2 mM
Primer	1 - 1 (10 pmol)	2.5 pmol
Taq	0,25	10 U / µl
Su	-
DNA	3	
TOPLAM HACİM	25	

B) PZR Programı

Sıcaklık*	Süre	Döngü
97° C	5 dak	1
95 °C	30 sn	3
70 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	

69 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
68 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
67 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
66 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	3
65 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
64 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
63 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
62 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
61 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
60 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
59 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
58 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
57 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	
56 °C	30 sn	3
72 °C	40 sn	
95 °C	30 sn	3
55 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	3
95 °C	30 sn	

58 °C	30 sn	15
72 °C	40 sn	
72 °C	7 dak	1

* Sıcaklık artış hızı (Isınma hızı) 2,5 °C/sn, Sıcaklık düşüş hızı (Soğuma hızı) 1,5 °C/sn

2.5. Sertralin ve Desmetilsertralinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (YPSK) Yöntemiyle Analizi

SERT ve ana metaboliti DSERT'in plazmadaki miktarının ölçülmesinde kullanılan bu metod, Tournel *et al.* (2001), Malfara *et al.* (2007), Frahnert *et al.* (2003), tarafından yapılan çalışmalar dikkate alınarak farklı kolonlar, akış hızları, kolon sıcaklıkları, mobil fazlar ve pH'lar denenerek oluşturulmuştur.

2.5.1. YPSK koşulları

1) Kromatografi sistemi: Agilent 1100 serisi

Teknik özellikler

- Pompa: İzokratik ve dörtlü gradyen çalışmalara uygun programlanabilir ve bağımsız kontrol edilebilir yüksek basınç pompa sistemi
- Pompa basıncı: 0—400 bar
- Çözünmüş gaz uzaklaştırma birimi: Elektronik
- Enjeksiyon: Otomatik enjeksiyon sistemi (40 örnek)
- Enjeksiyon hacmi: 0.1 - 100ml
- Taşıyıcı faz akış hızı aralığı: 0.1—5 ml/dk
- Kolon fırın sıcaklığı: Çevre sıcaklığının 10° C altı - 80°C

- Dedektör: UV-VIS Dedektör; $\lambda = 190\text{—}400$ nm; eşanlı olarak 5 ayrı dalga boyunda çalışma

2) Kolon: Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4.6 mm \times 150 mm, 5 μ m kolon

3) Hareketli Faz: %45-55 Asetonitril - NaH₂PO₄ (0.05M, pH=3,8)

Hazırlanışı: NaH₂PO₄ tartıldıktan sonra ultrasaf suda çözüldü (0.05 M), pH'sı 0,01 N HCl ile 3.8'e ayarlandı. Toplam hacim % 45 Asetonitril- % 55 NaH₂PO₄ ultrasaf sudaki çözeltisi olacak şekilde karışım hazırlandı. Vakum yardımıyla naylon membran filtresinden süzöldü.

4) Kolon Sıcaklığı: 50 °C

5) Akış Hızı: 0,4 ml/dak

6) İnjesiyon hacmi: 50 μ l

7) Analiz süresi: 12 dakika

8) Alıkonma süreleri: DSERT: 7.602; SERT: 8.503; ES: 9.756

2.5.2. Standart çözeltilerin hazırlanışı

Sertralin, Desmetilsertralin ve Eksternal Standart (ES, Klomipramin) ana stokları 0.1 mg/ml (100.000 ng/ml) olacak şekilde metanolde hazırlandı. Çalışma çözeltileri:

Sertralin için; 10.000 ng/ml, 5.000 ng/ml, 2.000 ng/ml, 1000 ng/ml, 500 ng/ml

Desmetilsertralin için; 20.000 ng/ml, 10.000 ng/ml, 5.000 ng/ml, 2.000 ng/ml, 1.000 ng/ml

Klomipramin (ES) için; 10.000 ng/ml, 5.000 ng/ml

olacak şekilde metanol ile seyreltmeler yapılarak hazırlandı.

2.5.3. Katı-Faz ekstraksiyon yöntemiyle numunenin analize hazırlanması

1) Numune Ekstraksiyona Hazırlanması

-80 ° C'de saklanan plazma + 4 °C'de bekletilip çözünerek analize hazır hale getirilir. Çalışmaya başlanmadan önce çözülmüş plazma 1500 g'de 5 dakika santrifüj edilerek içerdiği kirlilikler dibe çöktürülür.

- 500 µl plazmaya 500 µl asetonitril ilave edilerek 30 saniye vortekslenir (Deproteinizasyon)
- 1500 g'de 15 dakika santrifüjlenerek pelletler dibe çöktürülür. Supernatant ekstraksiyon aşamasında kullanılmak üzere bekletilir.

2) Kartuşların Ekstraksiyona Hazırlanması

Katı faz ekstraksiyon yönteminde Supelco C18 kartuşlar kullanılmaktadır.

- 1 ml 1N HCl kolondan bir defa geçirilerek kolon dengelenir.
- 1 ml Metanol iki defa,
- 1 ml ultrasaf su bir defa kolondan geçirilerek kolon şartlandırılır.

3) 800-900 µl supernatant (numune) kolona uygulanır.

4) Kolonun Yıkanması

- 1 ml ultrasaf su 1 defa
- 1 ml % 50 metanol 1 defa
- 1 ml asetonitril 1 defa kolondan geçirilir.

5) 250 µl Metanol Perklorik Asit (% 0.5 oranında % 35'lik perklorik asit içeren metanol) ile analiz edilecek madde elüe edilir. 70 ° C'de uçurular ve mobil fazda çözülür. ES dışardan ilave edilir.

2.5.4. SERT-DSERT kalibrasyon standartların hazırlanması

İlaç içermeyen 500 µl boş plazmaya 10-100 ng/ml aralığında Sertralin, 20-200 ng/ml aralığında Desmetilsertralin farklı konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Katı faz ekstraksiyon sonrası elde edilen elüat ısı ile uçurulup analiz edilecek maddeler mobil fazda çözüldükten sonra her bir seyreltmeye son konsantrasyonu 200 ng/ml olacak şekilde ES ilave edilmiştir. Her bir kalibrasyon grubu en az iki enjeksiyon yapılmıştır. Kalibrasyon standartları ihtiyaç halinde tekrar kullanılmak üzere en fazla 5 gün -80 °C’de saklanmıştır.

2.5.5. Hasta numunelerinin analizi

-80 ° C’de saklanan plazma bir gün öncesinden + 4 °C’de bekletilip çözünerek analize hazır hale getirilir. Çalışmaya başlanmadan önce çözülmüş plazma 1500 g’de 10 dakika santrifüj edilerek içerdiği kirlilikler dibe çöktürülür. Plazmadan 500 µl alınarak katı-faz ekstraksiyon (KFE) işlemine başlanır. KFE sonrası elde edilen elüat ısı ile uçurulup sertralin ve desmetilsertralin mobil fazda çözülür. ES sonradan ilave edilir ve en az 2’şer enjeksiyon yapılmak üzere YPSK uygulamalarına geçilir.

2.5.6. YPSK validasyon çalışmaları

- ❖ Özgünlük ve Seçicilik (Spesifiklik/Selektivite; Specivity/Selectivity)
- ❖ Tayin Sınırı (LOD-Limit of detection) ve Ölçüm Sınırı (LOQ-Limit of quantitation)
- ❖ Doğruluk (Accuracy)
 - Geri kazanım/Gerçeklik (Recovery)
 - Kesinlik
 - Güniçi tekrarlanabilirlik (Intraday)

- Gnlerarası tekrarlanabilirlik (Interday)
- ❖ Doğrusallık (Linearity)

2.5.6.1. Özgünlük ve seçicilik

Spesifiklik/selektivite bir metodun analiz edilen örnek içerisinde diğerkleriyle karışmaksızın sadece ölçümü amaçlanan maddeyi lme yeteneğini gösterir (Anonim, 2002b). zgnlk, analitik yöntemin sadece amaçlanan bileşen veya bileşenleri tayin edebilme yeteneğidir, sayısal değeri yoktur. Seçicilik, beklenen fiziksel/kimyasal girişimler/engelleyciler (interferences) varlığında söz konusu analitin doğru şekilde ölçülmesi yeteneğidir.

SERT, DSERT ilave edilen plazmaya (spiked), KFE işlemi uygulandı. Uçurma aşamasından sonra SERT ve DSERT mobil fazda çözüldü. ES ilave edildikten sonra injeksiyon yapıldı ve maddelerin alıkonna zamanları belirlendi. İkinci aşamada boş plazmaya KFE uygulandı, elde edilen elüat uçuruldu ve kalıntı mobilfazda çözüldü ve injeksiyon yapıldı. Boş plazmada analizi yapılan maddelerin ve eksternal standartın olduğu alıkonna zamanlarında başka bir madde pikine rastlanmadı (şekil 3.12, 3.13, 3.14).

2.5.6.2. Tayin Sınırı (LOD) ve lm Sınırı (LOQ)

Zemin gürültüsünden farklı olarak tespit edilen fakat miktarı belirlenemeyen en kk analit derişimi tayin sınırı (LOD); uygun doğruluk ve kesinlikle miktarı saptanabilen en kk derişim ise ölçüm sınırıdır (LOQ).

Tayin ve ölçüm sınırlarının belirlenmesi; görsel değerlendirme, sinyal-gürültü oranı dikkate alınarak değerlendirme ve cevabın standart sapması ile eğim değerlerinin kullanıldığı formül ile hesaplama olmak üzere üç farklı yöntemle gerçekleştirilebilir.

Sinyal-Gürültü oranları dikkate alınarak yapılan hesaplamalarda aşağıdaki oranlar dikkate alınır :

$$\text{LOD} = \text{Sinyal/ gürültü değerinin 3 katı}$$

$$\text{LOQ} = \text{Sinyal/gürültü değerinin 10 katı}$$

Cevabın standart sapması ile eğim değerinin kullanıldığı formül :

$$\text{LOD} = 3.3 \sigma_b/m \quad \text{LOQ} = 10 \sigma_b/m$$

σ_b = Boş çözeltinin (tanık) standart sapması

m = Yüklenmiş plazma ölçümleri sonucu oluşan kalibrasyon eğrisindeki ($y=mx+n$) eğim değeridir.

Validasyon çalışmalarımız sırasında kullanılan diğer bir hesaplama yöntemi de aşağıdaki gibidir (Bölüm 3.3.2) :

LOD: Ortalama + 3 Standart Sapma

LOQ: Ortalama + 10 Standart Sapma

2.5.6.3. Doğruluk (Accuracy)

Ölçülen değer doğru ya da doğru kabul edilen değere yakınlığını gösterir. İlk olarak doğruluk; bir örneğin bilinen konsantrasyonunun analiz edilmesi ve gerçek değer ile ölçülen değer karşılaştırılması ile belirlenir. Doğruluğun iki alt bileşeni vardır. Bunlar gerçeklik

(geri kazanım) ve kesinlik'tir. Bir metodun sistematik hatası (bias) doğruluğun gerçeklik (geri kazanım) bileşenini, rasgele hatası ise kesinlik bileşenini oluşturur.

2.5.6.3.1 Geri Kazanım (Gerçeklik)

Numune ortamı içindeki analitin tayini ile elde edilen miktarın, saf analitin çözeltisine göre % ne kadar geri kazanıldığıнын analiz edilmesi gerekir. Alt, orta ve üst, bilinen derişimdeki standart çözeltiler, matrikse eklenir varsa bir ayırma metodu ile işlemlerle geri elde edilir ve tayin edilerek bilinen miktarla karşılaştırılarak sonuç % hata ile verilir. Gerçekliğin ölçümü, sistematik hatanın ifade edilmesinde kullanılır, yani ölçüm sonucu ortalaması ile gerçek değer arasındaki fark, ölçümün sistematik hatasını ($D = C_s - C_{ref}$) verir. Sistematik hatadan yararlanarak da gerçeğe yakınlık yüzdesi (bağıl hata) hesap edilir. Bu kriterin değerlendirilmesi için en az 9 veriye (3 konsantrasyon derecesinde 3 tekrar) gereksinim vardır.

Uyguladığımız yöntemde geri kazanım hesapları için DSERT ve SERT bilinen plazmaya düşük, orta, yüksek olacak şekilde DSERT için 20-100-200 ng/ml; SERT için 10-50-100 ng/ml konsantrasyonlarında madde ilavesi yapılmıştır. Herbir konsantrasyondan 4 tane hazırlanmıştır. 2'şer kez enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama değerler, % Geri kazanım, bias (sistematik hata) ve % Bağıl Standart Sapma (%BSS) değerleri hesaplanmıştır.

2.5.6.3.2. Kesinlik (Tekrarlanabilirlik)

Kesinlik ölçüm sonuçlarının birbirlerine yakınlığını (tekrarlanabilirliği) gösterir. Tekrarlanabilirlik; bir maddenin aynı ölçüm koşullarında (aynı kişi, aynı cihaz ve ekipmanlar, aynı laboratuvar şartları), kısa zaman aralığında yapılan ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığını değerlendirmek amacıyla standart sapmasının hesaplanmasıdır. Ölçüm aralığında

farklı derişimlerde veya seviyelerde (en az 3) yapılmalıdır. Her derişim seviyesinde en az 10 tekrar uygulanmalıdır. Takiben her derişim için standart sapma hesaplanır.

Kesinlik için kabul edilen kriter analizin tipine dayanır. Eczacılıkta, kalite kontrol analizi için bağıl standart sapma % 1 den daha iyi olan kesinlik kolaylıkla başarılabilirken, biyolojik örnek için % 15' den fazla ve diğerkonsantrasyon seviyelerinde % 10 bağıl standart sapma ile kesinlik sağlanabilir.

Tekrarlanabilirlik, gün içi (Intraday) ve günlerarası (Interday) olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır. DSERT, SERT içermediğı bilinen plazmaya düşük, orta, yüksek olacak şekilde DSERT için 20-100-200 ng/ml; SERT için 10-50-100 ng/ml konsantrasyonlarında madde ilavesi yapılmıştır. Herbir konsantrasyondan 4 tane hazırlanmıştır. Ortalama değerler, standart sapma (SS) ve % bağıl standart sapma (% BSS) hesaplanmıştır. Bu işlemler günüçi hesaplamalar için sabah ve akşam olacak şekilde, günlerarası hesaplamalarda ise 4 farklı gün için tekrarlanmıştır.

2.5.6.4. Doğrusallık (Accuracy)

Bir analitik metodun doğrusallığı, belirli bir ölçüm aralığında; örnek çözeltilerinin analit cevabının, konsantrasyonla doğrusal orantılı olduğı konsantrasyon aralığında bulunduğunu doğrular. Doğrusallığın kabulü, genellikle korelasyon katsayısı ve konsantrasyona karşı cevap için doğrusal regresyon hattının y- denklemi ile belirlenir. (ICH-validation guide).

LOD/LOQ çalışmaları ve tedavi sırasında sertralin ve desmetilsertralinin insan plazmasında bulunabilme oranları dikkate alınarak; sertralin için ölçüm aralığı 10-100 ng/ml, desmetilsertralin için ise 20-200 ng/ml olarak belirlenmiştir. Her bir konsantrasyon 5'er kez

ijekte edilmiştir. X eksenindeki konsantrasyon değerlerine karşılık, Y ekseninde SERT ve DSERT alanlarının Klomipramin (ES) alanı ile oran değerleri geçirilmiştir. Normalize edilmiş konsantrasyon değerleri (C/D), elde edilen plazma konsantrasyonlarının (C), hastalara verilen doza (D) oranlanmasıyla bulunmuştur.

2.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

- Çalışmada incelenen genler için Hardy Weinberg uygunluk testi uygulanmıştır.
- Ortalama DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT, SERT C/D, DSERT C/D oranlarının;
 - ❖ CYP2B6*4, CYP2B6 *6, CYP2B6*9 ve CYP2C19*2, CYP2C19*17 genotip dağılımlarına göre,
 - ❖ Tedaviye Yanıtı,
 - ❖ Yan etki değerleri ile ilişkileri,

MannWhitney U, One-way Anova, Post Hoc Analizler (Tukey, LSD, Scheffe), Ki Kare (Crosstabs) analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

- CYP2B6*4, CYP2B6 *6, CYP2B6*9 ve CYP2C19*2, CYP2C19*17 (Farmakokinetik) ve SERT (5-HTTLPR), BDNF (Val66Met) polimorfizmlerinin
 - ❖ Tedavi yanıtı,
 - ❖ Yan etki dağılımı ile ilişkileri,
 - ❖ *SERT (5-HTTLPR)*, *BDNF (Val66Met)* genotiplerinin KGİ ölçeği ile elde edilen hastalık şiddeti sonuçları ile ilişkileri

One-way Anova, Post Hoc Analizler (Tukey, LSD, Scheffe), Ki Kare (Crosstabs) analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistik analizleri için SPSS 20.0 programından yararlanılmıştır. *p* değeri 0,05'den küçük eşit olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. GENOTİP ANALİZ SONUÇLARI

3.1.1. *CYP2B6**4 polimorfizmi (785A>G Ekzon 5)

PZR ürünü: 640 bç

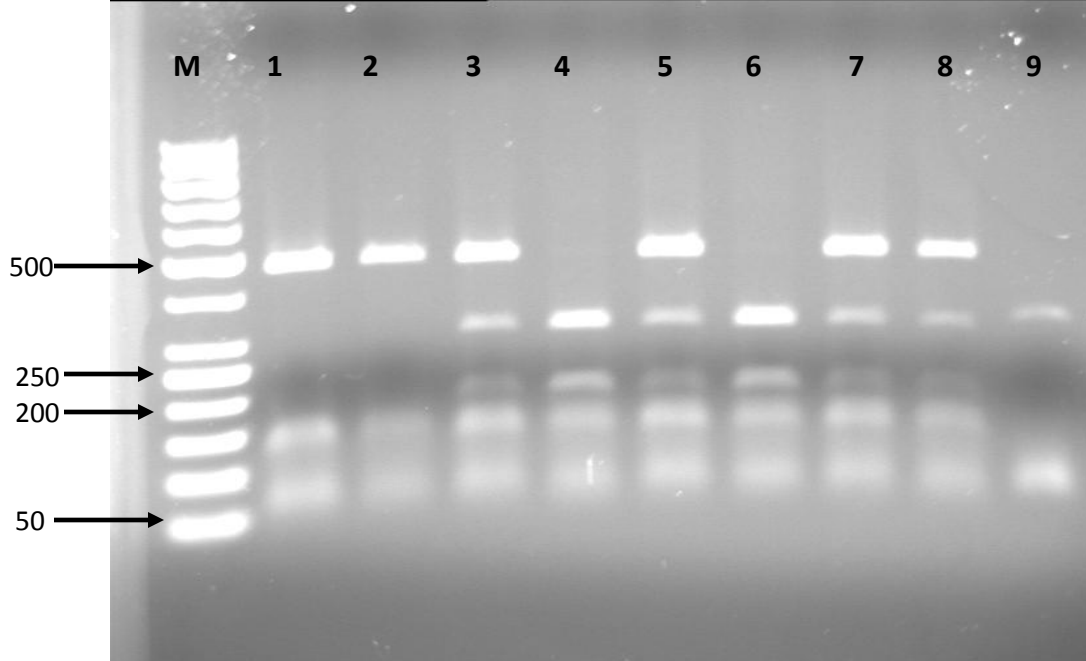
RPUP ürünü:

Yabanıl tip: 297 – 171 – 116 - 56 bç

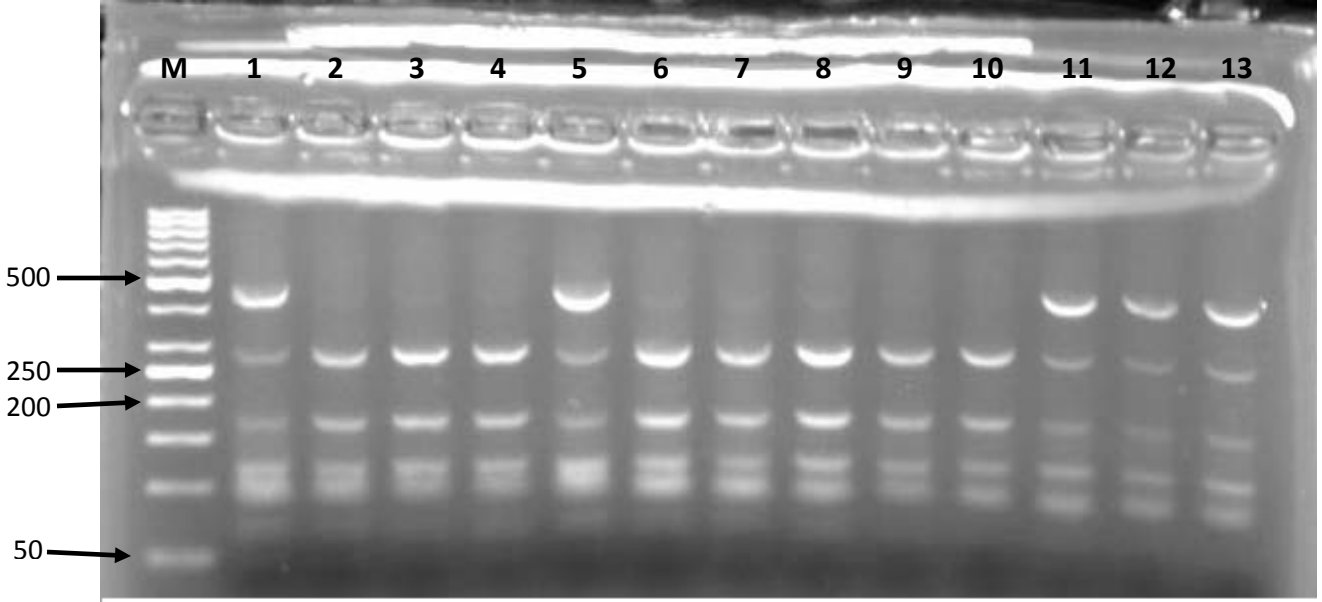
Mutant: 468 – 116 - 56 bç

Heterozigot: 468 – 297 – 171 – 116 – 56 bç

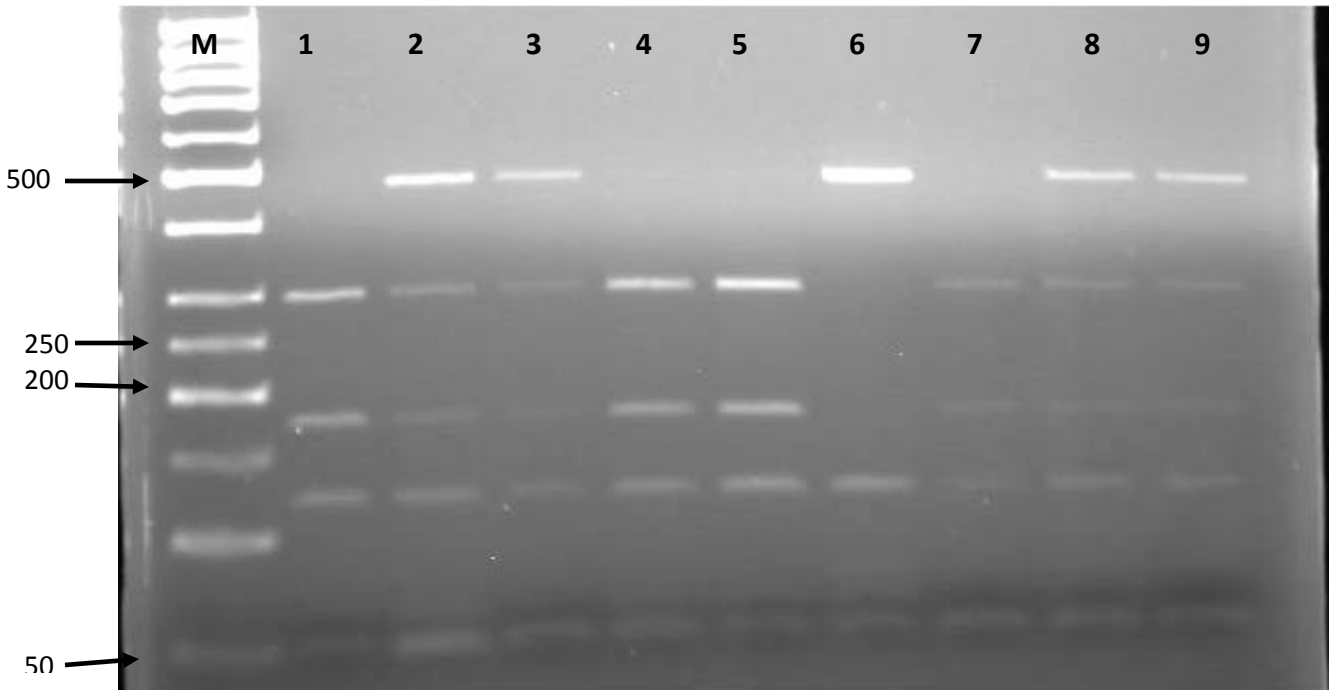
Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda *CYP2B6**4 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.1., Şekil 3.2., Şekil 3.3.)



Şekil 3.1. Bazı hastalara ait *CYP2B6**4 geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 1 ve 2 numaralı örnekler mutant, 3-5-7-8 numaralı örnekler heterozigot, 4-6-9 numaralı örnekler yabanıl tip genotip taşımaktadır.



Şekil 3.2. Bazı hastalara ait *CYP2B*4* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 1-5-11-12-13 numaralı örnekler heterozigot, 2-3-4-6-7-8-9-10 numaralı örnekler yabancı tip genotip taşımaktadır.



Şekil 3.3. Bazı hastalara ait *CYP2B*4* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 6 numaralı örnek mutant, 2-3-8-9 numaralı örnekler heterozigot, 1-4-5-7 numaralı örnekler heterozigot genotip taşımaktadır.

3.1.2. *CYP2B6**9 polimorfizmi (516G>T Ekzon 4)

PZR ürünü: 526 bç

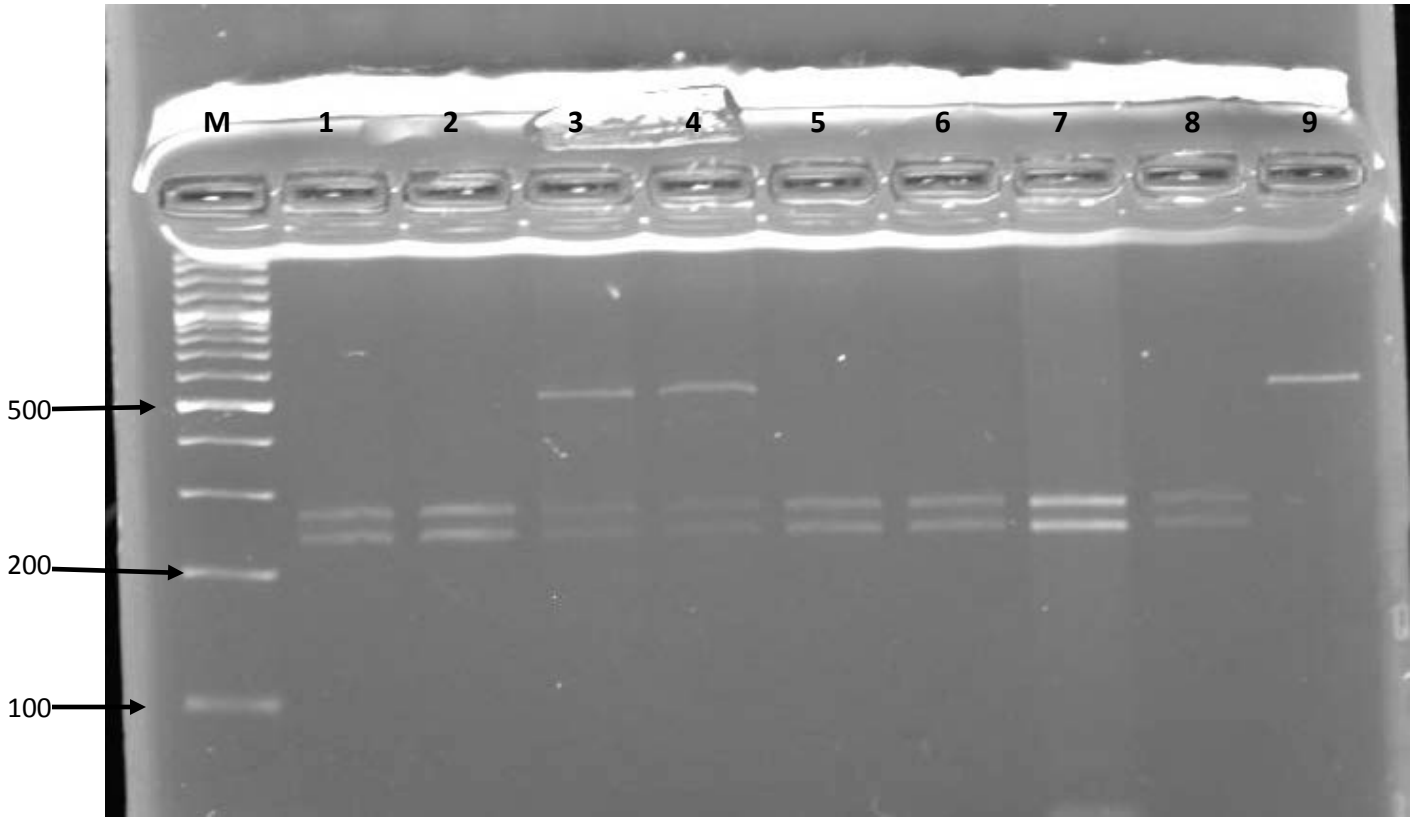
RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **241 - 268 - 17 bç**

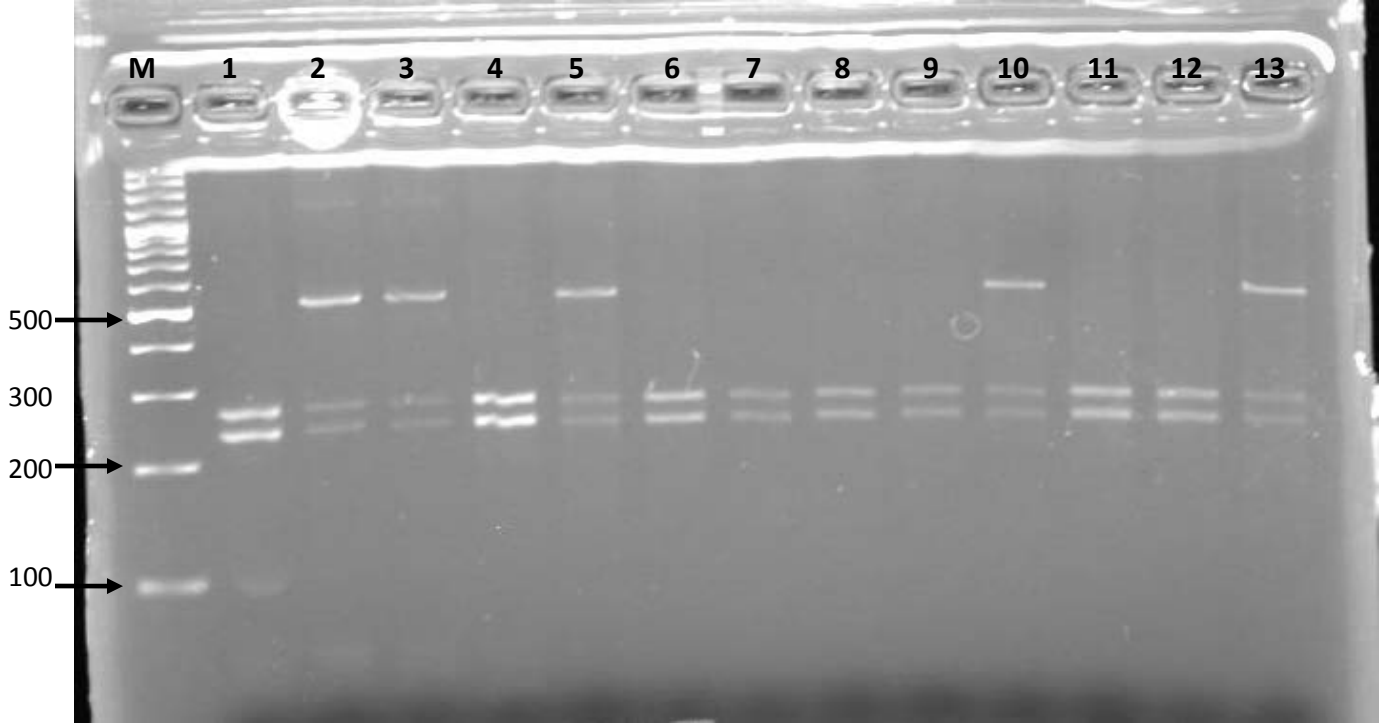
Mutant: **509 - 17 bç**

Heterozigot: **509 - 268 - 241 - 17 bç**

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda *CYP2B6**9 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.4., Şekil 3.5.)



Şekil 3.4. Bazı hastalara ait *CYP2B6**9 geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 9 numaralı örnek mutant, 3-4 numaralı örnekler heterozigot, 1-2-5-6-7-8 numaralı örnekler yabanıl tip genotip taşımaktadır.



Şekil 3.5. Bazı hastalara ait *CYP2B*9* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 2-3-5-10-13 numaralı örnekler heterozigot, 1-4-6-7-8-9-11-12 numaralı örnekler yabancı tip genotip taşımaktadır.

3.1.3. *CYP2C19* *2 polimorfizmi (681G>A Ekzon 5)

PZR ürünü: 321 bç

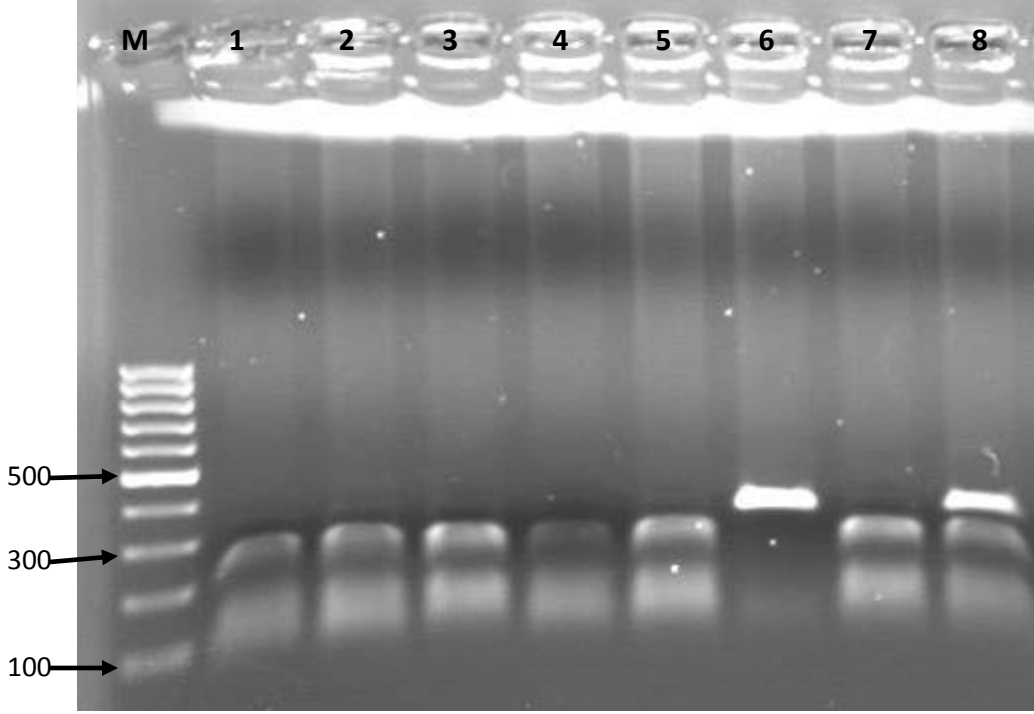
RPUP ürünü:

Yabancı tip: **212 - 109 bç**

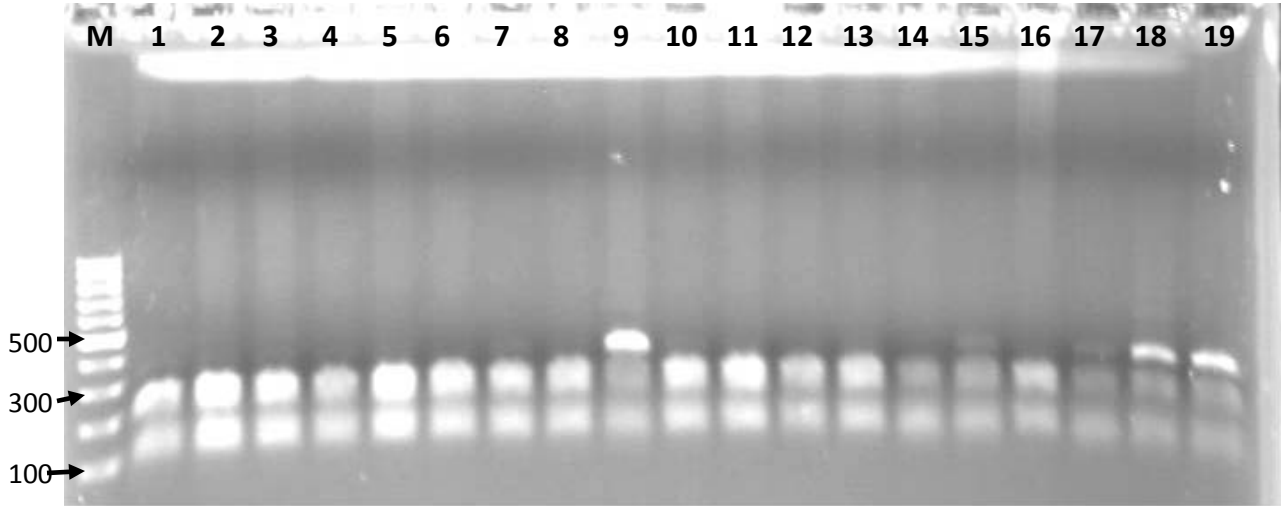
Mutant: **321 bç**

Heterozigot: **321 - 212 - 109**

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda *CYP2C19**2 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.6., Şekil 3.7.)



Şekil 3.6. Bazı hastalara ait *CYP2C19*2* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 6 numaralı örnek mutant, 8 numaralı örnek heterozigot, 1-2-3-4-5-7 numaralı örnekler yabanıl tip genotip taşımaktadır.



Şekil 3.7. Bazı hastalara ait *CYP2C19*2* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 1-2-3-4-5-6-7-8-10-11-12-13-14-16 numaralı örnekler yabanıl tip, 9-15-17-18-19 numaralı örnekler heterozigot genotip taşımaktadır.

3.1.4. *CYP2C19* *17 polimorfizmi (806 C > T, 3402 C > T Promotör Bölge)

PZR ürünü: 504 bç

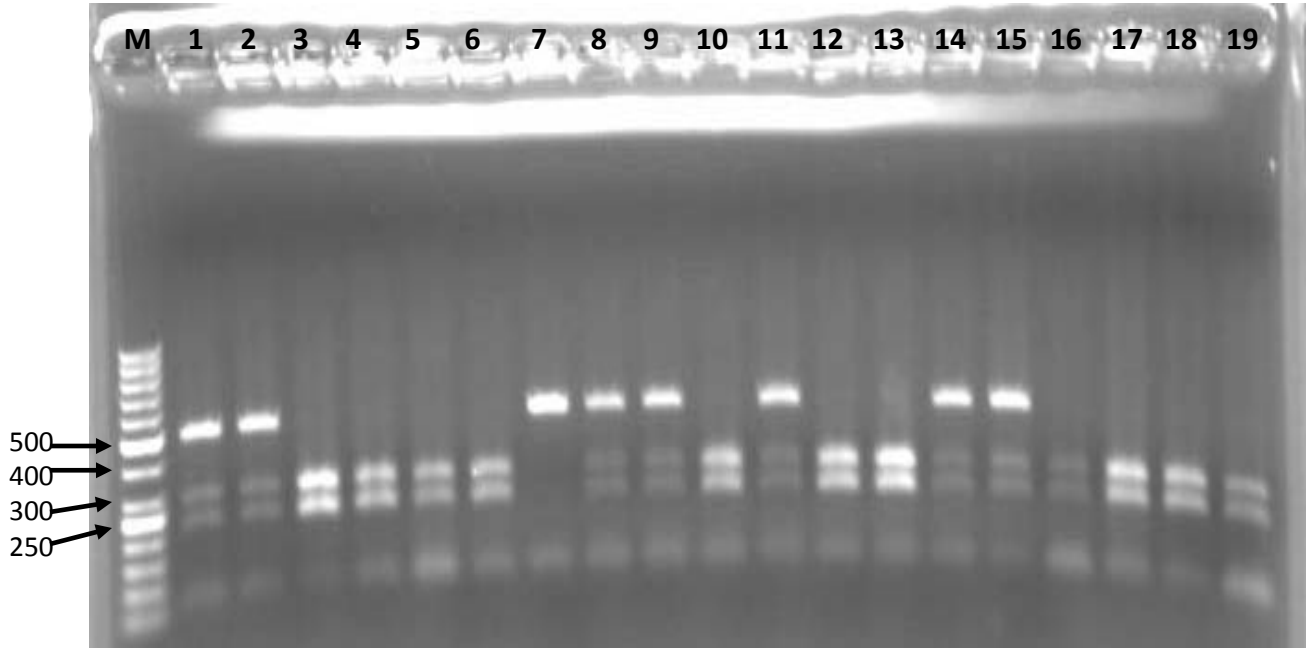
RPUP ürünü:

Yabanıl tip: 280 - 224 bç

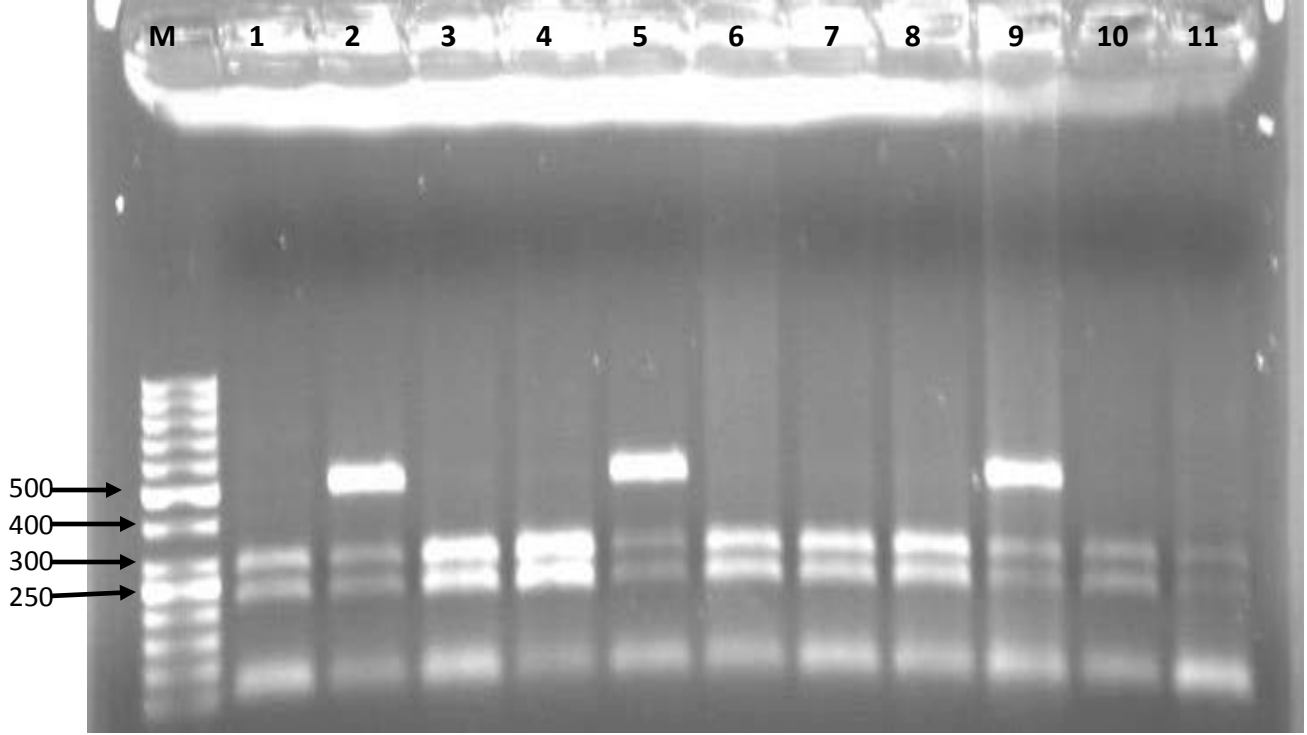
Mutant: 504 bç

Heterozigot: 504- 280- 224 bç

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda *CYP2C19**17 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.8., Şekil 3.9.)



Şekil 3.8. Bazı hastalara ait *CYP2C19**17 geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 7 numaralı örnek mutant, 3-4-5-6-10-12-13-16-17-18-19 numaralı örnekler yabanıl tip, 1-2-8-9-10-14-15 numaralı örnekler heterozigot genotip taşımaktadır.



Şekil 3.9. Bazı hastalara ait *CYP2C19*17* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 1-3-4-6-7-8-10-11 numaralı örnekler yabanıl tip, 2-5-9 numaralı örnekler heterozigot genotip taşımaktadır.

3.1.5. *BDNF* polimorfizmi (196G>A)

PZR ürünü: 308 bç

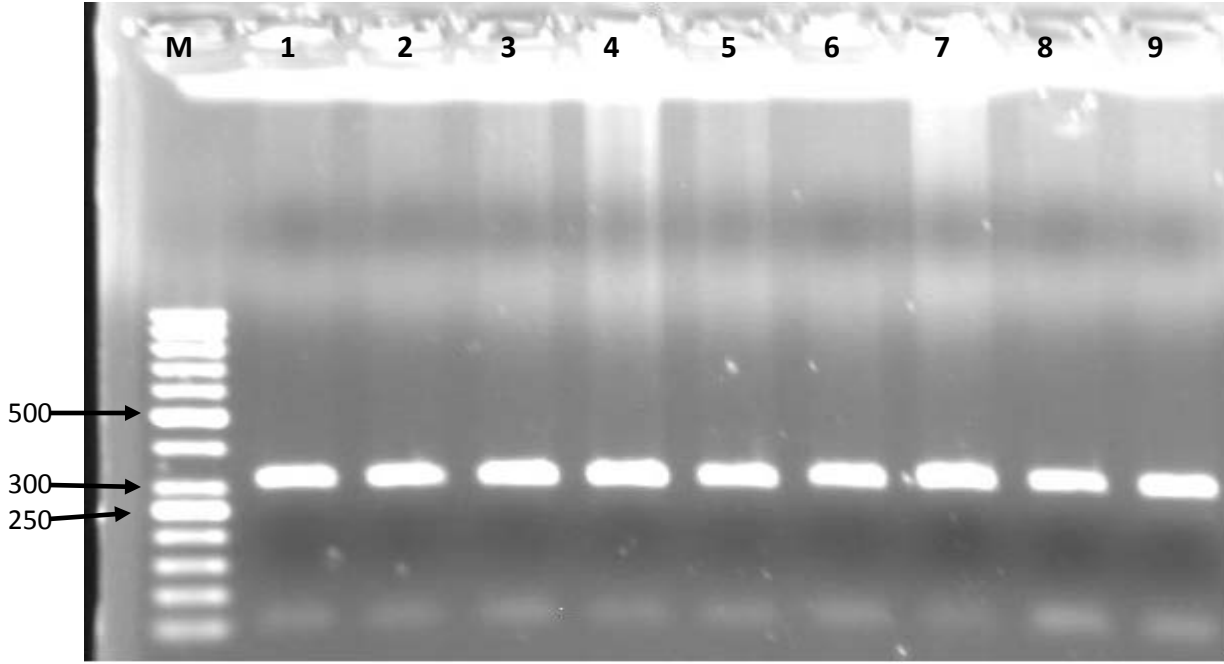
RPUP ürünü:

Yabanıl tip: **243 - 59 bç**

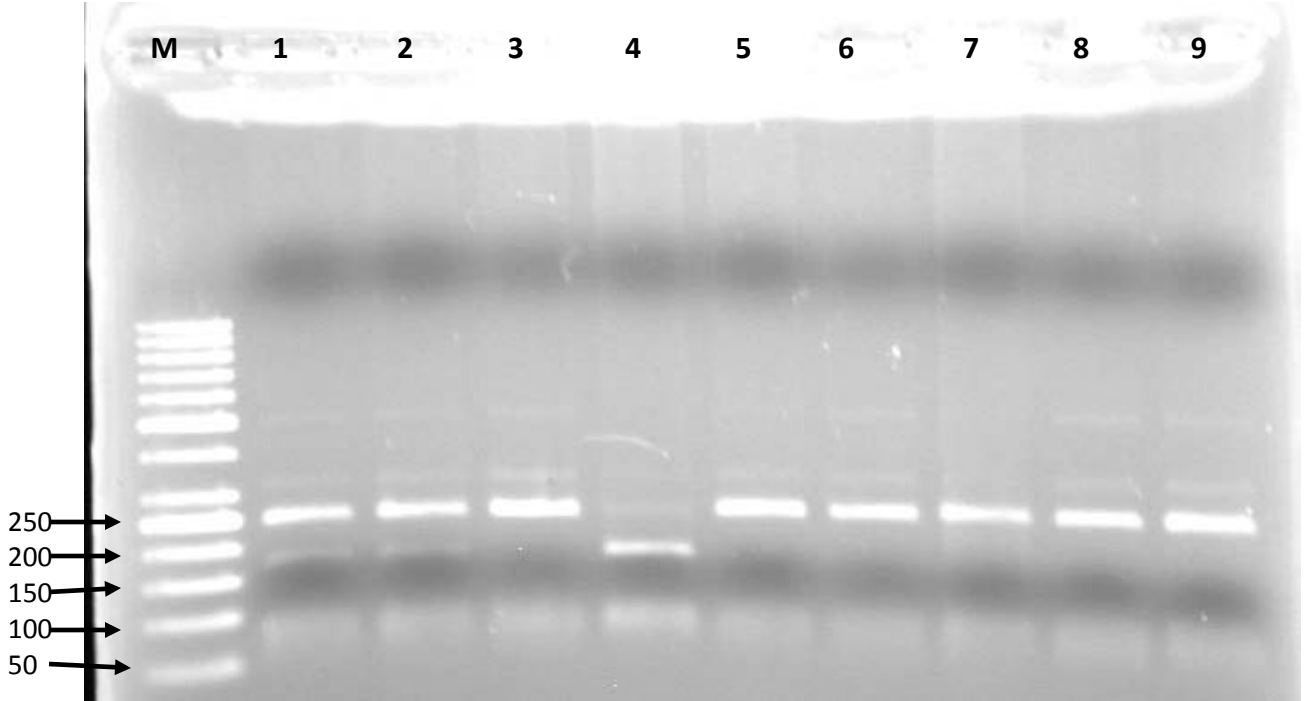
Mutant: **168-75-59 bç**

Heterozigot: **243-168-75-59-bç**

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda *BDNF* farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.10., Şekil 3.11.)



Şekil 3.10. Bazı hastalara ait *BDNF* geni PCR ürün elektroforez örneği.



Şekil 3.11 Bazı hastalara ait *CYP2C19*17* geninin RFLP ürün elektroforez örneği. 4 numaralı örnek mutant, 1-2 numaralı örnekler heterozigot, 3-5-6-7-8-9 numaralı örnekler yabani tip genotip taşımaktadır.

3.2. Allel ve Genotip Frekansları

Genotip analizlerinde yer alan *CYP2B6*9*, *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *BDNF Val66Met*, *SERT 5-HTTLPR* polimorfizmlerine ait dağılım ve frekans hesaplamaları aşağıdaki tablolarda mevcuttur. *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *BDNF Val66Met*, *SERT 5-HTTLPR* ait frekanslar Hardy-Weinberg dağılımına içindeyken *CYP2B6*9*, *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6* frekansları bu dağılıma uymamaktadır.

Çizelge 3.1. *CYP2B6*9* G516T Ekzon 4 Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*9</i>	<i>*9/*9</i>	<i>*1</i>	<i>*9</i>		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	32 (0,5)	21 (0,328)	11 (0,172)	0,66	0,34	4,47	0,03
Beklenen Genotip Frekansı	26,4 (0,44)	13,38 (0,223)	7,3 (0,115)				

Çizelge 3.2. *CYP2B6*4* A785G Ekzon 5 Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*4</i>	<i>*4/*4</i>	<i>*1</i>	<i>*4</i>		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	31 (0,485)	21 (0,328)	12 (0,187)	0,65	0,35	5,02	0,02
Beklenen Genotip Frekansı	27 (0,42)	29,1 (0,455)	7,9 (0,123)				

Çizelge 3.3. *CYP2B6*6* (G516T +A785G) Ekzon 4-5 Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*6</i>	<i>*6/*6</i>	<i>*1</i>	<i>*6</i>		
N= 53							
Gözlenen Genotip Frekansı	30 (0,56)	16 (0,3)	7 (0,14)	0,71	0,29	3,47	0,06
Beklenen Genotip Frekansı	26,7 (0,5)	21,8 (0,412)	4,45 (0,084)				

Çizelge 3.4. CYP2C19*2 G681A Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1	*2		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	45 (0,70)	17 (0,27)	2 (0,03)	0,835	0,165	0,06	0,8
Beklenen Genotip Frekansı	44,6 (0,7)	17,6 (0,275)	1,74 (0,027)				

Çizelge 3.5. CYP2C19*17 -3402 Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	*1/*1	*1/*17	*17/*17	*1	*17		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	47 (0,734)	17 (0,266)	-	0,867	0,133	1,5	0,22
Beklenen Genotip Frekansı	48,1 (0,75)	14,75 (0,233)	1,13 (0,017)				

Çizelge 3.6. BDNF Val66Met Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	40 (0,625)	22 (0,344)	2 (0,031)	0,797	0,203	0,99	0,82
Beklenen Genotip Frekansı	40,64 (0,635)	20,672 (0,323)	2,6368 (0,0412)				

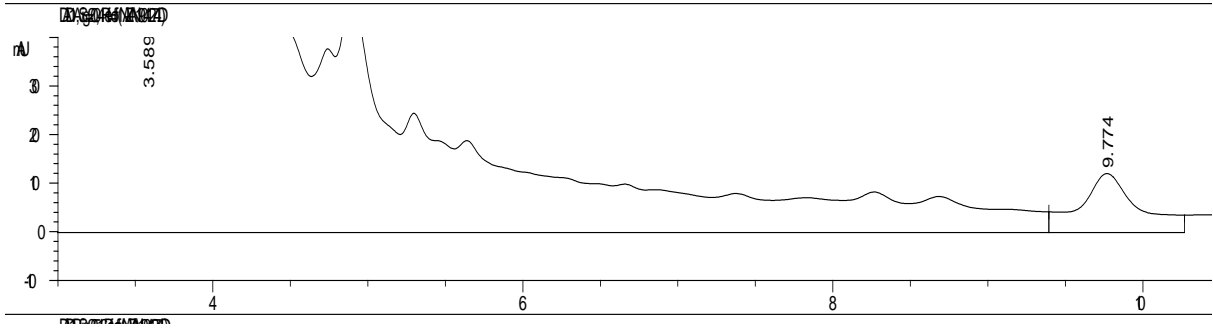
Çizelge 3.7. SERT 5-HTTLPR Polimorfizmi

	Genotip frekansı n (f)			Allel frekansı n(f)		X^2	<i>p</i>
	L/L	S/L	S/S	L	S		
N= 64							
Gözlenen Genotip Frekansı	21 (0,33)	26 (0,40)	17 (0,27)	0,53	0,47	2,17	0,14
Beklenen Genotip Frekansı	17,97 (0,28)	31,88 (0,498)	14,13 (0,22)				

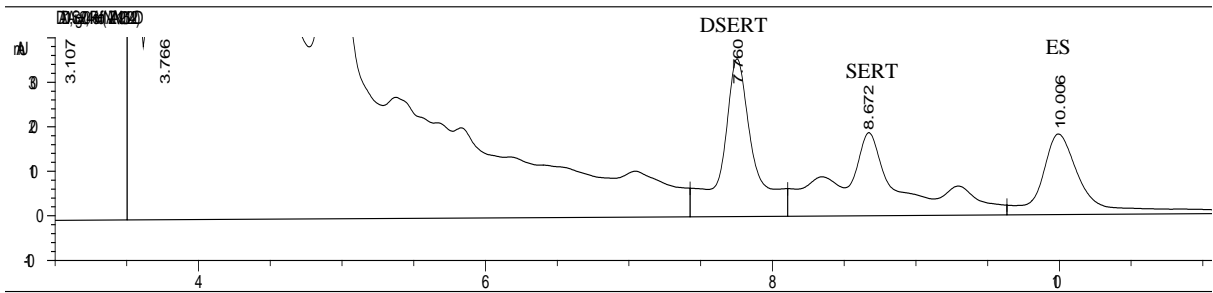
3.3. Validasyon Sonuçları

3.3.1. Özgünlük seçicilik

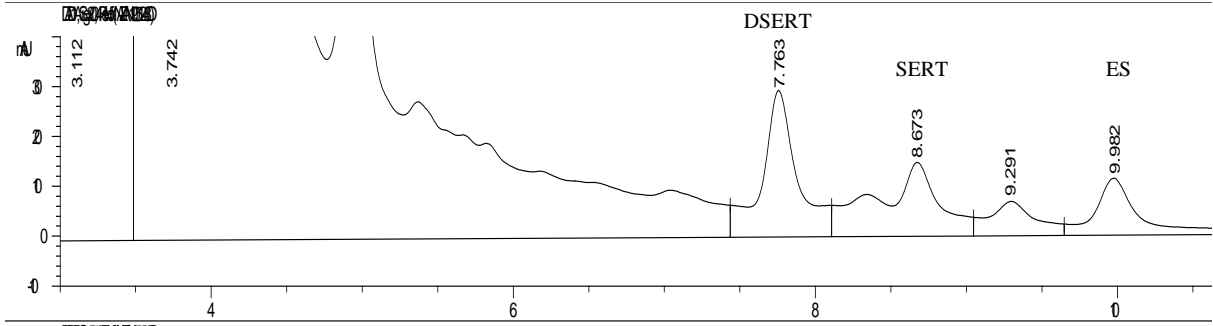
Sertralin,desmetilsertralin ve klomipramin piklerinin gözleendiği kromatogram örnekleri ve boş plazma kromatogamı arasındaki farklılık yöntemin özgünlüğü-seçiciliğinin ispatı bakımından önemlidir. Şekil 3.12’de 200 nm dalga boyunda boş plazma örneğinin kromatogramı, Şekil 3.13’da kalibrasyon çalışmaları sırasında elde edilen DSERT, SERT ve ES piklerinin bulunduğu kromatogram, Şekil 3.14’de ise hasta analizlerinden birine ait kromatogram görülmektedir.



Şekil 3.12. DSERT, SERT ve Klomipramin içermeyen boş plazma kromatogramı



Şekil 3.13. Kalibrasyon çalışmaları sırasında DSERT, SERT ve Klomipramin (ES) yüklenmiş plazma kromatogramı



Şekil 3.14. DSERT, SERT ve Klomipramin (ES) piklerinin gözlemlendiği bir hastaya ait kromatogram

3.3.2. Tayin sınırı (LOD) ve ölçüm sınırı (LOQ)

Bölüm 2.4.6.2.'de açıklanan şekilde yapılan analizler ve hesaplamalar sonucunda DSERT ve SERT için tayin sınırı ve ölçüm sınırı sırasıyla (LOD: 4,8254 ng/ml LOQ: 11,3748 ng/ml) ; (LOD: 3,902 ng/ml, LOQ: 8,7845 ng/ml) olarak bulunmuştur.

3.3.3. Geri kazanım (Recovery)

Çizelge 3.8. SERT ve DSERT geri kazanım değerleri

Bileşik	Konsantrasyon (ng/ml)	Ortalama* (ng/ml)	% Geri Kazanım	BIAS	% BSS
SERT	10 (düşük)	11,74428303	117,4	-1,74428	4,13
	50 (orta)	47,4612071	95	0,053492	5,48
	100 (yüksek)	82,16943385	82,17	0,216998	8,53
DSERT	20 (düşük)	22,64336916	113,2	-0,11674	9,32
	100 (orta)	93,96456357	94	0,064231	5,44
	200 (yüksek)	135,5602	67,8	0,475359	1,89

* 4-5 injeksiyonun ortalama alan oranı

3.3.4. Kesinlik

a) Gün içi tekrarlanabilirlik (Intraday)

Çizelge 3.9. DSERT Gün İçi Tekrarlanabilirlik Tablosu

DSERT	20 ng/ml (düşük)			100 ng/ml (orta)			200 ng/ml (yüksek)		
	Ortalama Alan Oranı*	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı*	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı*	SS	BSS
SABAH	0,406219	0,022563	0,05554	1,166571	0,031281	0,02681	2,394183	0,155262	0,064849
AKŞAM	0,50065	0,01651	0,032978	1,13710	0,016474	0,014488	2,401202	0,019821	0,008254
ORTALAMA	0,45343	0,01953	0,04308	1,15183	0,02387	0,02073	2,39769	0,0875	0,0365

* 4-5 injeksiyonun ortalama alan oranı

Çizelge 3.10 SERT Gün İçi Tekrarlanabilirlik Tablosu

SERT	10 ng/ml (düşük)			50 ng/ml (orta)			100 ng/ml (yüksek)		
	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS
SABAH	0,087690	0,000402 1	0,004585	0,429892	0,000859	0,00199	1,0888	0,08601	0,079001
AKŞAM	0,084859	0,011116	0,130995	0,38834	0,031282	0,08055	1,01556	0,02778	0,02736
ORTALAMA	0,08627	0,00575	0,06675	0,409116	0,01607	0,03928	1,05218	0,05689	0,05407

* 4-5 injeksiyonun ortalama alan oranı

b) Günler Arası Tekrarlanabilirlik (Interday)

Çizelge 3.11. DSERT Günler arası Tekrarlanabilirlik Tablosu

DSERT	20 ng/ml (düşük)			100 ng/ml (orta)			200 ng/ml (yüksek)		
	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS
1. gün	0,131578	0,01080	0,0821	0,74265	0,74265	0,0122	1,69909	0,10352	0,06092
2. gün	0,12712	0,005249	0,04129	0,74554	0,01455	0,01952	1,67018	0,08045	0,04817
3. gün	0,13044	0,00494	0,03793	0,73723	0,00968	0,01313	1,71080	0,08451	0,0494
4. gün	0,13824	0,00369	0,0267	0,73878	0,00451	0,0061	1,66151	0,07507	0,0451
ORTALAMA	0,1318	0,00466	0,03537	0,74105	0,00375	0,00507	1,6854	0,02334	0,01385

* 4-5 injeksiyonun ortalama alan oranı

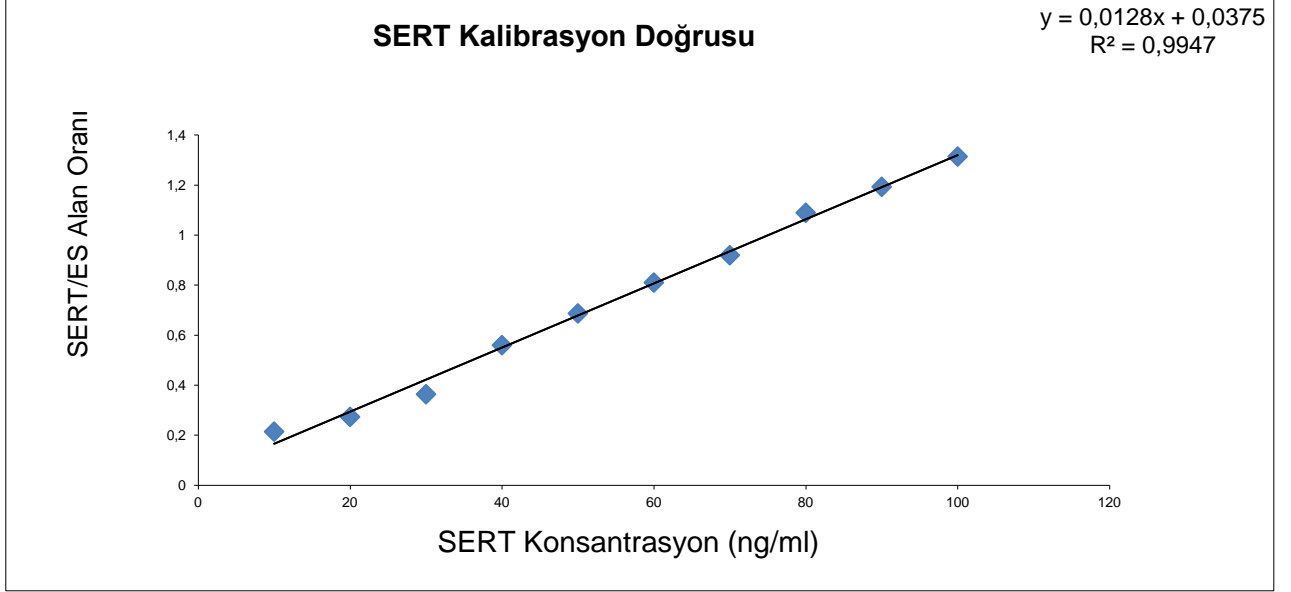
Çizelge 3.12. SERT Günler arası Tekrarlanabilirlik Tablosu

SERT	10 ng/ml (düşük)			50 ng/ml (orta)			100 ng/ml (yüksek)		
	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS	Ortalama Alan Oranı	SS	BSS
1. gün	0,2253	0,0018	0,0080	0,7172	0,03707	0,05169	1,5697	0,03178	0,02025
2. gün	0,21557	0,0063	0,0295	0,71108	0,02341	0,03292	1,5639	0,0265	0,01695
3. gün	0,22956	0,00443	0,0193	0,6836	0,0128	0,01873	1,57253	0,04604	0,02928
4. gün	0,236054	0,01254	0,05315	0,69426	0,02465	0,03551	1,56808	0,0367	0,02340
ORTALAMA	0,2266	0,00859	0,03791	0,70155	0,01540	0,00229	1,5685	0,00359	0,00229

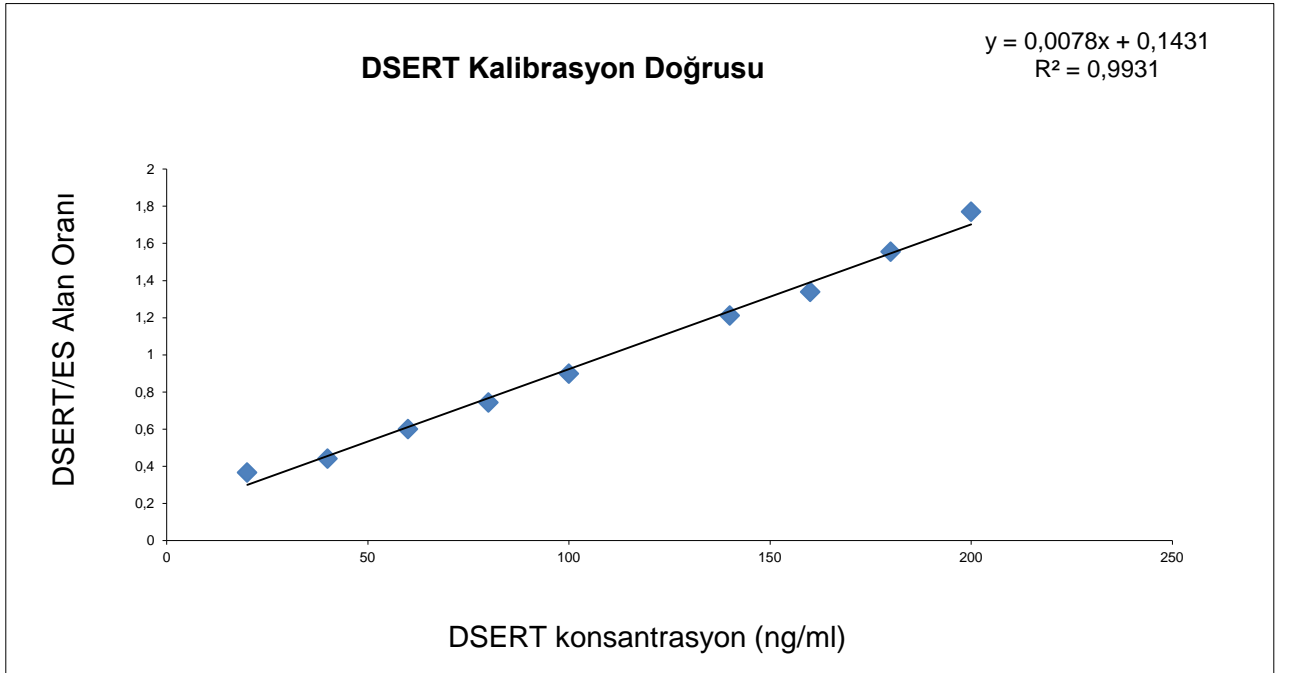
* 4-5 injeksiyonun ortalama alan oranı

3.3.5. Doğrusallık

Şekil 3.15. SERT kalibrasyon doğrusu



Şekil 3.16. DSERT kalibrasyon doğrusu



3.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Bilgileri

Çalışmada yer alan hastaların sosyodemografik bilgileri aşağıdaki çizelgede yer almaktadır.

Çizelge 3.13. Çalışmada yer alan hastaların sosyodemografik bilgileri

Özellikler	Sonuçlar
Cinsiyet	Kadın: 43 (% 67), Erkek: 21 (% 33)
Yaş, yıl	35 ± 10,41 (18-58)
Vücut ağırlığı, kg	67,47 ± 12,6 (44-100)
Boy, cm	165,2 ± 8,15 (147-187)
Sertralin doz, mg/gün	
50 mg/ gün	46 (% 72)
75 mg/gün	16 (% 25)
100 mg/gün	2 (% 3)
Sigara içme alışkanlığı	
Hiç içmemiş	33 (% 51,5)
Halen içiyor	23 (% 36)
Bırakmış	7 (% 11)
Alkol içme alışkanlığı	
Evet	3 (% 4,7)
Hayır	60 (% 93,75)
Eğitim Durumu	
Okuryazar değil	1 (% 1,5)
Okuryazar	2 (% 3)
İlkokul	18 (% 28)
Ortaokul	11 (% 17,2)
Lise	22 (% 34,4)
Yüksekokul (üniversite)	10 (% 15,8)
İş Durumu	
İşsiz	5 (% 7,8)
Ev Hanımı	31 (% 48,4)
Memur	19 (% 29,7)
Ticaret	3 (% 4,8)
Emekli	1 (% 1,5)
Öğrenci	5 (% 7,8)
Medeni Durumu	
Bekar	13 (% 20)
Evli	45 (% 70)
Dul	2 (% 3)
Boşanmış	4 (% 7)
Aile depresyon geçmişi	
Var	16 (% 25)
Yok	47 (% 75)

Çalışma süresince toparlanan numune sayısı 64'dür. Gerçekleştirilebilen analizler ve değerlendirmeye alınan sonuçlar bakımından hasta sayıları çizelge 3.14'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.14. Analiz sonuçlarına göre değerlendirmeye alınan hasta sayıları

Analiz ve Değerlendirme	N (Hasta sayısı)
Toplam numune	64
Genotip ve allel dağılımı	64
Plazma konsantrasyonu	55
Genotip ve Plazma konsantrasyonu	55
Klinik verileri tam olan	56
Hamilton Derecelendirme verileri tam olan	62
İlaç yan etki verileri olan	59

3.5. Çalışma Grubuna Ait Plazma Konsantrasyon Değerler

64 birey arasında genotip ve plazma konsantrasyon sonuçları bulunan 55 kişilik çalışma grubunun DSERT, SERT plazma konsantrasyon değerleri, DSERT/SERT, DSERT C/D, SERT C/D plazma konsantrasyon oran değerleri Çizelge 3.15'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.15. Genotip ve plazma konsantrasyonu belirlenen 55 bireyin plazma konsantrasyon değerleri

N=55	DSERT	SERT	DSERT/SERT	DSERT C/D	SERT C/D
Ortalama	68,17 ± 41,05	39,28 ± 22,3	1,9 ± 0,97	1,21 ± 0,74	0,68 ± 0,38
Minimum Değer	9,34	11,55	0,44	0,12	0,15
Maksimum Değer	198,13	103,815	4,4	3,04	1,96
Ortanca	59,61	36,12	1,86	1,05	0,60

3.6. Doz Normalize Plazma Konsantrasyonları

Hastaların ilaç dozlarına karşılık bulunan DSERT, SERT ortalama plazma değerleri aşağıdaki tabloda (Çizelge 3.16) özetlenmiştir. Bu iki doz grubu arasındaki konsantrasyon farkları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 3.16. Doza bağlı değişen plazma konsantrasyonları ve oranları

Doz	N	DSERT (Ort±ss)	DSERT (Ortanca)	SERT (Ort±ss)	SERT (Ortanca)	DSERT/ SERT	C/D (SERT) (ng/ml/mg)
50	39	66,5 ± 37,9	55,24	36,2 ± 20,2	33,89	2,04 ± 1,06	0,72 ± 0,405
% VK*		% 57		% 55,8		% 52	% 56,2
75-100	16	72,3 ± 48,9	59,95	46,8 ± 25,7	42,9	1,56 ± 0,56	0,59 ± 0,32
% VK*		% 67,6		% 55		% 35,8	% 54,2
<i>p</i> değeri		0,847		0,142		0,22	0,298

* % Varyasyon Katsayısı (VK)= (Standart Sapma/ Ortalama) x100

3.7. Biyolojik ve Çevresel Faktörlerin DSERT ve SERT Plazma Konsantrasyon Değerleri Üzerine Etkisi

Yaş, cinsiyet, konkomitant hastalıklar gibi biyolojik faktörler ile sigara, alkol, konkomitant ilaç tedavisi gibi çevresel faktörlerin ilaç metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışma grubumuzda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi faktörlerle DSERT, SERT Plazma konsantrasyon oranları üzerine etkileri aşağıdaki çizelgelerde aydınlatılmaya çalışılmıştır. Alkol kullanan, konkomitant terapi gören ve hastalık taşıyan birey sayısı çok düşük olduğu için bu özellikler değerlendirilmemiştir.

3.7.1. Sigara kullanımı

Sigarada yüksek oranda bulunan akciğer karsinojenleri polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6 ve CYP2E1 gibi bazı sitokrom izoenzimlerinin üzerinde induksiyon etkisi meydana getirdikleri bilinmektedir (Kroon 2007, Verde *et al.* 2011). Nikotin sertralin metabolizmasındaki önemli bir enzim olan CYP2B6 üzerindeki etkisi tam netleştirilmemiş olmakla birlikte indükleyici bir sonuç doğurduğu düşünülmektedir. Sigara bırakma tedavisinde kullanılan bupropion'nun metabolizmasının ana enzimi olan CYP2B6 ekspresyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bir kısım çalışmada sigara kullanımının, beyinin farklı bölgelerindeki CYP2B6 ekspresyonunu indüklediği sonucuna varılmıştır. Sigara kullanımının hepatic ekspresyon üzerine bir etkisi tespit edilememiştir (Lee *et al.* 2006, Lee *et al.* 2007, Miksys *et al.* 2003).

Çalışmamızda sigara içen bireylerdeki ortalama ve ortanca DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı ve ortalama doz normalize SERT plazma konsantrasyon değerleri sigara içmeyenlere oranla daha düşük bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktadır. (Çizelge 3.17)

Çizelge 3.17. Sigara içen/içmeyen hastalarda DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri

Sigara Kullanımı	N	DSERT (Ort±ss)	DSERT (Ortanca)	SERT (Ort±ss)	SERT (Ortanca)	DSERT/SERT	C/D (DSERT) (ng/ml/mg)	C/D (SERT) (ng/ml/mg)
İçen	21	55,2 ± 32,8	53,9254	33,5 ± 18,6	33,12	1,77 ± 0,82	0,97	0,58
İçmeyen	33	77,6 ± 43,8	76,67	42,5 ± 25,7	38,24	2,02 ± 1,03	1,38	0,74
<i>p</i> değeri		0,07		0,157		0,44	0,107	0,251

3.7.2. Yaş

İncelenen yaş aralığına göre yaşın, farklı iki yaş grubuna ait ortalama ve ortanca DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı ve ortalama doz normalize SERT plazma konsantrasyon değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir (Çizelge 3.18)

Çizelge 3.18. Yaş değişkeni ve DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri

Yaş Aralığı	N	DSERT (Ort±ss)	DSERT (Ortanca)	SERT (Ort±ss)	SERT (Ortanca)	DSERT/SERT	C/D (DSERT) (ng/ml/mg)	C/D (SERT) (ng/ml/mg)
18-40	41	72,7 ± 42,4	61,03	40 ± 23,4	35,42	2,03 ± 1,01	1,28	0,69
41-65	14	77,1 ± 37,7	74,05	42,4 ± 23,7	37,8	2,06 ± 0,88	1,37	0,73
<i>p</i> değeri		0,262		0,547		0,394	0,416	0,724

3.7.3. Cinsiyet

Cinsiyet farklılığının, kadın ve erkek gruplarındaki ortalama ve ortanca DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı ve ortalama doz normalize SERT plazma konsantrasyon değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir (Çizelge 3.19)

Çizelge 3.19. Cinsiyet değişkeni ve DSERT-SERT plazma konsantrasyon değerleri

Cinsiyet	n	DSERT (Ort±ss)	DSERT (Ortanca)	SERT (Ort±ss)	SERT (Ortanca)	DSERT/SERT	C/D (DSERT) (ng/ml/mg)	C/D (SERT) (ng/ml/mg)
Kadın	39	65,1 ± 42,1	54,52	38,2 ± 21,9	35,42	1,84 ± 0,99	1,15	0,67
Erkek	16	57 ± 36,3	54,07	37,4 ± 20	37,88	1,6 ± 0,79	1,04	0,67
<i>p</i> değeri		0,235		0,891		0,187	0,373	0,833

3.8. Genotip Dağılımına Göre Ortalama DSERT ve SERT Plazma Konsantrasyonları ile DSERT/SERT ve C/D Oranları

3.8.1. *CYP2B6**4 genotip dağılımına göre

A) DSERT plazma konsantrasyonları

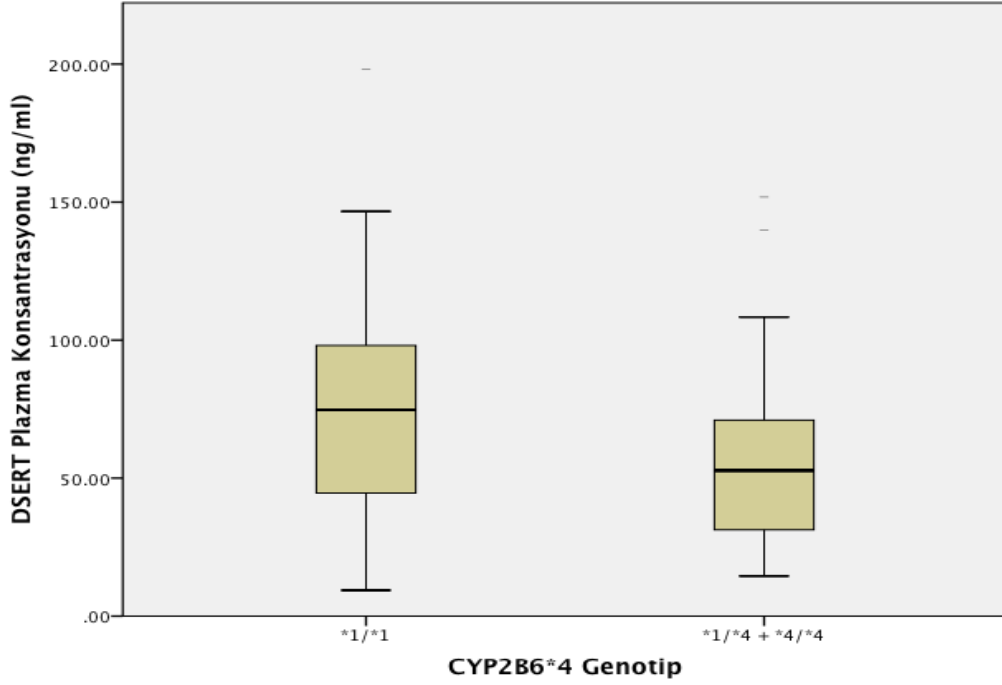
*CYP2B6**4 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*4), mutant (*4/*4), heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) gruplarındaki DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.20'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır ($p > 0.05$). Bu iki grubun DSERT plazma konsantrasyon dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.17.'de gösterilmektedir. Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.20. *CYP2B6**4 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları

DSERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*4) (n=16)	Mutant (*4/*4) (n=11)	Heterozigot/Mutant (*1/*4, *4/*4) (n=27)
Ortalama	78,17 ± 43,9	64,87 ± 41,57	47,56 ± 23,17	57,81 ± 35,76
Minimum (Min)	9,34	14,48	16,743	14,48
Maksimum (Maks)	198,13	151,83	88,10293	151,83
Ortanca (Median)	74,77	50,194	52,768	52,76
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,051
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,102

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.17. *CYP2B6* yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) ortalama DSERT plazma konsantrasyon değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p > 0.05$).

B) SERT plazma konsantrasyonları

*CYP2B6*4* yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*4), mutant (*4/*4), heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) gruplarının SERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.21'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.21. *CYP2B6*4* genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları

SERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*4) (n=16)	Mutant (*4/*4) (n=11)	Heterozigot/Mutant (*1/*4, *4/*4) (n=27)
Ortalama	36,71 ± 21,8	48,7 ± 26,5	32,12 ± 11,33	41,94 ± 22,9
Minimum (Min)	11,55	14,33	15,84	14,32
Maksimum (Maks)	103,815	98,24	52,48	98,25
Ortanca (Median)	33,66	42,52	29,13	37,54
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,381			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,112			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

C) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

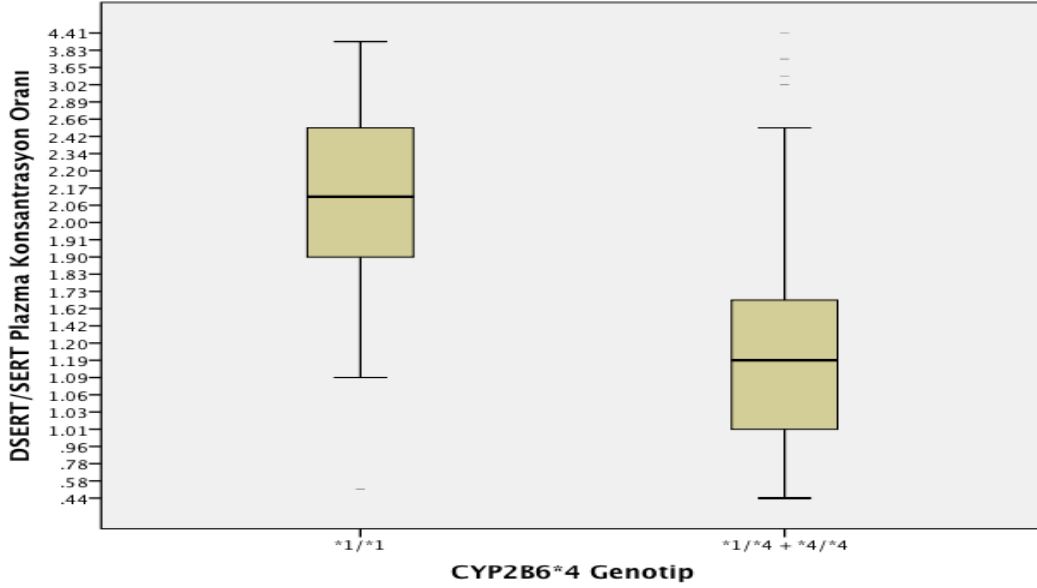
*CYP2B6*4* yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*4), mutant (*4/*4), heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) gruplarının DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerleri Çizelge 3.22'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu iki grubun DSERT plazma konsantrasyon dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.18'de gösterilmektedir. Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çizelge 3.22. *CYP2B6*4* genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

DSERT/SERT Plazma Konsantrasyon Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*4) (n=16)	Mutant (*4/*4) (n=11)	Heterozigot/Mutant (*1/*4, *4/*4) (n=27)
Ortalama	2,23 ± 0,8	1,52 ± 1,05	1,62 ± 1,01	1,56 ± 1,02
Minimum (Min)	0,52	0,44	0,77	0,44
Maksimum (Maks)	4,35	4,40	3,79	4,4
Ortanca (Median)	2,06	1,195	1,084	1,18
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,001			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,03			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.18. *CYP2B6* yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/4 + *4/4) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p < 0.05$).

Multiple Comparisons

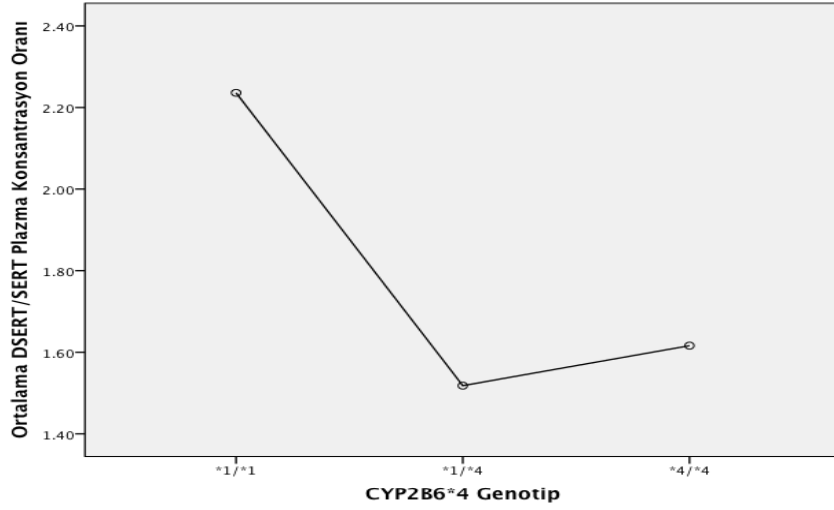
Dependent Variable: DSERTSERT

	(I) Gen004	(J) Gen004	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1.00	2.00	.71782*	.28881	.042	.0210	1.4146
		3.00	.61979	.32793	.152	-.1714	1.4110
	2.00	1.00	-.71782*	.28881	.042	-1.4146	-.0210
		3.00	-.09804	.36095	.960	-.9689	.7728
	3.00	1.00	-.61979	.32793	.152	-1.4110	.1714
		2.00	.09804	.36095	.960	-.7728	.9689
Scheffe	1.00	2.00	.71782	.28881	.054	-.0100	1.4456
		3.00	.61979	.32793	.178	-.2066	1.4462
	2.00	1.00	-.71782	.28881	.054	-1.4456	.0100
		3.00	-.09804	.36095	.964	-1.0076	.8116
	3.00	1.00	-.61979	.32793	.178	-1.4462	.2066
		2.00	.09804	.36095	.964	-.8116	1.0076

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Şekil 3.19. *CYP2B6* yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*4) mutant (*4/*4) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu.

Oneway Anova analizleri sonucu üç grup arasındaki DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları bakımından fark, istatistiksel olarak anlamlı çıktığından ($p=0,03$) bu anlamlılığın hangi gruplar arası farktan kaynaklandığının aydınlatılması amacıyla Post-Hoc analiz gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.19). Bu sonuçlara göre özellikle yabancı tip (1) ve heterozigot (2) grupları arasındaki farkın istatistiksel bakımından anlamlı olduğu görülmektedir.



Şekil 3.20. *CYP2B6* yabancı tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*4) mutant (*4/*4) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi.

D) DSERT C/D oranları

*CYP2B6**4 yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*4), mutant (*4/*4), heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) gruplarının DSERT konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.23'de özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabancı tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.23 *CYP2B6*4* genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları

DSERT C/D Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*4) (n=16)	Mutant (*4/*4) (n=11)	Heterozigot/Mutant (*1/*4, *4/*4) (n=27)
Ortalama	1,33 ± 0,76	1,18 ± 0,84	0,95 ± 0,46	1,08 ± 0,71
Minimum (Min)	0,12	0,29	0,33	0,29
Maksimum (Maks)	2,89	3,03	1,76	3,04
Ortanca (Median)	1,25	0,87	1,05	0,93
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,201
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,356

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

E) SERT C/D oranları

*CYP2B6*4* yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*4), mutant (*4/*4), heterozigot-mutant (*1/*4 + *4/*4) gruplarının SERT konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.24'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.24 *CYP2B6*4* genotip dağılımına göre SERT C/D oranları

SERT C/D Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*4) (n=16)	Mutant (*4/*4) (n=11)	Heterozigot/Mutant (*1/*4, *4/*4) (n=27)
Ortalama	0,61 ± 0,35	0,85 ± 0,48	0,64 ± 0,22	0,77 ± 0,41
Minimum (Min)	0,154	0,286	0,317	0,287
Maksimum (Maks)	1,384	1,965	1,05	1,96
Ortanca (Median)	0,515	0,791	0,583	0,71
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,086
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,114

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

3.8.2. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre

A) DSERT plazma konsantrasyonları

CYP2B6*6 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*6), mutant (*6/*6), heterozigot-mutant (*1/*6 + *6/*6) gruplarındaki DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.25’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.25. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları

DSERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=27)	Heterozigot (*1/*6) (n=13)	Mutant (*6/*6) (n=7)	Heterozigot/Mutant (*1/*6, *6/*6) (n=20)
Ortalama	77,33 ± 44,5	63,22 ± 39,45	44,67 ± 15,93	56,73 ± 33,85
Minimum (Min)	9,34	14,48	22,87	14,48
Maksimum (Maks)	198,13	151,83	65,33	151,83
Ortanca (Median)	70,98	53,92	52,7679	53,35
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,085			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,151			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant grupları ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

B) SERT plazma konsantrasyonları

CYP2B6*6 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*6), mutant (*6/*6), heterozigot-mutant (*1/*6 + *6/*6) gruplarının SERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.26’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak

karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.26. *CYP2B6**6 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları

SERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=27)	Heterozigot (*1/*6) (n=13)	Mutant (*6/*6) (n=7)	Heterozigot/Mutant (*1/*6, *6/*6) (n=20)
Ortalama	35,9 ± 21,79	44,96 ± 25,67	37,04 ± 10,71	42,19 ± 21,62
Minimum (Min)	11,55	14,32	21,09	14,32
Maksimum (Maks)	103,81	97,153	52,48	97,15
Ortanca (Median)	33,12	37,54	39,03	38,28
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,245
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,466

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

C) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

*CYP2B6**6 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*6), mutant (*6/*6), heterozigot-mutant (*1/*6 + *6/*6) gruplarının DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerleri Çizelge 3.27’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Bu iki grubun DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.21’de gösterilmektedir.

Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Oneway Anova testinin anlamlı çıkması nedeniyle Post Hoc analizler gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.22). Yabanıl tip (1) ve mutant (2) bireylerin DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları dağılımları arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlıdır. Yabanıl tip (1) ve heterozigot (2) grupları ayrıca heterozigot ve mutant grupları arasındaki DSERT/SERT

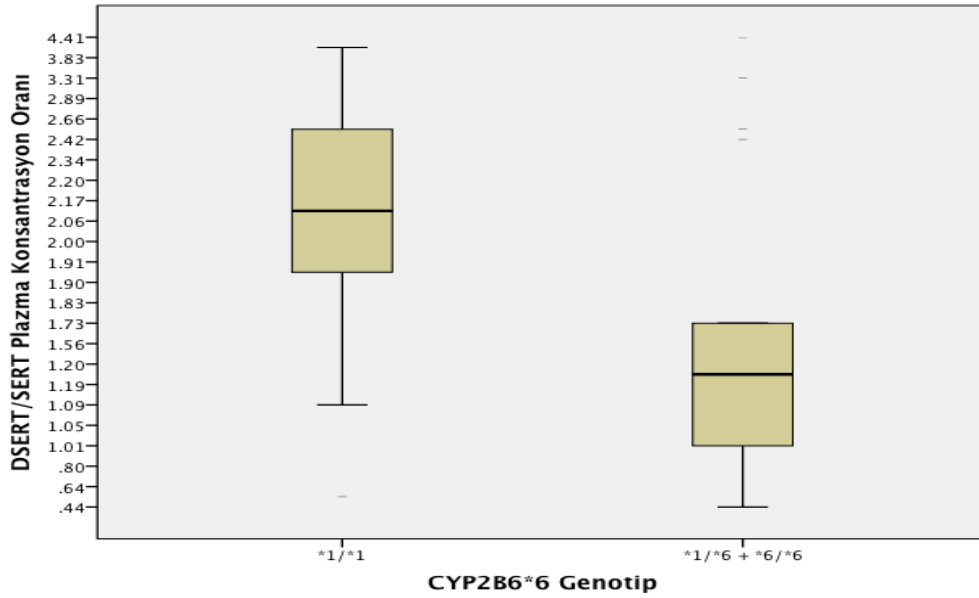
plazma konsantrasyon oranları dağılımları arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.27 CYP2B6*6 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

DSERT/SERT Plazma Konsantrasyon Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=27)	Heterozigot (*1/*6) (n=13)	Mutant (*6/*6) (n=7)	Heterozigot/Mutant (*1/*6, *6/*6) (n=20)
Ortalama	2,25 ± 0,81	1,63 ± 1,13	1,27 ± 0,58	1,51 ± 0,97
Minimum (Min)	0,52	0,44	0,77	0,44
Maksimum (Maks)	4,34	4,40	2,42	4,4
Ortanca (Median)	2,07	1,2	1,08	1,2
p (Mann-Whitney U)*	0,01			
p (Oneway Anova)**	0,017			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.21. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/6 + *6/6) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p < 0.05$).

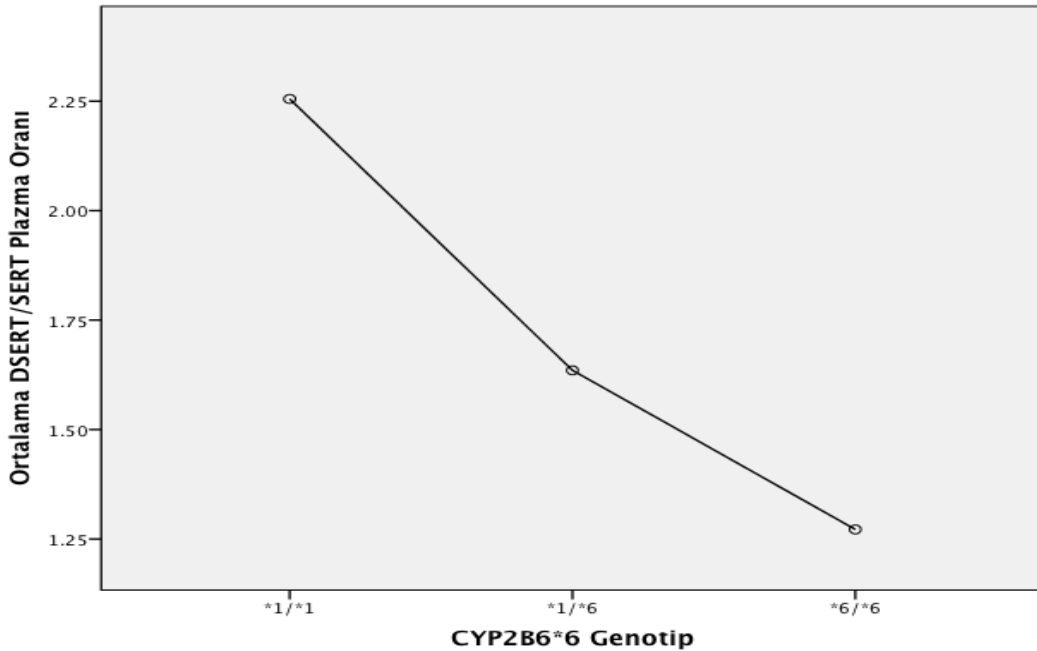
Multiple Comparisons

Dependent Variable: DSERTSERT

	(I) Gen004	(J) Gen004	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1.00	2.00	.61982	.29829	.106	-.1037	1.3433
		3.00	.98322*	.37478	.031	.0742	1.8922
	2.00	1.00	-.61982	.29829	.106	-1.3433	.1037
		3.00	.36340	.41425	.657	-.6414	1.3682
	3.00	1.00	-.98322*	.37478	.031	-1.8922	-.0742
		2.00	-.36340	.41425	.657	-1.3682	.6414
Scheffe	1.00	2.00	.61982	.29829	.128	-.1359	1.3755
		3.00	.98322*	.37478	.041	.0337	1.9327
	2.00	1.00	-.61982	.29829	.128	-1.3755	.1359
		3.00	.36340	.41425	.683	-.6861	1.4129
	3.00	1.00	-.98322*	.37478	.041	-1.9327	-.0337
		2.00	-.36340	.41425	.683	-1.4129	.6861

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Şekil 3.22. *CYP2B6* yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*6) mutant (*6/*6) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu.



Şekil 3.23. *CYP2B6* yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*6) mutant (*6/*6) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi.

D) DSERT C/D oranları

*CYP2B6**6 yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*6), mutant (*6/*6), heterozigot-mutant (*1/*6 + *6/*6) gruplarının DSERT konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.28'de özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabancı tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.28. *CYP2B6**6 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları

DSERT C/D Oranı	Yabancı tip (*1/*1) (n=27)	Heterozigot (*1/*6) (n=13)	Mutant (*6/*6) (n=7)	Heterozigot/Mutant (*1/*6, *6/*6) (n=20)
Ortalama	1,3 ± 0,76	1,12 ± 0,82	0,89 ± 1,05	1,04 ± 0,67
Minimum (Min)	0,12	0,28	0,45	0,29
Maksimum (Maks)	2,89	3,03	1,3	3,04
Ortanca (Median)	1,22	0,877188	1,055358	0,9
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*			0,22	
<i>p</i> (Oneway Anova)**			0,48	

* Yabancı tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabancı tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

E) SERT C/D oranları

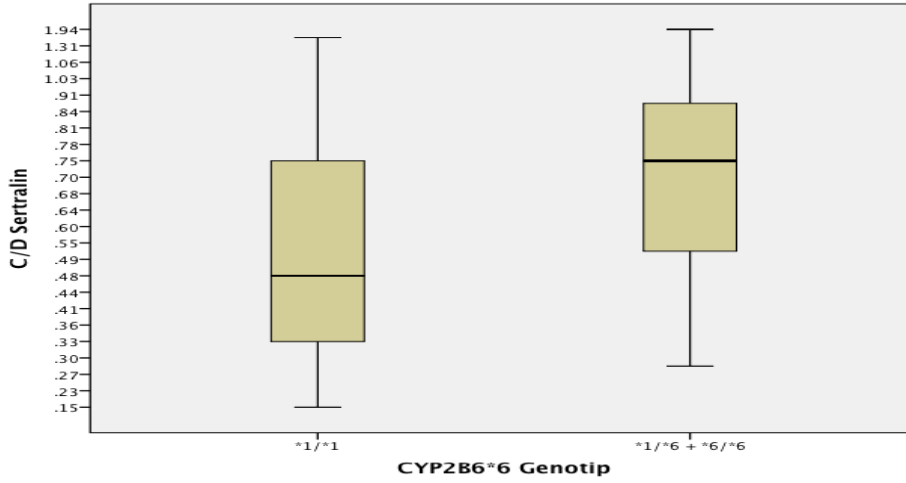
*CYP2B6**6 yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*6), mutant (*6/*6), heterozigot-mutant (*1/*6 + *6/*6) gruplarının SERT konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.29'da özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p > 0.05$). Bu iki grubun SERT C/D oran dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.24'de gösterilmektedir. Yabancı tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.29. CYP2B6*6 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları

SERT C/D Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=27)	Heterozigot (*1/*6) (n=13)	Mutant (*6/*6) (n=7)	Heterozigot/Mutant (*1/*6, *6/*6) (n=20)
Ortalama	0,58 ± 0,34	0,75 ± 0,41	0,74 ± 0,21	0,75 ± 0,35
Minimum (Min)	0,15	0,28	0,42	0,28
Maksimum (Maks)	1,38	1,94	1,05	1,94
Ortanca (Median)	0,48	0,70	0,78	0,73
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,053			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,31			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.24. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/6 + *6/*6) SERT C/D oran dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p > 0.05$).

3.8.3. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre

A) DSERT plazma konsantrasyonları

CYP2B6*9 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*9), mutant (*9/*9), heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) gruplarındaki DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.30'da özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.30. *CYP2B6**9 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları

DSERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*9) (n=17)	Mutant (*9/*9) (n=10)	Heterozigot/Mutant (*1/*9, *9/*9) (n=27)
Ortalama	77,7 ± 43,73	61,5 ± 38,35	52,86 ± 33,59	58,28 ± 36,25
Minimum (Min)	9,34	14,48	22,87	14,48
Maksimum (Maks)	198,13	151,83	139,9	151,83
Ortanca (Median)	74,77	53,92	49,6	52,77
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,072
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,188

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

B) SERT plazma konsantrasyonları

*CYP2B6**9 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*9), mutant (*9/*9), heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) gruplarındaki DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.31'da özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış, bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.31. *CYP2B6**9 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları

SERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*9) (n=17)	Mutant (*9/*9) (n=10)	Heterozigot/Mutant (*1/*9, *9/*9) (n=27)
Ortalama	35,66 ± 21,42	41,64 ± 24,53	45,38 ± 21,09	43,03 ± 22,97
Minimum (Min)	11,55	14,32	21,09	14,32
Maksimum (Maks)	103,81	97,15	98,24	98,24
Ortanca (Median)	32,56	36,12	42,77	39,03
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,189
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,44

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

C) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

*CYP2B6**9 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*9), mutant (*9/*9), heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) gruplarının DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerleri Çizelge 3.32’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu iki grubun DSERT plazma konsantrasyon dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.25’de gösterilmektedir.

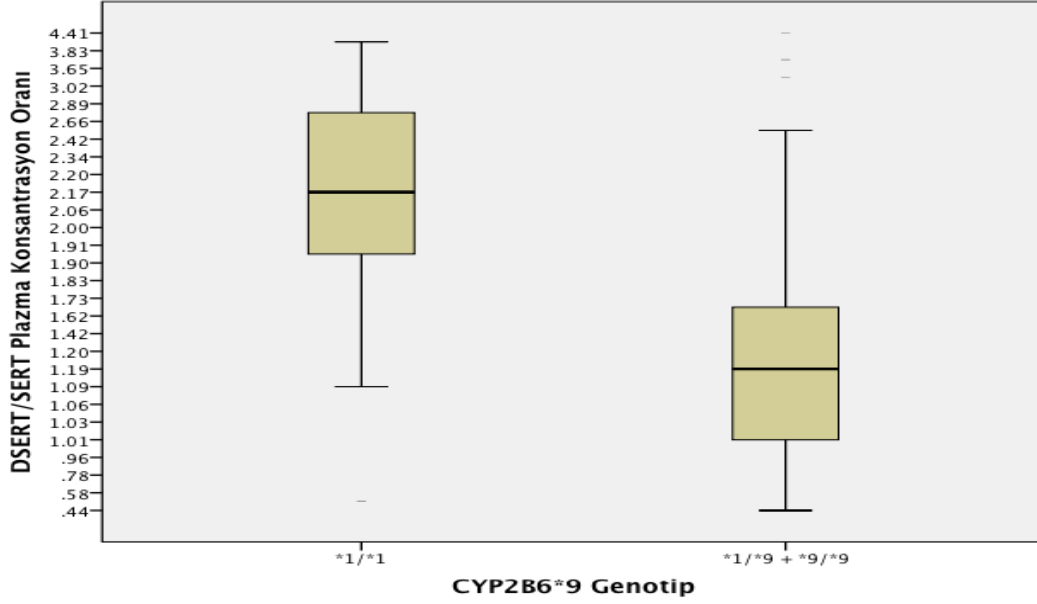
Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Oneway Anova testinin anlamlı çıkması nedeniyle Post Hoc analizler gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.26). Yabanıl tip (1) ve mutant (3) bireylerin DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları dağılımları arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlıdır. Yabanıl tip (1) ve heterozigot (2) grupları arasındaki DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran dağılım farkı anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur; ancak, heterozigot ve mutant grupları arasındaki DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran dağılımları arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 3.32. *CYP2B6**9 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

DSERT/SERT Plazma Konsantrasyon Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*9) (n=17)	Mutant (*9/*9) (n=10)	Heterozigot/Mutant (*1/*9, *9/*9) (n=27)
Ortalama	2,28 ± 0,81	1,69 ± 1,13	1,19 ± 0,53	1,51 ± 0,72
Minimum (Min)	0,52	0,44	0,57	0,44
Maksimum (Maks)	4,34	4,4	2,42	4,4
Ortanca (Median)	2,12	1,20	1,05	1,19
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,00			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,004			

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.25. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p > 0.05$)

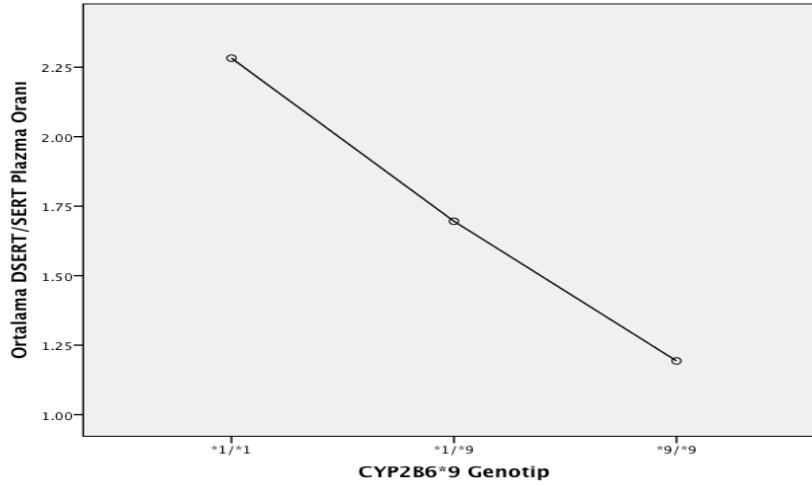
Multiple Comparisons

Dependent Variable: DSERTSERT

	(I) Gen004	(J) Gen004	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1.00	2.00	.58675	.27217	.089	-.0699	1.2434
		3.00	1.08908*	.32609	.004	.3023	1.8758
	2.00	1.00	-.58675	.27217	.089	-1.2434	.0699
		3.00	.50233	.35277	.336	-.3488	1.3534
	3.00	1.00	-1.08908	.32609	.004	-1.8758	-.3023
		2.00	-.50233	.35277	.336	-1.3534	.3488
Scheffe	1.00	2.00	.58675	.27217	.108	-.0991	1.2726
		3.00	1.08908*	.32609	.006	.2673	1.9108
	2.00	1.00	-.58675	.27217	.108	-1.2726	.0991
		3.00	.50233	.35277	.370	-.3866	1.3913
	3.00	1.00	-1.08908*	.32609	.006	-1.9108	-.2673
		2.00	-.50233	.35277	.370	-1.3913	.3866

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Şekil 3.26. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*9) mutant (*9/*9) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerlerinin dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu.



Şekil 3.27 CYP2B6 yabancı tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*9) mutant (*9/*9) ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları eğrisi.

D) DSERT C/D oranları

Çizelge 3.33. CYP2B6*9 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları

DSERT C/D Oranı	Yabancı tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*9) (n=17)	Mutant (*9/*9) (n=10)	Heterozigot/Mutant (*1/*9, *9/*9) (n=27)
Ortalama	1,32 ± 0,76	1,12 ± 0,77	1,05 ± 0,67	1,09 ± 0,72
Minimum (Min)	0,12	0,29	0,46	0,29
Maksimum (Maks)	2,89	3,03	2,79	3,03
Ortanca (Median)	1,25	0,82	0,99	0,93
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*	0,239			
<i>p</i> (Oneway Anova)**	0,527			

* Yabancı tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabancı tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

CYP2B6*9 yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*9), mutant (*9/*9), heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) gruplarının DSERT konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.33'de özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabancı tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

E) SERT C/D oranları

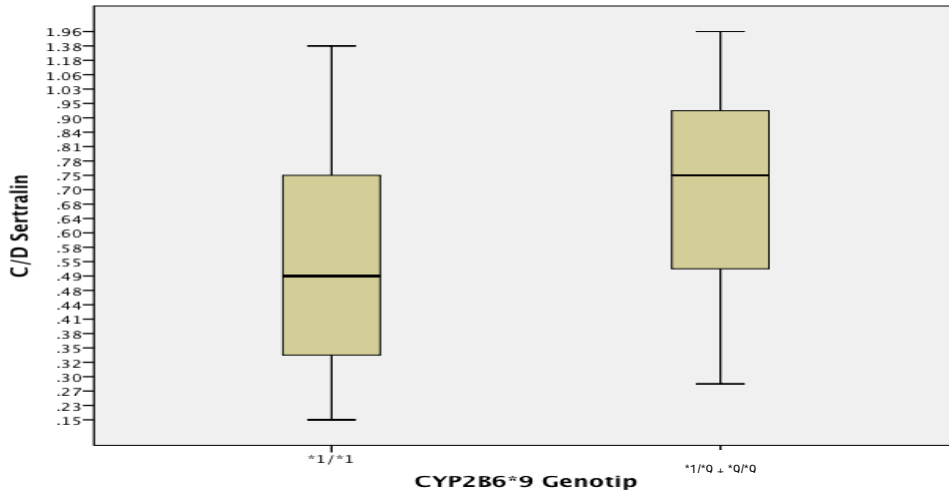
*CYP2B6**9 yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*9), mutant (*9/*9), heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) gruplarının SERT plazma konsantrasyon/doz (C/D) oranları Çizelge 3.34'da özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p > 0.05$).

Çizelge 3.34. *CYP2B6**9 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları

SERT C/D Oranı	Yabancı tip (*1/*1) (n=28)	Heterozigot (*1/*9) (n=17)	Mutant (*9/*9) (n=10)	Heterozigot/Mutant (*1/*9, *9/*9) (n=27)
Ortalama	0,58 ± 0,33	0,72 ± 0,4	0,91 ± 0,42	0,79 ± 0,41
Minimum (Min)	0,15	0,28	0,42	0,28
Maksimum (Maks)	1,38	1,94	1,96	1,96
Ortanca (Median)	0,51	0,66	0,85	0,75
<i>p</i> (Mann-Whitney)*				0,034
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,069

* Yabancı tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabancı tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.28. *CYP2B6* yabancı tip (*1/*1) ve heterozigot-mutant (*1/*9 + *9/*9) SERT C/D oran dağılımının saplı kutu grafiği ile gösterimi ($p > 0.05$).

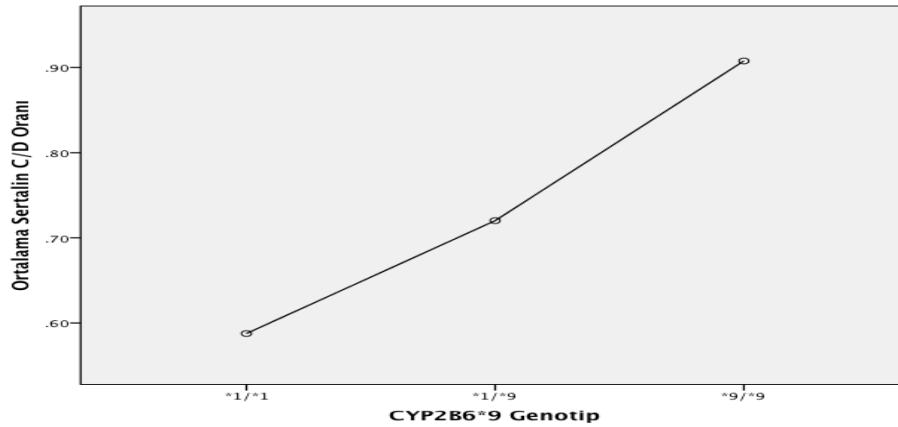
Bu iki grubun SERT C/D oran dağılımı saplı kutu grafiği kullanılarak Şekil 3.28'de gösterilmektedir. Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p > 0.05$). Yapılan Post Hoc analizler sonucu bulunan bu yakın sonucun yabanıl tip (1) ile mutant (3) grupları arasındaki anlamlı farktan kaynaklandığı görülmüştür (Şekil 3.29)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SERTCD

	(I) Gen00004	(J) Gen00004	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1.00	2.00	-.13260	.11466	.484	-.4092	.1440
		3.00	-.32012	.13738	.060	-.6516	.0113
	2.00	1.00	.13260	.11466	.484	-.1440	.4092
		3.00	-.18752	.14862	.423	-.5461	.1710
	3.00	1.00	.32012	.13738	.060	-.0113	.6516
		2.00	.18752	.14862	.423	-.1710	.5461
Scheffe	1.00	2.00	-.13260	.11466	.517	-.4215	.1563
		3.00	-.32012	.13738	.076	-.6663	.0261
	2.00	1.00	.13260	.11466	.517	-.1563	.4215
		3.00	-.18752	.14862	.457	-.5620	.1870
	3.00	1.00	.32012	.13738	.076	-.0261	.6663
		2.00	.18752	.14862	.457	-.1870	.5620

Şekil 3.29. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*9) mutant (*9/*9) gruplarına ait SERT C/D oran dağılımları için gerçekleştirilen Post-Hoc analiz tablosu.



Şekil 3.30. CYP2B6 yabanıl tip (*1/*1) ve heterozigot (*1/*9) mutant (*9/*9) ortalama SERT C/D oranları eğrisi.

3.8.4. CYP2C19*2 genotip dağılımına göre

A) DSERT plazma konsantrasyonları

CYP2C19*2 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*2), mutant (*2/*2), heterozigot-mutant (*1/*2 + *2/*2) gruplarının DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.35'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.35 CYP2C19*2 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları

DSERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=37)	Heterozigot (*1/*2)(n=16)	Mutant (*2/*2)(n=2)	Heterozigot/Mutant (*1/*2; *2/*2) (n=18)
Ortalama	66,58 ± 43,45	70,65 ± 37,94	77,94 ± 32,1	71,46 ± 36,56
Minimum (Min)	9,34	14,48	55,24	14,48
Maksimum (Maks)	198,13	151,83	100,64	151,83
Ortanca (Median)	59,6	57,42	77,94	57,77
p (Mann-Whitney U)*				0,430
p (Oneway Anova)**				0,896

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

B) SERT plazma konsantrasyonları

CYP2C19*2 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*2), mutant (*2/*2), heterozigot-mutant (*1/*2 + *2/*2) gruplarının SERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.36'da özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.36. *CYP2C19**2 genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları

SERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=37)	Heterozigot (*1/*2)(n=16)	Mutant (*2/*2)(n=2)	Heterozigot/Mutant (*1/*2; *2/*2) (n=18)
Ortalama	38,62 ± 21,97	40,86 ± 24,01	38,81 ± 27,89	40,63 ± 23,55
Minimum (Min)	11,55	11,63	19,1	11,63
Maksimum (Maks)	103,81	97,15	58,54	97,15
Ortanca (Median)	35,42	37,57	38,81	37,57
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,76
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,947

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

C) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

*CYP2C19**2 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*2), mutant (*2/*2), heterozigot-mutant (*1/*2 + *2/*2) gruplarının DSERT/SERT plazma konsantrasyon oran değerleri Çizelge 3.37'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.37. *CYP2C19**2 genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

DSERT/SERT Plazma Konsantrasyon Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=37)	Heterozigot (*1/*2)(n=16)	Mutant (*2/*2)(n=2)	Heterozigot/Mutant (*1/*2; *2/*2) (n=18)
Ortalama	1,85 ± 0,98	1,97 ± 0,99	2,3 ± 0,83	2,00 ± 0,96
Minimum (Min)	0,44	0,79	1,72	0,79
Maksimum (Maks)	4,4	4,35	2,89	4,34
Ortanca (Median)	1,9	1,84	2,31	1,84
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,65
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,774

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

D) DSERT C/D oranları

*CYP2C19**2 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*2), mutant (*2/*2), heterozigot-mutant (*1/*2 + *2/*2) gruplarının DSERT C/D plazma konsantrasyon/doz oranları Çizelge 3.38'de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.38. *CYP2C19**2 genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları

DSERT C/D Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=37)	Heterozigot (*1/*2)(n=16)	Mutant (*2/*2)(n=2)	Heterozigot/Mutant (*1/*2; *2/*2) (n=18)
Ortalama	1,185 ± 0,746	1,23 ± 0,78	1,56 ± 0,64	1,266 ± 0,757
Minimum (Min)	0,12	0,29	1,1	0,29
Maksimum (Maks)	2,89	3,04	2,01	3,03
Ortanca (Median)	1,05	0,96	1,56	1,03
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,667
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,788

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

E) SERT C/D oranları

*CYP2C19**2 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*2), mutant (*2/*2), heterozigot-mutant (*1/*2 + *2/*2) gruplarının SERT C/D plazma konsantrasyon/doz oranları Çizelge 3.39'da özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Yabanıl tip, heterozigot ve mutantlar farklı üç grup halinde Oneway Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış; üç grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.39 *CYP2C19**2 genotip dağılımına göre SERT C/D oranları

SERT C/D Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=37)	Heterozigot (*1/*2)(n=16)	Mutant (*2/*2)(n=2)	Heterozigot/Mutant (*1/*2; *2/*2) (n=18)
Ortalama	0,67 ± 0,36	0,69 ± 0,44	0,78 ± 0,55	0,7 ± 0,44
Minimum (Min)	0,15	0,23	0,38	0,23
Maksimum (Maks)	1,96	1,94	1,17	1,94
Ortanca (Median)	0,6	0,56	0,77	0,56
<i>p</i> (Mann-Whitney U)*				0,957
<i>p</i> (Oneway Anova)**				0,938

* Yabanıl tip ve heterozigot/mutant grupları karşılaştırılmıştır.

** Yabanıl tip, heterozigot ve mutant gruplar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

3.8.5. *CYP2C19**17 genotip dağılımına göre

A) DSERT plazma konsantrasyonları

*CYP2C19**17 yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*17), gruplarının DSERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.40'da özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Çizelge 3.40 *CYP2C19**17 genotip dağılımına göre ortalama DSERT plazma konsantrasyonları

DSERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=39)	Heterozigot (*1/*17) (n=16)
Ortalama	66,22 ± 38,23	72,92 ± 48,25
Minimum (Min)	9,34	22,87
Maksimum (Maks)	146,62	198,13
Ortanca (Median)	59,60	59,62
<i>p</i> (Mann-Whitney U)	0,824	

B) SERT plazma konsantrasyonları

*CYP2C19*17* yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*17), gruplarının SERT plazma konsantrasyon değerleri Çizelge 3.41’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.41 *CYP2C19*17* genotip dağılımına göre ortalama SERT plazma konsantrasyonları

SERT Plazma Konsantrasyon	Yabanıl tip (*1/*1) (n=39)	Heterozigot (*1/*17) (n=16)
Ortalama	38,62 ± 19,96	40,86 ± 27,89
Minimum (Min)	11,55	14,78
Maksimum (Maks)	98,25	103,81
Ortanca (Median)	39,03	32,94
<i>p</i> (Mann-Whitney U)	0,697	

C) DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

Çizelge 3.42 *CYP2C19*17* genotip dağılımına göre ortalama DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları

DSERT/SERT Plazma Konsantrasyon Oranı	Yabanıl tip (*1/*1) (n=39)	Heterozigot (*1/*2) (n=16)
Ortalama	1,84 ± 0,92	2,04 ± 1,08
Minimum (Min)	0,52	0,44
Maksimum (Maks)	3,8	4,4
Ortanca (Median)	1,82	1,95
<i>p</i> (Mann-Whitney U)	0,657	

*CYP2C19*17* yabanıl tip (*1/*1), heterozigot (*1/*17), gruplarının DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları Çizelge 3.42’de özetlenmiştir. Yabanıl tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

D) DSERT C/D oranları

*CYP2C19*17* yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*17), gruplarının DSERT C/D plazma konsantrasyon/doz oranları Çizelge 3.43'de özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Çizelge 3.43. *CYP2C19*17* genotip dağılımına göre DSERT C/D oranları

DSERT C/D Oranı	Yabancı tip (*1/*1) (n=39)	Heterozigot (*1/*2) (n=16)
Ortalama	1,188 ± 0,72	1,27 ± 0,81
Minimum (Min)	0,124	0,44
Maksimum (Maks)	2,89	3,036
Ortanca (Median)	1,04	1,19
<i>p</i> (Mann-Whitney U)	0,897	

E) SERT C/D oranları

Çizelge 3.44. *CYP2C19*17* genotip dağılımına göre SERT C/D oranları

SERT C/D Oranı	Yabancı tip (*1/*1) (n=39)	Heterozigot (*1/*2) (n=16)
Ortalama	0,68 ± 0,36	0,68 ± 0,44
Minimum (Min)	0,15	0,21
Maksimum (Maks)	1,96	1,94
Ortanca (Median)	0,6	0,6
<i>p</i> (Mann-Whitney U)	0,697	

*CYP2C19*17* yabancı tip (*1/*1), heterozigot (*1/*17), gruplarının SERT C/D plazma konsantrasyon/doz oranları Çizelge 3.44'de özetlenmiştir. Yabancı tip ile heterozigot-mutant grupları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

3.9. Sertralin Tedavi Yanıtı İle İlgili Bulgular

Depresyon hastalarının ilk muayenelerinde (0) ve 4. hafta kontrollerinde psikiyatristler tarafından Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D-17) kullanılmıştır. 4. hafta değerlendirmesinde elde edilen HAM-D puanındaki azalmanın ilk hafta HAM-D puanına oranı % azalma olarak hesaplanmıştır. % azalma 50 ve üzeri olanlar tedaviye yanıt veren (T+), % 50'den daha düşük olanlar ise tedaviye yanıt vermeyenler (T-) olarak değerlendirilmiştir. Erken dönemde, HAM-D puanındaki belirgin düşüşlerin ilerideki remisyon oranlarını tahmin etmede yardımcı olabileceği dikkate alınarak HAM-D puanının 7 ve altına inmesi de değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların % 37,1'i tedaviye yanıt verirken, %62,9'unda tedavi yanıtı gözlenmemiştir (Enstuah *et al.* 2001) (Çizelge 3.45).

Çizelge 3.45. Sertralin tedavisine yanıt veren ve vermeyen hasta sayısı

	T+	T-	HAM-D ≤ 7	HAM-D > 7	Veri Yok	Toplam Hasta Sayısı
HAM-D (0-4 hafta)	23 (% 37,1)	39 (% 62,9)	11 (% 17,7)	51 (% 82,3)	2	64

3.9.1. Tedavi yanıtı ve plazma konsantrasyonları

Tedavi yanıtı ve plazma konsantrasyon değerlerinin özetlendiği Çizelge 3.46'da hasta sayısı 53 olarak alınmıştır. Çizelge 3.14'de görüldüğü üzere 55 bireyin plazma değerleri dikkate alınmıştır. Bu 55 bireyden 2'sinin tedavi yanıt bulguları eksiktir. Tedaviye yanıt veren (T+) ve vermeyen (T-) hastalarda DSERT, SERT plazma konsantrasyonu, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı ve C/D oranları ortalama değerleri ve her bir parametrenin minimum maksimum (min-maks) aralığı Çizelge 3.46'da görülmektedir. T+ ve T- gruplarında SERT C/D değerleri bakımından gözlen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 3.46. Tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri

Hasta sayısı = 53	T+	T-	p değeri
HAM-D (N) (0-4 hafta)	19 (%36)	34 (% 64)	
DSERT (ng/ml) (min-maks)	74,34 ± 36,63 16,74-151,83	64,97 ± 43,81 9,34-198,13	0,214
SERT (ng/ml) (min-maks)	40,47 ± 22,55 15,84-98,24	36,97 ± 21, 62 11,55-103,81	0,519
DSERT/SERT (min-maks)	2,04 ± 1,03 0,77-4,4	1,88 ± 0,93 0,44- 4,34	0,683
SERT C/D (min-maks)	0,81 ± 0,45 0,31- 1,96	0,6 ± 0,33 0,15-1,38	0,056

3.9.2. Tedavi yanıtı ve *CYP2B6*, *CYP2C19*, *BDNF* ve *5-HTTLPR* genotipleri

*CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *SERT*, *BDNF* genotiplerine sahip bireylerdeki DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranları , SERT C/D değerleri sırasıyla herbir genotip için bir tabloda toplanıp karşılaştırılmıştır.

3.9.2.1. Tedavi yanıtı ve *CYP2B6*4*

Çizelge 3.47. *CYP2B6*4* farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri (Mann Whitney U Testi)

<i>CYP2B6*4</i>		DSERT	SERT	DSERT/SERT	SERT C/D	N
Yabamlı Tip	T+	89,72 ± 20	34,81 ± 12	2,7 ± 0,76	0,69 ± 0,24	5
	T-	75,66 ± 47,5	37,13 ± 23,6	2,12 ± 0,78	0,58 ± 0,37	23
Heterozigot	T+	75,56 ± 45,8	44,67 ± 30	1,92 ± 1,14	0,89 ± 0,6	10
	T-	38,04 ± 18,6	43,64 ± 20,82	0,92 ± 0,31	0,64 ± 0,25	6
Mutant	T+	44,5 ± 19,8	32,5 ± 11,6	1,4 ± 0,64	0,65 ± 0,23	5
	T-	50,1 ± 27,24	31,79 ± 12,2	1,78 ± 1,28	0,63 ± 0,24	6

*CYP2B6*4* üç farklı genotipinin tedavi yanıtı üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Ayrıca tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de mutant (% 66,7) ve heterozigot (% 42) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 40) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.48).

Çizelge 3.48. *CYP2B6*4* yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	Yabanıl Tip (N=31)	Heterozigot (N=19)	Mutant (N=12)
T+ (N= 23)	5 (% 21,7)	12 (% 52,2)	6 (% 26,1)
HAM-D ≤ 7 (N =11)	2 (% 40)*	5 (% 42)*	4 (% 66,7)*
T- (N= 39)	26 (% 66,6)	7 (% 18)	6 (% 15,4)
p değeri = 0,002 X= 12,227			

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

3.9.2.2. Tedavi yanıtı ve *CYP2B6*6*

Çizelge 3.49. *CYP2B6*6* farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri

<i>CYP2B6*6</i>		DSERT	SERT	DSERT/SERT	SERT C/D	N
Yabanıl Tip	T+	89,72 \pm 20	34,81 \pm 12	2,7 \pm 0,76	0,69 \pm 0,24	5
	T-	74,52 \pm 48,3	36,1 \pm 23,6	2,15 \pm 0,79	0,56 \pm 0,36	22
Heterozigot	T+	79,25 \pm 41	41,29 \pm 26,5	2,25 \pm 1,23	0,82 \pm 0,53	7
	T-	31,9 \pm 15,9	41,3 \pm 20,82	0,83 \pm 0,3	0,65 \pm 0,24	6
Mutant	T+	51,5 \pm 14,3	36,67 \pm 8	1,5 \pm 0,7	0,73 \pm 0,16	4
	T-	35,57 \pm 19,3	37,54 \pm 22,8	0,96 \pm 0,155	0,63 \pm 0,24	3

Çizelge 3.50. *CYP2B6*6* yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 52*)	Yabanıl Tip (N=30)	Heterozigot (N=15)	Mutant (N=7)
T+ (N= 18)	5 (% 27,8)	9 (% 50)	4 (% 22,2)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	2 (% 40)**	4 (% 44,4)**	2 (% 50)**
T- (N= 34)	25 (% 73,5)	6 (% 17,6)	3 (% 8,9)
<i>p</i> değeri = 0,006 X= 10,394			

* 64 bireyin 53'ünde 2B6*6 alleli tespit edilmiştir. Bu 53 bireyden 1'inde de tedavi yanıt sonuçları bulunmaktadır. Bu sebeple toplam sayı 52 olmaktadır.

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

*CYP2B6*6* üç farklı genotipinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Ayrıca tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de mutant (% 50) ve heterozigot (% 44,4) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 40) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.50).

3.9.2.3. Tedavi yanıtı ve *CYP2B6*9*

Çizelge 3.51. *CYP2B6*9* farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri

<i>CYP2B6*9</i>		DSERT	SERT	DSERT/SERT	SERT C/D	N
Yabanıl Tip	T+	89,72 ± 20	34,81 ± 12	2,7 ± 0,76	0,69 ± 0,24	5
	T-	75,11 ± 47,2	35,85 ± 23,2	2,18 ± 0,8	0,56 ± 0,35	23
Heterozigot	T+	71,43 ± 44	38,11 ± 26,1	2,1 ± 1,21	0,76 ± 0,52	8
	T-	46,86 ± 29,6	40 ± 20,76	1,36 ± 1,05	0,66 ± 0,3	8
Mutant	T+	65,4 ± 38,2	48,34 ± 25,4	1,41 ± 0,57	0,96 ± 0,5	6
	T-	35,6 ± 15,44	37,54 ± 15,74	0,96 ± 0,15	0,75 ± 0,31	3

Çizelge 3.52. *CYP2B6*9* yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	Yabanıl Tip (N=32)	Heterozigot (N=20)	Mutant (N=10)
T+ (N= 23)	6 (% 26,1)	11 (% 47,8)	6 (% 26,1)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	2 (% 33,3)*	6 (% 54,5)*	3 (% 50)*
T- (N= 39)	26 (% 66,7)	9 (% 23,1)	4 (% 10,2)
<i>p</i> değeri = 0,008 X= 9,611			

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

*CYP2B6*9* üç farklı genotipinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Ayrıca tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de mutant (% 50) ve heterozigot (% 54,5) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 33,3) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.52). HAM-D > 7 bulunan *CYP2B6*9* heterozigot ve mutant bireylerin çoğunda bu değer 8-9 gibi sınır değerlerde hesaplanmıştır.

3.9.2.4. Tedavi yanıtı ve *CYP2C19*2*

Çizelge 3.53. *CYP2C19*2* farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri

<i>CYP2C19*2</i>		DSERT	SERT	DSERT/SERT	SERT C/D	N
Yabanıl Tip	T+	68,8 ± 35,13	35,66 ± 20,3	2,15 ± 1,14	0,7 ± 0,4	14
	T-	66,85 ± 49	39,93 ± 23,6	1,71 ± 0,8	0,64 ± 0,34	22
Heterozigot + Mutant	T+	89,8 ± 40,25	53,95 ± 25,3	1,74 ± 0,66	1,079 ± 0,506	5
	T-	61,54 ± 33,9	31,54 ± 17	2,18 ± 1,07	0,54 ± 0,33	12

Çizelge 3.54. *CYP2C19*2* yabanıl tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	Yabanıl Tip (N=44)	Heterozigot (N=16)	Mutant (N=2)
T+ (N= 23)	17 (% 73,9)	6 (% 26,1)	0 (% 0)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	8 (% 47)*	3 (% 50)*	0 (% 0)
T- (N= 39)	27 (% 69,2)	10 (% 25,6)	2 (% 5,2)
<i>p</i> değeri = 0,542 X= 1,225			

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

*CYP2C19*2* üç farklı genotipinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de heterozigot (% 50) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 47) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.54).

3.9.2.5. Tedavi yanıtı ve *CYP2C19*17*

Çizelge 3.55. *CYP2C19*17* farklı genotiplerdeki tedavi yanıtı ve DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D değeri

<i>CYP2C19*17</i>		DSERT	SERT	DSERT/SERT	SERT C/D	N
Yabanıl Tip	T+	66 ± 34,3	38,8 ± 2063	1,87 ± 0,96	0,77 ± 0,41	14
	T-	66,57 ± 41,5	36,05 ± 18,23	1,91 ± 0,9	0,61 ± 0,33	23
Heterozigot + Mutant	T+	97,75 ± 35,8	45,17 ± 29,5	2,5 ± 1,17	0,9 ± 0,59	5
	T-	61,64 ± 50,3	38,9 ± 28,4	1,82 ± 1,02	0,58 ± 0,35	11

*CYP2C19*17* iki farklı genotipinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de heterozigot (% 60) bireylerdeki oranı yabancı tipe (% 44,4) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.56).

Çizelge 3.56. *CYP2C19*17* yabancı tip, heterozigot, genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	Yabancı Tip (N=45)	Heterozigot (N=17)
T+ (N= 23)	18 (% 78,26)	5 (% 21,74)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	8 (% 44,4)*	3 (% 60)*
T- (N= 39)	27 (% 69,2)	12 (% 30,8)
p değeri = 0,441 X= 0,593		

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

3.9.2.6. Tedavi yanıtı ve *BDNF*

Çizelge 3.57. *BDNF* yabancı tip, heterozigot, mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	Val/Val (N=39)	Val/Met ve Met/Met (N=23)
T+ (N= 23)	15 (% 65,3)	8 (% 34,7)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	5 (% 33,3)*	5** (% 62,5)*
T- (N= 39)	24 (% 61,5)	15 (% 38,5)
p değeri = 0,084 X= 0,772		

* Her bir genotip grubun kendi içerisinde HAM-D ≤ 7 yüzdesini bulmak amacıyla yapılan (HAM-D ≤ 7)/n oranının yüzde hesabıdır.

** Hasta grubundanki Met/Met genotipli bireylerin ikisi de tedaviye yanıt vermiştir ve 4.hafta HAMD değerleri HAM-D ≤ 7 bulunmuştur.

BDNF yabanıl tip ve heterozigot-mutant genotiplerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Tedavinin ilerleyen döneminde remisyona için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de heterozigot-mutant (% 62,5) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 33,3) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.57).

3.9.2.7. Tedavi yanıtı ve *SERT(5-HTTLPR)*

Çizelge 3.58. *SERT (5-HTTLPR)* L/L, S/L, S/S genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı (Ki Kare Testi)

Tedavi Yanıt (N= 62)	L/L (n=21)	S/L (n=26)	S/S (n=7)
T+ (N= 23)	8 (% 34,8)	8 (% 34,8)	7 (% 30,4)
HAM-D ≤ 7 (N=11)	4 (% 50)	3 (% 37,5)	4 (% 57,1)
T- (N= 39)	13 (% 33,3)	18 (% 46,2)	8 (% 20,5)
<i>p</i> değeri= 0,593 X=1,044			

5-HTTLPR L/L, S/L ve S/S genotiplerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tedavinin ilerleyen döneminde remisyona için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de S/S (% 57,1) bireylerde en yüksek olduğu gözlenmektedir. (Çizelge 3.58).

3.10. Klinik Global İzlenim Ölçeği (Hastalık Şiddeti)

Hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi 1-7 arası puanlandırmayla Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Bölüm 2.1.4.). Çalışmaya dahil olan hastalar hastalık şiddeti ve düzelme derecesi bakımından Çizelge 3.59'daki puanlandırma esas alınarak sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırma sonrasında hastayla ilk görüşmede

yapılan puanlamayla hastalık şiddeti, 4.haftada yapılan puanlamayla da düzelmenin derecesi ile *BDNF* ve *5-HTTLPR* polimorfizmleri arasında bir bağlantı olup olmadığı Çizelge 3.60 ve 3.61’de özetlenmeye çalışılmıştır.

Hastalık şiddeti az olanlar (H-): KGİ ölçeğinde hastalık şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak değerlendirilen hastalardır.

Hastalık şiddeti orta düzeyde olanlar (H₀): KGİ ölçeğinde hastalık şiddeti 3 ve üzeri olarak değerlendirilen hastalardır. (Hastalık şiddeti 3= hafif düzeyde hasta, 4= orta düzeyde hasta)

Hastalık şiddeti yüksek düzeyde olanlar (H+): KGİ ölçeğinde hastalık şiddeti 5 ve üzeri olarak değerlendirilen hastalardır. (5= belirgin düzeyde hasta, 6= ağır hasta, 7= çok ağır hasta)

Düzelme gösterenler (D+): KGİ ölçeğinde çok düzeldi (1), oldukça düzeldi (2) veya (3) biraz düzeldi olarak değerlendirilen hastalar.

Düzelme göstermeyenler (D-): KGİ ölçeğinde 4 ve üzeri olarak değerlendirilen hastalardır. (4= hiç değişiklik yok, 5= biraz kötüleşti, 6= oldukça kötüleşti, 7= çok kötüleşti)

Çizelge 3.59. Klinik global izlenim ölçeği puanlarına göre hastalık şiddeti ve düzelme oranları

KGI	Puan
Hastalık Şiddeti Az (H-)	1,2
Hastalık Şiddeti Orta (H₀)	3,4
Hastalık Şiddeti Yüksek (H+)	5,6,7
Düzelme Gösterenler (D+)	1,2,3
Düzelme Göstermeyenler (D-)	4,5,6,7

Çizelge 3.60’da görüldüğü üzere *BDNF Val/Met* polimorfizmi ile ilk görüşmede ortaya çıkan hastalık şiddeti dağılımı arasındaki istatistiksel anlamlılık sınır değere yakın bulunmuştur ($p \leq 0,05$). 4. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen hastalık şiddeti ve düzelme değerlerinin dağılımı ile ilgili polimorfizm arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.60. İlk ve 4.hafta KGIÖ değerlendirme sonuçlarına göre farklı *BDNF* genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi (Ki Kare Testi)

Hastalık Şiddeti				
İlk Görüşme	Val/Val	Val/Met ve Met/Met	N (63)	Ki Kare Testi
H-	---	---	---	$p = 0,063$ $X = 3,445$
H ₀	20 (% 54,05)	17 (% 45,95)	37	
H+	20 (% 76,9)	6 (% 23,1)	26	
4. Hafta			N (62)	
H-	13 (% 65)	7 (% 35)	20	$p = 0,430$ $X = 1,688$
H ₀	21 (% 60)	14 (% 40)	35	
H+	6 (% 85,7)	1 (% 14,3)	7	
Düzelme (4.hafta)			N (62)	
D+	33 (% 61,1)	21 (% 38,9)	54	$p = 0,507$ $X = 0,441$
D-	6 (% 75)	2 (% 25)	8	

3.61. İlk ve 4.hafta KGIÖ değerlendirme sonuçlarına göre farklı *SERT* genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi (Ki Kare Testi)

Hastalık Şiddeti					
İlk Görüşme	L/L	L/S	S/S	N (62)	Ki Kare Testi
H-				-	$p = 0,162$ $X = 3,642$
H ₀	12 (% 32,5)	13 (% 35)	12 (% 32,5)	37	
H+	9 (% 36)	13 (% 52)	3 (% 12)	25	
4. Hafta				N (62)	
H-	8 (% 38,1)	7 (% 33,3)	6 (% 28,6)	21	$p = 0,512$ $X = 3,278$
H ₀	10 (% 38,4)	15 (% 57,7)	1 (% 3,9)	26	
H+	3 (% 20)	4 (% 26,7)	8 (% 53,3)	15	
Düzelme				N (62)	
D+	18 (% 33,3)	22 (% 40,7)	14 (% 26)	54	$p = 0,706$ $X = 0,697$
D-	3 (% 37,5)	4 (% 50)	1 (% 12,5)	8	

Çizelge 3.61’de görüldüğü üzere *5-HTTLPR (SERT)* polimorfizmi ile ilk görüşmede ve 4. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen hastalık şiddeti ve düzelme

değerlerinin dağılımı ile ilgili polimorfizm arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

3.11. Sertralin Tedavisi Yan Etkilerine Ait Bulgular

Yan etkiler, psikiyatristler tarafından tedavinin 4. haftasında UKU yan etki değerlendirme ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Lingjaerde et al. (1987) tarafından geliştirilen ölçek; psikolojik, nörolojik, otonom sistem ve genel yan etkilerin değerlendirildiği 48 maddeden oluşan 3 bölümden meydana gelmektedir. Her bir madde 4 seçenekli olup ‘‘0’’ yan etkinin olmadığını, ‘‘3’’ ise şiddetli olduğunu belirtmektedir (Şimşek D. 2006). Çalışma grubumuzda en çok rastlanan yan etkiler arasında diyare (% 17,7), konstipasyon (% 17,7), kilo kaybı (% 16), ejakülasyon bozukluğu (% 14,5) ve depresyon (% 14,5) bulunmaktadır.

3.11.1 Plazma konsantrasyon değerleri ve yan etki sonuçları arasındaki ilişki

Çizelge 3.62’de UKU ölçeğinde herhangi bir işaretleme yapılmış (Yan etki var, Y+) ve hiçbir işaretleme yapılmamış (Yan etki yok, Y-) bireyler DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D oranları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmışlardır. Y+ ve Y- grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi yanıtı görülen hastaların 23’ünden 13’ünde ise yan etki gözlenmiştir.

Çizelge 3.63, 3.64 ve 3.65’ de ise UKU ölçeğinde, doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler yan etki var (Y+); diğer hastalar ise yan etki yok (Y-) olarak sınıflandırılmışlardır. Çizelge 3.63’de

görüldüğü gibi Y+ ve Y- grupları arasında DSERT/SERT plazma oranları bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur.

Çizelge 3.62. DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D oranının, yan etki görülen (Y+) ve yan etki görülmeyen (Y-) bireylerdeki ortalama değerleri

UKU (0-4 hafta)	Y+	Y-	<i>p</i> değeri
Hasta sayısı (N)=55	37 (% 67)	18 (% 33)	
DSERT (ng/ml) (min-maks)	54,96 ± 36,37 (9,34-198,13)	60,13 ± 42,46 (14,48-139,9)	0,462
SERT (ng/ml) (min-maks)	36,12 ± 20,87 (8-103,1)	26,68 ± 24,79 (11,55-98,2)	0,191
DSERT/SERT (min-maks)	1,9 ± 1,3 (0,44-5,6)	1,79 ± 0,99 (0,96-4,4)	0,697
SERT C/D (min-maks)	0,65 ± 0,41 (0,16-1,94)	0,49 ± 0,44 (0,15-1,96)	0,672

Çizelge 3.63. Doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler ve diğer hastalarda plazma değerleri

UKU (0-4 hafta)	Y+	Y-	<i>p</i> değeri
Hasta sayısı (N)=55	18 (% 33)	37 (% 67)	
DSERT (ng/ml) (min-maks)	57,28 ± 46,9 (9,34-198,13)	60,31 ± 38,55 (14,48-151,83)	0,484
SERT (ng/ml) (min-maks)	38,63 ± 21,94 (16,38-103,81)	30,12 ± 22,31 (11,55-98,25)	0,119
DSERT/SERT (min-maks)	1,67 ± 0,72 (0,44-2,95)	1,92 ± 1,03 (0,57-4,4)	0,060
SERT C/D (min-maks)	0,69 ± 0,29 (0,23-1,38)	0,57 ± 0,42 (0,15-1,96)	0,333

3.11.2. *CYP2B6*, *CYP2C19*, *5-HTTLPR* genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi

3.11.2.1. *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6* ve *CYP2B6*9* genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi

UKU ölçeğinde, doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler yan etki var (Y+) ve diğer hastalar da yan etki yok (Y-) olarak iki gruba ayrılmıştır. İki yan etki grubundaki bireylerde *CYP2B6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2B6*9* yabancıl tip, heterozigot ve mutant genotip dağılımı bakımından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 3.64). Yan etkilere genel bir bakış olan bu değerlendirme sonrasında tek tek yan etkiler ve farklı üç genotip arasındaki bağlantı Oneway ANOVA ve Post-Hoc ve Ki-Kare analizleri vasıtasıyla aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çizelge 3.64. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı *CYP2B6* genotiplerinde yan etkilerin değerlendirilmesi (Ki Kare Testi)

<i>CYP2B6*4</i> N= 63				Ki Kare Testi
YAN ETKİ	Yabancıl tip *1/*1	Heterozigot *1/*4	Mutant *4/*4	
Y+ (N=22)	11 (%17,46)	7 (% 11,11)	4 (% 6,36)	<i>p</i> = 0,981
Y- (N=41)	20 (%31,74)	14 (%22,22)	7 (% 11,11)	X= 0,038
<i>CYP2B*6</i> N= 53	*1/*1	*1/*6	*6/*6	
Y+ (N=19)	10 (% 18,87)	6 (% 13,33)	3 (% 5,6)	<i>p</i> = 0,738
Y- (N=33)	20 (% 37,73)	10 (% 18,87)	3 (% 5,6)	X= 0,608
<i>CYP2B*9</i> N= 63	*1/*1	*1/*9	*9/*9	
Y+ (N=22)	10 (% 15,87)	8 (%12,7)	4 (% 6,36)	<i>p</i> = 0,820
Y- (N=41)	22 (% 34,9)	13 (% 20,63)	6 (% 9,54)	X= 0,396

A) CYP2B6*4

Çalışma grubumuzda yan etki görülen birey sayısı çok yüksek olmadığı için UKU yan etki değerlendirme ölçeğindeki belirli başlı yan etkiler 5 sınıf altında toplanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre CYP2B6*4 üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.64'de özetlenmiştir. Ayrıca üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, CYP2B6*4 alleli ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.65. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile CYP2B6*4 yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki (One-way Anova)

YAN ETKİLER	CYP2B6*4 N= 63			
	Yabanıl tip *1/*1	Heterozigot *1/*4	Mutant *4/*4	ANOVA
PSİŞİK (N=26)	13 (% 50)	7 (% 27)	6 (% 23)	$p= 0,729$ F= 0,321
NÖROLOJİK (N=10)	5 (% 50)	2 (% 20)	3 (% 30)	$p= 0,985$ F= 0,015
OTONOMİK (N=20)	13 (% 65)	4 (% 20)	3 (% 15)	$p= 0,312$ F= 1,247
DERMATOLOJİK (N=4)	1 (% 25)	2 (% 50)	1 (% 25)	
CİNSEL (N=14)	5 (%35,8)	6 (% 42,8)	3 (% 21,4)	$p= 0,577$ F= 0,578

Çizelge 3.66. UKU sonrası yapılan müdahale ile CYP2B6*4 genotipi (Ki Kare, $p= 0,281$)

Crosstab

Count		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
B6_4_alel	Wild Type	27	1	2	1	31
	Heterozigot	14	2	1	1	18
	Mutant	5	2	1	2	10
Total		46	5	4	4	59

İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *CYP2B6*4* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. *CYP2B6*4* genotipi ile yan etki şiddeti arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunamamıştır (Çizelge 3.66).

B) *CYP2B6*6*

*CYP2B6*6* üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.67’de özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, *CYP2B6*6* alleli ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve üç farklı genotipin sadece baş ağrısı (genel) belirtisinin dağılımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,082$).

Çizelge 3.67. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile *CYP2B6*6* yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki (One-way Anova)

YAN ETKİLER	CYP2B6*6 N= 53			
	Yabanıl tip *1/*1	Heterozigot *1/*6	Mutant *6/*6	ANOVA
PSİŞİK (N=21)	12 (% 57)	5 (% 24)	4 (% 19)	$p= 0,350$ F= 1,114
NÖROLOJİK (N=9)	5 (% 55,6)	2 (% 22,2)	2 (% 22,2)	$p= 0,908$ F= 0,099
OTONOMİK (N=18)	13 (% 72,2)	3 (% 16,7)	2 (% 11,1)	$p= 0,545$ F= 0,631
DERMATOLOJİK (N=4)	1 (% 25)	2 (% 50)	1 (% 25)	
CİNSEL (N=13)	5 (% 38,4)	6 (% 46,1)	2 (% 15,5)	$p= 0,687$ F= 0,390

İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *CYP2B6*6* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. *CYP2B6*6* genotipinin yan etki

şiddeti üzerine etkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,057$) (Çizelge 3.68).

Çizelge 3.68. UKU sonrası yapılan müdahale ile *CYP2B6*6* genotipi (Ki Kare, $p= 0,057$)

Count		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
B6_6_alel	Wild Type	27	1	2	0	30
	Heterozigot	11	1	1	1	14
	Mutant	2	2	1	1	6
Total		40	4	4	2	50

C) *CYP2B6*9*

*CYP2B6*9* üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.69'da özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, *CYP2B6*9* alleli ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.69. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile *CYP2B6*9* yabancı tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki (One-way Anova)

YAN ETKİLER	CYP2B6*9 N= 63			
	Yabancı tip *1/*1	Heterozigot *1/*9	Mutant *9/*9	ANOVA
PSİŞİK (N=26)	13 (% 50)	7 (% 27)	6 (% 23)	$p= 0,35$ F= 1,100
NÖROLOJİK (N=10)	6 (% 60)	2 (% 20)	2 (% 20)	$p= 0,846$ F= 0,171
OTONOMİK (N=20)	14 (% 70)	3 (% 15)	3 (% 15)	$p= 0,546$ F= 0,627
DERMATOLOJİK (N=4)	1 (% 25)	2 (% 50)	1 (% 25)	
CİNSEL (N=14)	6 (% 42,8)	6 (% 42,8)	2 (% 14,4)	$p= 0,608$ F= 0,503

İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *CYP2B6*9* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. *CYP2B6*9* genotipinin yan etki şiddeti üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,083$) (Çizelge 3.70).

Çizelge 3.70. UKU sonrası yapılan müdahale ile *CYP2B6*9* genotipi (Ki Kare, $p= 0,083$)

Count		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
B6_9_alel	Wild Type	28	1	2	1	32
	Heterozigot	14	1	1	2	18
	Mutant	4	3	1	1	9
Total		46	5	4	4	59

3.11.2.2. *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi

UKU ölçeğinde, doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler yan etki var (Y+) ve diğer hastalar da yan etki yok (Y-) olarak iki gruba ayrılmıştır. İki yan etki grubundaki bireylerde *CYP2C19*17* yabancıl tip, heterozigot ve mutant genotip dağılımı bakımından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 3.71). *CYP2C19*2* genotipi ile yan etki dağılımı bakımından beklenenin tersi yönünde bir istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p= 0,036$, Çizelge 3.71). Bu sonuç Tip 1 hata olarak kabul edilmiştir.

Tek tek yan etkiler ve farklı üç genotip arasındaki bağlantı Oneway ANOVA ve Post-Hoc ve Ki-Kare analizleri vasıtasıyla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu değerlendirmeler

sonucunda da *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2* farklı genotipleri ile yan etkiler arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çizelge 3.71. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı *CYP2C19* genotiplerinde hastalık şiddeti ve düzelmenin değerlendirilmesi (Ki Kare Testi)

<i>CYP2C19*2</i> N= 63			Ki Kare Testi
YAN ETKİ	*1/*1	*1/*2 ve*2/*2	
Y+ (N=22)	19 (% 86)	3 (% 14)	$p= 0,036$
Y- (N=41)	25 (% 61)	16 (% 39)	X= 4,381
<i>CYP2C19*17</i> N= 63	*1/*1	*1/*17 ve*17/*17	
Y+ (N=22)	15 (% 68,2)	7 (% 31,8)	$p= 0,527$
Y- (N=41)	31 (% 75,6)	10 (%24,4)	X= 0,401

Çizelge 3.72. UKU sonrası yapılan müdahale ile *CYP2C19*2* genotipi (Ki Kare, $p= 0,355$)

Crosstab

Count

		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
C19_2_alel	Wild Type	34	2	3	2	41
	Heterozigot	12	3	1	2	18
Total		46	5	4	4	59

Çizelge 3.73. UKU sonrası yapılan müdahale ile *CYP2C19*17* genotipi (Ki Kare, $p= 0,540$)

Crosstab

Count

		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
C19_17_alel	Wild Type	31	4	3	4	42
	Heterozigot	15	1	1	0	17
Total		46	5	4	4	59

İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. Aynı ayrı, *CYP2B6*4* ve *CYP2C19*17* genotipleri ile yan etki şiddeti arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunamamıştır (Çizelge 3.72, Çizelge 3.73).

3.11.2.3. *SERT(5-HTTLPR)* genotipleri ve yan etki sonuçlarının değerlendirilmesi

Yan etki var (Y+) ve yan etki yok (Y-) gruplarındaki hastalarda *SERT (5-HTTLPR)* polimorfizminin dağılımı ve *LL*, *SL*, *SS* genotipleri ile yan etki olup olmama durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak açıklanmaya çalışılmıştır. İki yan etki grubundaki bireylerde *SERT (5-HTTLPR)* *LL*, *SL* ve *SS* genotip dağılımı bakımından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 3.74). Yan etkilere genel bir bakış olan bu değerlendirme sonrasında 5 ana başlık altında yan etki grupları ve UKU sonrası yapılan müdahale ile farklı üç genotip arasındaki bağlantı Oneway ANOVA ve Ki-Kare analizleri vasıtasıyla aydınlatılmaya çalışılmıştır (Çizelge 3.75, 3.76).

Çizelge 3.74. UKU değerlendirme sonuçlarına göre farklı *SERT(5-HTTLPR)* genotiplerinde yan etkilerin değerlendirilmesi (Ki Kare Testi)

<i>SERT(5-HTTLPR)</i> N= 63				Ki Kare Testi
YAN ETKİ	Yabancıl tip L/L	Heterozigot S/L	Mutant S/S	
Y+ (N=22)	8 (% 36,3)	10 (% 45,5)	4 (% 18,2)	$p= 0,510$
Y- (N=41)	13 (% 31,7)	15 (% 36,6)	13 (% 31,7)	X= 1,348

İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *SERT(5-HTTLPR)* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait

skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. *SERT(5-HTTLPR)* genotipleri ile yan etki şiddeti arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunamamıştır (Çizelge 3.75, $p= 0,366$)

Çizelge 3.75. UKU sonrası yapılan müdahale ile *SERT(5-HTTLPR)* genotipi (Ki Kare, $p= 0,366$)

SERT * 1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3) Crosstabulation

Count

		1. UKU sonrası yapılan müdahale (0-3)				Total
		.00	1.00	2.00	3.00	
SERT	Wild Type	15	2	0	2	19
	Heterozigot	18	2	4	1	25
	Mutant	13	1	0	1	15
Total		46	5	4	4	59

SERT(5-HTTLPR) üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.76'da özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). *SERT(5-HTTLPR)* farklı genotipleri ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.76. UKU değerlendirmesindeki yan etki sınıfları ile *SERT(5-HTTLPR)* yabancı tip, heterozigot, mutant genotip dağılımı arasındaki ilişki (One-way Anova)

YAN ETKİLER	<i>SERT(5-HTTLPR)</i> N= 63			
	Yabancı tip L/L	Heterozigot S/L	Mutant S/S	ANOVA
PSİŞİK (N=26)	10 (% 38,5)	12 (% 46,1)	4 (% 15,4)	$p= 0,923$ F= 0,080
NÖROLOJİK (N=10)	5 (% 50)	4 (% 40)	1 (% 10)	$p= 0,808$ F= 0,219
OTONOMİK (N=20)	7 (% 35)	8 (% 40)	5 (% 25)	$p= 0,607$ F= 0,515
DERMATOLOJİK (N=4)	1 (% 25)	2 (% 50)	1 (% 25)	
CİNSEL (N=14)	2 (% 14,3)	10 (% 71,4)	2 (% 14,3)	$p= 0,566$ F= 0,600

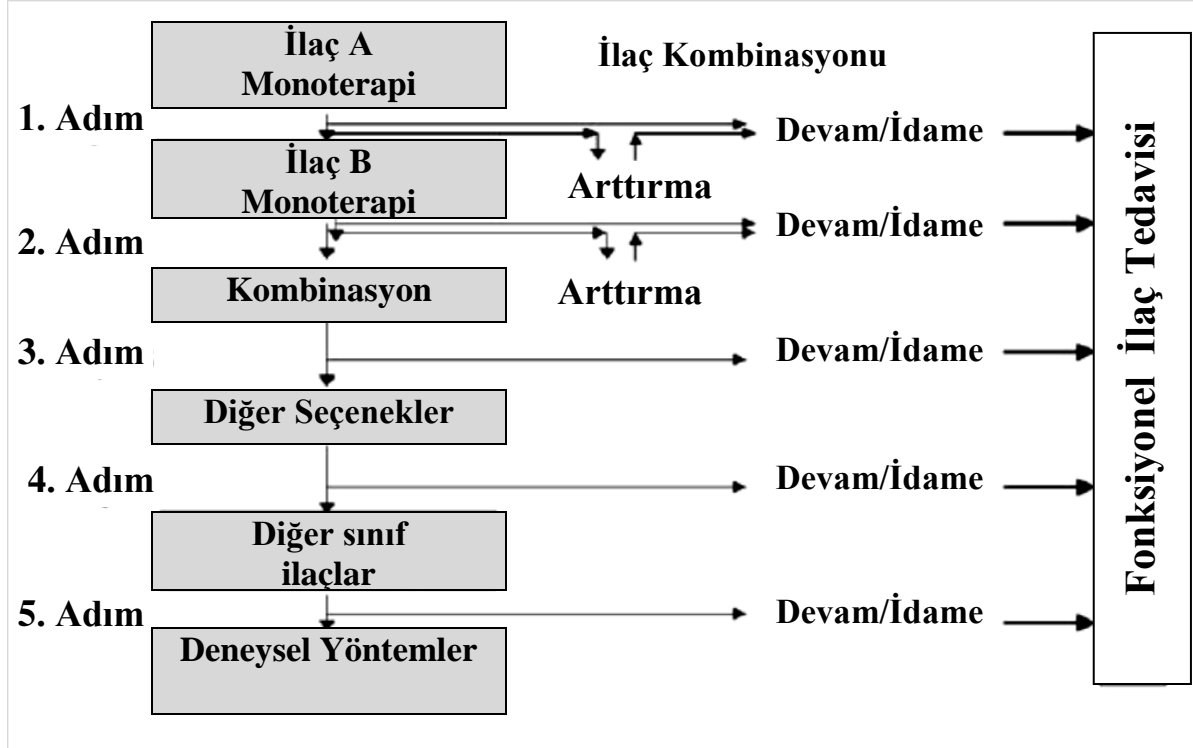
4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde kullanılan ilaçların çoğu güvenlik ve etkililiği 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 etkililikleri hala tatminkar düzeyde değildir. Üstelik bu ilaçlar kendilerine verilen bireylerde kayda değer bireysel değişkenlik göstermektedirler. Bu nedenle son yıllarda 'bireye özgü tedavi' kavramı geliştirilmiştir (Arıcıoğlu ve Çetin 2010).

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 psikotrop ilacın etkililiklerinin ancak haftalar sonra gözlenebilmesi nedeniyle de psikofarmakoloji özel bir konuma sahiptir. Depresyonun doğal olarak izlendiği (tedavinin araştırmacılar tarafından kontrol edilmediği) bir çalışmada, hastaların % 20'sinde herhangi bir iyileşme (remisyon) belirtisi gözlenmemiştir ve % 40'ında kısmi iyileşme gözlenmiş, % 40'ında 1 yılının sonunda herhangi bir duygudurum bozukluğu belirtisine rastlanmamıştır (Keller *et al.* 1982). Yeni tamamlanan STAR*D çalışmasında ise Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörlerinden (SSGİ) herhangi biriyle 14 haftalık tedavi sonrasında yanıt oranı (belirtilerdeki düzelme oranı) % 47 ve remisyon oranı (önemli derecede düzelme, bazı ufak belirtilerin kalması) % 33'tür (Trivedi *et al.* 2006). Major depresyonda, tedaviye yanıt alınamama oranının yüksek olması psikiyatride hastalık sıkıntılarının giderilememesi bakımından en önemli mücadelelerden birisidir.

SSGİ ilaçların sık tercih edilme nedeni olarak daha iyi tolare edilmeleri ve yüksek dozda nispeten daha güvenilir olmalarına bağlanmıştır ki; bu özellikler intihar eğilimli

depresyon hastalarının tedavileri açısından önemlidir. Buna rağmen SSGİ'lerin da olumsuzlukları bulunmaktadır. Yukarıda açıklandığı gibi yüksek oranda cevap alınamamanın haricinde SSGİ tedavisine cevabın oluşma zamanı da başka bir sınırlayıcı etkindir. Birçok SSGİ, yeterli dozla tedavinin devamında 2.-4. hafta sonrası etkilerini gösterebilmektedir. STAR*D çalışmasında, cevap alınan yada iyileşme görülen hastaların çoğunluğu 8 haftadır SSGİ tedavisine devam eden bireylerdir (Trivedi *et al.* 2006). Bunun yanı sıra, bu sınıf ilaçların kullanımı sırasında da tolare edilemeyen advers etkiler (bulantı, diyare veya başağrısı) görülebilmektedir. Kısa dönem çalışmalardaki hastaların %12-15'i bu etkiler nedeniyle ilaç tedavisine devam edememişlerdir (MacGillivray *et al.* 2003, Song *et al.* 1993). Hastalar arasındaki etkililik ve tolerabilite çeşitliliği nedeniyle, SSGİ genellikle deneme yanılma yöntemi ile dikkatli bir şekilde uygulanırlar bu yöntem genellikle cevap alma süresini de uzatmaktadır (Şekil 3.31)



Şekil 3.31. Psikiyatri hastalarında en yüksek düzeydeki fonksiyonel tedaviye ulaşmanın algoritması. Uygun doz ve süre dışında, bir tedavi yöntemi etkili olmadığı zaman bir sonraki tedavi adımına geçilir (Hiemke 2008).

Günümüzde, psikiyatrik bozukluklar ve semptomlarda çok sayıda farklı psikoaktif ilaç kullanılmaktadır. Psikofarmakoterapideki büyük gelişmelere rağmen iyileşme ve hafifleme oranları çok da uygun değildir. Önemli sayıda hasta tedaviye cevap vermemektedir yada verdikleri cevap yetersizdir. Bu nedenle farklı etki prensiplerine sahip yeni ilaçlara talep doğmuştur. Aynı zamanda, şu anda kullanımda olan ilaçların etkinliklerini artırma ihtiyacı da doğmuştur. Psikoaktif ilaçlar, farmakolojik profilleri ve organizmadaki yolakları bakımından farklılık gösterirler. Organizmadaki dönüşümleri çevresel (beslenme, sigara alışkanlığı, hastalıklar, yan tedaviler) ve genetik faktörlerden etkilenir.

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 alınmamakta veya tedavi cevabı yetersiz kalabilmekte ya da istenmeyen etkiler oluşabilmektedir. Bunun iki temel nedeninin olabileceği düşünülmektedir: 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 kanıt ihtiyacı 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 (Steimer 2010, Jain 2009, Evers 2009).

4.1. Sertralin Tedavisi Dozu Ve Ortalama Dsert, Sert Plazma Konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D Oranları

Sertralin farmakokinetik özelliklerini ve yaş, sigara kullanımı gibi faktörlerin sertralin TİDİ analiz sonuçları üzerindeki etkisini aydınlatmak amacıyla çalışma verilerimizi yapılmış benzer diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırdık.

Çizelge 3.74. Sertralin tedavisi uygulanan major depresyon hastalarında terapötik ilaç düzeyi izlemi gerçekleştirilmiş çalışmalara ait plazma konsantrasyon verileri

BU ÇALIŞMA				
DOZ:50 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	N
Ortalama	66,47 ± 37,9	36,17 ± 20,26	2,04 ± 1,06	39
Minimum-Maksimum	14,5-151,8	11,6-98,2	0,57-4,4	
DOZ:75-100 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	72,3 ± 48,9	46,8 ± 25,7	1,56 ± 0,56	16
Lundmark 2000				
DOZ:50 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	29,8	12,24	2,43	156
Minimum-Maksimum	7,013-143,178	3,06-134,73	-	
DOZ:75 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	41,78	18,06	2,31	20
Minimum-Maksimum	14,08-110,15	6,12-48,38	-	
DOZ: 100 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	42,66	20,21	2,11	90
Minimum-Maksimum	9,93-273,2	3,06-108,7	-	
Reis et al. 2009				
DOZ:50 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	23,08	12,248	-	984
Minimum-Maksimum	9,05-57,27	3,98-30,31	-	
DOZ:75 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	35,648	21,13	-	136
Minimum-Maksimum	15,77-83,27	7,65-44,7	-	
DOZ: 100 MG	DSERT	SERT	DSERT/SERT	
Ortalama	41,785	22,35	-	1071
Minimum-Maksimum	16,36-87,95	7,96-50,83	-	

Lundmark *et al.* 2000 ve Reis *et al.* 2009 tarafından sertralin ile tedavi edilen major depresyon hastalarının dahil edildiği çalışmalar sonucunda elde edilen farmakokinetik verilerin, DSERT, SERT plazma konsantrasyon ve DSERT/SERT oran değerlerinin çalışma verilerimizle karşılaştırıldığı çizelge 3.74’de yer almaktadır.

Lundmark *et al.* 2000, çalışmamıza benzer bir teknikle HPLC-UV tekniğiyle sertralin kullanan hastalarda sertralin, desmetilsertralin plazma konsantrasyonlarını tespit ederek TİDİ analizleri gerçekleştirmiştir. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaştığı düşünülen ve psikiyatristler tarafından klinik verileri tamamlanan 319 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara kullanıcılarında, içmeyenlere oranla daha düşük SERT C/D ve DSERT C/D ortalama oranları elde edilmiştir. Çalışmamızda da sigara içen bireylerdeki ortalama ve ortanca DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı ve ortalama doz normalize SERT plazma konsantrasyon değerleri sigara içmeyenlere oranla daha düşük bulunmuştur (Çizelge 3.17). Lundmark *et al.* 2000 yaptığı çalışmada farmakokinetik veriler (ilaç plazma konsantrasyonları) bakımından yüksek bireysel farklılıklar gözlenmiştir. SERT C/D bakımından bireyler arasında 88 kat farklılık (min-maks değerleri arasındaki fark), DSERT C/D için 29 kat farklılık gözlenmiştir (Doz aralığı 25-250 mg/gün sertralin). Çalışmamızda bireyler arasında farmakokinetik veriler bakımından farklılık; DSERT plazma konsantrasyonu için 21 kat, SERT plazma konsantrasyonu için 9 kat, SERT C/D için 13 kat olarak bulunmuştur (Doz aralığı 50-100 mg/gün sertralin). Pratikte bu bireysel farklılık, deneme yanılma doz titrasyon tekniğinin bireyin ilaç atılımına ait daha belirgin bilgiler olmadan yetersiz kalabileceğine bir kanıt olabileceken bireysel doz optimizasyonu bakımından TİDİ’nin önemini vurgulamaktadır.

Reis *et al.* 2004 yaptığı benzer bir çalışmada Sertalin ve Paroksetin kullanan 353 major depresyon hastası 6 boyunca farmakokinetik değerler bakımından incelemeye alınmıştır. 176 kişi 50-150 mg/gün sertralin tedavisi görmektedir. Plazma ilaç miktar tayini çalışmamıza benzer şekilde HPLC-UV yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucu plazma konsantrasyon min-maks aralığı sertralin için 2,14-107,78 ng/ml; desmetilsertralin için ise

6,14-249,25 ng/ml olarak bulunmuştur. Ortalama bireyler arası yüzde varyasyon katsayısı sertralin için % 57, Desmetilsertralin için % 49, DSERT/SERT oranı için ise % 25 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ise yüzde varyasyon katsayısı sertralin için % 57 - % 67,6 (50 mg/gün ve 75-100 mg/gün) desmetilsertralin için % 55,8 - % 55 (50 mg/gün ve 75-100 mg/gün), DSERT/SERT için % 56,2 - % 54,2 (50 mg/gün ve 75-100 mg/gün) olarak bulunmuştur (Çizelge 3.16).

4.2. Genotip Dağılımı ile Ortalama Dsert, Sert Plazma Konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D Oranları Değişimi

4.2.1. CYP2B6*4, *6 ve *9 alel frekanslarının diğer popülasyonlarla karşılaştırılması

Çalışmamızda *CYP2B6**4, *6, *9 alel yüzdeleri sırasıyla % 35, % 29 ve % 34 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1, Çizelge 3.2, Çizelge 3.3). Çizelge 1.12'deki değerlerle karşılaştırıldığında *4 aleli bakımından Alman popülasyonuna, *6 aleli bakımından İngiliz popülasyonuna, *9 aleli bakımından ise Alman ve İngiliz popülasyonlarına yakın değerler bulunmuştur. *9 alel frekansı bakımından Çizelge 1.12'de yer alan tüm popülasyonlar arasında en yüksek değer bizim çalışmamızda bulunan yüzde değeridir.

4.2.2. CYP2B6 farklı genotiplerine göre ortalama Dsert, Sert plazma konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D oranları değişimi

İnsan karaciğer mRNA analizleri sonucunda *CYP2B6* geninin anormal kesimi sonucu azalmış mRNA ve protein fonksiyonuna neden olan *CYP2B6**6 alelinin oluşumuna neden olduğu görülmüştür. Hem heterozigot hem de homozigot *CYP2B6**6 alel taşıyıcıları yabancı tip *CYP2B6**1 taşıyıcılarına göre belirgin oranda daha düşük katalitik aktivite ve protein ekspresyonunda önemli oranda düşüş göstermektedirler. Hoffman *et al.* 2008 tarafından

yapılan çalışmada minigen yapıların COS-1 ve Huh7 gibi ökaryotik hücre kültürlerine aktarımı sonrasında G516T SNP'nin *CYP2B6**6 nedeniyle oluşan anormal kesimden ve yüksek-kesim varyantı (SV)1 'in oluşumundan bunun sonucunda da düşük *CYP2B6* ekspresyon fenotipinden ana olarak sorumlu olduğu görülmüştür. Son yıllarda *CYP2B6*'nın siklofosfamid (CPA) ve efavirenz (EFV), tamoksifen, nevirapin gibi klinik olarak önemli ilaçların biyotransformasyonunda kritik yol oynadığı keşfedilmiştir. Polimorfik alellerin *CYP2B6* aktivitesi üzerindeki etkileri EFV ve CPA örnekleriyle açıklanabilmektedir.

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olarak HIV kombinasyon terapisinin bir bölümünü üstlenen antiretroviral EFV'nin farmakokinetik analizleri sırasında çok dar bir terapötik indeksi olduğu ve bireyler arası çok farklı plazma konsantrasyon değerleri olduğu ortaya çıkmıştır (Best *et al.* 2007, Lopez *et al.* 2005). Ward *et al.* *CYP2B6* enziminin EFV metabolizmasındaki birincil enzim olduğunu ilk olarak ortaya çıkarmıştır. EFV'nin artmış plazma konsantrasyonunun santral sinir sistemi ilintili yan etkilerden (uykusuzluk, sersemlik, depresyon vb.) sorumlu olduğu ve ilaç tedavisine devam edememeye sonuç olarak başarısız tedaviye yol açabildiği düşünülmektedir (Marzolini *et al.* 2001). Son çalışmalar ışığında, baskın olarak G516T mutasyonu (*CYP2B6**9) etkisinde bulunan *CYP2B6**6 polimorfik alelinin artmış plazma EFV konsantrasyonuna bağlı olarak SSS kaynaklı yan etkilerin gözlenmesinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Wang *et al.* 2008).

Siklofosfamid (CPA) terapötik sonuçları *CYP2B6* enzimi tarafından etkilenen meme kanseri, sarkomalar ve lösemi/lenfoma tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. CPA ağırlıklı olarak *CYP2B6* tarafından 4-hidroksi metabolitine dönüştürülerek aktive olan bir önilaçtır. Araştırmacılar tarafından *CYP2B6* polimorfizminin CPA biyotransformasyonu üzerine etkisi incelendiğinde CPA tedavisi gören hastalarda 10 kata kadar metabolizma hızı farklılığı gözlenmiştir. *CYP2B6**6 aleli özellikle G516T mutasyonu (*CYP2B6**9), enzimatik aktivitede bir artış, daha yüksek substrat klirensi ve düşük CPA yarı ömrü ile ilişkilendirilmiştir (Wang *et al.* 2008).

Ariyoshi *et al.* 2011, *CYP2B6*6* ve *CYP2B6*4* alel taşıyıcılarındaki değişmiş *CYP2B6* enzim aktivitesine bağlı olarak EFV ve CPA atılımı hızı ve sonuçlarını aydınlatmak üzere farmakokinetik analizler gerçekleştirmişlerdir. Kinetik analizler sonucu *CYP2B6*4*'ün *CYP2B6*1* (yabanıl tip)'e oranla artmış EFV metabolik aktivitesine sahip olduğu gözlenirken, CPA'nın *CYP2B6*1*'e oranla *CYP2B6*4* tarafından daha az etkin olarak metabolize edildiği gözlenmiştir. Diğer tarafta *CYP2B6*6* EFV ve CPA metabolizmasında *CYP2B6*4* (A785G) etkisine tamamen zıt bir yönde etki göstermektedir. Bunun sebebi G516T'nin A785G'ye üstünlüğüdür (Bölüm 1.4.2.5).

Polimorfik *CYP2B6*'nın siklofosamid biyoaktivasyonundaki rolünü araştıran başka bir çalışmada (Xie *et al.* 2003) *CYP2B6*6* alel taşıyıcılarının azalmış *CYP2B6* protein düzeyi gösterme eğiliminde olduğu ve daha yüksek oranda tespit edilemez protein taşıdığı gözlenmiştir. Bu da *6 alelinin *CYP2B6* protein ekspresyonu üzerine etkisini açıklamaktadır. Diğer bir önemli bulgu da *6 alelinin artan CPA 4-hidroksilasyon katalitik aktivitesidir.

Sigara bırakma ve depresyon tedavisinde kullanılan Bupropion hidroksilasyonu *CYP2B6* aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple *CYP2B6* genetik polimorfizmi bupropion farmakokinetiğinde bireysel farklılıklara neden olabilir (Kirchheiner *et al.* 2003). Kirchheiner *et al.* tarafından 121 sağlıklı erkek bireyde 150 mg tek doz uygulaması sonrası bupropion farmakokinetiği çalışılmıştır. *CYP2B6*4* ve *CYP2B6*6* alellerinin oluşumuna neden olan A785G ve G516T polimorfizmleri PZR-RFLP teknikleri kullanılarak tespit edilmiş ve ilaç plazma konsantrasyonları HPLC tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Popülasyon kinetiği çalışmaları sonucunda (AUC), bupropion toplam klirensi *CYP2B6*1* ve *CYP2B6*6* ile değişmezken *CYP2B6*4* ile *1 aleline oranla 1,66 kat hızlı olarak bulunmuştur ($p=0,001$). *CYP2B6*4* alel taşıyıcılarının yüksek bupropion klirensine ilişkin *1/*4'ün diğer genotiplere oranla önemli derecede yüksek hidroksibupropion C_{max}'ına sahip olduğu görülmüştür.

Çalışmamız, major depresyon hastalarında *CYP2B6* polimorfizminin sertralin tedavisinde ilaç plazma konsantrasyon değerleri ölçümü ile farmakokinetik etkilerinin ve sonuçlarının incelendiği dünyadaki ilk çalışmadır. Sırasıyla *CYP2B6* *4 *6 ve *9 alellerinin DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT, SERT C/D, DSERT C/D oranları hesaplanarak farklı genotipler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır.

*CYP2B6**4 yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre DSERT plazma konsantrasyon oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p= 0,051$). Yabanıl grubunun ortalama DSERT plazma konsantrasyonu $78,17 \pm 43,9$ bulunmuşken, heterozigot-mutant bireylerin ortalama DSERT plazma konsantrasyon değeri $57,81 \pm 35,76$ olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.20). Ayrıca iki ayrı grup halinde *CYP2B6**4 yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,001$) ve üç ayrı grup halinde yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,03$) istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan post-hoc analizler sonucu üç grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının yabanıl tip ve heterozigot genotipleri arasındaki farktan kaynaklandığı görülmektedir (Şekil 3.19). DSERT/SERT ortalama oran değerleri sırasıyla yabanıl tip için $2,23 \pm 0,8$, heterozigot için $1,52 \pm 1,05$, mutant için $1,62 \pm 1,01$ ve son olarak heterozigot-mutant birleşik genotip grubu için $1,56 \pm 1,02$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.22). Tüm bu veriler ışığında *4 alelinin *CYP2B6* tarafından gerçekleştirilen sertralin biyotransformasyonunda yavaşlamaya neden olması dolayısıyla yabanıl tip, heterozigot ve mutant bireylerde bu şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmesine neden olduğu düşünülmüştür. Ancak *4 aleline sebep olan A785G mutasyonunun aynı zamanda *6 ve *9 alellerine sebep olan G516T ile birlikte bulunma oranı çok yüksek olduğundan bu etkinin A785G'ye göre daha baskın etkisi olduğu düşünülen G516T'den kaynaklanabildiği de söylenebilir. Bu ayırımın iyi yapılabilmesi için A785G mutant-heterozigot, G516T yabanıl tip bireylerin farmakokinetik değerleri daha detaylı incelenerek bir sonuca varılmalıdır. Çalışma hasta grubumuzda sadece 1 birey A785G mutant, G516T yabanıl tip bulunmuştur ve bu bireyin DSERT/SERT oranı 3,02 bulunmuştur. Bu da ortalama olması beklenen orandan daha

yüksek bir değerdir yani CYP2B6 hızının daha yüksek olabileceğine dair bir gösterge olmasına karşın sadece 1 kişi üzerinden böyle bir çıkarım yapmak zor ve yetersiz olacaktır.

CYP2B6*6 için iki ayrı grup halinde **CYP2B6*6** yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,01$) ve üç ayrı grup halinde yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,017$) istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan post-hoc analizler sonucu üç grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının yabanıl tip ve mutant genotipleri arasındaki farktan kaynaklandığı görülmektedir (Şekil 3.22). DSERT/SERT ortalama oran değerleri sırasıyla yabanıl tip için $2,25 \pm 0,81$, heterozigot için $1,63 \pm 1,13$, mutant için $1,27 \pm 0,58$ ve son olarak heterozigot-mutant birleşik genotip grubu için $1,51 \pm 0,97$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.27). Ayrıca yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre SERT C/D oranları farkı istatistiksel olarak anlamlılık sınırında çıkmıştır ($p= 0,053$). Yabanıl tip ortalama SERT C/D değeri $0,58 \pm 0,34$ iken heterozigot-mutant ortalama SERT C/D değeri $0,75 \pm 0,35$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.29). Tüm bu sonuçlar göre *6 aleline sahip heterozigot ve mutant bireylerde sertralin biyotransformasyonunun yabanıl tiplere oranla daha yavaş olduğu düşünülebilir.

CYP2B6*9 için iki ayrı grup halinde **CYP2B6*9** yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,00$) ve üç ayrı grup halinde yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımına göre DSERT/SERT oranları farkı ($p= 0,004$) istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan post-hoc analizler sonucu üç grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının yabanıl tip mutant genotipleri ve yabanıl tip heterozigot genotipleri arasındaki farktan kaynaklandığı görülmektedir (Şekil 3.26). DSERT/SERT ortalama oran değerleri sırasıyla yabanıl tip için $2,28 \pm 0,81$, heterozigot için $1,69 \pm 1,13$, mutant için $1,19 \pm 0,53$ ve son olarak heterozigot-mutant birleşik genotip grubu için $1,51 \pm 0,72$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.32). Ayrıca iki ayrı grup halinde **CYP2B6*9** yabanıl tip ve heterozigot/mutant genotip dağılımına göre SERT C/D oranları farkı ($p= 0,034$) ve üç ayrı grup halinde yabanıl tip, heterozigot, mutant genotip dağılımına göre SERT C/D oranları farkı

($p= 0,069$) istatistiksel olarak anlamlılık sınırında çıkmıştır (Çizelge 3.34). Yapılan post-hoc analizler sonucu üç grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının yabancı tip mutant genotipleri arasındaki farktan kaynaklandığı görülmektedir (Şekil 3.29). SERT C/D ortalama oran değerleri sırasıyla yabancı tip için $0,58 \pm 0,33$, heterozigot için $0,72 \pm 0,4$, mutant için $0,94 \pm 0,42$ ve son olarak heterozigot-mutant birleşik genotip grubu için $0,79 \pm 0,41$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.342). Tüm bu sonuçlar göre *9 aleline sahip heterozigot ve mutant bireylerde sertralin biyotransformasyonunun yabancı tiplere oranla daha yavaş olduğu düşünülebilir. G516T mutasyonu kaynaklı görülen *9 alelinin etkisinin *6 aleline benzer ve hatta şiddetli görülmesi bu mutasyonun, *6 alelinde yer alan diğer bir mutasyon olan A785G'ye daha baskın olduğunun da bir belirtisi olabilir.

4.2.3. CYP2C19*2 ve *17 alel frekanslarının diğer popülasyonlarla karşılaştırılması

Çalışmamızda CYP2C19*2, *17, alel frekansları sırasıyla 0,165, 0,133 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.4, Çizelge 3.5). Çizelge 1.15'deki değerlerle karşılaştırıldığında *2 ve *17 alelleri bakımından Avrupa kuzey popülasyonlarına, yakın değerler bulunmuştur.

4.2.4. CYP2C19 farklı genotiplerine göre ortalama Dsert, Sert plazma konsantrasyonları, Dsert/Sert Ve Sert C/D oranları değişimi

Rudeberg *et al.* 2008(b) yaptığı bir çalışmada CYP2C19 genotipinin Sertralin ve ana metaboliti N-desmetilsertralin plazma konsantrasyon değerleri üzerine etkisi araştırılmıştır. CYP2C19 genotipinin serum sertralin ve desmetilsertralin konsantrasyonları üzerine etkisi sadece hasarlı CYP2C19 enzimi oluşumuna neden olan alellerin varlığıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Defektif aleller-def; *2 ve *3). *17 alelinin daha az tespit edilebilir olması nedeniyle CYP2C19 fenotipinin belirlenmesinde *17 alelinin, defektif metabolizmaya sonuçlanabilen alellerden (*2 ve *3) daha az önem taşıdığı ileri sürülmüştür. Bu önerme esitalopram ve omeprazol gibi ilaçlar yapılan çalışmalarla da uyum içindedir. CYP2C19*1/*1

genotipiyle karşılaştırıldığında homozigot *17 taşıyıcılarında % 42 daha düşük serum esitalopram konsantrasyonu bulunmuşken *CYP2C19def/def* alt grubunun 6 kat daha yüksek ilaç serum konsantrasyonu elde edilmiştir Rudeberg *et al.* 2008(a). Proton pompası inhibitörü omeprazol için *CYP2C19*17/*17* genotipinin % 52 daha düşük AUC ile ilişkili olduğu bulunmuşken (Baldwin *et al.* 2008), *CYP2C19* yavaş metabolize edicilerin (* 2 ve *3 alelleri) *CYP2C19*1* alel taşıyıcılarına oranla 5-15 kat daha yüksek AUC'ye sahip oldukları belirtilmiştir (Klotz *et al.* 2004).

Çalışmamızda *CYP2C19*2*, *17 alel taşıyıcıları ile *1 alel taşıyıcıları arasında plazma sertralin, desmetilsertralin konsantrasyonları; DSERT/SERT, SERT C/D, DSERT C/D oran değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.35- 3.44). Bunun sebebi; düşük alel frekansları nedeniyle çalışma grubumuzdaki hasta sayısının aradaki farkı tespit etmek bakımından yeterli olamaması olabilir.

4.3. Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Hastalarda Plazma Konsantrasyonları, *CYP2B6*, *CYP2C19* (Farmakokinetik) ve *SERT(5-HTTLPR)*, *BDNF* (Farmakodinamik) Polimorfizmleri

4.3.1. Plazma konsantrasyonları, *CYP2B6* ve *CYP2C19* polimorfizmleri (Farmakokinetik)

Çalışmamızda tedavi yanıtı ile ortalama DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT konsantrasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalardaki ortalama SERT C/D değeri bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p= 0,056$). Tedaviye yanıt veren hasta grubunda ortalama SERT C/D değeri $0,81 \pm 0,45$ iken, tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunda bu değer $0,6 \pm 0,33$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.46).

Tedaviye yanıt veren grup ortalama değeri vermeyen gruba göre daha yüksektir. SERT C/D değeri arttıkça tedavi yanıtının artması beklenen bir sonuç olabilmektedir. Mauri et al. 2003 tarafından yapılan bir çalışmada da sertralin ile tedavi edilen (25-150 mg/gün) major depresyon hastalarında plazma düzeyi ile klinik düzelme arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür ($p= 0,04$).

Tedavi yanıtı ile CYP2B6*4, *6 ve *9 genotipleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmuştur. Bölüm 4.2.2.'de CYP2B6*4 alel oluşumuna neden olan A785G polimorfizminin G516T polimorfizmiyle birlikte bulunduğu bireylerde etkisinin G516T tarafından baskılandığı bu sebeple sertralin metabolizması üzerine tam olarak etkisinin bu çalışmada tespit edilemediği açıklanmıştır.

CYP2B6*6 yabanıl tip heterozigot ve mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı hesaplandığında tedaviye yanıt verme ve vermeme bakımından dağılım farklı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,006$) (Çizelge 3.50). **CYP2B6*6** heterozigot ve mutant hastalarda tedaviye yanıt veren oranı yabanıl tiplere oranla daha yüksek bulunmuştur (Mutant % 57, heterozigot % 60, yabanıl tip % 16). Ayrıca tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de mutant (% 50) ve heterozigot (% 44,4) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 40) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.50).

CYP2B6*9 yabanıl tip heterozigot ve mutant genotipleri üzerinde tedavi yanıtının dağılımı hesaplandığında tedaviye yanıt verme ve vermeme bakımından dağılım farklı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,008$) (Çizelge 3.52). **CYP2B6*9** heterozigot ve mutant hastalarda tedaviye yanıt veren oranı yabanıl tiplere oranla daha yüksek bulunmuştur (Mutant % 60, heterozigot % 55, yabanıl tip % 18,75). Ayrıca tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de mutant (% 50) ve

heterozigot (% 54,5) bireylerdeki oranı yabancıl tipe (% 33,3) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.52).

4.3.2. SERT(5-HTTLPR), BDNF (Farmakodinamik)

Major depresyon tedavisinde ilaç cevabını farmakogenetik yöntemlerle önceden tahmin etmeye çalışmanın, antidepresan tedavinin etkililiğini arttırabileceği düşünülmektedir. Bir çok çalışma serotonin transporter geni promotör bölgesindeki S/L polimorfizminin (*SERT(5-HTTLPR)*) SSGİ tedavi yanıtını tahmin etmede yardımcı olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak etnik farklılıklar ve ilaç seçimi de genetik etkilerin antidepresan cevabı üzerine etkisini farklılaştırabilir (Bölüm 1.3.2.4.). Örneğin beyaz ırkta (1-5, 10) uzun alel (L) taşıyan depresyonlu hastalar (LL, SL) genellikle kısa alel (S) taşıyan homozigot genotiplilere (SS) oranla SSGİ tedavisine daha iyi yanıt verdiği savunulmaktadır (Smeraldi *et al.* 1998, Pollock *et al.* 2000, Zanardi *et al.* 2001, Rausch *et al.* 2002, Arias *et al.* 2003, Durham *et al.* 2004). Ancak Japon ve Kore popülasyonlarında yapılan çalışmalar ise bunun tam zıttı bir korelasyondan söz etmektedirler (Yoshida *et al.* 2002, Kim *et al.* 2000)

Durham *et al.* 2004 tarafından yapılan bir çalışmada sertralin tedavisi gören major depresyon hastalarında HAM-D ve KGİ ölçekleri yardımıyla *5-HTTLPR*'in sertralin tedavi yanıtı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma başlangıcında homozigot L aleli taşıyan hastaların bir veya iki S aleli taşıyan hastalara oranla sertralin tedavisine daha hızlı cevap vereceği hipotezi de öne sürülmüştür. KGİ kullanıldığında LL genotipli hastaların ilk 1. ve 2. haftada SL veya SS genotipli hastalara oranla belirgin bir şekilde daha hızlı cevap verdikleri görülmüştür (Her iki hafta için $p= 0,01$).

Çalışmamızda, HAM-D skorlarının hesaplanması sonucunda *5-HTTLPR* L/L, S/L ve S/S genotiplerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı

görülmektedir ($p > 0,05$). Tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de S/S (% 57,1) bireylerde en yüksek olduğu gözlenmektedir. (Çizelge 3.58). Ayrıca; çizelge 3.61'de görüldüğü üzere 5-HTTLPR (SERT) polimorfizmi ile 4. haftada yapılan KGIÖ değerlendirmeleri sonucunda elde edilen düzelme değerlerinin dağılımı ile 5-HTTLPR polimorfizmi arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

BDNF antidepresanlar üzerinde yapılan farmakogenetik çalışmaların farmakodinamik kısmı bakımından önemli olabilecek diğer bir gendir. Tsai et al. 2003 çalışmasında ayaktan fluoksetin tedavisi gören 110 major depresyon hastasında *BDNF Val66Met* polimorfizmi ile 4 hafta sonunda tedavi cevap oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Val/Met bireylerde toplam HAM-D skor değişimi homozigot hastalara (Val/Val ve Met/Met) oranla daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,086$). Buna benzer sonuçlar görülen çalışmalar olduğu gibi (Yoshida et al. 2007, Zou et al. 2010), Met varyantlarının daha iyi cevap verdiği ileri süren çalışmalar (Choi et al. 2006, Domschke et al. 2010, Taylor et al. 2010) ve *BDNF Val66Met* polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (Kang et al. 2009, Wilkie et al. 2007).

Çalışmamızda, *BDNF* yabanıl tip (Val/Val) ve heterozigot-mutant (Val/Met, Met/Met) genotiplerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,084$). Met alel taşıyıcıları olan heterozigot-mutant hasta grubunun tedavi yanıt yüzdesi % 34,7 iken Val/Val grubunun tedavi yanıt yüzdesi % 65,3 olarak bulunmuştur. Tedavinin ilerleyen döneminde remisyon için bir gösterge oluşturabilecek HAM-D ≤ 7 değerinin de heterozigot-mutant (% 62,5) bireylerdeki oranı yabanıl tipe (% 33,3) oranla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.57). Hasta grubundanki Met/Met genotipli bireylerin ikisi de tedaviye yanıt vermiştir ve 4.hafta HAMD değerleri HAM-D ≤ 7 bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında Met aleli taşıyıcılarının sertralin tedavisine daha iyi yanıt verdiği söylenebilir. Ayrıca; 4. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen hastalık şiddeti ve düzelme

değerlerinin dağılımı ile *BDNF Val66Met* polimorfizmi arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.60).

4.4. Yan Etki Görülen ve Görülmeyen Hastalarda Plazma Konsantrasyonları, *CYP2B6*, *SERT(5-HTTLPR)* Polimorfizmleri

Yan etkiler, psikiyatristler tarafından tedavinin 4. haftasında UKU yan etki değerlendirme ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir (Ek-3). Çalışma grubumuzda en çok rastlanan yan etkiler arasında diyare (% 17,7), konstipasyon (% 17,7), kilo kaybı (% 16), ejakülasyon bozukluğu (% 14,5) ve depresyon (% 14,5) bulunmaktadır.

Brady *et al.* 2000 tarafından postravmatik stres bozukluğuna sahip hastalarda sertralin tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini araştıran bir çalışmada sertralin tedavisi gören ve plasebo tedavi gören hastaların % 10'unda advers olaylar belirlenmiştir. Bunlardan % 20,2-28,3 baş ağrısı ($p=0,23$), % 23,4-19,6 diyare ($p=0,59$), % 17,0-15,2 huzursuzluk ($p=0,84$), % 16,0-12,0 bulantı ($p=0,53$), % 16-4,0 uykusuzluk ($p=0,01$), % 12,8-9,8 sersemleme ($p=0,64$), % 11,7-4,3 ağız kuruluğu ($p=0,1$) olarak tespit edilmiştir. İlaç tedavisi gören ve plasebo grubu arasında sadece uykusuzluk bakımından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Alderman *et al.* 2006 tarafından bir çalışmada 6-12 ve 13-18 yaş grubundaki 200 mg/gün sertralin ile tedavi edilen major depresyon hastalarında ilaç etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Hastaların % 7'sinin advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldıkları bildirilmiştir. Bu çalışmada en çok gözlenen advers olaylar sırasıyla uykusuzluk (% 16), uykululuk hali (% 12), baş ağrısı (% 12), olarak sıralanmıştır.

Mauri *et al.* 2003 tarafından yapılan çalışmada sertralin tedavisi gören yetişkin major depresyon hastalarında en sık rastlanan yan etkiler bulantı (% 13), azalmış libido (%8), başağrısı (% 4), kusma (% 4), bitkinlik (% 4), diyare (% 4) ve kilo kaybı (% 4) olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların tedaviyi bırakmalarını gerektirecek şiddette bir advers etki ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Yine daha önceki bölümlerde bahsedilen Lundmark *et al.* 2000 tarafından yapılan benzer bir çalışmada advers etkilerle sertralin plazma konsantrasyon değerleri arasında bir korelasyon bulunamadığı belirtilmiştir.

Çizelge 3.62’de UKU ölçeğinde herhangi bir işaretleme yapılmış (Yan etki var, Y+) ve hiçbir işaretleme yapılmamış (Yan etki yok, Y-) bireyler DSERT, SERT plazma konsantrasyonları, DSERT/SERT plazma konsantrasyon oranı, SERT C/D oranları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmışlardır. Y+ ve Y- grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tedavi yanıtı görülen hastaların 23’ünden 13’ünde ise yan etki gözlenmiştir. Yan etki görülen hasta grubunun (Y+) ortalama SERT plazma konsantrasyonu 36,12 ng/ml iken, yan etki görülmeyen hasta grubunun (Y-) SERT plazma konsantrasyonu 26,68 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Y+ grubunun ortalama SERT C/D oranı 0,65 olarak hesaplanırken, Y- grubunun ortalama SERT C/D oranı 0,49 olarak hesaplanmıştır. İki değer de yan etki gözlenen grupta gözlenmeyen gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. SERT plazma konsantrasyonu ve SERT C/D oran değerlerinin büyüklüğünün yan etki görülmesiyle doğru orantılı olabileceği de ilaç tedavisinin sonuçlarıyla ilgili önemli işaretlerden biri olarak kabul edilebilir.

Çizelge 3.63’ de ise UKU ölçeğinde, doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler yan etki var (Y+); diğer hastalar ise yan etki yok (Y-) olarak sınıflandırılmışlardır. Çizelge 3.63’de görüldüğü gibi Y+ ve Y- grupları arasında DSERT/SERT plazma oranları bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,060$).

UKU ölçeğinde, doktor veya hasta tarafından yan etkilerin hastanın günlük performansını etkilemesinin genel değerlendirmesi ve sonuç olarak yapılan müdahale için tanımlanan 0-3 arası ölçeklerden 1 ve üzeri değerlendirilenler yan etki var (Y+) ve diğer hastalar da yan etki yok (Y-) olarak iki gruba ayrılmıştır. İki yan etki grubundaki bireylerde **CYP2B6*4**, **CYP2B6*6**, **CYP2B6*9** yabancı tip, heterozigot ve mutant genotip dağılımı bakımından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 3.64).

CYP2B6*6 üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.67’de özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, **CYP2B6*6** alleli ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve üç farklı genotipin sadece baş ağrısı (genel) belirtisinin dağılımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,082$). İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin **CYP2B6*6** genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. **CYP2B6*6** genotipinin yan etki şiddeti üzerine etkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p= 0,057$) (Çizelge 3.68).

CYP2B6*9 üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.69’da özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, **CYP2B6*9** alleli ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0,05$). İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin **CYP2B6*9** genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. **CYP2B6*9** genotipinin yan etki şiddeti üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p= 0,083$) (Çizelge 3.70).

Sonuç olarak, *CYP2B6* *6 ve *9 alel taşıyıcılarında yan etki şiddeti yabancı tiplere oranla çok daha fazla olabileceği için psikiyatrist tarafından tedaviye müdahale edilmesi gerekliliğini doğrulamaktadır. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler psikiyatristi tedavi protokolünü ve hatta ilacı bırakmayla sonuçlanacak kararlara dahi yönlendirebilir.

Yan etki var (Y+) ve yan etki yok (Y-) gruplarındaki hastalarda *SERT (5-HTTLPR)* polimorfizminin dağılımı ve *LL*, *SL*, *SS* genotipleri ile yan etki olup olmama durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak açıklanmaya çalışılmıştır. İki yan etki grubundaki bireylerde *SERT (5-HTTLPR)* *LL*, *SL* ve *SS* genotip dağılımı bakımından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 3.74). İlaç tedavisi sırasında hastalarda gözlenen yan etki şiddetinin *SERT(5-HTTLPR)* genotipi ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla farklı genotiplerde yapılan müdahaleye ait skorların dağılımı Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. *SERT(5-HTTLPR)* genotipleri ile yan etki şiddeti arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunamamıştır (Çizelge 3.75, $p= 0,366$). *SERT(5-HTTLPR)* üç farklı genotipindeki yan etki dağılımı Çizelge 3.76'da özetlenmiştir. Üç farklı genotip arasındaki 5 yan etki sınıfı bakımından dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). *SERT(5-HTTLPR)* farklı genotipleri ile tek tek yan etkiler arasındaki korelasyon incelenmiş ve istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

4.5. Hastalık Şiddeti Bakımından KGI Ölçeği ve *BDNF*, *SERT(5-HTTLPR)* Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Bölüm 3.10'da açıklandığı üzere çalışmaya dahil olan hastalar hastalık şiddeti ve düzelme derecesi bakımından Çizelge 3.59'daki puanlandırma esas alınarak sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırma sonrasında hastayla ilk görüşmede yapılan puanlamayla hastalık şiddeti, 4.haftada yapılan puanlamayla da düzelmenin derecesi ile *BDNF* ve *5-HTTLPR* polimorfizmleri arasında bir bağlantı olup olmadığı Çizelge 3.60 ve 3.61'de özetlenmeye çalışılmıştır. İlk görüşmede yapılan değerlendirmeyle hastalık şiddetine göre

hastalar; **Hastalık** şiddeti az olanlar (**H-**), Hastalık şiddeti orta düzeyde olanlar (**H₀**), Hastalık şiddeti yüksek düzeyde olanlar (**H+**) olarak üç sınıfa ayrılmışlardır.

Çizelge 3.60'da görüldüğü üzere *BDNF Val/Met* polimorfizmi ile ilk görüşmede ortaya çıkan hastalık şiddeti dağılımı arasındaki istatistiksel anlamlılık sınır değere yakın bulunmuştur ($p= 0,063$). *Val/Val* genotiplilerde hastalık şiddeti orta olanların oranı % 54,05 iken hastalık şiddeti yüksek olanların oranı % 76,9 olarak bulunmuştur. *Met/Val+Met/Met* genotiplilerde ise hastalık şiddeti orta olanların oranı % 45,95 iken hastalık şiddeti yüksek olanların oranı % 23,91 olarak bulunmuştur. Met aleli taşıyan hastaların depresyon şiddeti, homozigot Val aleli taşıyanlara (*Val/Val*) oranla daha düşük olma eğilimi göstermektedir. 4. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen hastalık şiddeti ve düzelme değerlerinin dağılımı ile ilgili polimorfizm arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.61'de görüldüğü üzere *5-HTTLPR (SERT)* polimorfizmi ile ilk görüşmede ve 4. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen hastalık şiddeti ve düzelme değerlerinin dağılımı ile ilgili polimorfizm arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

5. ÖNERİLER

Sertralin metabolizması aynı anda birden fazla sitokrom P450 enziminin kombinasyonu tarafından gerçekleştirildiği için birden fazla CYP enzimin sertralin tedavisi bakımından önemli olduğu anlaşılmıştır. Daha önceleri gözardı edilen CYP2B6 enziminin son yapılan aktivite ve enzim araştırmaları sonucu sertralin metabolizmasındaki ana enzim olduğu yolunda araştırmacılar hem fikir olma yolundadır. Bu sebeple *CYP2B6* polimorfizmi sertralin tedavisi bakımından önem taşımaktadır. CYP2B6 varyant tipleri arasında beyaz ırktaki prevalansı ve enzim aktivitesi üzerine etkisi bakımından *CYP2B6*4*, **6* ve **9* önem kazanmaktadır. Birçok çalışma sonucuna göre **6* ve **9* un oluşmasına neden olan G516T SNP'nin CYP2B6 enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu tam tersi olarak **4*'ün oluşmasına neden olan A785G'nin de CYP2B6 enzim aktivitesinde artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Depresyon tedavisinde sertralin verilecek hastalarda *CYP2B6*6* ve *CYP2B6*9* polimorfizmleri plazma ilaç konsantrasyonu, tedavi yanıtı ve yan etki şiddetinde önemli olabilmektedir. Bu polimorfizmlere sahip olmak sertralin tedavisinde avantajlı olmak anlamına gelebilecekken yan etki şiddeti bakımından hastanın dezavantajlı olması anlamına gelebilir. Bu iki özellik arasında, tedavi yanıtı üzerindeki sonuçları yan etki şiddetine oranla daha belirgin gözlenir olabilir. Dolayısıyla bu iki polimorfizm sertralin doz seçimi ve tedavi protokolünün belirlenmesinde potansiyele sahiptir.

Sertralin metabolizmasında önemli olduğu düşünülen bir diğer enzim de CYP2C19'dur. Sonuçlarımız ışığında *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* polimorfizmlerinin sertralin plazma konsantrasyonu ve tedavi yanıtında bir önemi olmayabilir. Bu alellerin CYP2C19 enzim aktivitesi üzerine ve dolayısıyla sertralin tedavisi üzerine etkisi daha büyük hasta sayılı çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Major depresyon hastalarında ilk görüşmede tespit edilen hastalık şiddeti *BDNF* polimorfizmi ile ilişki içerisinde olabilir. Sonuçlarımıza göre varyant genotiplerde depresyon şiddeti daha düşüktür dolayısıyla yabanıl tipe sahip hastalarda bu sonuç tedavi protokolünü etkileyebilir. Bunun yanında *BDNF* polimorfizminin Sertralin tedavi yanıtında önemi olmayabilir.

SERT (5-HTTLPR) polimorfizmi Sertralin tedavi yanıtı ve hastalık şiddetinde bir öneme sahip olmayabilir. Bu alellerin hastalık şiddeti üzerine etkisi daha büyük hasta sayılı çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Major depresyon tedavisinde ilaç etkisi ve advers ilaç reaksiyonlarında genotipleme deneylerini ve kararlı durum plazma ilaç konsantrasyonunun belirlenmesi bu hastalığın tedavisinde ciddi bir potansiyele sahiptir. Tedavi sırasında elde edilen fenotipik ve genotipik sonuçların yorumlanması büyük bir önem taşımaktadır.

Genotipik analiz sonuçlarının, terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) ve psikiyatristler tarafından toparlanan klinik verilerin uzmanlarca yorumlanması ile son yıllarda giderek önem taşıyan major depresyon hastalığı için en uygun tedavinin seçilmesi açısından büyük bir önem taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

- Aicardi, G., Argilli, E., Cappello, S., Santi S., Riccio M., Thoenen H., Canossa M. 2004. Induction of long term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain- derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(44): 15788-15792.
- Alderman, J., Wolkow, R., Fogel, I.M. 2006 Drug Concentration Monitoring with Tolerability and Efficacy Assessments during Open-Label, Long-Term Sertraline Treatment of Children and Adolescents, *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*, 16; 1/2.
- Arenaz, I., Vicente, J., Fanlo, A., Va´squez, P., Medina, J. C., Conde, B., Gonza´lez-Andrade, F., Sinue´s, B. 2010. Haplotype structure and allele frequencies of CYP2B6 in Spaniards and Central Americans. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24: 247–253.
- Arıcioğlu F., etin M. 2010. Psikiyatride Bireye zg Tedavi: Belki Biraz Eski Veya Biraz Yeni, Ama Geleceğin Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 20: 269-273.
- Arias, B., Catalan, R., Gasto, C., Gutierrez, B., Fananas, L. 2003 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol*. 23:563-567.
- Ariyoshi, N., Miyazaki, M., Toide, K., Sawamura, Y., Kamtaki. 2001. T. A single nucleotide polymorphism of CYP2B6 found in Japanese enhances catalytic activity by autoactivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 281: 1256–1260.
- Ariyoshi, N., Ohara, M., Kaneko, M., Afuso, S., Kumamoto, T., Nakamura, H., Ishii, I., Ishikawa, T., Kitada, M. 2011. Q172H replacement overcomes effects on the metabolism of cyclophosphamide and efavirenz caused by CYP2B6 variant with Arg262. 39(11):2045-8.
- Baldwin, D., Rudge, S. 1995. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*, 9: 41-45.
- Baldwin, RM., Ohlsson, S., Pedersen, RS *et al*. 2008. Increased omeprazole metabolism in carriers of the CYP2C19*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 65:767–74
- Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107, 531–559

- Batool, F., 2008. Buspirone And Anxiety Disorders: A Review With Pharmacological And Clinical Perspectives, The Internet Journal of Pharmacology ISSN: 1531-2976
- Batool, F., Haleem, D. J. 2008. Serotonin-1A Receptor Agonism in the Expression of Behavioral Dopaminergic Supersensitivity in Subchronic Haloperidol Treated Rats. Pak. J. Pharm. Sci., Vol.21, No.4.
- Bayraktar, E., Saygılı, R. 1993. Depresyonun biyokimyası. Depresyon Monografı Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği, 157-174.
- Bazire, S., 2003. Psychotropic drug directory. 2003/2004: the professionals' pocket handbook and aide memoire. Salisbury: Fivepin Publishing.
- Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C. *et al.* 1999. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. Am J Psychiatry, 156: 1450-1452.
- Best BM, Goicoechea M, Witt MD, Miller L, Daar ES, Diamond C, Tilles JG, Kemper CA, Larsen R, Holland DT, Sun S, Jain S, Wagner G, Capparelli EV, McCutchan JA, Haubrich RH. 2007. J AcquireImmune Defic Syndr;46(4):433–42. [PubMed: 17786128]
- Blier, P., De Montigny, C., Chaput, Y. 1990. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: Preclinical evidence. J Clin Psychiatry, 51(Suppl4): 14-21.
- Bolden-Watson C, Richelson E. 1993 Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. Life Sci. 52:1023–9.
- Bonni, A., Brunet, A., West, A. E., Datta, S. R., Takasu, M. A. 1999. Greenberg ME.: Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription – dependent and independent mechanism. Science, 286(5443): 1358-1362.
- Borroni, B., Archetti, S., Costanzi, C., Grassi, M., Ferrari, M., Radeghieri, A., Caimi, L., Caltagirone, C., Di Luca, M., Padovani, A. 2008. Role of BDNF Val66Met functional Polymorphism in Alzheimer's disease- related depression. Neurobiology of Aging.
- Brady, K., Pearlstein, T., Asnis, G.M., Baker, D., Rothbaum, B., et al. 2000. Efficacy and Safety of Sertraline Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. JAMA April 12 Vol 283, No:14
- Brockmüller, J., Mladen, V. 2008 Tzvetkov Eur J Clin Pharmacol 64: 133–157.

- Catalano, M. 1999. Psychiatric Genetics'99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. *Am J Hum Genet*, 65: 606-610.
- Ceylan, M. E., Oral, E. T. 2001. Duygudurum bozuklukları Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı. 4. Cilt, Birinci Baskı: 72-135.
- Chang, T. K., Weber, G. F., Crespi, C. L., Waxman, D. J. 1993. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res*, 53: 5629–5637
- Chen, B., Downlatshahi, D., Mc Queen, G. M., Wang, J. F., Young, L.T. 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subject treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry*, 50(4): 260-265.
- Choi, M. J., Kang, R. H., Lim, S. W., Oh, K. S., Lee, M. S. 2006. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res.*, 1118: 176-182.
- Chung, J. Y., Jang, S.B., Lee, Y. J., Park, M. S., Park, K. 2011. Effect of CYP2B6 Genotype on the Pharmacokinetics of Sibutramine and Active Metabolites in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*, 51: 53-59.
- Classen, D.C. *et al.* 1997. Adverse drug events in hospitalized patients. *J. Am. Med. Assoc*, 227: 301–306
- Code, E. L., Crespi, C. L., Penman, B. W., Gonzalez, F. J., Chang, T. K., Waxman, D. J. 1997. Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation. *Drug Metab. Dispos.*, 25: 985–993
- Coffey, E. T., Akerman, K. E., Courtney, M. J. 1997. Brain derived neurotrophic factor induced a rapid up regulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci. Lett.*, 227(3): 177-180.
- Collier, D. A., Stober, G., Li, T. *et al.* 1996. A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene : possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1: 453-460.
- Connar, B., Young, D., Yan, Q., Faull, R. L., Synek, B., Dragunow, M. 1997. Brain derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.*, 49 (1-2): 71-81.

- Crane, G.E., 1957. Iproniazid (marsilid) phosphate: a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. *Psychiatry Res. Rep.* 8, 142– 152.
- Crettol, S., De'glon, J. J., Besson, J. *et al.* 2005. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 78: 593–604.
- Costall, B. 1993. The breadth of action of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Int Clin Psychopharmacol*, 8: 3-9.
- Cubeddu, L. X., Hoffmann, I. S., Fuenmayor, N. T. *et al.* 1990. Efficacy of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 322: 810-816.
- Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., Biurun, G., van Kampen, M., Bartolomucci, A., Fuchs, E. 2001. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 98(22): 12796- 12801.
- Davis, L. L., Yonkers, K. A., Trivedi, M., Kramer, G. L., Petty, F. 1999. The mechanism of action of SSRIs: a new hypothesis. In: Stanford, S.C. (Ed.), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Past, Present and Future*. RG Landes, 181– 182.
- Dedeoğlu, B. D., Serotonin Reseptörleri ve Ligandları Sunum
- De Morais S. M., Wilkinson, G. R., Blaisdell, J., Meyer, U. A., Nakamura, K., Goldstein, J. A. 1994a. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*, 46: 594–598.
- De Morais, S. M., Wilkinson, G. R., Blaisdell, J., Nakamura, K., Meyer, U. A., Goldstein, J. A. 1994b. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269: 15419–15422.
- Desta, Z., Saussele, T., Ward, B. *et al.* 2007. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics*, 8: 547–558.
- Desta, Z., Zhao, X., Shin, J. G., Flockhart, D. A. 2002. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*, 41: 913–958.

- Domschke, K., Lawford, B., Laje, G., Berger, K., Young, R., Morris, P., *et al.* 2010. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13: 93-101.
- Downlatshahi, D., MacQueen, O. M., Wang, J. F., Young, L. T. 1998. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 352(9142): 1754- 1755.
- Druss, B. G., Rosenheck, R. A., Sledge, W. H. 2000. Health and disability costs of depressive illness in a major U.S. corporation. *Am J Psychiatry*, 157(8):1274-8.
- Duman, R. S., Nakagawa, S., Malberg, J. 2001. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment, *Neuropsychopharmacology*, 25(6): 836- 844.
- Duman, R. S. 1998. Novel Therapeutic Approaches beyond the Serotonin Receptor *BIOL PSYCHIATRY*, 44: 324–335
- Duman, R. S., Voleti, B. 2012. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents, *Trends in Neurosciences*, Volume 35, Issue 1,: 47–56 Special Issue: Neuropsychiatric Disorders
- Durham, LK., Webb, SM., Milos, PM., Clary, CM., Seymour, AB. 2004. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 174: 525-529.
- Ekins, S., Vandenbranden, M., Ring, B. J. *et al.* 1998. Further characterization of the expression in liver and catalytic activity of CYP2B6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286: 1253–1259.
- Enstuah, AR., Huang, H., Thase, ME. 2001. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors or placebo. *J Clin Psychiatry*, 62 (11): 869-77.
- Erdal, M. E., Herken, H., Barlas, Ö., Erdal, N. 2003. Serotonin Transporter Gen polimorfizmi, *Klinik Psikiyatri*, 3: 192-196
- Evers K. 2009. Personalized medicine in psychiatry: ethical challenges and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 11:427-434.

- Faucette, S. R., Hawke, R. L., LeCluyse, E. L., Shord, S. S., Yan, B., Laethem, R. M., *et al.* 2000. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos*, 28: 1222–1230.
- Felix, W. 2011. Frueh Medco Research Institute, *Drug Discovery Today*. Volume 16: 19-20
- Feighner, J. P., Cohn, J. B. 1985. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorders. *J Clin Psychiatry*, 46: 20-25.
- Feighner, J. P. 1999. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 4): 4–11
- Ferguson, J. M. 2001. Primary Care Companion *J Clin Psychiatry*, 3: 1
- Flory, J. D., Manuck, S. B., Ferrell, R. E. *et al.* 1999. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry*, 4: 93-96.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W. 1997. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. American Psychiatric Press, Inc.,
- Frahnert, C., Rao, M. L., Grasmader, K. 2003. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. *Journal of Chromatography B*, 794: 35–47
- Frechilla, D., Insausti, R. 2000. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res*, 76(2): 306-314
- Fredericson, O. K., Toft, B., Christophersen, L. *et al.* 1985. Kinetics of citalopram in elderly patients. *Psychopharmacol*, 86: 253-257.
- Frey, U. H, Bachmann, H. S., Peters J., Siffert, W. 2008. PCR-amplification of GC-rich regions: ‘slowdown PCR’ *Nature Protocols*, Vol.3 No.7
- Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P. *et al.* 2007. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 410–416.
- Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T, Hanai H. 2002. *Clin Pharmacol Ther*.

72(4):453-60.

Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E. F. *et al.* 1998. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry*, 155: 1332-1338.

Glennon, R., Dukat, M., Westkaemper, R. B. 2000. Serotonin receptor subtypes and ligands, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress Online*. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000039/default.htm>

Gielen, A., Khademi, M., Muhallab, S., Olsson, T., Piehl, F. 2003. Increased brain derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing- remitting multiple sclerosis patients. *Scand J Immunol.*, 57(5): 493- 497

Guan, S., Huang, M., Li, X., Chen, X., Chan, E., Zhou, S. F. 2006. Intraand inter-ethnic differences in the allele frequencies of cytochrome P450 2B6 gene in Chinese. *Pharm. Res.*, 23: 1983–1990.

Guengerich, F. P. 1995. Human cytochrome P450 enzymes, in *Cytochrome P450* (Ortiz de Montellano PR ed): 473–535.

Gutierrez, B., Pintor, L., Gasto, C. *et al.* 1998. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet*, 103: 319-322.

Gürpınar D., Erol A., Mete, L. 2007. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik psikofarmakoloji Bülteni*, 17: 100-110

Güven, Ç., Yıldırım, E. Antidepresan İlaçlar Sunum

Hamilton, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23: 56-62.

Hammoumi, S., Payen, A., Favre, J. D. *et al.* 1999. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol*, 17: 107-112.
Hass, D. W., Ribaldo, H. J., Kim, R. B. *et al.* 2004. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, 18: 2391–2400.

Heninger, G. R., Chamey, D. S, Stenberg, D. E. 1984. Serotonergic function in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 398-402.

- Herrlin, K., Yasui-Furukori, N., Tybring, G., Widen, J., Gustafsson, L. L., Bertilsson, L. 2003. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol*, 56: 415–421.
- Hesse, L. M., Venkatakrisnan, K., Court, M. H., von Moltke, L. L., Duan, S. X., Shader, R. I., *et al.* 2000. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab Dispos*, 28: 1176–1183.
- Hiemke, C., Härtter, S. 2000. *Pharmacology & Therapeutics*, 85: 11–28
- Hiemke C. 2008. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics – therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol*, 64:159–166
- Hiratsuka, M., Takekuma, Y., Endo, N. *et al.* 2002. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 58: 417–421.
- Holm, K. J., Markham, A. 1999. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*, 57: 607–631
- Hofer, M., Pagliusu, S.R., Hohn, A., Leibrock, J., Barok, Y. A. 1990. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*, 9(8):2459-2464.
- Hofmann, M. H., Blievernicht, J. K., Klein, K., *et al.* 2008. Aberrant splicing caused by single nucleotide polymorphism c.516G>T [Q172H], a marker of CYP2B6*6, is responsible for decreased expression and activity of CYP2B6 in liver. *J Pharmacol Exp Ther.*, 325: 284-292.
- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H. 2006. The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol*, 107(2): 161- 166.
- Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee.
<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2b6.htm>. Accessed November 28, 2012.
- Horch, H. W. 2004. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev. Neuroscience*, 15(2):117-129.
- Howels, D. W., Porritt, M., Wong, J. Y., Batchelor, P. E., Kalnins, R., Hughes, A. J., Donnan, G. A. 2000. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Exp. Neurol*, 166(1): 127- 135.

- Hunnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., Brocke, B., Lesch, K. P. 2007. Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*
- Ingelman-Sundberg, M. 2001. *J Intern Med* 250: 186-200.
- Ingelman-Sundberg M., Sim, S. C., Gomez, A., Rodriguez-Antona, C. 2007. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects *Pharmacology & Therapeutics*, 116: 496–526
- Jacob R. M., Johnstone, E. C., Neville, M. J., Walton, R. T. 2004. Identification of CYP2B6 sequence variants by use of multiplex PCR with allele-specific genotyping. *Clin. Chem.*, 50: 1372–1377.
- Jain KK. 2009. Role of biomarkers in personalized medicine. In *Textbook of Personalized Medicine*, Jain KK (editor), Springer, , p. 59-68.
- Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Ohno, A. *et al.* 2003. Functional characterization of cytochrome P450 2B6 allelic variants. *Drug Metab. Dispos.*, 31: 398–403.
- Johansson, I. 1993. Inherited Amplifications of an Active Gene in the Cytochrome P450 CYP2D Locus as a Cause of Ultrarapid Metabolism of Debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90:11825-11829
- Kalow, W. 2000. Pharmacogenetics and evolution. *Pharmacogenetics*, 10: 1-3
- Kang, R. H., Chang, H. S., Wong, M. L., Choi, M. J., Park, J. Y., Lee, H. Y. *et al.* 2009. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression. *J Psychopharmacol.*
- Karege, F., Bandolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J. M., Bertschy, G. 2005. Low brain derived neurotrophic factor levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity *Biol. Psychiatry*, 57(9): 1068-1072.
- Karege, F., Schwald, M., Cisse, M. 2002b. Postnatal development neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.*, 328(3): 261- 264
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Grasso, D., Lipschitz, D., Houshyar, S. *et al.* 2006. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*, 59: 673–680.

- Kawamura, M., Ohara, S., Koike, T., Iijima, K., Suzuki, H., Kayaba, S., Noguchi, K., Abe, S., Noguchi, M., Shimosegawa, T. 2007 *J Gastroenterol Hepatol*. 22(2):222-6.
- Keller, M. B., Shapiro, R. W., Lavori, P. W. *et al.* 1982. Recovery in major depressive disorder: analysis with the life table and regression models. *Arch Gen Psychiatry*, 39(8): 905-10.
- Kılıç, C., Eşel, E. 2002. Stres tepki Süreci. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*, 12: 41-48.
- Kırlı, S. 2000. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi, Roche,
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., Kim, Y. H. *et al.* 2007. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression. *Neurobiol Aging*,
- Kirchheiner, J., Klein, C., Meineke, I. *et al.* 2003. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*, 13: 619–626.
- Klauck, S. M., Pautska, F., Benzer, A. *et al.* 1997. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism. *Hum Mol Genet*, 6: 2233-2235.
- Klein, K., Lang, T., Saussele, T., Barbosa-Sicard, E., Schunck, W., Eichelbaum, M., Schwab, M., Zanger, U. M. 2005. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenetics and Genomics*, Vol 15 No 12
- Klein, K., Lang, T., Saussele, T. *et al.* 2005. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet. Genomic*, 15: 861–873.
- Klotz, U., Schwab, M., Treiber, G. 2004. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95:2–8
- Kuhn, R., 1958. The treatment of depressive states with G-22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry* 115: 459–464.
- Kulak, W., Sobaniec, W. 2004. Molecular mechanism of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz Akad Med Białymst.*, 49: 227- 236.

- Kurose, K., Sugiyama, E., Saito, Y. 2012. Population Differences in Major Functional Polymorphisms of Pharmacokinetics/pharmacodynamics-related Genes in Eastern Asians and Europeans: Implications in the Clinical Trials for Novel Drug Development. *Drug Metab. Pharmacokinet*, 27 (1): 9-54.
- Kreth, K., Kovar, K., Schwab, M., Zanger, U. M. 2000. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of 'Ecstasy'-related designer drugs. *Biochem Pharmacol*, 59: 1563–1571.
- Kroon, L. A. 2007. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* Sept, 15; 64 (18): 1917-21.
- Lamba, V., Lamba, J., Yasuda, K. *et al.* 2003. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307: 906–922.
- Lang, T., Klein, K., Fisher, J. *et al.* 2001. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*, 11: 399–415.
- Lang, U. E., Hellweg, R., Kalus, P., Bajbouj, M., Lenzen, K.P., Sander, T. *et al.* 2005. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*, 180: 95–99.
- Lattimore, K. A., Donn, N. K., Kemper, A. R., Neal C. R., Vazquez, D. M. 2005. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis *Journal of Perinatology*, 25: 595–604
- Lazarou, J. *et al.* 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *J. Am. Med.Assoc.* 279: 1200–1205
- Lee, A., Girard, T., Peter, F., Candy, C., James, L. 2009. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 *Br J Clin Pharmacol* 69, 3: 222–230.
- Lee, A. M., Jepson, C., Hoffman, E. *et al.* 2007. CYP2B6 genotype alters abstinence rates in a Bupropion smoking cessation trial. *Biol. Psychiatry*, 62: 635–641.
- Lee, A. M., Miksys, S., Palmour, R., Tyndale, R. F. 2006. CYP2B6 is expressed in African Green monkey brain and is induced by chronic nicotine treatment. *Neuropharmacology*, Volume 50 Issue 4: 441-450.

- Lenzinger, E., Neumeister, A., Praschak-Reider, N. *et al.* 1999. Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res*, 22: 241-246.
- Lesch, K. P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B. L., Murphy, D. L. *et al.* 1994. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Trans*, 95: 157–162.
- Lesch, K-P., Bengel, D., Heils, A. *et al.* 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274: 1527-1531
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., Elgen, K. 1987. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a crosssectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 334: 1-100
- Lommatzsh, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., Virchow, J. C. 2005b. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging*, 26(1): 115 – 123.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Marin-Niebla A, Pascual-Carrasco R, Rodriguez-Diez M, Lucero-Munoz MJ. 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 39(5):551–6. [PubMed: 16044006]
- Lucki, I. 1998. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44: 151-162.
- Lundmark, J., Reis, M., Bengtsson, F. 2000 Therapeutic Drug Monitoring of Sertraline: Variability Factors as Displayed in a Clinical Setting. *Therapeutic Drug Monitoring*. 22(4); 446-454
- MacGillivray, S., Arroll, B., Hatcher, S. *et al.* 2003. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326(7397):1014.
- Maes, M., Meltzer, H. Y. 2000. The serotonin hypothesis of major depression, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* online. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000094/ch092.html>
- Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., Duman, R. S. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus *J Neuroscience*, 20(24): 9104- 9110.
- Mamounas, L. A., Blue, M.E., Siuciak, J. A., Altar, C. A. 1995. Brain derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*, 15(12): 7929-7939.

- Manji, H. K., Drevets, W. C., Charney, D. S. 2001. The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.*, 7(5): 541- 7,2001.
- Man, M., Farmen, M., Dumauual, C., Teng, C. H., Moser, B., Irie, S., Noh, G. J., Njau, R., Close, S., Wise, S., Hockett, R. 2010. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *J. Clin. Pharmacol.*, 50: 929-940.
- Mann, J. J. 1999. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21: 99-105.
- Mannion, R. J., Costigan, M., Decosterd, I., Amaya, F., Ma, Q. P., Holstege, J. C., Ji, R. R., Acheson, A., Lindsay, R. M., Wilkinson, G. A., Woolf, C. J. 1999. Neurotrophins; peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus- induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 96(16): 9385- 9390.
- Martinowich, K., Lu, B. 2008. *Neuropsychopharmacology REVIEWS*, 33: 73–83.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. *Aids* 2001;15(1):71–5. [PubMed: 11192870]
- Matchar D.B. *et al.* 2006. Testing for Cytochrome P450 Polymorphisms in Adults With Non-Psychotic Depression Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). AHRQ Publication No. 07-E002
- McKenney, J. M., Harrison, W. L. 1976. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 33: 792–5.
- Meyer, U.A., Zanger, U.M. 1997. Molecular Mechanisms of Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37: 269-296
- McPherson, M. J., Quirke, P., Taylor, G. R. (Eds) 1991. *PCR. A Practical Approach*. Oxford University Press, New York.
- Michaelovsky, E., Frisch, A., Rockah, R. *et al.* 1999. A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, 4: 97-99.
- Miksys, S., Lerman, C., Shields, P. G., Mash, D. C., Tyndale, R. F. 2003. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology* , 45, 1; 122-132

- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, C. P., 1998, Lippincott's Illustrated Review Series: Pharmacology (Pharmacology 2nd End).
- Nathan, K. I., Musselman, D. L., Schatzberg, A. F. *et al.* 1995. Biology of mood disorders, Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Press, 439-478.
- Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J. J., Feyereisen, R., Waxman, D. J., Waterman, M. R., Gotoh, O., Coon, M. J., Estabrook, R. W. *et al.* 1996. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 6: 1-42.
- Nelson, L. S., Erdman, A. R., Booze, L. L., Cobaugh, D. J., Chyka, P. A, Woolf, A. D., Scharman, E. J., Wax, P. M., Manoguerra, A. S., Christianson, G., Caravati, E. M, Troutman, W. G. 2007. *Clinical Toxicology*, 45: 315-332.
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., Kennedy, J. L. 2002. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*, 71: 651-655.
- Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R. S. 1995. Regulation of BDNF and Trk B mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15(11): 7539- 7547.
- Nibuya, M., Nestler, E. J., Duman, R. S. 1996. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neuroscience* 16(7): 2365-2372.
- Nutt, D. J., Forshall, S., Bell, C., Rich, A., Sandford, J., Nash, J., Argyropoulos, S. 1999. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders *European Neuropsychopharmacology*, 9 Suppl 3: 81-86.
- Obach, R. S., Cox, L. M., Tremaine, L. M. 2005. Sertraline Is Metabolized By Multiple Cytochrome P450 Enzymes, Monoamine Oxidases, And Glucuronyl Transferases In Human: An In Vitro Study Drug Metabolism And Disposition. Vol. 33, No. 2
- Oda, Y., Hamaoka, N., Hiroi, T., Imaoka, S., Hase, I., Tanaka, K., *et al.* 2001. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. *Br J Clin Pharmacol*, 51: 281-285.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S. *et al.* 1999. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42: 2482-2488.

- Ogilvie, A. D., Russel, M. B., Dhall, P. *et al.* 1998. Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migrain without aura and migrain with aura. *Cephalgia*, 18: 23-26.
- Ohara, K., Suzuki, Y., Ochiani, M. *et al.* 1999. A variable-number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23: 55-65.
- Örsel S.İ. 2004. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar, Klinik Psikiyatri, Ek 4: 17-24.
- Pages, L. J., Garg, D. C., Martibez, J. J., Jallad, N. S., Fouda, H. G., Shaw, G. L., Weidler, D. J. 1988. Safety and pharmacokinetics of sertraline in healthy young males. *J Clin Pharmacol*, 28: 920.
- Palizvan, M. R., Sohya, K. 2004. Brain derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience*, 126(4): 955-966. *Pharmacotherapy Publications (Medscape)*, *Pharmacotherapy*. 2009;29(7): 822-831.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J. *et al.* 2004. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J*, 329: 15–9 Pollock, BG., Ferrell, RE., Mulsant, BH., et al. 2000. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 23:587-590.
- Preskorn, S. H. 1996a. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. Caddo: Professionals Communications, Inc.
- Ratain, M.J., Relling, M. V. 2001. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nature Reviews: Cancer*. 1:99-105.
- Rausch, JL., Johnson, ME., Fei, YJ., et al. 2002. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol Psychiatry*. 51:723-732.
- Reis, M., Aamo, T., Spigset, O., Ahlner, J., 2009. Serum Concentrations of Antidepressant Drugs in a Naturalistic Setting: Compilation Based on a Large Therapeutic Drug Monitoring Database. *Ther Drug Monit* . 31:42–56
- Reis, M., Aberg-Wistedt, A., Agren, H., Höglund, P., Akerblad, A., Bengtsson, F., 2004. Serum disposition of sertraline, N-desmethylertraline and paroxetine: A pharmacokinetic evaluation of repeated drug concentration measurements during 6 months of treatment for major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 19; 283–291.

- Ren-Patterson, R. F., Cochran, L. W., Holmes, A., Sherrill, S., Huang, S. J., Tolliver, T. *et al.* 2005. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice. *J Neurosci Res*, 79: 756–771.
- Ren-Patterson R. F., Cochran, L. W., Holmes, A., Lesch, K. P., Lu, B, Murphy DL. 2006. Gender-dependent modulation of brain monoamines and anxiety-like behaviors in mice with genetic serotonin transporter and BDNF deficiencies. *Cell Mol Neurobiol*, 26: 755–780.
- Reynolds, C. F. 2000. Psychopharmacology: Antidepressants and mood stabilizers. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, V Sadock (Ed), 7. Baský, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, s.3090-3093.
- Richelson, E., 1994. Pharmacology of antidepressants characteristics of the ideal antidepressant drug. *Mayo Clin. Proc.*, 69: 1069 – 1081.
- Ronfeld R, Tremaine L Wilner K. 1997. Pharmacokinetics of Sertraline and its N-Demethyl Metabolite in Elderly and Young Male and Female Volunteers. *Clin Pharmacokinet* 32(suppl1):22–30.
- Rotger, M., Tegude, H., Colombo, S. *et al.* 2007. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81: 557–566.
- Rudberg, I., Mohebi, B., Hermann, M., Refsum, H., Molden, E. 2008 (a). Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 83:322–327
- Rudberg, I., Hermann, M., Refsum, H., Molden, E. 2008 (b). Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 64:1181–1188
- Sadee, W., 1999. Pharmacogenomics. *BMJ*. 319: 1286
- Schaaf, M. J., De Kloet, E. R., Vreugdenhill, E. 2003. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress*, 3(3): 201-208.
- Schumacher, J., Jamra, R. A., Becker, T., Ohlraun, S., Klopp, N., Binder, E. B. *et al.* 2005. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry*, 58: 307–314.

- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Gardner, E. E., Stein, C. M., Hulot, J-S., Johnson, J. A., Roden, D. M., Klein, T. E., Shuldiner, A. R. 2011 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy, 90: 2.
- Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Perez, J., Catalano, M. 1998. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3: 508-511.
- Shimoda, K., Someya, T., Yokono, A., Morita, S., Hirokane, G., Takahashi, S., *et al.* 2002. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*, 22: 371–378.
- Sklar, P., Gabriel, S. B., McInnis, M. G., Bennett, P., Lim, Y. M., Tsan, G. *et al.* 2002. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*, 7: 579–593.
- Sim, S. C., Risinger, C., Dahl, M. L., Aklillu, E., Christensen, M., Bertilsson, L., Ingelman-Sundber, M. 2006. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79: 103-113.
- Singh, G., Saxena, N., Aggarwal, A., & Misra, R. 2007. Cytochrome p450 polymorphism as a predictor of ovarian toxicity to pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 34: 731–733.
- Siuciak, J. A., Lewis, D. R., Weigand, S. J., Lindsay, R. M. 1996. Antidepressant- like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*, 56(1): 131- 137.
- Sjoerdsma, T., Palfregman, A., 1990. History of serotonin. *Ann. NY Acad. Sci.*, 600: 2 –9.
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C. *et al.* 2000. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157(2): 229-33.
- Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T. A., *et al.* 1993. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ*, 306(6879): 683-7.
- Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M., Huff, J. 2001. *TRENDS in Molecular Medicine*, Vol.7 No.5
- Stahl, S. M. 2005. *Essential Psychopharmacology*,

- Stahl, S. M. 2003. Temel Psikofarmakoloji. S: 27–34, 2. baskı FSH matbaacılık
- Stahl, S. M. 1996. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, s.69-130
- Steimer W. 2010. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? Ther Drug Monit. 32:381-386.
- Strauss, J., Barr, C. L., George, C. J., Devlin, B., Vetro, A., Kiss, E. *et al.* 2005. Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. Mol Psychiatry 10: 861–867.
- Stresser, D. M., Kupfer, D. 1999. Monospecific antipeptide antibody to cytochrome P-450 2B6. Drug Metab. Dispos., 27: 517–525.
- Svensson, U. S., Ashton, M. 1999. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of artemisinin. Br J Clin Pharmacol, 48: 528–535.
- Sugimoto, K., Uno, T., Yamazaki, H., Tateishi, T. 2008. Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population. Br J Clin Pharmacol. 65: 437–9.
- Şimşek D. 2006. Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
- Tamam, L., Zeren T. 2002. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler Klinik Psikiyatri, Ek 4: 11-18
- Taylor, W. D., McQuoid, D. R., Ashley-Koch, A., Macfall, J. R., Bridgers, J., Krishnan, R. R., *et al.* 2010. BDNF Val66Met genotype and 6-month remission rates in late-life depression. Pharmacogenomics J.
- Timm, R., Kaiser, R., Lotsch, J., Heider, U., Sezer, O., Weisz, K., *et al.* 2005. Association of cyclophosphamide pharmacokinetics to polymorphic cytochrome P450 2C19. Pharmacogenomics J 5, 365–373.
- Tork, I., 1990. Anatomy of the serotonergic system. Ann. NY Acad. Sci., 600: 9 –34.

- Tournel, G., Houdret, N., He´douin, V., Deveaux, M., Gosset, D., Lhermitte, M. 2001. High-performance liquid chromatographic method to screen and quantitate seven selective serotonin reuptake inhibitors in human serum. *Journal of Chromatography B*, 761: 147–158
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., *et al.* 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163(1): 28-40.
- Tsai, S.J., Cheng, C.Y., Yu, Y.W., Chen, T.J., Hong, C.J. 2003. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 123B:19-22.
- Tsai, S.J., Hong, C-J., Liou, Y-J. 2010. Effects of BDNF Polymorphisms on Antidepressant Action *Psychiatry Investig*, 7: 236-242.
- Tunca, Z. 2005. DEÜTF Psikiyatri. Serotonin Reseptörleri : Depresyon ve Antidepresan Etki
- Van Praag, H. M. 1984. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull*, 20: 599-602.
- Vaidya, V. A., Marek, G. J., Aghajanian, G. A., Duman, R. S. 1997. 5-HT-2A receptor- mediated regulation of brain derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci*, 17(8): 2785- 2795.
- Vaidya, V. A., Duman, R. S. 1999. Role of 5- HT2A receptor in down regulation of BDNF by stress. *Neurosci Lett.*, 262(1): 1-4.
- Vaswani, M., Linda, F. K., Ramesh, S. 2003. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27: 85– 102.
- Venkatakrishnan, K., von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J. 2001. Application of the relative activity factor approach in scaling from heterologously expressed cytochromes P450 to human liver microsomes: studies on amitriptyline as a model substrate. *J Pharmacol Exp Ther*, 297: 326 – 337.
- Verde, Z., Santiago, C., Rodríguez-González-Moro, J. M., de Lucas R. P., López M. S., Bandrés, F., Lucia, A., Gómez-Gallego, F. 2011. ‘Smoking genes’: a genetic association study. *PLoS One*, 6(10) e26668.

- Vogel, F. 1959. *Moderne Probleme der Humangenetik. Ergebnisse Inneren Medizin und Keinderheilkunde*. 12: 52-125.
- Wang, G., Lei, H. P., Li, Z., Tan, Z. R., Guo, D., Fan, L., Chen, Y., Hu, D. L., Wang, D., Zhou, H. H. 2009. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 65: 281–5.
- Wang, J. H., Liu, Z. Q., Wang, W., Chen, X. P., Shu, Y., & He, N. 2001. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*, 70: 42–47.
- Ward, B. A., Gorski, J. C., Jones, D. R., Hall, S. D., Flockhart, D. A., Desta, Z. 2003. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 287–300.
- Wang, H., Tompkins, L.M., 2008. CYP2B6: New Insights into a Historically Overlooked Cytochrome P450 Isozyme. *Curr Drug Metab*, 9(7): 598–610.
- Warrington SJ. 1991. Clinical implications of the Pharmacology of Sertraline. *Int Clin Psychopharmacol*. 6(suppl 2):11–21.
- Wester, K., Jonsson, A. K., Spigset, O., Druid, H., Hagg, S. 2008. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*, 65: 573–9.
- Wilkie, MJ., Smith, D., Reid, IC., Day, RK., Matthews, K., Wolf, CR., et al. 2007. A splice site polymorphism in the G-protein beta subunit influences antidepressant efficacy in depression. *Pharmacogenet Genomics* 17: 207-215.
- Williams, B. W. 1978. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 742-7
- Wilson, R. M., Bertucci, C., Queiroz, M. E. C., S., Ap, S., Carvalho, D. Bianchi, M. L. P., Cesarino, E. J., Crippa, J. A., Queiroz, R. H. C. 2007. Reliable HPLC method for therapeutic drug monitoring of frequently prescribed tricyclic and nontricyclic antidepressants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44: 955–962
- Wolf, C.R., Smith, G., Smith, R.L. 2000. Science, Medicine and Future, Pharmacogenetics. *BMJ*. 320: 987-990

- Xu, Z.H., Wang, W., Zhao, X-J., Huang, S-L., Zhu, B., He, Z., Shu, Y., Liu Z-Q., Zhou, H-H. 1999. Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*, 48: 416–423.
- Xie, HJ., Yasar, U., Lundgren, S., Griskevicius, L., Terelius, Y., Hassan, M., Rane, A. 2003. *Pharmacogenomics J.* 3(1):53-61
- Yamazaki, H., Inoue, K., Hashimoto, M., Shimada, T. 1999. Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Arch Toxicol*, 73: 65–70.
- Yanagihara, Y., Kariya, S., Ohtani, M., Uchino, K., Aoyama, T., Yamamura, Y., *et al.* 2001. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 29: 887–890.
- Yokono, A., Morita, S., Someya, T., Hirokane, G., Okawa, M., Shimoda, K. 2001. The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*, 21: 549–555.
- Yoshida, K., Higuchi, H., Kamata, M., Takahashi, H., Inoue, K., Suzuki, T. *et al.* 2007. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol*, 21: 650-656.
- Yuan, J., Yankner, B. A. 2000. Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 407(6805): 802-809.
- Yu, B. N., Chen, G. L., He, N., Ouyang, D. S., Chen, X. P., Liu, Z. Q., *et al.* 2003. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Drug Metab Dispos*, 31: 1255–1259.
- Yu, K. S., Yim, D. S., Cho, J. Y., Park, S. S., Park, J. Y., Lee, K. H., *et al.* 2001. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*, 69: 266–273.
- Yüksel, N. 2003. Antidepresan İlaçlar. *Psikofarmakoloji*. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 169-264.
- Zanardi, R., Serretti, A., Rossini, D., *et al.* 2001 Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*. 50:323-330.

Zou, Y. F., Wang, Y., Liu, P., Feng, X. L., Wang, B. Y., Zang, T. H. *et al.* 2010. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients. *Neuropsychobiology*, 61: 71-78.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nazan Nihal YÜCE

Doğum Yeri ve Tarihi: Doğubayazıt/AĞRI, 02.01.1980

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu:

1995-1997 Erzurum Anadolu Lisesi

1997-2001 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2001-2004 Msc, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji AD

2007- PhD, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yılı:

Ekim 2001-Mart 2006, Eczane Sahibi/Mesul Müdürlük

Nisan 2006-Ekim 2007 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Baş Eczacısı

Ekim 2007-Ağustos 2008 Biomeks İlaç, Direktör Asistanlığı

Yayımlar:

H. S. Süzen, **N. N. Yüce**, G. Güvenç, Y. Duydu, T. Erke (2005) TYMS and DPYD polymorphisms in a Turkish population. Eur. J. Clin. Pharmacol. 61: 881-885 (SCI)

Prof. Dr. İ. Teoman Benli, **N. N. Yüce** (2007) Hastane Süreçleri. 83-85, 221-228

N. N. Yüce (2007) İlaç tedavisinin gelişiminde bireysel farklılıkları göz önünde bulunduran yeni bir disiplin: Farmakogenetik. BİRLİK Sayı:169 Mayıs-Haziran 2007, 34

Yüce NN, Duydu Y, Süzen HS. “Distribution of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Polymorphism in a Turkish Population” 7th International Symposium on

Pharmaceutical Sciences (ISOPS-7), June 24-27, 2003, Ankara, Turkey.

Yüce NN, Duydu Y, Süzen HS. “Distribution of Manganese Superoxide Dismutase (SOD2) Polymorphism in a Turkish Population” 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, October 30-November 2, 2003, Antalya, Turkey.

Süzen S, **Yuce N**, Guvenç G, Duydu, Y. Molecular Analysis of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Gene Polymorphisms in a Turkish Population. 44th Annual Society of Toxicology Meeting, March 6-10, 2005, New Orleans, USA.

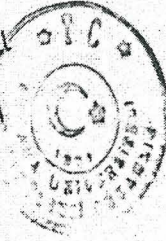
Süzen HS, **Yüce NN**, Güvenç G, Duydu Y. Allele and genotype frequencies of DPYD*2A and TYMS in a Turkish population. From Genes to Patients: New Perspectives on Personalised Medicines International Symposium Wednesday, 5th July, 2006, Warwick, UK.

Suzen HS, **Yuce N**, Uçkun Z. Quantitation of Sertraline and Its Metabolite by HPLC in Plasma. 4th EuCheMS Chemistry Congress. August 26-30, 2012, Prague, Czech Republic.

EK 1 - Devamı

Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	<i>Ragıp Çam</i>
Prof. Dr. Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Handan Onur</i>
Prof. Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Ajlan Tükün</i>
Prof. Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Esra Erden</i>
Prof. Dr. Aydan İkinçioğulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Aydan İkinçioğulları</i>
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	<i>Erdal Onar</i>
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Toplantıda
Prof. Dr. Bülent Gümtüsel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	Toplantıda
Doç. Dr. Aslihan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Aslihan Avcı</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	<i>Gülsüm Aslan</i>

Büyükm. KARATAŞOĞLU
Tıp Fakültesi
Akademik Bülteni
Karataşoğlu



ASLI GIBİDİR

02 Mayıs 2009

EK 2

SOSYODEMOGRAFİK-KLİNİK BİLGİ FORMU

Tarih:

Prot. No:

Adı – Soyadı:

TC Kimlik No:

Adres ve Tel:

.....
.....
.....

1. Cinsiyeti: (1) erkek (2) kadın
2. Doğum tarihi ve yaşı:
3. Eğitim durumu: (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul
(5) lise (6) yüksekokul
4. Eğitim süresi (yıl):
5. Medeni durumu: (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrı
6. İşi: (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) memur/işçi (4) Ticaret (5) Emekli
(6) Öğrenci
7. Kilosu:
8. Boyu:
9. Tanı:
10. Son hastalık atağının süresi (hafta):
11. Toplam hastalık süresi (ay):
12. Toplam epizod sayısı:
13. Daha önce depresyon geçirdiyse,
Daha önce kullandığı antidepresan ilaçlar, kullanım dozu, süresi, yan etkiler ve
ilaçtan yararlanıp yararlanmadığı ile ilgili ayrıntılı bilgi:
.....
.....
.....
.....
14. İntihar girişimi öyküsü var mı?:
(1) evet (2) hayır

Evet İse:

Kaç intihar girişimi var? Girişimlerin tarihleri(yaklaşık):
.....
.....
.....
.....
Son intihar girişiminin tarihi: Son intihar girişimi sırasında kullandığı ilaçlar: Son intihar girişiminde ilaç tedavisini bırakmış / aksatmış mıydı? (1) Evet (2) Hayır

Son intihar girişiminin yöntemi (ayrıntılı yazılacak –intihar aracı, ilaç adı, adedi vb.):

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

15. Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim (1) Halen içiyorum (2) Eskiden içiyordum (3)
Günde adet yıl önce bıraktım
..... yıldır içiyorum

İçtiğiniz sigaranın markası?

16. Bulunduğu ortamda sigara içiliyor mu?

(1) Evet (2)Hayır

17. Alkol/madde sorunu var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Varsa açıklama:

.....

18. Herhangi bir tıbbi/nörolojik vb. hastalığı var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Nedir?.....

19. Ne zamandan beri bu hastalık/hastalıklar var?

20. Sürekli kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Nedir?

Ne zamandan beri kullanıyor?

Kullandığı ilaçlar ile yan etki oluşmuş mu?

Bu yan etkiler neler?

21. Sık sık kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Nedir?

Ne zamandan beri ve ne sıklıkla kullanıyor?

.....
Kullandığınız ilaçlar ile yan etki oluşmuş mu?

.....
Bu yan etkiler neler?

22. Ailesinde herhangi bir tıbbi, nörolojik ya da psikiyatrik hastalık var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Nedir?

Ne zamandan beri?

Kimde var?

23. Ailede depresyon geçiren var mı?

(1) Evet (2)Hayır

Varsa;

kimde, kullandığı antidepresan ilaçlar, kullanım dozu, süresi, yan etkiler ve ilaçtan yararlanıp yararlanmadığı ile ilgili ayrıntılı bilgi:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

24. Ailede intihar davranışı öyküsü var mı?

(1) Evet (2) Hayır

Varsa;

Kimde olduğu ve niteliği ile ilgili ayrıntılı bilgi:

.....
.....
.....
.....
.....

EK 3

UKU YAN ETKİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Yan Etki Kategorisi		Semptom	UKU 1 (4. hafta)	UKU 2 (6. hafta)
PSİŞİK	1.1	Konsantrasyon Zorlukları		
	1.2	Asteni /Bitkinlik/Daha Kolay yorulma		
	1.3	Uykuluk /Sedasyon		
	1.4	HafızaSorunları		
	1.5	Depresyon		
	1.6	Gerilim/İç Huzursuzluğu		
	1.7	Artmış Uyku Süresi		
	1.8	Azalmış Uyku Süresi		
	1.9	Artmış Rüya Aktivitesi		
	1.10	Duygusal Umursamazlık		
NÖROLOJİK	2.1	Distoni		
	2.2	Rijidite		
	2.3	Hipokinezi/Akinezi		
	2.4	Hiperkinezi		
	2.5	Tremor		
	2.6	Akatizi		
	2.7	Epileptik Nöbetler		
	2.8	Parestezi		
OTONOMİK	3.1	Görme Netliği Problemleri		
	3.2	Tükürük Salgılamada Artış		
	3.3	Tükürük Salgılamada Azalma		
	3.4	Bulantı/Kusma		
	3.5	İshal		
	3.6	Kabızlık		
	3.7	İdrar Yapmada Problemler		
	3.8	Poliüri/Polidipsi		
	3.9	Ortostatik baş dönmesi		
	3.10	Palpitasyon/Taşikardi		
	3.11	Terleme Eğiliminde Artış		

EK 3 - Devamı

Yan Etki Kategorisi		Semptom	UKU 1 (4. hafta)	UKU 2 (6. hafta)
DİĞER	4.1	Döküntü		
	4.1a	Morbiliform		
	4.1b	Peteşi		
	4.1c	Üritiker		
	4.1d	Psöriyatik		
	4.1e	Sınıflanamıyor		
	4.2	Kaşıntı		
	4.3	Fotosensitivite		
	4.4	Artmış Pigmentasyon		
	4.5	Kilo alma		
	4.6	Kilo kaybı		
	4.7	Menoraji		
	4.8	Amenore		
	4.9	Galaktore		
	4.10	Jinekomasti		
	4.11	Cinsel İstek Artışı		
	4.12	Cinsel İstek Azalması		
	4.13	Eretil Disfonksiyon		
	4.14	Ejekülasyon Disfonksiyonu		
	4.15	Orgazm Disfonksiyonu		
4.16	Vajen Kuruması			
4.17	Başağrısı			
4.17a	Tansiyon başağrısı			
4.17b	Migren			
4.17c	Diğer şekiller			
4.18	Fiziksel Bağımlılık			
4.19	Psşik Bağımlılık			