

# Psikogenomik: Psikiyatride Bireye Özgün Tedavi Uygulamaları

Doç. Dr. Esra Sağlam<sup>1</sup>, Uz. Dr. İ. Yaman Sağlam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Göztepe Medical Park Hastanesi  
Tıbbi Genetik Laboratuvarı Direktörü



Farmakoterapi yapılan hastalarda, ilaca verilen cevapta kişiler arasında önemli farklılıklar olduğu yüzyıllardır bilinen bir gerçektir. İsviçreli bir hekim olan Paracelsus (1493-1542) “*Her şey zehirdir, ya da hiçbir şey zehir değildir, aradaki fark dozdan kaynaklanır*” derken ya da Amerikalı ünlü doktor Sir William Osler (1849-1919) “*iyi doktor hastalığı, daha iyi doktor ise hastayı tedavi eder*” dediğinde hastalıkların gidişatında ya da tedavisi sırasında gözlenebilen bireysel farklılıklara dikkat çekmek istemişlerdir. İlaça verilen cevapta meydana gelen kişisel farklılıklar klinikte yaşanan en önemli problemlerden bir tanesi olup, özellikle 1950’li yıllardan beri rapor edilmektedir.

İlaçlar vücuda alınıp, vücuttan atılana kadar, organizmadaki bir takım proteinler ile etkileşirler. Bu etkileşim, farmakokinetik seviyede (ilacın emilimi, metabolizması, dağılımı, atılımı) ya da farmakodinamik (iyon kanalları, reseptörler, enzimler) seviyede olabilir. İlaç ile organizma arasındaki bu etkileşim, birer gen ürünü olan proteinler ile ilaç molekülü arasında meydana gelmektedir. Bireyler arasındaki genetik farklılıklar ilaç molekülünün etkileştiği proteinlerin yapısının bireye özgü farklar göstermesinden kaynaklanmaktadır. Normal bir popülasyonda, varyant ya da mutant genlerin %1’den daha sık görülmesine genetik polimorfizm adı verilir. İlaçların etkileştiği proteinleri sentezleyen genlerdeki polimorfizmler ilaç yanıtında bireyler arası değişkenliğe neden olabilir. Bunun sonucu olarak da tanısı aynı olan ve benzer özellikler gösteren hastalar, ilaçlara farklı yanıtlar vermektedir. Bu hastalardan bazıları iyileşirken, bazıları tedaviden faydalanamamakta, bazı hastalar ise toksik reaksiyonlar göstermektedir.

Farmakogenetik; genetik farklılıklar sonucu ilaç yanıtında gözlenen bireyler arası değişiklikleri araştıran bir bilim dalıdır. Farmakogenetik, genler ile ilaçların etkileşimlerini inceleyen bilim dalı olarak da tarif edilebilir. Farmakogenetik biliminin amacı, bireyin genetik yapısı ile taşıdığı hastalığın tedavisinde kullanılabilecek ilaçların karşılaştırılması, en etkili ve yan etkisi en az olan ilacın doğru dozda hastaya uygulamasıdır.

Farmakogenetik çalışmalar, farmakoterapinin yetersiz ve/veya pahalı olduğu, psikiyatrik hastalıklar gibi, poligenik kompleks hastalıklarda özel

öneme sahiptir. Psikiyatrik hastalıklarda, şimdiye kadar uygulanan ilaç tedavileri genellikle yetersiz kalmıştır. Yapılan çalışmalara göre, psikiyatrik hastaların %35-45’i tedaviye yanıt verip günlük hayatına dönebilirken, %30-50’si ya tedaviye cevap vermemekte ya da günlük hayatının akışını bozacak şiddetli yan etkilere maruz kalmaktadır. Psikiyatrik hastalıkların tedavisine verilen yanıtta meydana gelen farklılıklar, bu hastalıkların multigenik özellikli olmasından kaynaklanıyor olsa da, çevresel faktörlerin önemi de bu karmaşık resimde göz önüne alınmalıdır. Yapılan az sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, psikiyatrik hastalıklarda tedaviye verilen cevapta, genetik farklılıklar çevresel faktörlere oranla çok daha etkili bulunmuştur.

Süregelen farmakogenetik çalışmalar, ilaçların hem farmakokinetiği hem de farmakodinamiği ile ilgili genleri ve bu genlerin ürünü olan proteinlerde meydana gelen bireysel farklılıkları araştırıyor olsa da, çalışmalar farmakokinetik genetik çalışmalar üzerinde daha fazla yoğunlaşmıştır. Çünkü farmakokinetik faktörler monogeniktir. İlacı metabolize eden enzimler ve ilacın farmakokinetiğini etkileyen çevresel faktörler (diyet, sigara alışkanlığı vb) iyi bilinmektedir.

## **Farmakokinetik Faktörler**

### **Sitokrom p450 (Faz 1, CYP) Enzimleri**

İlaç metabolizmasında, karaciğerin önemli enzim sistemi olan Sitokrom p450 (*Faz 1, CYP*) enzimlerinin rolü oldukça önemlidir. Bu enzimler ilaçlarla tedavi yanıtını önemli oranda etkilerler.

İlaçların farmakokinetiği ile ilgili farmakogenetik çalışmalar daha çok karaciğerde bulunan sitokrom p450 enzim sistemi üzerine yoğunlaşmıştır. CYP enzimlerinin fonksiyonlarında oluşan bireysel genetik farklılıklar, kişilerin ilaçları farklı derecelerde metabolize etmeleri ve farklı ilaç kan düzeyleri meydana gelmesi ile sonuçlanmaktadır. İlaç kan düzeyinde meydana gelen değişiklikler, ilaçların tedavi dozuna erişememeleri ya da toksik doz seviyesine çıkmaları ile sonuçlanabilir. Faz 1 enzimlerini kodlayan genlerdeki fonksiyonel polimorfizm, ilaç cevabının yokluğuna ya da ilaç toksisitesine yol açabilir.

Sitokrom enzim sisteminde meydana gelen genetik polimorfizmler ilaçların metabolizma hızlarını etkilemektedirler. CYP enzimlerinin çalışma hızına göre hastalar, “*poor metabolizer*” (PM, enzim çalışmaz), “*intermediate metabolizer*” (IM, enzim yavaş çalışır), “*efficient metabolizer*” (EM, enzim normal hızda çalışır) ve “*ultrarapid metabolizer*” (UM, enzim çok hızlı çalışır) olmak üzere 4 grupta sınıflandırılırlar. Enzim aktivitesinin çok arttığı UM hastalarda, ilaç hızla metabolize olduğundan tedaviye cevap alınmazken, enzim aktivitesinin olmadığı/çok az olduğu PM hastalarda toksik yan etkiler meydana gelmektedir.

Sitokrom P450 enzimlerinin başında debrizokin 4-hidroksilaz (CYP2D6) gelmektedir. Yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda CYP2D6 lokusunun 70'den fazla varyant aleli olduğu ve bunların en azından 15 tanesinin fonksiyonel olmayan gen ürünlerini kodladığı saptanmıştır. Bu aleller, normal genden farklılık göstermekte ve enzimin etkinliğini önemli oranda değiştirmektedir. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan

antidepresan ve antipsikotik ilaçların metabolizmasında çok önemli rol oynayan sitokrom CYP2D6 enzimini kodlayan gendeki polimorfizm, bu hastalıkların tedavisi sırasında görülen ilaç cevapsızlığında ve yan etkilerinde önemli rol oynamaktadır. CYP2D6 enzimi için PM olan hastalarda antipsikotik ilaçların indüklediği, tardiv diskinezi, kilo alımı ve ekstrapiramidal yan etkiler, sık ve şiddetli olarak gözlenmiştir. CYP1A2 ve CYPA4 enzimlerindeki genetik polimorfizm olanzapin, risperidon, aripiprazol ve klozapin gibi antipsikotik ilaçların metabolizmasında önemli rol oynar. CYP1A2 enzim aktivitesindeki yavaşlama, antipsikotik ilaçların indüklediği tardiv diskinezi, kilo alımı ve ekstrapiramidal yan etkilerin sık ve şiddetli olarak gözlenmesine neden olduğu gibi, CYP1A2 enzim aktivitesindeki artış ise, klozapin tedavisinde cevabın azalmasına ya da yanıtızsızlığa neden olur.

Trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım (*reuptake*) inhibitörleri (SSRI) ve atipik antipsikotik ilaçlar CYP2D6 ile etkileşmektedir. Paroksetin, fluvoksamin ve fluoksetin kısmen CYP2D6 ile metabolize edilirler. Ancak bu ilaçların terapötik indeksleri göreceli olarak geniş olduğundan, plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler fazla önem taşımaz. Diğer yandan, paroksetin ve fluoksetin CYP2D6'nın kompetitif inhibitörleridir. Paroksetin ve fluoksetinin, CYP2D6'nın diğer substratları olan trisiklik antidepressanlar ya da atipik antipsikotikler ile birlikte verilmeleri durumunda, verilen ilaçların eliminasyonları bozulur. Sitalopram, fluvoksamin ve sertralinin bu tür inhibitör etkileri yoktur ve CYP2D6 enzimiyle spesifik etkileşimlere neden olmazlar. Fakat fluvoksamin CYP1A2 substratı ve güçlü bir inhibitördür. CYP1A2 enzimiyle kısmen metabolize olan klomipramin, imipramin, klozapin ve teofilin ile önemli etkileşimlere neden olabilir. Maprotilin ve mianserin gibi tetrasiklik bileşiklerin metabolizması da CYP2D6 polimorfizmi ile çeşitli derecelerde etkilenmektedir.



Yapılan çalışmalarda, antipsikotik ve antidepresan ilaçların dozları, PM ve UM hastalarda karşılaştırıldığında hastalar arasında 15 kata kadar varabilen doz farklarının ortaya çıktığı görülmüştür.

## Faz2 Enzimler

Faz 2 enzimleri hakkında çok az bilgimiz olsa da, gen dizileri tanımlanmış olan, UDP- glukuronosil-transferaz ve glutatyon-S-transferaz enzimlerinde oluşan genetik polimorfizmlerin ilaç metabolizmasını etkiledikleri bilinmektedir.

## Farmakodinamik Faktörler

Farmakodinamik süreci meydana getiren reseptörler ve transport proteinleri ile ilgili yapılan çalışmalar, psikiyatrik hastalıkların tedavisi ve patofizyolojisi hakkında oldukça önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Farmakogenetik çalışmalar, beyin nörotransmitter sistemlerinin, hastalıkların tedavisinde ve oluşabilecek yan etkilerde ne kadar önemli olduklarını kanıtlamıştır. Bu çalışmalar aynı zamanda serotonerjik ve dopaminerjik sistemin psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisindeki önemini de bir kez daha kanıtlamıştır.

Günümüzde, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları ile ilgili farmakogenetik araştırmalar özellikle nörotransmitter sistemler üzerinde yoğunlaşmıştır. Dopaminerjik sistem, serotonerjik sistem, muskarinik sistem, adrenerjik sistem ve histaminerjik sistem psikiyatrik hastalıkların etiyolojisi ve tedavisinde çok yoğun şekilde araştırılmaktadır.

## Kolinerjik Sistem

Kolinerjik sistem, Alzheimer hastalığı patolojisinde önemli rol oynar. Alzheimer hastalığı kognitif fonksiyonları artıran, nikotinik kolinerjik reseptörler üzerine etkili asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri ile tedavi edilir. Nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerdeki genetik farklılıkların ilaç cevabını etkilediği bilinse de, bu reseptörler ile ilgili farmakodinamik genetik çalışmalar yeterli değildir.

## Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem, şizofreni ve bipolar affektif hastalıklar gibi duygu-durum bozukluklarının tedavisi ve fizyopatolojisinde oldukça önemlidir.



Antidepresan tedavi, serotonerjik sistem yolu ile monoaminerjik sistemi regüle eder. Serotonin transporter proteini (5-HTT), sinaptik aralıktan serotoninin geri alınımını düzenlediği için antidepresan tedavinin hedef proteindir. Aynı zamanda, serotonerjik sistem, ekstrapiramidal yan etkilerinin azlığı nedeniyle şizofreni tedavisinde yeni bir umut olan atipik antipsikotiklerin de hedef nörotransmitter sistemidir. 5-HT2A reseptöründeki polimorfizm, antipsikotik ilaçlar olan klozapin ve risperidon'a ve antidepresan ilaç olan mirtazapine alınan cevapta değişiklikler meydana getirmiştir. 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerindeki polimorfizmler sadece ilaçların etkililiği değil yan etkileri ile de bağlantılı bulunmuşlardır. Yapılan çalışmalarda tardiv diskinezi, kilo alımı ve ekstrapiramidal yan etkiler bu reseptörlerdeki polimorfik değişiklikler ile ilişkili bulunmuşlardır.

Serotonin transporter proteini (5-HTT) serotoninin hücre içine geri alınmasını sağlayan, SSRI ve trisiklik antidepresan ilaçların (TAD) hedef molekülü olan çok önemli bir proteindir. Bu proteini sentezleyen gendeki polimorfizm antidepresan tedavinin başarısı ile yan etkilerin şiddeti ve ortaya çıkış sıklığı açısından oldukça önemlidir. 5-HTT geninin uzun kolundaki (LPR) polimorfizmlerin risperidon ve klozapin gibi antipsikotik ilaçlara ve fluvoksamin ve sitalopram gibi antidepresan ilaçlara cevapta ve yan etkilerin görülmesinde oldukça önemli olduğu yapılan meta-analizler ile de kanıtlanmıştır.

## Dopaminerjik Sistem

Dopaminerjik sistem şizofreni ve parkinson hastalığının fizyopatolojisinde rol oynar. Tipik antipsikotik ilaçlar Dopamin 2 (D2) reseptörlerini bloke ederken, atipik antipsikotik ilaçlar, Dopamin 4 (D4) reseptörlerine daha selektif olmak üzere D4 ve D2 reseptörlerini etkiler. Dopamin 2 ve Dopamin 3 (D3) reseptörlerindeki polimorfizmler, tedavinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Pek çok çalışmada, D2 ve D3 polimorfizminin antipsikotik tedaviye verilen yanıtı ve bu ilaçlara karşı gelişen yan etkilerin şiddet ve sıklığını belirlediği rapor edilmiştir.

## İlaç-Hedefi Nörotransmitter Sistemler

Psikotropik ilaçların önemli bir kısmının pek çok reseptörü etkilediği göz önüne alındığında,

serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin yanı sıra diğer nörotransmitter sistemlerin de klinik cevaba önemli katkıları olabileceği açıktır.

Glutaminerjik sistemin şizofreni fizyopatolojisinde ve tedavisinde önemli olabileceği söylenmiş, glutamin 3 geni (*GRM3*)'ndeki polimorfizminin olanzapin tedavisine cevabı değiştirdiği, negatif semptomları artırdığı gözlenmiştir. GABAerjik (gama aminobütirik asit) sistemdeki polimorfizmin antipsikotik tedavi sırasında görülen tardiv diskinezi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Adrenerjik reseptörlerdeki polimorfizmlerin ise antipsikotik tedavi sırasında görülen kilo alımı ile ilişkili olduğu, klozapin ve olanzapin ile yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir.

## Gelişmeye Yönelik ve Düzenleyici Genler

Santral sinir sistemini geliştirmeye yönelik düzenleyici ve plastisite yapan proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin mental hastalıkların patofizyolojisindeki yeri günümüzde kabul edilmiştir. Bu proteinler ilaca verilen cevapta da çok önemli olabilirler. Beyin kaynaklı nörotrofik faktördeki (*brain-derived neurotrophic factor-BDNF*) azalmanın hastalarda depresyona eğilimi artırdığı, depresyon tedavisi ile miktarının arttığı bilinmektedir. *COMT* genindeki, azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili met varyantının, olanzapin tedavisi sırasında, prefrontal kortekste dopamin birikimine neden olarak, antipsikotik ilaçlara daha iyi cevap oluşmasına ve azalmış yan etkiye neden olduğu gözlenmiştir. Yine *COMT* genindeki, azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili met varyantının, klozapin tedavisi sırasında kognitif fonksiyonlarda düzelmenin artışına neden olduğu gözlenmiştir. Oksidatif stresin regülasyonunda görevli NOS4, NQ01 ve MnSOD proteinlerindeki polimorfizmlerin de antipsikotik tedaviye verilen yanıt ve oluşabilecek yan etkilerin şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kan beyin bariyerinden geçişi düzenleyen kan-beyin bariyeri taşıyıcı (*blood-brain barrier transporter*) proteinini kodlayan gendeki polimorfizm (*Multidrug resistance 1*, MDR1, ABCB1) hastada pek çok ilaca karşı direnç gelişmesine neden olur.

Farmakogenetik testlerin, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, gerek hastanın tedavisinin seçiminde gerekse yan etkilerin en aza indirilmesinde



çok faydalı olacağı açıktır. Yapılacak genetik testler ile hastaya tanısı konduktan sonra, en uygun tedaviyi deneme yanılma yolu ile bulmaya çalışmadan, bilimsel gerçeklere dayanarak, etkili, en uygun dozda ve yan etkisi en aza indirilmiş olarak tedaviye başlamak mümkündür. Farmakogenetik testler sonucunda seçilmiş tedavi hastaya vakit kaybettirmeyecek, böylece hastalığın ilerleyip kronikleşmesine engel olacaktır. Yapılacak olan testlerin maliyeti ise, tedavisi başarısız olmuş olan hastanın tekrar tekrar doktora başvurması, tedavisinin her seferinde değişmesinden doğan reçete masrafları, hastaneye yatışlar, yapılacak olan diğer tıbbi testler, oluşabilecek yan etkiler ve bu yan etkilerin tedavisi, iş gücü kaybı gibi faktörler göz önüne alındığında oldukça ucuzdur.

#### Kaynaklar:

1. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:442-473.
2. Vojvoda D, Grimmell K, Sernyak M. Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet*. 1996; 347:61.
3. Horacek J, Libiger J, Hoschl C, Borzova K, Hendrychova I. Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001; 5:71-73.
4. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidte J, Renschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res*. 2005; 133:273-276.
5. Coutts RT, Urchuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19:325-354.
6. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996; 23:983-985.
7. Himei A, Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K, Yoneda H. The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and-141C Ins/Del polymorphisms. *PsychiatryClin Neurosci*. 2002; 56:97-102.
8. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:544-556.
9. Fu Y, Fan CH, Deng HH, et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin*. 2006; 27:328-332.

10. Schillevoort I, de Boer A, van der Weide J, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics*. 2002; 12:235-240.
11. Liou YJ, Wang YC, Bai YM, et al. Cytochrome P-450 2D6\*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*. 2004; 49: 167-173.
12. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:15-27.
13. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet*. 2002; 12:55-58.
14. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(8):707-747.
15. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(4):410-417.
16. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5:60-69.
17. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C→A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(6):603-607.
18. Eap CB, Bender S, Jaquenoud SE, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24:214-219.
19. Aynacıoğlu Ş. Psikiyatrik Hastalıkların İlaçlarla Tedavisinde Farmakogenetiğin Önemi. *Klinik Psikiyatri*. 2001; 4:249-252.
20. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:442-473.
21. Sodhi M, Murray RM. Central and peripheral nervous systems: Future therapies for schizophrenia. *Expert Opinion Therapeutic Patents*. 1997; 7:151-165.
22. Kerwin RW, Osborne S. Antipsychotic drugs. *Medicine*. 2000; 28:23-25.
23. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21:106-115.
24. Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998; 32:93-99.
25. Yu YW, Tsai SJ, Yang KH, Lin CH, Chen MC, Hong CJ. Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*. 2001; 43:79-82.
26. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1593-1595.
27. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet*. 2006; 78:804-814.
28. Kang RH, Choi MJ, Paik JW, Hahn SW, Lee MS. Effect of serotonin receptor 2A gene polymorphism on mirtazapine response in major depression. *Int J Psychiatry Med*. 2007; 37:315-329.

29. Lerer B, Segman RH, Tan EC, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005; 8:411-425.
30. Gunes A, Scordo MG, Jaanson P, Dahl ML. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 190: 479-484.
31. Segman RH, Lerer B. Age and the relationship of dopamine D3, serotonin 2C and serotonin 2A receptor genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002; 7:137-139.
32. Wang L, Yu L, He G, et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett.* 2007; 414:1-4.
33. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet.* 2000; 355:1615-1616.
34. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry.* 1998; 3:508-511.
35. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64:783-792.
36. Serretti A, Kato M, De RD, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2007; 12:247-257.
37. Dahmen N, Muller MJ, Gormeyer S, et al. Genetic polymorphisms of the dopamine D2 and D5 receptor and neuroleptic drug effects in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2001; 49:223-225.
38. Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:143-151.
39. Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25:6-11.
40. Zai CC, De L, V, Hwang RW, et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry.* 2007; 12:794-795.
41. Bakker PR, van Harten PN, Van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res.* 2006; 85:185-192.
42. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27:105-1199.
43. Weinberger DR. Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. *Nat Med.* 2007; 13:1018-1019.
44. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment. *Schizophr Res.* 2005; 77:253-260.
45. Inada T, Koga M, Ishiguro H, et al. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; 18:317-325.
46. Saiz PA, Susce MT, Clark DA, et al. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23:107-114.
47. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm.* 2005; 112:1463-1468.
48. Park YM, Chung YC, Lee SH, et al. Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141:394-397.
49. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33:73-83.
50. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry.* 2008; 63:642-649.
51. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, et al. Interaction of COMT (Val108/158)Met genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:1798-1805.
52. Woodward ND, Jayatilake K, Meltzer HY. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 90:86-9.
53. Liou YJ, Lai IC, Lin MW, et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16:151-157.
54. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2008; 42:89-97.
55. Kato M, Fukuda T, Serretti A, et al. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32:398-404.
56. Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry.* 2007; 40:93-102.
57. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron.* 2008; 57:203-209.
58. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, Tateishi T, Kaneko S. Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30:286-291.

### Düzelme

İKU Dergisi 23. sayıda yayımlanan "Örnekleme ve Randomizasyon" başlıklı yazının yazarı Doç. Dr. Oktay Özdemir'in kurumunun belirtilmesi sehven unutulmuştur. Doç. Dr. Oktay Özdemir, Yorum Danışmanlık Ltd. Şirketinin sahibi ve yöneticisidir. Konu ile ilgili özür dileriz.

İKU Dergisi Yazı İşleri