

İleri Yaş Depresyonunda Farmakogenetik Yaklaşımlar

Pharmacogenetic Approaches to Depression in Old Age

Gül ÖZBEY, Ceyda ÖZKOÇ, Yunus Emre ÖZKAN, Kübra KOÇ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Gül ÖZBEY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Antalya, 07070, Türkiye
E-posta: gulozbey@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 09.06.2020
Kabul tarihi \ Accepted : 07.08.2020
Elektronik yayın tarihi : 12.07.2021
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Özbeğ G, Özkoç C, Özkan Ye, Koç K.
İleri yaş depresyonunda farmakogenetik
yaklaşımlar. Akd Tıp D 2021; (7)2:173-
179

Gül ÖZBEY
ORCID ID: 0000-0002-3616-0052
Ceyda ÖZKOÇ
ORCID ID: 0000-0001-7692-1373
Yunus Emre ÖZKAN
ORCID ID: 0000-0001-5209-8298
Kübra KOÇ
ORCID ID: 0000-0002-5634-0368

ÖZ

Yaşlılık çağı depresyonu, depresif semptomların 50-65 yaştan sonra ortaya çıktığı bir majör depresif bozukluk türüdür. Yaşlılık çağı depresyonu hastalarının yaklaşık olarak üçte biri günümüzde kullanılan antidepresanlara yanıt vermemektedir. Farmakogenetik bilginin klinik pratiğe aktarılması yaşlılık çağı depresyonu hastalarında antidepresanların etkinliğinin artırılmasını ve yan etkilerinin azaltılmasını sağlayabilir. Antidepresanların farmakogenetiği ile ilgili çalışmaların birçoğu genç erişkinlerde yapıldığından, farmakogenetik test stratejilerinin belirlenmesi için yaşlılık çağı depresyonunda antidepresan tedaviyi etkileyen genetik varyasyonların aydınlatılması gerekmektedir. Bu derleme yaşlılık çağı depresyonunda genetik polimorfizmlerin antidepresanların farmakokinetiği, terapötik yanıt ve advers ilaç reaksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran makaleleri kapsamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, Farmakogenetik, Yaşlılık-çağı depresyonu

ABSTRACT

Late-life depression is a kind of major depressive disorder which depressive symptoms occurs after the age of 50-65 years. Approximately one-third of patients with late-life depression do not respond to current used antidepressants. Therefore, translation of pharmacogenetic knowledge into clinical practice in late-life depression may provide improving efficacy and reducing side effects of antidepressants. Although the majority of researchs on pharmacogenetics of antidepressants have been reported for the younger adults, genetic variations that influence antidepressant treatment in late-life depression should be elucidated for identification of pharmacogenetic testing strategies. This review covers articles investigating the effects of genetic polymorphisms on pharmacokinetics, therapeutic response and adverse drug reactions of antidepressants in late-life depression.

Keywords: Antidepressant, Pharmacogenetics, Late-life depression

GİRİŞ

İleri yaştaki yetişkinlerin (İYY) %15'ini etkileyen yaşlılık çağı depresyonunda (YÇD), depresif belirtiler 50 ila 65 yaşından sonra başlamakta ve genellikle ailede depresyon öyküsü bulunmamaktadır (1). YÇD'nin patofizyolojisinin genç erişkinlerdeki depresyondan belirgin olarak farklı ve heterojen olduğu bilinmektedir (1). YÇD'de klinik tabloya tipik olarak bilişsel bozukluklar, serebrovasküler, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok komorbid durum eşlik etmektedir (1).

YÇD'de genç erişkinlerdeki depresyona kıyasla antidepresan (AD) tedaviye verilen yanıt ve remisyon oranları daha düşük, relaps riskinin ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (2). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, YÇD'de tedaviye yanıt oranı %48, remisyon oranı ise %33,7 olarak saptanmıştır (3). Patofizyolojideki farklılıklar, komorbid hastalıkların klinik tabloya eşlik etmesi, polifarmasi oranlarının yüksek olması, yaşlanma süreciyle ilişkili

DOI: 10.53394/akd.957675

fizyolojik değişikliklerin AD'ların farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) profillerinde oluşturdukları farklılıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak YÇD'de AD tedavisi verilen terapötik yanıt azalmaktadır (4). YÇD hastaları komorbid durumlarda oluşan patofizyolojik değişikliklere, komorbid durumlara sekonder gelişen polifarmasiye ve yaşlılıkta oluşan fizyolojik değişikliklere bağlı olarak AD tedavisi ile oluşan yan etkilere de duyarlıdır (4). Yapılan çalışmalarda AD tedavisinin başlangıcından itibaren ilk 30 gün içerisinde hastaların yaklaşık olarak %6'sında yan etki olduğu gösterilmiştir (5). İYY'lerde %35 oranında görülen advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) yaklaşık olarak yarısının önlenabilir, hastaneye yatışların %10-17'sinin ise doğrudan AİR'lerle ilişkili olduğu bilinmektedir (6).

YÇD'de patofizyolojiden polifarmasiye kadar AD'lara verilen tedavi yanıtında bireysel varyasyon oluşturabilecek birçok faktör bulunması, klinisyenlerin AD'ların başlangıç ve/veya idame dozlarını optimize etmesi gerektiğini, bir başka deyişle AD tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir (7). Tedavinin bireyselleştirilmesinde kullanılan yöntemler arasında farmakogenetik (FG) testler de yer almaktadır. FG testler, "deneme-yanılma" yaklaşımına dayanan standart tedaviye alternatif olarak doğru ilacın uygun dozda uygulanmasına olanak verir. FG testler klinisyenlere ilaç ve doz belirlenmesine yardımcı olacak bilgiler vermenin yanı sıra, terapötik yanıtın ve advers etkilerin yorumlanması, ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda duyarlı hasta fenotiplerinin öngörülmesini sağlayarak klinisyenlerin hastanın genotipine göre AD tedavisini optimize etmesine yardımcı olmak için tasarlanmaktadır (8). Bununla birlikte FG testler tedaviye yanıtın güçlü prediktörleri olan klinik ve/veya psikososyal faktörleri açıklayamamaktadır. Ayrıca, seçilen genler ve gen varyantları FK genler, özellikle de *CYP2D6* ve *CYP2C19*'a odaklanmakta, diğer FK varyasyonlar ve FD yolaklardaki polimorfizmler göz ardı edilmektedir. Ek olarak, AD'larla ilgili bugüne kadar yapılan FG çalışmaların büyük bir çoğunluğu genç erişkinlerdeki depresyona odaklanmış olup, YÇD'de yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır. Oysa YÇD'de AD tedavinin bireyselleştirilmesinde FG yöntemlerin kullanılması ilaç yanıtının optimizasyonunda umut verici bir yaklaşım olabilir (8). Ancak YÇD'nin genç erişkinlerdeki depresyondan ayrı bir psikiyatrik durum olarak tanınması ve tedavi edilmesi gerektiğinden, YÇD'de kullanılabilecek FG yöntemlerin İYY'de yapılacak çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Örneğin, genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda bazı trisiklik antidepressanların (TAD) ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) plazma seviyelerinin sitokrom P450 (CYP450) enzim genlerindeki polimorfizmlerden etkilendiği bilinmektedir (7). Ancak, bu korelasyonun YÇD'de geçerli olmadığı görülmüştür (7). YÇD'de gen-ilaç etkileşimlerinin araştırılması, doğrulanması ve uygun FG yöntemlerin literatüre sunulması sonrasında yapılan meta-

analizlerden elde edilen sonuçlar FG testlerin YÇD'de kullanımını sağlayabilir. Bu derlemenin amacı literatürdeki YÇD'de AD tedavinin optimizasyonunda kullanılabilecek polimorfizmler ile ilgili FG çalışmaları özetleyen bir kaynak oluşturmaktır.

Farmakokinetik Genlerdeki Polimorfizmler

FK olaylarda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki varyasyonlardan en fazla çalışılanı CYP450 enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerdir. İlaçların ve diğer ksenobiyotiklerin Faz I oksidasyonundan sorumlu CYP450 enzimleri birçok AD ve antipsikotik ilacın metabolizmasında yer alırlar (9). Bireyler, CYP450 genlerindeki varyasyonlara bağlı olarak genotipe göre öngörülen metabolizör tiplerine ayrılmaktadır: (1) normal CYP450 enzim fonksiyonu fenotipi ile karakterize hızlı metabolizörler (HM'ler), (2) orta hızda enzim fonksiyonu ile ortaya çıkan orta metabolizörler (OM'ler), (3) az ya da hiç enzim fonksiyonu olmayan zayıf metabolizörler (ZM) ve (4) enzim fonksiyonunda artış gösteren çok hızlı metabolizörler (ÇHM) (10).

AD'lerin metabolizmalarının önemli bir kısmını gerçekleştiren CYP450 enzimlerinin FK olaylar üzerindeki genetik etkileri klinik olarak önemli sonuçlara neden olduğu bilinmekle birlikte, YÇD'de bu etkilerin yaşlanma sürecine bağlı meydana gelen değişimlerle birlikte yaş-genotip etkileşimleri tanımlanarak toplam etki şeklinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Yaş ile FK parametrelerde artan varyasyona, genetik farklılıklar da eklendiğinde ilaçların plazma konsantrasyonlarının ileri yaştaki bireyler arasında yaklaşık olarak 1,5 kat artabildiği gösterilmiştir (11). Örneğin, sağlıklı yaşlanma sırasında azalan renal fonksiyonlara bağlı olarak renal klerensin azalması, ilaçların metabolizmasını etkileyen FG varyasyonlara bağlı olarak gelişen ilaca duyarlılığını daha da arttırabilir (11, 12). Renal klerensin de azaldığı ileri yaştaki zayıf metabolizörlerde uygulanan ilacın sistemik dolaşımdaki konsantrasyonu hem renal klerensine hem de CYP450 enzimlerinin yavaş çalışmasına bağlı olarak artacaktır.

CYP2C19 polimorfizmleri

CYP450 enzimleri arasında CYP2C19, sitalopram, essitalopram ve bazı TAD'lar da dahil olmak üzere birçok AD'nin metabolizmasında yer alır. *CYP2C19* genindeki varyasyonların AD'lerin plazma düzeyleri üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, *CYP2C19* için ZM genotipine sahip olan 65 yaşın üzerindeki erişkinlerde essitalopram konsantrasyon/doz oranlarının 40 yaşın altındaki ZM genotipine sahip bireylere göre 1,4 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (13). Ek olarak, HM ve OM genotipine sahip bireyler için konsantrasyon/doz oranlarının yaşlı ve genç yetişkinler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür (13).

CYP2D6 polimorfizmleri

YÇD'de CYP2D6 metabolizör genotipinin AD'ların günlük dozlarını etkileyebileceğine dair sınırlı kanıt bulunmakla birlikte (14, 15), literatürde *CYP2D6* varyasyonunun İYY'lerin AD yanıtları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (14-18). Mirtazapin ve paroksetin ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada *CYP2D6* genotipi ile günlük ilaç dozları arasında ilişki olmadığı (16), bir başka çalışmada OM/ZM genotipine sahip bireylerin günlük nortriptilin dozlarının HM genotipine sahip bireylerden daha düşük olduğu (14), başka bir çalışmada ise TAD dozu ile genotipler arasında fark olmadığı gösterilmiştir (15).

AD monoterapisi uygulanan İYY'de *CYP2D6* genotipi ile plazmadaki AD veya metabolit konsantrasyonları arasındaki korelasyon olduğu ile ilgili yayınlar da mevcuttur (14, 17, 18). OM/ZM genotipine sahip bireylerde nortriptilin ve venlafaksin konsantrasyonlarının HM genotipine sahip bireylerden daha yüksek olduğu, venlafaksin metaboliti olan O-desmetilvenlafaksin düzeylerinin ise HM genotipine sahip bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14, 18). Yapılan bir başka çalışma ise *CYP2D6* genotipi ile mirtazapin veya paroksetin plazma seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (16). *CYP2D6* genotipinin AD'ların plazma seviyelerine etkisi bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte, bu etki yaşı plazma ilaç düzeyleri üzerindeki etkisi ile birlikte değerlendirilmelidir. 40 yaşın altındaki bireylerle karşılaştırıldığında 65 yaşın üstündeki yetişkinlerde *CYP2D6* açısından ZM genotipine sahip bireylerde venlafaksin konsantrasyon/doz oranının 8 kat daha yüksek olduğu görülürken, aynı oran HM/OM genotipine sahip bireylerde 1,5 kat daha yüksek bulunmuştur (13).

CYP2D6 genotipi ile AİR'ler veya ilaç tedavisinin kesilmesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda çalışma da literatürde yer almaktadır (18). TAD ile tedavi edilen ZM genotipine sahip bireylerin HM genotipine sahip bireylere göre AD'larını değiştirme eğilimlerinin yüksek olduğu ancak SSGİ'lerle tedavi edilen ZM genotipine sahip bireylerin AD'larını değiştirmedikleri gösterilmiştir (15). ZM genotipine sahip bireyler ile HM genotipine sahip bireyler arasında ilacın bırakılması (15) veya AİR'lerinin şiddeti arasında fark olmadığı görülmüştür (16, 18). Bununla birlikte, OM/ZM genotipine sahip bireylerde deri, cinsel işlev bozuklukları ve meme dokusu ile ilgili AİR'lerin daha yüksek olduğu bulunmuştur (18).

ABCB1 polimorfizmleri

P-glikoprotein (p-gp), çeşitli moleküllerin kan-beyin bariyeri boyunca taşınmasında rol oynayan ve *ABCB1* geni tarafından kodlanan bir transmembranal efluks (dışa atım) pompasıdır. *ABCB1* genindeki varyasyonların, p-gp'nin substratı olan AD'ların santral sinir sistemindeki konsan-

trasyonlarını düzenleyen p-gp'nin taşıyıcı aktivitesini ve ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir. Paroksetin tedavisi alan ileri yaştaki erişkinlerde yapılan bir çalışmada *ABCB1* geninde rs2032583 için C alleli ve rs2235040 için A allelini taşıyanların daha hızlı remisyon sağladığı görülmüştür (19).

Farmakodinamik Genlerdeki Polimorfizmler

FD olaylarda varyasyona neden olan genler ise, ilaçların etki mekanizmasında yer alan proteinleri kodlarlar. AD'lara verilen yanıtta FD değişkenliğe neden olan genler, serotonin taşıyıcı protein (SLC6A4) ve norepinefrin taşıyıcı protein (SLC6A2) gibi nörotransmitter taşıyıcı proteinler gibi çoğu AD'nın primer hedeflerinin yanı sıra diğer nörotransmitter sistemlerinde yer alan reseptörler, enzimler ya da hücre içi yolaklar gibi diğer proteinleri kodlamaktadırlar.

SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 polimorfizmleri

Literatürde YÇD hastalarında yapılan bupropiyon, nortriptilin gibi TAD'lar ve venlafaksin gibi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri de dahil olmak üzere birçok AD'nin doğrudan hedefi olan norepinefrin taşıyıcı proteini kodlayan *SLC6A2* varyantları ile ilgili çalışmalar yer almaktadır. Koreli YÇD hastalarında yapılan bir çalışmada norepinefrin geri alım inhibitörü tedavisi alanlarda tedavi yanıtı *SLC6A2* rs5569 polimorfizmi ile ilişkili bulunurken, SSGİ tedavisi alanlarda ilişkili olmadığı bulunmuş (20). Venlafaksin ile tedavi edilen hastalarda ise rs5569 polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasında herhangi bir ilişki gözlenmezken, rs2242446 ve rs2242446 polimorfizmleri remisyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (21). AD'lar ile dopamin taşıyıcı proteini kodlayan *SLC6A3* gen polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise, 40 baz çiftinin tekrarını içeren *SLC6A3* genindeki VNTR polimorfizmi için 10/10 genotipini taşıyan YÇD hastalarının sitalopram-metilfenidat kombinasyonuna daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (22).

AD'ların özellikle de SSGİ'lerin doğrudan hedefi olan serotonin taşıyıcı proteini kodlayan *SLC6A4* gen polimorfizmleri ile FK parametreler ve AİR'ler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda en sık olarak *SLC6A4*'ün promotör bölgesinde kısa (S) ve uzun (L) tekrarlardan oluşan polimorfik bir bölge olan 5-HTTLPR ve rs25531 bölgelerinin çalışıldığı görülmüştür. 5-HTTLPR için uzun (L) ve rs25531 için A allelini taşıyan hastalarda *SLC6A4* ekspresyonunun daha fazla olduğu bilinmektedir. Çalışmaların çoğu, L/L genotipinin, SSGİ'ler ile tedavi edilen YÇD hastalarında daha iyi tedavi yanıtı, daha fazla remisyon ve depresif semptomlarda daha fazla azalma ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte (23-26), S allelini taşıyan hastalarda daha iyi tedavi yanıtlarının gösterildiği (20, 27) ya da herhangi bir korelasyonunun olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (21, 22).

SLC6A4 5-HTTLPR YÇD hastalarında AİR için de en sık araştırılan polimorfizmdir. Yapılan bir çalışmada paroksetin ile tedavi edilenlerde S/S genotipinin, mirtazapin ile tedavi edilenlerde ise L/L genotipinin daha ciddi AİR ile ilişkili olduğu görülmüştür (27). 5-HTTLPR-rs25531 polimorfizminin kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili belirteçleri etkilediği ve *SLC6A4*'ün daha fazla eksprese edildiği L-A genotipine sahip bireylerde daha fazla yan etki görülebileceği bildirilmiştir (28). AİR'lere bağlı ilaçların bırakılması ile 5-HTTLPR polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, paroksetin ile tedavi edilen hastalarda S/L genotipini taşıyanlarda ilaçların AİR'larına bağlı olarak kesilme oranlarının daha fazla olduğu görülürken, SSGI'ler ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir başka çalışmada ilişki gözlenmemiştir (16, 27).

HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, TPH1, TPH2, COMT polimorfizmleri

HTR1A, HTR1B, HTR2A ve HTR2B'nin de aralarında bulunduğu birçok serotonin reseptörü sadece depresyonun etyolojisinde değil AD'lara verilen yanıtla da ilişkilendirilmiştir (29, 30). HTR1A, HTR1B, HTR2A ve HTR2C serotonin reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyantları araştıran çalışmaların sonuçlarına göre YÇD hastalarında *HTR1A* rs6295 C/C genotipinin sitalopram ile tedavi edilen hastalarda remisyon oranlarını artırdığı ancak venlafaksin ile tedavi edilen hastalarda kinik yanıtı etkilemediği gösterilmiştir (21, 31). YÇD hastalarında venlafaksin tedavisinin *HTR1B*, *HTR2C* ve triptofan hidroksilaz enzimlerini kodlayan *TPH1* ve *TPH2* polimorfizmleri ile ilişkili olmadığı, ancak *HTR2A*'deki rs6311 polimorfizmi ile remisyonun korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (21).

Literatürde YÇD hastalarında AD kullanımı sırasında görülen yan etkilerin serotonin reseptör polimorfizmleri ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. *HTR2A* rs6313 polimorfizmi paroksetin ile tedavi edilen YÇD hastalarında AİR'lere bağlı ilacın bırakılmasını etkilerken, aynı ilişki mirtazapin ile tedavi edilen bireylerde gözlenmemiştir (16). Venlafaksin ile tedavi edilen YÇD hastalarında kemik yapımı ve yıkımı ile ilişkili yan etkilerin *HTR1B* rs11568817 polimorfizmini ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (28, 32).

Norepinefrin ve dopamin gibi katekolamin nörotransmitterlerinin metabolizmasında yer alan katekol-O-metiltransferaz enzimini kodlayan *COMT* genindeki fonksiyonel bir polimorfizm olan rs4680 (Val158Met) için A-allelini (Met) taşıyanların G-allelini (Val) taşıyanlara kıyasla daha az *COMT* enzimi eksprese ettikleri bilinmektedir (33). YÇD'da AD'lerle tedavinin 12 ay izlendiği bir çalışmada rs4680 A/A (Met/Met) genotipine sahip bireylerin tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (34).

BDNF, CREB1, CREBBP, NTRK2 polimorfizmleri

Nörotransmitterlerin sinyalizasyon yollarında, nörogeenezde ve sinaptik plastisitede rol alan beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) kodlayan gendeki rs6265 Val66Met polimorfizminin fonksiyonel olduğu ve *BDNF* ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir (35, 36). *BDNF* rs6265 bölgesinde G-alleli (Val) taşıyan bireyler A-alleli (Met) taşıyan bireylere kıyasla daha yüksek BDNF eksprese ederler (36). Essitalopram ile tedavi edilen YÇD hastalarında yapılan bir çalışmada remisyon oranlarının rs6265 Val/Val genotipine sahip bireylerde (%40), Met taşıyıcılara (%65) göre daha düşük olduğu gösterilmekle birlikte, bu sonuçlar çeşitli AD'larla tedavi edilen hastalarda yapılan daha büyük bir kohortta doğrulanmamıştır (37, 38). Bir başka çalışmada *BDNF* için rs988712, rs11030086, rs6265 ve rs988748 polimorfizmlerinin paroksetin alanlarda terapötik yanıt ile ilişkili olduğunu, ancak mirtazapin alanlarda korelasyon olmadığını göstermiştir (39).

BDNF'ye bağlanan nörotrofik reseptör tirozin kinaz 2 (NTRK2) aynı zamanda nöroplastisite ve depresyonda rol oynayan mitojenle aktifleştirilmiş protein kinaz (MAPK) yolağının regülasyonunu sağlar. BDNF'nin NTRK2'ye bağlanması, transkripsiyon faktörü cAMP'ye duyarlı yanıt bağlayıcı protein 1'in (CREB-1) fosforilasyonuna neden olurken, CREB bağlayıcı protein de (CREBBP) aktive olur. Mirtazapin veya paroksetin ile tedavi edilen hastalarda *NTRK2* veya *CREBBP* gen varyantları ve tedavi sonuçları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, yapılan bir başka çalışmada YÇD hastalarında *CREB1* rs2253206, rs7569963 ve rs2551941 polimorfizmlerinin paroksetin alanlarda terapötik yanıtı etkilediği görülmüştür (39).

Diğer farmakodinamik gen polimorfizmleri

Glukokortikoid reseptör duyarlılığının düzenlenmesinde yer alan şaperon bir protein olan FK506 bağlayıcı protein 5 (FKBP5), hipotalamik-adrenal hipofiz ekseninin regülasyonunda da önemli bir rol oynamaktadır (40). *FKBP5* varyantlarının YÇD ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada paroksetin ile tedavi edilen bireylerde ilişki gözlenmezken, mirtazapinle tedavi edilen hastalarda rs1360780 C/C genotipini taşıyanların bireylerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (41).

Folat yolağında yer alan metilenetetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*), metiyonin sentaz (*MTR*), metiyonin sentaz redüktaz (*MTRR*), betain homosistein metiltransferaz (*BHMT*), folat reseptörü 1 (*FOLR1*), folat reseptörü 2 (*FOLR2*), metilentetrahidrofolat dehidrojenaz 1 (*MTHFD1*), serin hidroksimetiltransferaz 1 (*SHMT1*), sistatyonin-beta-sentaz (*CBS*) ve transkobalamin II (*TCN2*) olmak üzere on gene ait varyantların YÇD'deki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; (1) *MTRR* geni için rs1801394 A/A genotipine sahip

bireylerde remisyon oranlarının 3,2 kat daha fazla olduğu, (2) SSGİ kullanan bireylerde *MTHFR* geninde rs1801131 için A/C genotipinin A/A genotipine kıyasla remisyon oranlarının 3,2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (42).

Kardiyovasküler sistemde kan basıncının önemli bir düzenleyicisi olan Anjiyotensin II tip 1 reseptörünü kodlayan *AGTR1* geni için rs5186 C/C genotipine sahip bireylerin, YÇD'da depresyon belirtilerinin başlangıç yaşı olan 50 yaşın üstündeki hastalarda diğer genotiplere göre daha hızlı remisyona ulaştığı gösterilmiştir; ancak depresyon belirtileri 50 yaşın altında başlayan hastalarda herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir (43, 44).

Kolesterol taşınmasında rol oynayan apolipoprotein E'yi kodlayan *APOE* genindeki r4435358 ve rs7412 polimorfizmlerine ait triallelik kombinasyonlardan ε4 taşıyıcıların ε3 taşıyıcılara göre geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskinin 2-3 kat artmasıyla sonuçlandırıldığı bilinmektedir (45). Mirtazapin ve paroksetin iki hafta tedavi edilen YÇD hastalarında ε4 taşıyıcıların mirtazapin ile tedaviye daha iyi yanıt verirken, paroksetin ile tedavi edilenlerde yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (46).

SONUÇ

YÇD hastalarında tedavi genellikle birden fazla ilaçla yapılmaktadır (47). Birden fazla ilaç alan hastalarda genetik varyasyonların AD'lara verilen tedavi yanıtı üzerindeki etkileri daha da önemli olabilir. En az beş ilaç kullanan YÇD hastalarında hospitalize olanların poliklinik hastalarına göre daha fazla FG polimorfizm taşıdığı bilinmektedir (47). FG polimorfizmler, hem FK hem de FD olayları etkileyebilir-

ler. FD genler, reseptörler ve sinyalizasyon yollarındaki proteinler gibi AD'ların etkisine aracılık eden proteinleri kodlarken, FK genler, ilacın emilimin, dağılımına, metabolizmasına veya eliminasyonuna katılan proteinleri kodlar.

Genç erişkinlerdeki depresyonda AD'ların plazma seviyelerinin CYP450 enzimlerini kodlayan genlerindeki polimorfizmler ile korelasyon gösterdiği bilinmekle birlikte, YÇD'de yaşa bağlı diğer faktörler sonucu serum AD düzeyleri ile CYP450 genotipleri arasındaki korelasyon sapma gösterebilmektedir (7). Diğer komorbid durumlar ve polifarmasi gibi faktörlerden bağımsız olarak sadece hastanın yaşı, AD'ların hem FD hem de FK özelliklerini etkileyebilmektedir. Örneğin, 50 yaşın üzerindeki bireylerde CYP2C19 aktivitesinin azaldığı, ancak CYP2D6 aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir (48). Genç erişkinlerde tedavinin bireyselleştirilmesi için önerilen FG testler, YÇD hastalarının tedavisinde kullanımı aynı klinik faydayı sağlamayabilir.

Bu derlemede İYY'lerin %15'ini etkileyen YÇD'de AD'lara verilen tedavi yanıtını değiştirebilecek genetik polimorfizmlerin araştırıldığı literatürün bir güncellemesi sunulmuştur. Literatürde YÇD'de FG varyasyonların AD'lara verilen tedavi yanıtlarının optimizasyonunda kullanımı ile ilgili yeteri kadar klinik çalışma bulunmadığı görülmüştür. YÇD'nin genetik bileşenlerinin daha iyi anlaşılması hem genç erişkinlerdeki depresyondan gösterdiği farklılıkların sebeplerinin aydınlatılmasını hem de kullanılan AD'ların etkinliğinin öngörülebilmesini sağlayabilir. Bu bağlamda YÇD hastalarında FG testlerin rolünü araştıran daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sachs-Ericsson N, Moxley JH, Corsentino E, Rushing NC, Sheffler J, Selby EA, Gotlib I, Steffens DC. Melancholia in later life: late and early onset differences in presentation, course, and dementia risk. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29:943-51.
2. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol* 2012; 98:99-143.
3. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012; 141:103-15.
4. Bigos KL, Bies RR, Pollock BG. Population pharmacokinetics in geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:993-1003.
5. Mark TL, Joish VN, Hay JW, Sheehan DV, Johnston SS, Cao Z. Antidepressant use in geriatric populations: the burden of side effects and interactions and their impact on adherence and costs. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:211-21.
6. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002-12.
7. Marshe VS, Islam F, Maciukiewicz M, Bousman C, Eyre HA, Lavretsky H, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Lenze EJ, Müller DJ. Pharmacogenetic Implications for Antidepressant Pharmacotherapy in Late-Life Depression: A Systematic Review of the Literature for Response, Pharmacokinetics and Adverse Drug Reactions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28:609-29.
8. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26:125-33.

9. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9:442-73.
10. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138:103-41.
11. Dücker CM, Brockmüller J. Genomic Variation and Pharmacokinetics in Old Age: A Quantitative Review of Age- vs. Genotype-Related Differences. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105:625-40.
12. Ponticelli C, Sala G, Glasscock RJ. Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:633-45.
13. Waade RB, Hermann M, Moe HL, Molden E. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:933-40.
14. Murphy GM Jr, Pollock BG, Kirshner MA, Pascoe N, Cheuk W, Mulsant BH, Reynolds CF. CYP2D6 genotyping with oligonucleotide microarrays and nortriptyline concentrations in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:737-43.
15. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, van Schaik RH. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:558-64.
16. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1830-35.
17. Feng Y, Pollock BG, Ferrell RE, Kimak MA, Reynolds CF, Bies RR. Paroxetine: population pharmacokinetic analysis in late-life depression using sparse concentration sampling. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:558-69.
18. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshner MA, Begley AE, Reynolds CF, Pollock BG. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:542-49.
19. Sarginson JE, Lazzaroni LC, Ryan HS, Ershoff BD, Schatzberg AF, Murphy GM. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:467-75.
20. Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, Kim DK. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 2006; 296:1609-18.
21. Marshe VS, Maciukiewicz M, Rej S, Tiwari AK, Sibille E, Blumberger DM, Karp JF, Lenze EJ, Reynolds CF 3rd, Kennedy JL, Mulsant BH, Müller DJ. Norepinephrine Transporter Gene Variants and Remission From Depression With Venlafaxine Treatment in Older Adults. *Am J Psychiatry* 2017; 174:468-75.
22. Lavretsky H, Siddarth P, Kumar A, Reynolds CF. The effects of the dopamine and serotonin transporter polymorphisms on clinical features and treatment response in geriatric depression: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:55-59.
23. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1163-69.
24. Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Glatt CE, Latoussakis V, Kelly RE Jr, Kanellopoulos D, Klimstra S, Lim KO, Young RC, Hoptman MJ. Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *J Affect Disord* 2009; 119:132-41.
25. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, Davis S, Kirshner MA, Houck PR, Stack JA, Reynolds CF, Kupfer DJ. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:587-90.
26. Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174:525-29.
27. Seripa D, Pilotto A, Paroni G, Fontana A, D'Onofrio G, Gravina C, Urbano M, Cascavilla L, Paris F, Panza F, Padovani A, Pilotto A. Role of the serotonin transporter gene locus in the response to SSRI treatment of major depressive disorder in late life. *J Psychopharmacol* 2015; 29:623-33.
28. Garfield LD, Müller DJ, Kennedy JL, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Teitelbaum SL, Civitelli R, Dixon D, Todorov AA, Lenze EJ. Genetic variation in the serotonin transporter and HTR1B receptor predicts reduced bone formation during serotonin reuptake inhibitor treatment in older adults. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15:404-10.
29. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain* 2017; 10:28.
30. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther* 2013; 137:119-31.
31. Scutt G, Overall A, Scott R, Patel B, Hachoumi L, Yeoman M, Wright J. Does the 5-HT (1A) rs6295 polymorphism influence the safety and efficacy of citalopram therapy in the oldest old? *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9:355-66.

32. Rawson KS, Dixon D, Civitelli R, Peterson TR, Mulsant BH, Reynolds CF, Lenze EJ. Bone Turnover with Venlafaxine Treatment in Older Adults with Depression. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:2057-63.
33. Antypa N, Drago A, Serretti A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37:1597-610.
34. Zannas AS, McQuoid DR, Steffens DC, Chrousos GP, Taylor WD. Stressful life events, perceived stress, and 12-month course of geriatric depression: direct effects and moderation by the 5-HTTLPR and COMT Val158Met polymorphisms. *Stress* 2012; 15:425-34.
35. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF- a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 2016; 102:72-79.
36. Ribeiro L, Busnello JV, Cantor RM, Whelan F, Whittaker P, Deloukas P, Wong ML, Licinio J. The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport* 2007; 18:1291-93.
37. Alexopoulos GS, Glatt CE, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Kelly RE, Morimoto SS, Lim KO, Gunning FM. BDNF val66met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *J Affect Disord* 2010; 125:262-68.
38. Taylor WD, McQuoid DR, Ashley-Koch A, MacFall JR, Bridgers J, Krishnan RR, Steffens DC. BDNF Val66Met genotype and 6-month remission rates in late-life depression. *Pharmacogenomics J* 2011; 11:146-54.
39. Murphy GM, Sarginson JE, Ryan HS, O'Hara R, Schatzberg AF, Lazzeroni LC. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23:301-13.
40. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:86-95.
41. Sarginson JE, Lazzeroni LC, Ryan HS, Schatzberg AF, Murphy GM. FKBP5 polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153:554-60.
42. Jamerson BD, Payne ME, Garrett ME, Ashley-Koch AE, Speer MC, Steffens DC. Folate metabolism genes, dietary folate and response to antidepressant medications in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28:925-32.
43. Diniz CRAF, Casarotto PC, Fred SM, Biojone C, Castrén E, Joca SRL. Antidepressant-like effect of losartan involves TRKB transactivation from angiotensin receptor type 2 (AGTR2) and recruitment of FYN. *Neuropharmacology* 2018; 135:163-71.
44. Kondo DG, Speer MC, Krishnan KR, McQuoid DR, Slifer SH, Pieper CF, Billups AV, Steffens DC. Association of AGTR1 with 18-month treatment outcome in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:564-72.
45. Marshe VS, Gorbovskaya I, Kanji S, Kish M, Müller DJ. Clinical implications of APOE genotyping for late-onset Alzheimer's disease (LOAD) risk estimation: a review of the literature. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126:65-85.
46. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues H, Schatzberg AF, Group MypS. The apolipoprotein E epsilon4 allele and antidepressant efficacy in cognitively intact elderly depressed patients. *Biol Psychiatry* 2003; 54:665-73.
47. Finkelstein J, Friedman C, Hripacsak G, Cabrera M. Potential utility of precision medicine for older adults with polypharmacy: a case series study. *Pharmgenomics Pers Med* 2016; 9:31-45.
48. Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cecchetti A, Chaves-Gnecco D, Branch RA. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:618-27.