

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA PLAZMA  
SİTALOPRAM/N-DESMETİLSİTALOPRAM KONSANTRASYONU, SİTALOPRAMA  
VERİLEN YANIT VE TAŞIYICI P-GLİKOPROTEİN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. GÜL ÖZBEY**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. CANAN ULUOĞLU**

**ANKARA - 2007**

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca ilgisini, bilgisini, deneyimlerini, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Canan Uluoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Farmakoloji ihtisasım boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı'na ve Anabilim Dalı'nın tüm hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca desteğini, bilgisini ve hastalarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nevzat Yüksel'e, Dr. Serap Erdoğan'a ve Dr. Nurdan Eren'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca desteğini, bilgisini ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ferda Perçin'e ve Uzm. Biyolog Derya Kan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca bilgisini, deneyimlerini ve desteğini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. H. Zafer Güney'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım yaptığı katkılarından dolayı Sayın Dr. İ. Cüneyt Güzey'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca gösterdiği özveri ve katkılarından dolayı sevgili arkadaşım Araş. Gör. Dr. Berna Yücel'e ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Emine ve Çetin Özbey'e teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	3
2.2. Majör Depresif Bozuklukta Antidepresan İlaç Tedavisi.....	10
2.3. Antidepresan İlaç Tedavisinde Terapötik İlaç Monitorizasyonu.....	13
2.4. P-glikoprotein.....	17
2.5. Antidepresan Tedavide Klinik Yanıtın Ve İlaç Yan Etkilerinin P-Glikoprotein Ve Sitalopram Konsantrasyonu İle İlişkilendirilmesi.....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	34
3.1. Klinik İzlem.....	34
3.2. Plazmada Sitalopram ve N-Desmetilsitalopram Düzeylerinin HPLC Yöntemi İle Tayini.....	38
3.3. P-Glikoprotein Genotipleme Çalışması.....	44
3.4 İstatistiksel Yöntem.....	54
<b>4. BULGULAR</b> .....	56
4.1. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalar Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Kişiler Arasında MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı.....	56

### III

4.2. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıt Ve Remisyon Oranlarına Göre Dağılımı.....	56
4.3. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T ve C3435T Polimorfizmlerinin Klinik Global İzlenim Ölçeğinde (KGİ), Hastalık Şiddeti, Düzeltme Ve Yan Etki Şiddeti Açısından Değerlendirilmesi.....	56
4.4. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin, Sitalopram Bağlı Oluşan Yan Etkiler Açısından Değerlendirilmesi.....	57
4.5. Sitalopram Tedavisine Yanıt Veren Ve Yanıt Vermeyen Hastaların Plazma Sitalopram Ve N-Desmetilsitalopram Konsantrasyonları Açısından Değerlendirilmesi.....	57
4.6. Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının MDR1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından dağılımı.....	58
4.7. Plazma Sitalopram ve N-Desmetilsitalopram Konsantrasyonlarının 1. Hafta Yan Etkileri İle Karşılaştırılması.....	58
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>76</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>83</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>85</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>86</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>87</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>99</b>

**KISALTMALAR**

5-HTTLPR	5-hidroksitriptamin taşıyıcısı uzun promotör bölgesi
ABCB1	ATP-binding cassette, subfamily B (MDR/TAP), member 1
ATP	Adenozin trifosfat
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
CREB	cAMP response element binding protein
CRF	Corticotropin releasing factor
CYP	Sitokrom enzimleri
DBH	Dopamin beta hidroksilaz
DNA	Deoksiribonükleik asid
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
GIS	Gastrointestinal sistem
GÜS	Genitoüriner sistem
GR	Glukokortikoid
HAM-D	Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği
HPA	Hipotalamo pituiter adrenal eksen
HPLC	High Presssure Liquid Chromatography
İGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği
KGİ	Klinik Global İzlenim Ölçeği
KVS	Kardiyovasküler sistem
KOMT	Katekolamin-O-metil transferaz
MAO	Monoamin oksidaz

MD	Majör depresyon
MDR1	Multidrug Resistance 1 geni
MR	Mineralokortikoid
NBD	Nucleotide binding domain
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PRISE	Patient Rated Inventory of Side Effects
SERT	Serotonin taşıyıcısı
SSS	Santral sinir sistemi
SSRI	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TAD	Trisiklik antidepresan
TMD	Transmembranal domain
TPH2	Triptofan hidroksilaz 2

## 1. GİRİŞ

Biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin neden olabildiği depresyon, dünya popülasyonunun %21'inde görülen psikiyatrik bir hastalıktır<sup>98,85,129</sup>. Depresyonun ilaçla tedavisinde, hastaların %30-46'sının antidepresan ilaca istenilen klinik yanıtı vermediği bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda kişiler arasındaki genetik farklılıkların antidepresan tedaviye verilen klinik yanıtı, ilaçla indüklenen yan etkileri ve antidepresan ilaçların serum düzeylerini değiştirebildiği gözlenmiştir<sup>61,71</sup>. Burada sözü edilen genetik farklılıklardan biri de, bir efluks proteini olan p-glikoproteini kodlayan MDR1 genindeki farklılıktır. MDR1 geninde gösterilmiş olan polimorfizmlerden ekzon 21'deki G2677T ve ekzon 26'daki C3435T polimorfizmlerinin, p-glikoprotein ekspresyonu ve/veya fonksiyonunda değişimlere neden olduğu gösterilmiştir. Hücre dışına taşıyıcı (efluks) bir protein olan p-glikoprotein ekspresyonunun değişmesi, substratı olan SSRI grubu antidepresan ilaçlardan sitalopramın plazma konsantrasyonunu da değiştirebilir<sup>41,89,94,105</sup>. Bu bağlamda, MDR1 gen polimorfizminin, substratı olduğu bilinen bazı ilaçların farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişiklik oluşturabileceği bilinmektedir<sup>77,94</sup>.

Bu tez çalışmasının amacı,

- (1) P-glikoprotein ekspresyonunu ve/veya fonksiyonunu değiştirebilen G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, p-glikoprotein substratı olan sitalopramın intestinal kanal ve kan-beyin bariyerinden geçişini değiştirerek klinik yanıtta ve ilaç yan etkilerinin görülme sıklığı ve şiddetinde farklılıklara neden olup olmadığını incelemek;
- (2) Sitalopram plazma konsantrasyonu ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı ve G2677T, C3435T polimorfizmleri arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Majör Depresif Bozukluk**

#### **2.1.1. Tanım**

Majör depresif bozukluğun tek bir hastalık değil, ortak semptomları olan ve farklı etyolojilerden ileri gelen ruhsal bir sendrom olduğuna inanılmaktadır. En az 2 hafta süren tek epizod (majör depresif epizod) veya tekrarlayan epizodlar (yineleyici majör depresif epizodlar) halinde ortaya çıkar<sup>52</sup>. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) tanı ölçütlerine göre 'Majör depresif bozukluk' duygudurum bozuklukları arasında yer almaktadır<sup>52,62,129</sup>. (Tablo 1)

Majör depresif bozukluk semptomları, hastaların üzüntüyü kalitatif ve kantitatif açılardan çeşitli şekillerde ifade etmelerine bağlı olarak, afekt, duygudurum, nörovejetatif (uyku, iştah gibi) fonksiyonlar, bilişsel ve psikomotor aktivitelerde bozulmalarla ortaya çıkar<sup>25,48</sup>.

**Tablo 1:** DSM-IV-TR (2000)'ye Göre Duygudurum Bozuklukları

---

**I. Depresif Bozukluklar**

- Major Depresif Bozukluk, Tek Epizod
- Major Depresif Bozukluk, Yineleyici
- Distimik Bozukluk
- Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk

---

**II. Bipolar Bozukluklar**

- Bipolar I Bozukluğu
- Siklotimik Bozukluk
- Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk

---

**III. Diğer Duygudurum Bozuklukları**

- Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu
  - Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu
  - Başka Türü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu
- 

Yaşam boyu prevalansının % 4.9-17.9<sup>34,54,91,131</sup> olarak bildirildiği majör depresif bozukluk, intihar riskinin yükselmesi nedeni ile mortalitenin arttığı<sup>39</sup>, tekrarlayabilen, kronik seyretmeye eğilimli, komorbid karakter gösterebilen yaygın bir hastalıktır. Majör depresyon ortalama 5 yılda bir tekrarlayabilen epizodik seyirli bir hastalık olmasına karşın, olguların % 20-35'i remisyon göstermeyen kronik olgulardır<sup>34,35</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1996 yılı raporunda, 15-44 yaşları arasındaki bireylerde iş gücü kaybına neden olan hastalıklar arasında 4. sırada yer alan, strese bağlı kardiyovasküler komplikasyonlara neden olması açısından, 2020'de ölüme neden olan

hastalıklar arasında 2. sıraya yükselmesi beklenen majör depresif bozukluğun<sup>79,98</sup> kadınlarda iki kat daha fazla görüldüğü ve en sık yirmili yaşların ortalarında başladığı gösterilmiştir<sup>35</sup>. Majör depresif bozukluğun direkt ve indirekt tedavi maliyetlerinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tutarının yılda 50 milyon doların üzerinde olduğu bildirilmiştir<sup>34</sup>. Depresyon olgularının %15 kadarı, intihar sonucu yaşamını kaybetmektedir<sup>129</sup>.

### 2.1.2 Etyoloji

Etyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörlerin majör depresif bozukluğun oluşumuna katkıda buldukları bilinmektedir<sup>48</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda, majör depresif bozukluk için öne sürülen risk faktörlerinden en çok cinsiyet, stresli yaşam, çocukluk çağında yaşanmış kötü olaylar ve kişilik özellikleri hastalık ile ilişkilendirilmektedir<sup>25</sup>.

### 2.1.3 Nörobiyolojisi

Beyinde noradrenalin, serotonin, dopamin ve asetilkolin sistemleri karşılıklı etkileşim halindedir ve bu etkileşim çeşitli nöropeptidler, nörohormonlar, nörotrofik faktörler, uyarıcı aminoasitler, sitokinler ile modüle edilmektedir. Depresyonun patogenezinde en çok kabul gören monoamin hipotezine göre, beyindeki monoaminlerin (noradrenalin, serotonin, dopamin) nörotransmisyonunun değişimi ile depresyon semptomları oluşmaktadır. Buna karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda, depresyonda monoamin düzeylerinde ve reseptörlerinde değişiklik olmadığının gösterilmesinin ardından monoamin hipotezinde depresyon, serotonin, noradrenalin ve dopamin reseptörlerinin postsinaptik sinyal transdüksiyonundaki yetersizlik ile açıklanmaktadır.

Bu bakışla postsinaptik hücrede monoamin reseptörlerinin işgalinden antidepresan yanıtın oluşmasına katkıda bulunan genlerin transkripsiyonuna kadar (nörotransmitter sistemlerini modüle eden nöropeptidler, CRF, bazı nörohormonların vb) çeşitli mekanizmalardaki bozuklukların depresyon oluşumuna katkısı olduğu düşünülmektedir<sup>97,111,129</sup>.

Depresyonda meydana gelen nörobiyolojik değişiklikler temelde serotonerjik disfonksiyon, katekolaminerjik disfonksiyon ve hipotalamo pituiter adrenal eksen bozuklukları olarak gruplandırılabilir. (Tablo 2)

#### 2.1.3. a. Serotonerjik Disfonksiyon

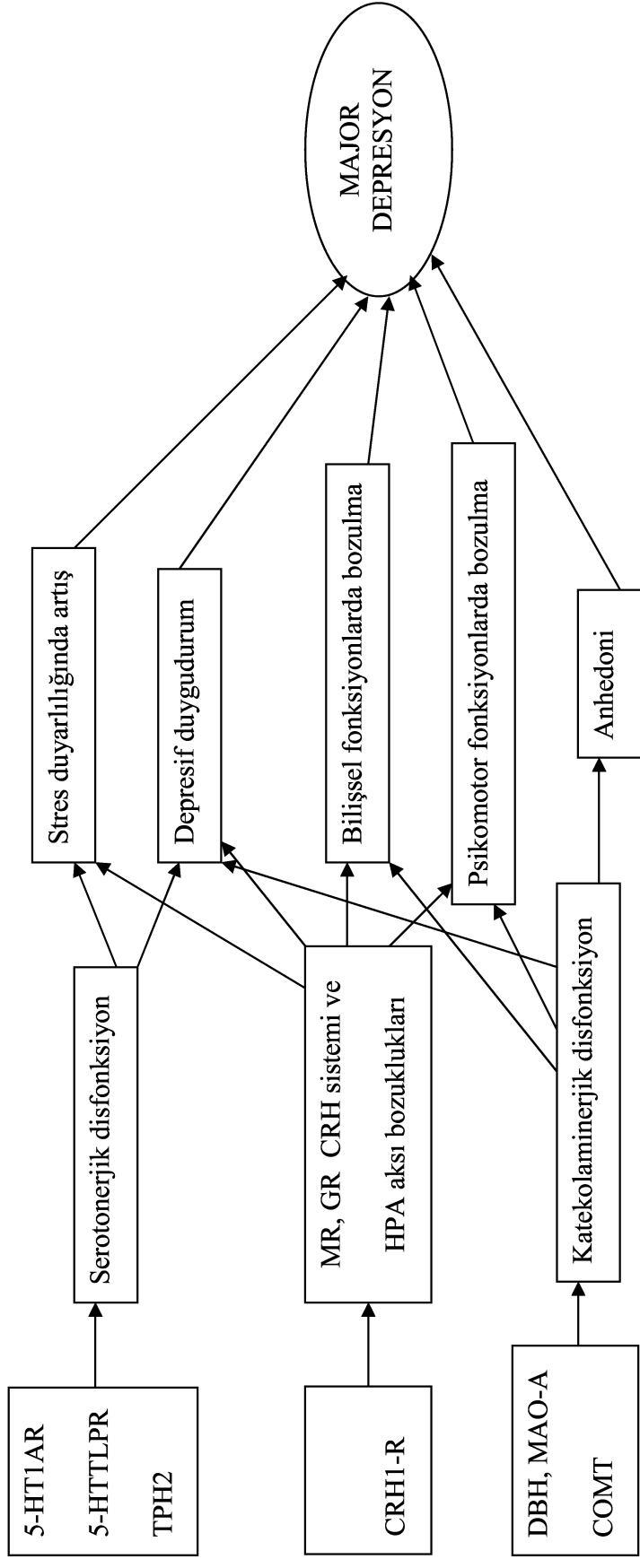
Depresyon olgularında akson terminallerinde ve somatodendritik alanlarda serotonin ve serotonin taşıyıcısı (SERT) azalmıştır<sup>129</sup>. Depresyonda görülen serotonerjik disfonksiyona serotonin 5-HT<sub>1A</sub> reseptör polimorfizminin<sup>66</sup> SERT proteinini kodlayan genin promoter bölgesindeki (5-HTTLPR) ve serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazı kodlayan triptofan hidroksilaz 2 genindeki (TPH2) polimorfizmlerin neden olabileceği düşünülmektedir. Meydana gelen serotonerjik disfonksiyon depresyondaki depresif duygudurum ve stres duyarlılığında artışa neden olmaktadır<sup>36</sup>.

#### 2.1.3. b. Noradrenerjik Disfonksiyon

Noradrenalinin duygudurum, uyku regülasyonu, agresyon ifadesi, uyanıklık düzeyi, öğrenme, bellek, konsantrasyon, endokrin ve otonomik sistemin modülasyonunda rol aldığı ve depresyon olgularında beyinde noradrenalin yetersizliği olduğu

bilinmektedir. Beyindeki noradrenalin yetersizliği ise majör depresif bozukluk semptomlarından depresif duyguduruma, yorgunluk ve apati gibi psikomotor retardasyon belirtilerine, konsantrasyon güçlüğü ve bellek bozuklukları gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır. Dopamin beta hidroksilaz (DBH), monoamin oksidaz (MAO) ve katekolamin-O-metil transferaz (KOMT) enzimlerini kodlayan genlerdeki farklılıklar noradrenerjik disfonksiyona neden olabilecek mekanizmalardır<sup>97</sup>.

**Tablo 2:** Depresyon Nörobiyolojisi



### 2.1.3. c. Hipotalamo Pituitar Adrenal Eksen Bozuklukları

Hipotalamo pituitar adrenal ekseninde negatif feedback dual mineralokortikoid (MR) ve glukokortikoid (GR) reseptör sistemi ile sağlanır. Majör depresif bozuklukta limbik glukokortikoid reseptör sistem aktivitesinin azalması, mineralokortikoid reseptör aktivitesinin artması, majör MR/GR aktivite oranının değişmesine ve depresif bozuklukta stres duyarlılığının artmasına neden olmaktadır<sup>128</sup>.

### 2.1.3. d. Majör Depresyonda Nöromediyatörlerin Rolü

cAMP response element binding protein (CREB) ve Brain derived neurotrophic factor (BDNF)'e ait mekanizmaların beyindeki ödül merkezinde uzun süreli adaptif değişiklikler göstermesi<sup>82</sup>, katekolamin-O-metiltransferaz (KOMT) enzim aktivitesinin amfetamine dopamin yanıtlarında kişisel farklılıklar göstermesi<sup>76</sup> bu sistemlere ait genetik farklılıkların beyindeki ödüllendirme merkezinin çalışmasında ve anhedoni (zevk almama) oluşumunda rol alabileceğini düşündürmektedir. İntihar edenlerde yapılan postmortem çalışmalarda CREB, BDNF düzeylerinin azalmış bulunması bu nöropeptidlerin majör depresyondaki rolünü desteklemektedir.

Depresyonun genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimleri ile oluştuğunu ileri süren teorilere göre normalde hipokampustaki nöronların canlılığını sürdürebilmesi için gerekli olan BDNF'yi eksprese eden genlerin stres ile baskılandığı ve bu nöronlarda atrofiye duyarlılığın arttığı düşünülmektedir. Hipokampal nöronlardaki bu zedelenmenin depresyona neden olduğu,

depresyonun da bu nedenle her epizod sonrasında tekrarlama olasılığının ve tekrarlayan epizodlarda tedaviye yanıtızlığın arttığı öne sürülmektedir<sup>111</sup>.

## **2.2. Majör Depresif Bozuklukta Antidepresan İlaç Tedavisi**

### **2.2.1. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları Ve Sınıflandırılması**

Antidepresan ilaçların hepsi serotonin, noradrenalin ve dopamin monoaminlerinden birinin ya da birkaçının etkisini arttırmaktadır. Klinikte antidepresan etki 1-3 hafta içinde başlar. Antidepresan ilaç etkisinin birkaç haftadan önce başlamaması, ilaçların terapötik etkilerini başlangıçta reseptörler ve enzimler üzerindeki etkilerinden çok, nörotransmitter reseptörlerinin desensitizasyonu ya da down-regülasyonu ile oluşturduklarını düşündürmektedir. Yine antidepresan ilaçların yan etkilerinin ilk haftalardan sonra azalması da bu hipotezi desteklemektedir<sup>50,52,111,129</sup>. (Tablo 3)

### **2.2.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri**

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar) serotonin geri alımını inhibe ederek, klomipramin hariç trisiklik antidepresanlar (TAD) ise daha çok noradrenalin geri alımını inhibe ederek antidepresan etki göstermelerine karşın klinik etkinlik açısından iki grup arasında önemli bir farklılık olmadığı bilinmektedir. Depresyon tedavisi sırasında SSRI ve TAD ilaç kullanımı arasındaki farklılık, SSRI'ların farmakolojik seçiciliklerinden dolayı daha az yan etki oluşturmaları ve yüksek dozlarında toksisite oluşturmamaları nedeniyle daha iyi tolere edilmelerinden kaynaklanmaktadır. SSRI'ların yan etkileri büyük ölçüde

doza bağılıdır. Doz arttıkça yan etkiler artar. Sık olarak bu grupta izlenen yan etkiler bulantı, kusma, anksiyete, diyare, sinirlilik, titreme, uyku hali, terleme ve baş ağrısıdır<sup>74,129</sup>.

SSRI'lar oral uygulamadan sonra hemen hemen tamamen absorbe edilen, geniş dağılım hacmine sahip, plazma proteinlerine (özellikle de alfa-1-asid glikoproteine) yüksek oranda bağlanan, primer olarak sitokrom enzimleri (CYP) izozimleri ile metabolize edildikten sonra renal eliminasyona uğrayan bileşiklerdir. SSRI'ların yarıömürleri terapötik etkilerini değiştirmemekle birlikte her SSRI için farklıdır. Klerensleri yaş, cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına göre değişkenlik gösterir<sup>74</sup>.

### 2.2.3. Sitalopram

Sitalopramın aktif olan S-enantiomeri SERT üzerinde yalnızca serotonine özgü kısma bağlanır. 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, alfa-1, alfa-2, beta-1, H<sub>1</sub>, GABA, muskarinik M<sub>1</sub> M<sub>2</sub> M<sub>3</sub> reseptörlerine düşük afinite gösterir. Gastrointestinal sistemden (GIS) tamamen emilir. Biyoyararlanımı %80 kadardır. Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır. Yarı ömrü 35 saattir. Kararlı durum (denge düzeyi) 1-2 haftada sağlanır. 40mg/gün dozunda kullanıldığında kararlı durum konsantrasyonu 311nmol/L'dir. Tek ya da birden fazla doz uygulaması sırasında pik plazma konsantrasyonuna (Cmax) 2-4 saatte ulaşır. Plazma düzeyi ile terapötik etkinlik arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Plazma düzeyi aynı dozda hastadan hastaya 7 kat değişebilmektedir.

**Tablo 3:** Antidepresan ilaçların sınıflandırılması

---

1. Trisiklik antidepresanlar:

İmipramin, Dezipramin, Klomipramin, Trimipramin, Amitriptilin, nortriptilin, Doksepin, Protriptilin

---

## 2. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sertralin

---

## 3. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin, Milnasipran, Duloksetin

---

## 4. Monoamin oksidaz inhibitörleri

a. Selektif MAO<sub>A</sub> inhibitörleri: Moklobemid

b. Nonselektif, irreversibl MAO inhibitörleri: Fenelzin, feniprazin, nialamid, izokarboksazid, iproniazid, tranilsipromin, pargilin

---

Dağılım hacmi 12-16 L/kg'dır. Temel metabolizma yolağı N-desmetilasyondur. Metabolizmasında CYP2C19, 3A4 ve 2D6 yer alır. Metabolitleri n-desmetilsitalopram, didesmetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve propionik asit deriveleridir. Sitalopramın etkinliğinin SERT inhibisyonunda n-desmetilsitalopram 4 katı, didesmetilsitalopramın 13 katı olması ve metabolitlerin beyin konsantrasyonlarının düşük olması klinik etkinliğin büyük ölçüde sitalopramın kendisi tarafından oluşturulduğunu düşündürmektedir<sup>6</sup>.

### **2.3. Antidepresan İlaç Tedavisinde Terapötik İlaç Monitorizasyonu**

#### **2.3.1. Psikiyatride Kullanılan İlaçların Terapötik İlaç Monitorizasyonu**

Psikiyatride terapötik ilaç monitorizasyonu uygulamaları geçen yüzyılın ortalarında, kullanılan psikotrop ilaçların farmakokinetik özelliklerinin kişiler arasında büyük değişkenlik göstermesi ve bu farklılıklar nedeniyle ilaçların sadece düşük konsantrasyonlarında değil çok yüksek konsantrasyonlarında da istenen klinik etkinliğin sağlanamadığının anlaşılması üzerine başlamıştır<sup>5</sup>. Terapötik ilaç monitorizasyonunun uygulanması sayesinde psikotrop ilaçların, özellikle de trisiklik antidepresanların ‘terapötik pencere’ leri tanımlanmış ve ilaçların bilinen farmakokinetik özelliklerine göre ölçülen ilaç düzeyleri belirlenen terapötik aralıklar esas alınarak yorumlanmıştır.

1980’lerden sonra psikiyatrik hastalıkların tedavisinde daha az toksik ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması ve doz-klinik yanıt ilişkisinin yeni psikotrop ilaçlar için kurulamaması psikotrop ilaçların terapötik ilaç monitorizasyonunun klinik psikiyatri uygulamaları içindeki gerekliliğinin yeniden tanımlanmasına neden olmuştur.

Eski yıllardaki terapötik ilaç monitorizasyonu uygulamalarında ölçülen ilaç düzeyi, belirlenmiş terapötik aralığa göre yorumlanmaktaydı. Buna karşın son yıllardaki terapötik ilaç monitorizasyonu uygulamalarında ölçülen ilaç düzeyi, hastanın tedaviye verdiği klinik yanıtı göre değerlendirilmektedir. Hasta için en uygun ilacın ve ilaç dozunun belirlenmesi, belirli aralıklarla tekrarlanan plazma ilaç düzeyi ölçümleri ve klinik yanıtın birlikte değerlendirilmesi ile sağlanmaktadır.

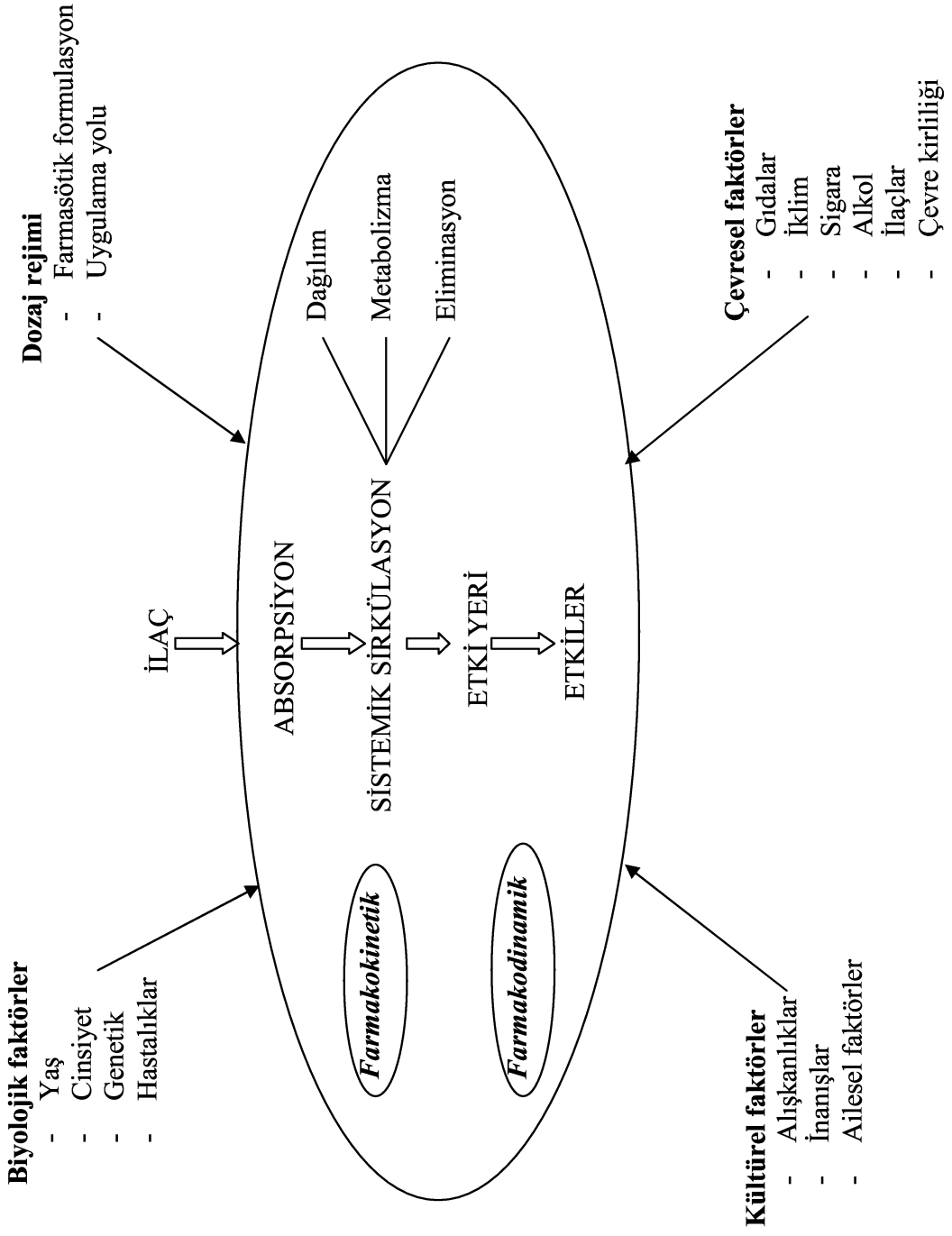
Terapötik ilaç monitorizasyonundaki yeni yaklaşıma göre, ilaçların farmakokinetik özellikleri, bireyler arasındaki (etnik köken, yaş, cinsiyet gibi) ve bireyin kendi içindeki (hastalığın seyri, yaşa bağlı değişiklikler, diğer hastalıklar, çevresel etkenler gibi) farklılıklara göre değişmektedir (Tablo 4). Bu farmakokinetik değişimler farklı bireylerde aynı dozda ilaç uygulanması sırasında, plazma ilaç düzeyi ölçümlerinin klinik yanıtla ilişkilendirilerek ilaç tedavisinin düzenlenmesi gerekliliğini öngördüğü gibi, aynı hastada aynı dozda uygulanan ilacın zamanla plazmadaki konsantrasyonunun ya da ilaca verilen klinik yanıtın değişebileceğini de öngörür. Uygulanan psikotrop ilacın plazma konsantrasyonunun bireyler arasında veya aynı bireyde zaman içinde değişkenlik göstermesinin yanı sıra psikiyatrik hastalıkların kalitatif ve kantitatif olarak tanımının zorluğu, psikiyatristin hem istatistiksel (ideal) kriterlere hem de sosyal (klinisyenin kendi sosyal kriterleri) kriterlere göre tanı koyması ve hastayı bu kriterlere göre takip etmesi, hastalığın tanısının belirlenmesini ve ilaca verilen klinik yanıtın ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Bu şartlarda terapötik ilaç monitorizasyonu ile elde edilen farmakokinetik verilerin yorumlanması klinisyenin günlük pratiği içerisindeki ilaç tedavilerine verilen klinik yanıtın artırılıp toplam tedavi maliyetinin azaltılmasını sağlayabilir<sup>9,24,86</sup>. Uygulanan ilaç tedavisinin hastanın klinik yanıtına göre bireyselleştirilebilmesi için, tedavide kullanılan ilacın farmakokinetik özelliklerinin bilinmesi ve ilaç düzeyi ölçümlerinin ilaç kararlı duruma ulaştıktan sonra yapılarak yorumlanması gerekir<sup>72</sup>. İlacın farmakokinetik özellikleri bilinerek doğru zamanda yapılan ilaç ölçümleri ile ilaca verilen klinik yanıt, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilacın metabolizmasındaki genetik farklılıklar gibi ilacın hastadaki kullanımını sırasında farklılığa neden olan birçok faktör kontrol altına alınabilir<sup>9,24,86</sup>.

### 2.3.2. SSRI Grubu İlaçların Terapötik İlaç Monitorizasyonu

SSRI grubu antidepresanlar son yıllarda depresyonun ilaçla tedavisinde birçok hekimin ilk tercihi olan ilaç grubudur<sup>9</sup>. SSRI grubu antidepresanların tedavide kullanılmaya başlanması sonrasında psikofarmakolojide birçok nontrisiklik ilaç geliştirilmiştir. SSRI grubu ilaçlar etkilerini SERT taşıyıcısını inhibe ederek serotonerjik sistem üzerinden gösterdiklerinden, trisiklik antidepresanlar gibi diğer nörotransmitterleri ya da hızlı sodyum kanallarını etkilememeleri nedeniyle tedavide kullanımları sırasında daha az yan etki ve toksisite görülmesine neden olurlar. Klinik etkinliğin görülmesi ya da yan etkilerinin görülmemesi için elde edilmesi gereken bir plazma konsantrasyonu tanımlanamadığından SSRI'lar için rutin terapötik ilaç monitorizasyonu gereken durumların sınırlı olduğu belirtilmiştir. Bunlar<sup>122,129</sup>:

1. Yaşlılar (olağan dozlarda bile yüksek plazma düzeylerine çıkılabileceğinden)
2. Düzenli ilaç aldığı halde yanıt alınamayan olgular
3. İlaç alan, ancak konuşmayan, ilişki kurulamayan olgular
4. Tedaviye yanıt veren ancak tolere edilemeyen yan etki gösteren olgularda doz ayarlaması ve ilaç değişikliği gereken olgular
5. CYP2D6 ve CYP2C19 için yavaş metabolizörler
6. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan olgular
7. Zehirlenme durumları

**Tablo 4:** İlaç Yanıtını Değiştiren Faktörler



### 2.3.3. Sitalopramın Terapötik İlaç Monitorizasyonu

Sitalopramın uygulanan dozlarında ölçülen plazma konsantrasyonlarının, sitalopram dozu ile belirgin lineer korelasyon gösterdiği bilinmektedir<sup>4</sup>. Buna karşın sitalopramın dozu ya da plazma konsantrasyonunun klinik yanıtla korelasyonu kurulamamış, klinik etkinlik için gereken ve yan etkilerin görülmediği plazma sitalopram konsantrasyon aralıkları (terapötik aralık) belirlenememiştir<sup>4,8,21,55</sup>. Sitalopramın doz ya da konsantrasyonu ile etkileri arasındaki korelasyonun kurulamamış olması kısmen de olsa depresyonu tanımlayacak objektif ölçütlerin bulunmaması<sup>9</sup>, plasebo tedavisine yanıtın yüksek olması<sup>19</sup>, hastalığa neden olan psikopatolojik semptomların değişken olması<sup>86</sup> ve kalıtsal farmakodinamik faktörlerin (serotonin reseptör polimorfizmi, SERT polimorfizmi, p-glikoprotein polimorfizmi gibi) ilaca verilen klinik yanıtı değiştirmesi<sup>119</sup> ile açıklanabilir.

## 2.4. P-glikoprotein

### 2.4.1. Tanım

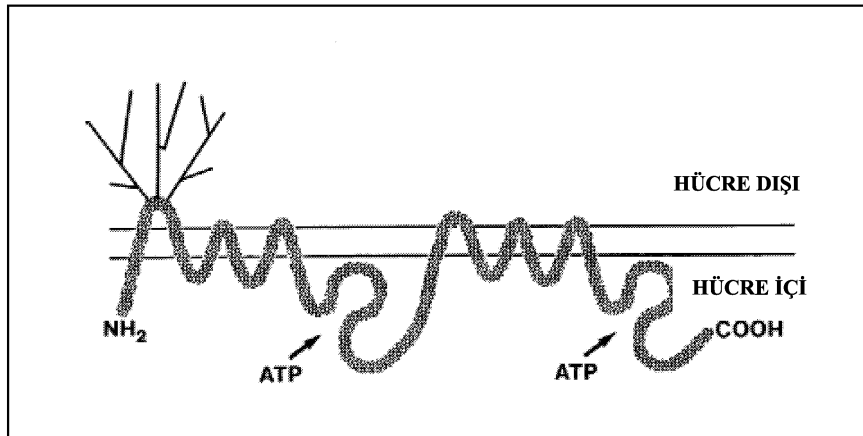
P-glikoprotein, 1280 aminoasid uzunluğunda, 170 kDa büyüklüğünde, hücre membranında transmembranal olarak yerleşmiş, enerji (ATP) bağımlı olarak substratlarının hücre dışına taşınmasını (efluks) sağlayan bir glikoproteindir. 7. kromozom üzerinde 7q21.1 bölgesinde yer alan, 28 eksondan oluşan *ABCB1* [multidrug resistance 1 (*MDR1*)] geni tarafından kodlanır<sup>29</sup>. 1985'te Higgins ve arkadaşları tarafından tanımlanan<sup>37</sup> ATP-binding cassette (ABC) taşıyıcı protein ailesinin insanda şimdiye kadar gösterilmiş 48 üyesinden birisidir<sup>16</sup>.

İlk kez Juliano ve Ling tarafından, kanser ilaçlarına dirençli tümör hücrelerinde fazla ekspresyonu nedeniyle ilaçların hücre dışına atılımını sağlayarak tedaviye direnç neden olduğunun gösterilmesi ile tanımlanmıştır<sup>46</sup>.

#### 2.4.2. Yapı

N-ucundan glikolize edilmiş p-glikoprotein'in polipeptid zinciri her biri 6 transmembranal segmentten oluşan (aminoasid dizilerinin %43'ü aynı olan) 2 transmembranal kısım (TMD, transmembranal domain) ve bu transmembranal kısımlara bağlı 2 nükleotid bağlayan kısımdan (NBD, nucleotide binding domain) oluşur<sup>102</sup> (Şekil 1).

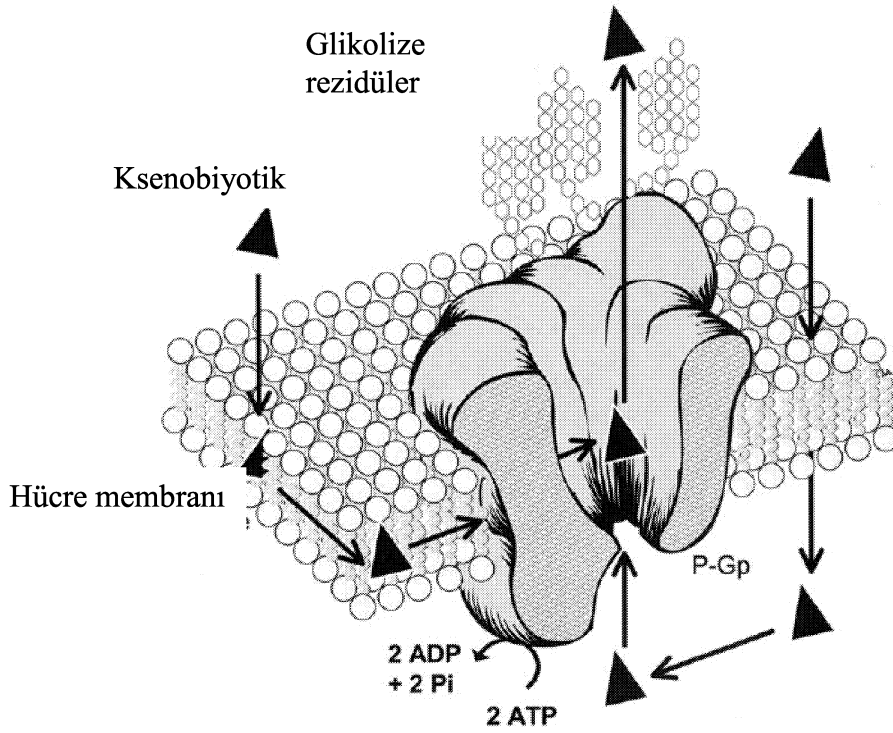
**Şekil 1:** P-glikoprotein'in yapısı



2 nükleotid bağlayan kısma 2 ATP molekülünün bağlanması<sup>112</sup> ve hidrolize edilmesi ile<sup>31</sup> ilaçların bağlandığı transmembranal kısma<sup>92</sup> aktarılan sinyaller proteinde

konformasyonel değişime yol açarak ilaçların henüz mekanizması tam olarak açıklanamayan bir şekilde hücre dışına taşınmasını sağlar<sup>58,69,90,96</sup> (Şekil 2).

Şekil 2: P-glikoprotein'in transmembranal yapısı

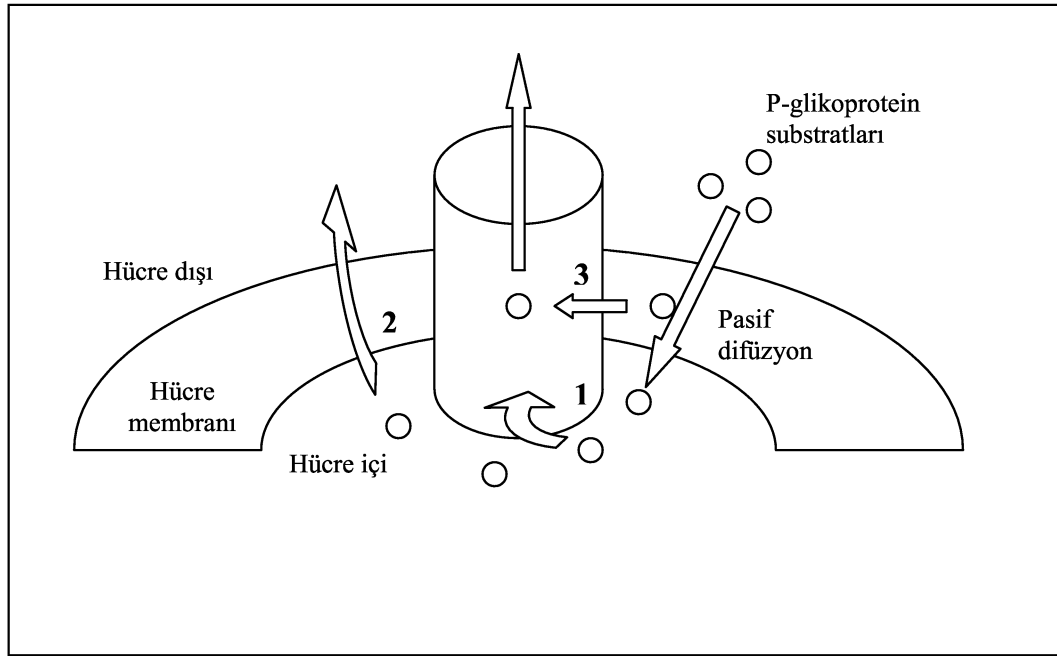


P-glikoprotein'in substratı olan molekülleri hücre dışına nasıl taşıdığı henüz anlaşılammakla birlikte proteinin nasıl çalıştığına dair 3 mekanizma önerilmektedir<sup>75,112</sup>: (Şekil 3)

1. Hücre içi ve hücre dışı arasında hidrofobik bir kanal oluşturarak substratın sekresyonu
2. Hücre membranında flipaz aktivitesi oluşturarak substratın membranın iç kısmından dış kısmına kaymasını sağlayarak substratın sekresyonu

3. Substrat hücre dışından hücre içine difüzyonu sırasında hücre membranında tutularak tekrar hücre dışına atılması şeklinde substratın sekresyonu (vakum temizleme modeli)

**Şekil 3:** Önerilen p-glikoprotein efluks mekanizmaları



#### 2.4.3. Fonksiyon

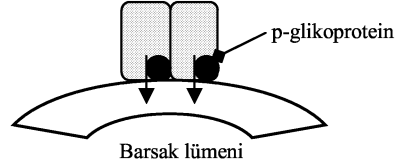

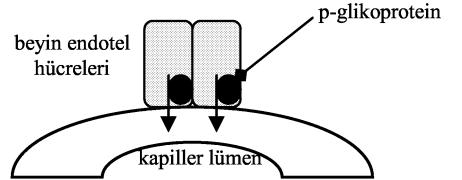
İlk kez tümör hücrelerinde tanımlanan p-glikoprotein aynı zamanda normal, sağlıklı hücrelerde de ifade edildiği ve bu hücrelerde çeşitli fizyolojik fonksiyonlara aracılık ettiği gösterilmiştir<sup>14,114,116,117</sup>. Normal, sağlıklı hücrelerde p-glikoprotein, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal kanalın taşıyıcı epitelinde, farmakolojik bariyer fonksiyonu olan kan-doku bariyerlerinde (kan-beyin, kan-testis, kan-plasenta), erişkin kök hücrelerinde ve immün sistem hücrelerinde<sup>14,117</sup> çeşitli fizyolojik fonksiyonlara aracılık etmektedir<sup>100</sup>:

1. Besinlerle alınan doğal toksinlerin emiliminin engellenmesi ve sistemik dolaşıma geçen doğal toksinlerin atılması
2. Adrenal bezde, gebelikteki endometrium ve plasentada kortizol, aldosteron ve kortikosteronun hücre dışına taşınması
3. Kemik iliği hücreleri ve hematopoetik sistem hücrelerinin farklılaşmasından sorumlu peptidlerin hücre dışına taşınması
4. Hücre şişmesi ile aktive olan klor kanallarının aktivitesinin düzenlenmesi
5. Fosfotidilkolin gibi bazı endojen fosfolipidlerin taşınması

P-glikoprotein anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak ilaçları hücre dışına taşıırken 3 farklı farmakolojik etkiye neden olabilir:

1. Gastrointestinal kanalın mukozal yüzeyinde yerleşmiştir<sup>27,117</sup>. İlaçların gastrointestinal absorpsiyonunu azaltabilir<sup>110</sup>
2. Böbrek proksimal tubul hücrelerinde ve hepatositlerin kanalikül membranının apikal yüzeyinde bulunur<sup>117</sup>, ilaçların idrar ve safra ile atılımını hızlandırabilir<sup>99</sup>.
3. Yukarıdaki ilk iki fonksiyonu ile ilaçların sistemik kan dolaşımında birikmesini önlemesinin dışında p-glikoprotein, kan-doku bariyerlerinde ilaçların ksenobiyotiklere duyarlı dokulara penetrasyonunu sınırlandırabilir<sup>14,64,78,81,109</sup> (Tablo 5)

**Tablo 5: P-glikoprotein'in Fonksiyonları**

<b>I. P-Glikoprotein'in Fizyolojik Fonksiyonları</b>	
<p>a. Doğal toksinlerin emiliminin engellenmesi ve atılması</p> <p>b. Kortikosteroidlerin hücre dışına taşınması</p> <p>c. Hematolojik sistem hücrelerinde peptidlerin hücre dışına taşınması</p> <p>d. Hücrede sıvı hacminin düzenlenmesi</p> <p>e. Endojen fosfolipidlerin hücre dışına taşınması</p>	
<b>ii. P-Glikoprotein'in Farmakolojik Fonksiyonları</b>	
<p>a. <u>İlaçların absorpsiyonunun azaltılması:</u> Oral alınan ilaçların gastrointestinal absorpsiyonunu enterositlerin apikal lümeninde ilaçların lümene atılımını sağlayarak sınırlar.</p>	 <p>The diagram illustrates the function of p-glycoprotein in the intestinal lumen. It shows a cross-section of an enterocyte with p-glycoprotein pumps on the apical membrane. Arrows indicate the active transport of drugs from the cell back into the intestinal lumen, preventing their absorption.</p>
<p>b. <u>Aktif ilaç eliminasyonu:</u> Sistemik dolaşıma geçmiş olan ilaçların hem böbrek proksimal tubulus hücrelerinin luminal membranından hem de hepatositlerin kanaliküler membranından idrar ve safra ile atılımını hızlandırır.</p>	 <p>The two diagrams show p-glycoprotein in different cellular contexts. The left diagram shows p-glycoprotein on the apical membrane of a proximal tubule cell, pumping drugs into the tubule lumen. The right diagram shows p-glycoprotein on the canalicular membrane of a hepatocyte, pumping drugs into the bile.</p>
<p>c. <u>Sistemik dolaşımdaki ilaçların dokulara penetrasyonunun azaltılması:</u> Kan-doku bariyerlerinde sistemik dolaşımdaki ilaçların beyin, testis, lenfositler, fetüs gibi ksenobiyotiklere duyarlı dokulara penetrasyonunu sınırlandırır.</p>	 <p>The diagram shows p-glycoprotein on the apical membrane of brain endothelial cells, pumping drugs back into the capillary lumen, thus preventing their entry into the brain.</p>

Sonuçta, p-glikoprotein, gastrointestinal ilaç absorpsiyonunu azaltarak ve böbrek proksimal tubulus hücrelerinden ve hepatositlerin kanaliküler membranından idrar ve safra ile atılımını hızlandırarak ilaçların sistemik kan dolaşımında birikmesini önler ve bu yolla ilaç farmakokinetiğini etkiler. Bunun yanı sıra, kan-doku bariyerlerinde

ilaçların ks nobiyotiklere duyarlı dokulara penetrasyonunu sınırlayarak ilaç farmakodinamiğini de etkiler<sup>29</sup>.

#### 2.4.4. Substratları, İnhibitörleri ve İndüktörleri

P-glikoprotein substratları arasında lipid ve hidrojen peptidler gibi endojen moleküller ve çoğu lipofilik, molekül ağırlığı 300 Da'dan büyük, fizyolojik pH'da katyonik olma eğiliminde, hücrelere pasif difüzyon ile giren ilaçlar yer alır<sup>15,18,32,57,58</sup>. (Tablo 6)

**Tablo 6:** P-glikoprotein substratları

<b>Antibiyotikler</b>	Klaritromisin Eritromisin Levofloksasin Rifampin Tetrasiklin
<b>Antiviraller</b>	Amprenavir İndinavir Nelfinavir Ritonavir Sakinavir
<b>Antimikotikler</b>	İtrokonazol Ketokonazol
<b>Antiasidler</b>	Simetidin Ranitidin
<b>Antiemetikler</b>	Domperidon Ondansetron
<b>Antihistaminikler</b>	Feksofenadin Terfenadin
<b>Antiepileptikler</b>	Fenitoin Fenobarbital
<b>Antihipertansifler</b>	Losartan Seliprolol Nikardipin Rezerpin

	Tanilolol
<b>Antiaritmikler</b>	Amiodaron Digoksin Propafenon Kinidin Verapamil
<b>Antidepresanlar</b>	Venlafaksin Paroksetin Sitalopram Fluvoksamin Klomipramin Amitriptilin Nortriptilin
<b>İmmüsupresanlar</b>	Siklosporin Sirolimus Takrolimus
<b>Kanser ilaçları</b>	Aktinomisin D Daunorubisin Doksorubisin Etopozid Tenipozid İmatinib Mitomisin C Mitoksantron Paklitaksel Topotekan Vinkristin Vinblastin
<b>Steroidler</b>	Aldosteron Kortizol Deksametazon Metilprednizolon
<b>Statinler</b>	Atorvastatin Lovastatin
<b>Proton pompa inhibitörleri</b>	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol
<b>Opioidler</b>	Metadon Morfin Pentazosin

P-glikoprotein aktivitesi, endojen substratlarını (bazal aktivite) ve substratı olan ilaçları (ilaçla stimüle edilen p-glikoprotein aktivitesi) hücre dışına taşıırken farklıdır.

P-glikoproteininin substratı olan ilaçlar bağlanma şekillerine göre, proteinin aktivitesini 3 farklı şekilde değiştirebilirler:

1. Düşük konsantrasyonda ATPaz aktivitesini arttıran, yüksek konsantrasyonda ATPaz aktivitesini inhibe eden p-glikoprotein substratları (vinblastin, verapamil, paklitaksel gibi)
2. Doz-bağımlı olarak düşük ve yüksek konsantrasyonlarında ATPaz aktivitesini arttıran p-glikoprotein substratları (bisantren, valinomisin, tetrafenilfosfonium gibi)
3. Bazal ve verapamil ile stimüle edilmiş p-glikoprotein aktivitesini inhibe eden p-glikoprotein substratları (siklosporin A, rapamisin, gramisidin D gibi) <sup>33</sup>

P-glikoprotein aktivitesinin değişebilirliği (polimorfizmler, inhibitör ve indüktörleri aracılığı ile) ve proteinin anatomik lokalizasyonları, substratı olan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkilemekte, bazı ilaçlara direnç oluşumuna neden olmaktadır. P-glikoprotein aktivitesinin değiştirilebilir olması, proteinin aktivitesinin artması ile direnç gelişen ilaç tedavilerine p-glikoprotein modülatörlerinin (ya da inhibitörlerinin) eklenebileceği konusundaki araştırmaları hızlandırmıştır. Substratlarında olduğu gibi p-glikoprotein inhibitörlerini de proteinin aktivitesini değiştirmelerine göre sınıflandırmak mümkündür:

1. Tedavide kullanılan ilaçlar: Terapötik dozlarında p-glikoproteini inhibe etmezler, p-glikoprotein inhibisyonunu toksik dozlarında oluştururlar. Bu nedenle inhibitör olarak kullanılmazlar.

2. İlk gruptaki ilaçların, p- glikoprotein inhibisyonunu açısından daha potent ve daha az toksik analoglarıdır.
3. Çoklu ilaç direnci (MDR) mekanizmalarına spesifik olarak geliştirilme aşamasındaki ajanlardır. (Tablo 7)

#### 2.4.5. Polimorfizmler

28 ekzondan oluşan insan MDR1 genine ait ilk genetik polimorfizm Kioka ve ark. tarafından tanımlanmıştır<sup>60</sup>. MDR1 genine ait tanımlanmış 29 SNP'den, ekzon 26'daki C3435T ve ekzon 21'deki G2677T SNP'leri p-glikoprotein substrat spesifitesinin değişmesine<sup>11</sup> (ya da taşıyıcı proteinin fonksiyonunun ortadan kalkmasına neden olabilir. Etnik farklılık gösteren C3435T ve G2677T SNP'leri, p-glikoprotein substratı olan ilaçların vücutta dağılımını, oluşturdukları etkileri, bazı hastalıkların görülme sıklığını ve ilaç tedavisine yanıtla birlikte hastalığın prognozunu değiştirebilmektedirler<sup>105</sup>. (Tablo 8)

**Tablo 7:** P-glikoprotein'in inhibitörleri ve indüktörleri

<b>P-glikoprotein'in İnhibitörleri</b>	
<b>I. grup</b> (Tedavide kullanılan ilaçlar)	Amiodaron Bepridil Klomipramin Siklosporin Diltiazem Felodipin İsradipin Nikardipin Kinin Kinidin Trifluoperazin Verapamil
<b>II. grup</b> (Tedavide kullanılan ilaçların analogları)  (valsodopar)	Deksverapamil Emopamil Gallopamil PSC 833  Ro11-2933
<b>III. grup</b> (Geliştirilmekte olan spesifik inhibitörleri)	GF120918 LY-335979 OC144-093 VX-710 XR9051
<b>P-glikoprotein İndüktörleri</b>	
Deksametazon Amprenavir Nelfinavir Rifampin Fenotiazin	Retinoik asid İndinavir Sakinavir Morfin

**Tablo 8:** MDR1 genindeki C3435T polimorfizminin substrat ilaçların farmakokinetik parametreleri üzerine etkisi

İlaç	Etki
Digoksin (PO)	TT alleli için AUC, Cmax'ta artış <sup>45</sup>
Feksofenadin	TT alleli için AUC'de artma <sup>103</sup>
Siklosporin	TT alleli için AUC, Cmax'ta artış <sup>12</sup>
Takrolimus	TT alleli için ilaç düzeyinde artış <sup>70</sup>
Fenitoin	TT alleli için ilaç düzeyinde artış <sup>53</sup>

Santral sinir sistemi, fetus, plasenta, testis gibi ksenobiyotiklere duyarlı dokuların kan doku bariyerlerindeki epitel hücrelerinde p-glikoprotein aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, polimorfizmler sonucu p-glikoprotein aktivitesi azalmış olan bireylerde çeşitli hastalıklara duyarlılığın artabileceği hipotezini desteklemektedir<sup>77</sup>. Yapılan çalışmalarda MDR1 genindeki polimorfizmlerin renal karsinom, ülseratif kolit, inflamatuvar barsak sendromu, parkinson hastalığı, çocukluk çağı akut lenfositik lösemisi gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>28,30,43,49,104,106</sup>. (Tablo 9)

**Tablo 9:** MDR1 genindeki polimorfizmlerin hastalıkların oluşumu ve ilaç yanıtı üzerindeki fonksiyonel etkisi

<b>Populasyon</b>	<b>SNP</b>	<b>Variant allel</b>	<b>Etki</b>
Ülseratif Kolit	C3435T	TT	Ülseratif kolit duyarlılığında artış <sup>105</sup>
Renal epitelial tümör	C3435T	TT	Renal epitelial tümör duyarlılığında artış <sup>108</sup>
Parkinson hastalığı	C3435T	TT	Pestisit ile indüklenen Parkinson sendromunda artış <sup>20</sup>
İlaça dirençli epilepsi	C3435T	TT	İlaça dirençli epilepsi sıklığında azalma <sup>107</sup>
AML	G2677T	GG - TT	Relaps zamanı ve kemoterapi sonrası yaşama oranının azalması <sup>42</sup>
Meme kanseri	C3435T	TT	Preoperatif kemoterapi direncinde azalma <sup>47</sup>
HIV	C3435T	TT	Tedaviye CD4 yanıtında artış <sup>26</sup>
Kalp transplantasyonu	C3435T	TT	Pediyatrik hastada steroid tedavisinin kesilme olasılığında artma <sup>129</sup>
Depresyon	C3435T	TT	Nortriptilinle indüklenen hipotansiyon sıklığında artış <sup>89</sup>

## 2.5. Antidepresan Tedavide Klinik Yanıtın Ve İlaç Yan Etkilerinin P-Glikoprotein Ve Sitalopram Konsantrasyonu İle İlişkilendirilmesi

Antidepresan ilaçlar ile tedavi sırasında ilaca verilen klinik yanıt ve ilaçların indüklediği yan etkilerdeki farklılıklara neden olabilecek biyolojik değişkenler farmakogenetik çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır<sup>7,71</sup>. (Tablo 10)

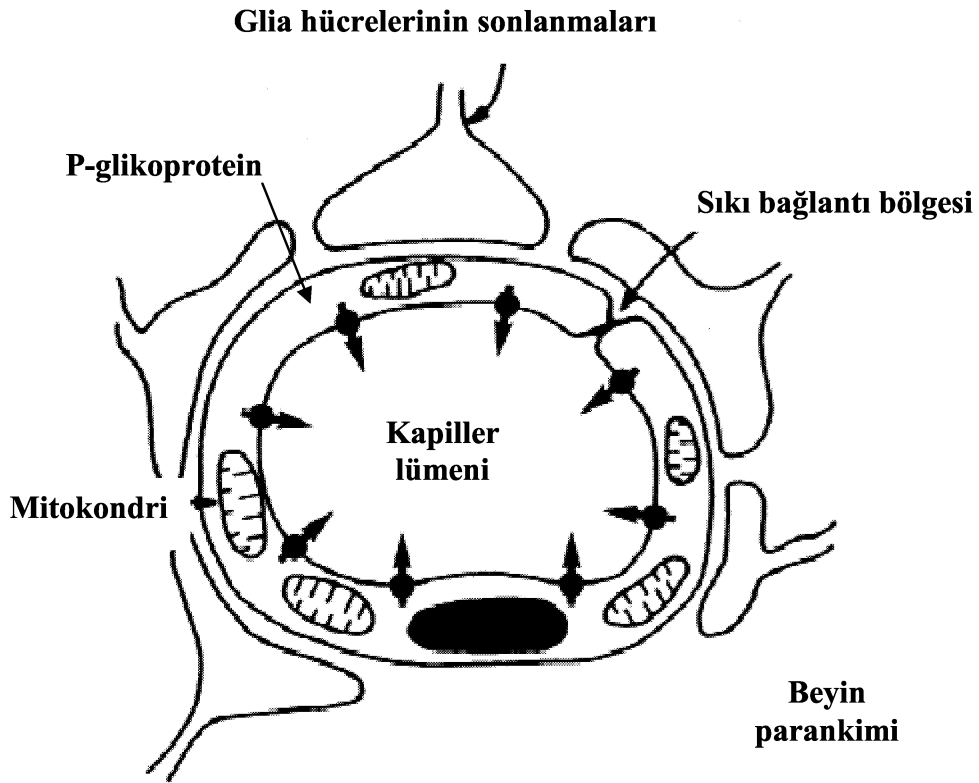
**Tablo 10:** Antidepresan ilaç yanıtını değiştiren genler ve kromozomal pozisyonları

Genin kısaltması	Genin ismi	Kromozomal pozisyonu
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette sub-family B member 1 (p-glikoprotein)	7q21.12
<i>ACE</i>	Anjiotensin dönüştürücü enzim	17q23.3
<i>COMT</i>	Katekol-O-metiltransferaz	22q11.21-q11.23
<i>CRHR1</i>	Kortikotropin salıverici hormon reseptörü 1	17q12-q22
<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450, family 2, subfamily D	22q13.2
<i>DRD2</i>	Dopamin reseptör D2	11q23.2
<i>DRD4</i>	Dopamin reseptör D4	11p15.5
<i>FKBP5</i>	FK506 binding protein 5	6q21.3-21.2
<i>GNB3</i>	G-protein beta 3	12p13.31
<i>HTR1A</i>	5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptör 1A	5q11.2-q13
<i>HTR2A</i>	5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptör 2A	13q14-q21
<i>HTR6</i>	5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptör 6	1p36.13
<i>MAOA</i>	Monoamin oksidaz A	Yp11.4-p11.3
<i>NR3C1</i>	Glukokortikoid reseptör	5q31
<i>SLC6A2</i>	Norepinefrin taşıyıcısı	16q12.2
<i>SLC6A4</i>	Serotonin taşıyıcısı	17q11.1-q12
<i>TPH1</i>	Triptofan hidroksilaz 1	11p15.3-p14
<i>TPH2</i>	Triptofan hidroksilaz 2	12q21.1

Antidepresan ilaca yanıtta farklılığa neden olabilecek değişkenlerden birisi de ilaçların gastrointestinal kanalda absorpsiyonları ve kan beyin bariyerinde plazmadan beyin parankimine geçişleri sırasında efluks görevi yapan p-glikoproteindir. Bir efluks proteini

olan p-glikoprotein ekspresyonunun değişmesi, substratı olan ilacın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu ve santral sinir sistemindeki konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Bu anlamda p-glikoprotein, antidepresan ilaçların bir kısmı için, gastrointestinal kanaldan kan sistemik dolaşıma geçişin sağlanması ve etki yeri olan santral sinir sistemine geçişinde önemli bir role sahiptir, bu geçişi değiştirebilen MDR1 gen polimorfizmleri ilaç yanıtını da değiştirebilir.

**şekil 4:** Kan beyin bariyerinin yapısı ve p-glikoprotein



Glia ya da astrosit hücre sonlanmalarının, sıkı bağlantı bölgeleri (tight junction) ile bağlanmış olan beyin kapiller endotel hücrelerinin oluşturduğu kapiller duvarını, silindirik şeklinde kuşatmaları ile oluşan kan beyin bariyeri, beyin parankiminin ksenobiyotiklerden korumasını ve homeostazisini sağlar. Kan beyin bariyeri, geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle glukoz, aminoasidler, ilaçlar gibi birçok madde için transport (taşıyıcı), uptake (geri alım) ve efluks (atılım) sistemlerini içerir. P-glikoprotein de kan beyin bariyerindeki

efluks sistemlerinden birisidir. Molekül ağırlığı 250 Da ile 1850 Da arasındaki bazı hidrofobik ve amfipatik maddelerin beyin parankiminden (bazolateral) kapiller lümene (apikal, luminal) ATP hidrolizi ile taşınmasını sağlar. İlaçların lipofilik olma dereceleri ile kan beyin bariyerinden geçişleri arasındaki (+) korelasyona uymayan doksorubisin, epipodofilotoksin, vinkristin ve bleomisininin p-glikoprotein substratı olmaları<sup>67</sup>, p-glikoprotein substratları ile tedaviye p-glikoprotein modulatorlerinin eklenmesi ya da p-glikoprotein için knockout farelerde santral sinir sistemi toksisitesinin artması p-glikoprotein aracılı efluksu destekleyen bulgulardır<sup>99,100</sup>. P-glikoprotein kan beyin bariyerinde meydana getirdiği efluks fonksiyonu, substratı olan antidepresan ilaçların beyin parankimindeki konsantrasyonlarını, bir başka deyişle beyindeki biyoyararlanımlarını<sup>121</sup>, buna bağlı olarak da terapötik etkilerini ve yan etkilerini değiştirebilir.

P-glikoprotein substratı olduğu düşünülen antidepresanlardan birisi de sitalopramdır. P-glikoproteinini kodlayan MDR1 geninde p-glikoprotein substrat spesifitesinin<sup>11</sup> ya da aktivitesinin değişmesine neden olan C3435T ve G2677T polimorfizmleri, plazma sitalopram düzeyleri aynı olan polimorfik p-glikoproteine sahip depresyon hastalarının plazmalarındaki sitalopram moleküllerinin beyin parankimine geçisini, dolayısıyla sitalopramın terapötik etki ve yan etkilerini değiştirebilir. Sitalopramın dozunun plazma konsantrasyonu ile korelasyon göstermesi fakat doz-etki ya da plazma konsantrasyon-etki korelasyonlarının kurulamamasının nedenlerinden birisi de p-glikoprotein polimorfizmi nedeniyle beyin parankimine ulaşan sitalopram konsantrasyonunun farklı olmasından kaynaklanabilir. Bu tez çalışması ile, yukarıda sözü edilen ilişkinin araştırılması

planlanmıştır. Sitalopram için, bu ilişkiyi doğrudan gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Klinik İzlem

##### 3.1.1. Çalışma Hastaları ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda DSM IV-TR (2000)'e göre Majör depresyon tanısı almış (Ek-1: DSM IV Tanı Ölçütleri) ve p-glikoprotein'in substratı olduğu bilinen sitalopramın hekim tarafından tercih edildiği her iki cinsten 21 hasta dahil edilmiştir. Hastalar sitalopramı günde 1 kez akşam saat 20<sup>00</sup>-21<sup>00</sup> arasında kullanmışlardır. 1 hasta ilacını düzenli kullanmadığı için, 1 hasta uykuya dalmakta güçlük nedeniyle ilaç alma saati değiştiği için çalışmadan çıkarılmış, 2 hasta ise yan etkiler nedeniyle (çalışmanın 1. ve 2. haftalarında) ilacı bırakmıştır. Kontrol grubu, kendisi ve 1. derece akrabalarında majör depresyon öyküsü olmayan, Ankara'da yaşayan, 70 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmanın işleme ve dışlama kriterleri Tablo 11'de hastaların demografik datası ile Tablo 12'de sunulmuştur. Sitalopram dışında, başka ilaç tedavileri alan hastalar çalışma dışında bırakılmamış, olası ilaç-ilac etkileşimleri ayrıca tartışılmıştır. Çalışma, GÜTF Yerel Etik Kurulunun onayı sonrası başlatılmış ve çalışma için uygun olduğuna karar verilen hastalardan, çalışma öncesi imzalı "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alınmıştır.

##### 3.1.2. Klinik Etki Ve Yan Etkilerin Değerlendirilmesi:

İlacın klinik etkinliğini değerlendirmek için hasta çalışmaya alındığı gün, hasta çalışmaya alındıktan 1 hafta, 2 hafta, 4 hafta ve 6 hafta sonra birer kez klinik etkinlik testleri olan Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D, Ek-2) ve Klinik global izlenim ölçeği (KGİ, Ek-2) uygulanmıştır. 1. hafta, 2. hafta ve 6. haftada ise yan etkileri değerlendirmek için "*Patient*

*Rated Inventory of Side Effects (PRISE)*” yan etki ölçeği uygulanmıştır (Ek-3).

Çalışmanın akış şeması Tablo 13’te sunulmuştur.

**Tablo 11:** Çalışmanın işleme-dışlama kriterleri

---

**İŞLEME KRİTERLERİ**

1. 18-60 yaş arasındaki her iki cinsten hastalar
2. Gönüllü bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurmayı kabul etmiş hastalar
3. Çalışma sırasında yapılacak olan psikiyatrik testleri doldurmayı kabul etmiş ve doldurabilecek durumdaki hastalar
4. Ağır fiziksel ve nörolojik hastalığı olmayan hastalar

---

**DIşLAMA KRİTERLERİ**

1. 18 yaş altındaki, 60 yaş üstündeki hastalar
  2. Ağır fiziksel ve nörolojik hastalığı olan hastalar
  3. Gönüllü bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurmayı kabul etmeyen hastalar
  4. Çalışma sırasında yapılacak olan psikiyatrik testleri doldurmayı kabul etmemiş ve dolduramayacak durumdaki hastalar
  5. Gebeler
  6. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normalin dışında olan hastalar
-

**Tablo 12:** Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Sitalopram Dozu	Aldığı diğer ilaçlar
1	51	Kadın	30 mg/gün	250 mg B1, 250 mg B6 / gün, 400 mg feniramidol HCl / gün
2	44	Erkek	30 mg/gün	10 mg metoksalen / haftada 2 kez
3	47	Kadın	20 mg/gün	1 mg östradiol-17-valerat, 2 mg drospirenon / gün, 880 IU D3, 1000 mg kalsiyum / gün
4	36	Erkek	20 mg/gün	-
5	29	Kadın	20 mg/gün	-
6	52	Erkek	20 mg/gün	70 mg alendronik asid / hafta, 400 IU D3, 600 mg kalsiyum / gün
7	33	Kadın	60 mg/gün	0.25 mg levotiroksin sodyum / gün, 3000 mg kalsiyum / gün
8	56	Erkek	30 mg/gün	50 mg trazodon HCl, 15 mg mirtazapin, 25 mg hidrokksizin HCl / gün
9	32	Kadın	20 mg/gün	30 mg lansoprazol / gün
10	22	Kadın	20 mg/gün	-
11	32	Kadın	20 mg/gün	0.15 mg levonorgestrel, 0.03 etinil östradiol / gün
12	46	Kadın	30 mg/gün	60 mg lansoprazol / gün, 200 mg trimebutin maleat / gün
13	20	Kadın	30 mg/gün	-
14	34	Kadın	30 mg/gün	880 IU D3, 1000 mg kalsiyum / gün
15	20	Kadın	30 mg/gün	-
16	65	Kadın	20 mg/gün	50 mg losartan, 12.5 mg hidroklorotiazid / gün, 800 mg feniramidol HCl / gün 120 mg asemetasin / gün
17	30	Kadın	30 mg/gün	-
18	49	Kadın	20 mg/gün	-
19	18	Kadın	30 mg/gün	-

**Tablo 13:** Çalışmanın akış şeması

<b>VİZİTLER</b>	<b>VİZİT GÜNLERİ</b>	<b>KLİNİK ETKİNLİK TESTLERİ</b>	<b>YAN ETKİ TESTLERİ</b>	<b>KAN ÖRNEĞİNİN ALINMASI</b>
<b>1</b>	<b>0. gün</b>	HAM-D, KGİ	-	-
<b>2</b>	<b>1.hafta</b>	HAM-D, KGİ	PRİSE	-
<b>3</b>	<b>2.hafta</b>	HAM-D, KGİ	PRİSE	-
<b>4</b>	<b>4.hafta</b>	HAM-D, KGİ	-	+
<b>5</b>	<b>6.hafta</b>	HAM-D, KGİ	PRİSE	-

### 3.2. Plazmada Sitalopram ve N-Desmetilsitalopram Düzeylerinin HPLC Yöntemi İle Tayini

Plazmada sitalopram ve n-desmetilsitalopram düzeyleri Duverneuil C ve arkadaşlarının uyguladığı HPLC (High Presssure Liquid Chromatography) metodu referans alınarak ölçülmüştür<sup>22</sup>. Hastalardan plazma ilaç ve metabolit tayini için tedavinin 4. haftasında bir kez sabah 8<sup>00</sup>-9<sup>00</sup> arasında 10 ml periferik venöz kan alınmıştır. Kanlar 3000g'de, +4°C'de, 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları -80°C'de saklanmıştır.

#### 3.2.1. Kimyasallar

- Hekzan (Lab Scan, HPLC grade)
- Hidroklorik asit (J.T. Baker, HPLC grade)
- Sodyum hidroksit (Sigma, HPLC grade)
- Sodyum dihidrojen fosfat (Sigma, HPLC grade)
- İzamil alkol (Sigma, HPLC grade)
- Asetonitril (J.T. Baker, HPLC grade)
- Metanol (Merck, HPLC grade)
- Ortofosforik asit (Merck, HPLC grade)
- Protriptilin (İnternal Standart, Sigma)
- Sitalopram ve N-desmetilsitalopram, St. Olav Üniversitesi (Trondheim, Norveç) Klinik Farmakoloji Departmanından Dr. İ.Cüneyt Güzey tarafından hediye edilmiştir.

#### 3.2.2. Solusyonlar

- Sitalopram ve n-desmetilsitalopramın stok solusyonları:

Ana stok solusyon	1 mg/ml	(metanol içinde hazırlandı)
Ara stok solusyon	100 µg/ml	(metanol içinde hazırlandı)
1. çalışma solusyonu	10 µg/ml	(metanol içinde hazırlandı)
2. çalışma solusyonu	1000 ng/ml	(metanol içinde hazırlandı)

Ana stok solusyon ve ara stok solusyonlar dilüe edildikten sonra -80°C’de, 1. ve 2. çalışma solusyonları ise -20°C’de saklandı.

### 3.2.3. Örneklerin Hazırlanması:

- 1 ml’lik hasta serumuna 50µl 10 mg/ml IS (Protriptilin), 200 µl 2M sodyum hidroksit ve 7 ml 98/2 oranında hekzan/izoamil alkol eklendi.
- 15 dakika horizontal olarak karıştırıldı.
- 5 dakika 3000 g’de santrifüj edildi.
- Organik faz alınarak başka bir tüpe aktarıldı.
- Organik faza 200 µl 0.01 N HCl eklendi.
- 15 dakika horizontal olarak karıştırıldı.
- 5 dakika 3000 g’de santrifüj edildi.
- Organik faz atılarak, aköz faz 250 µl’lik mikroviallere aktarıldı.
- Aköz fazın 60 µl’lisi “*otosampler*” ile kolona enjekte edildi.

### 3.2.4. HPLC Koşulları

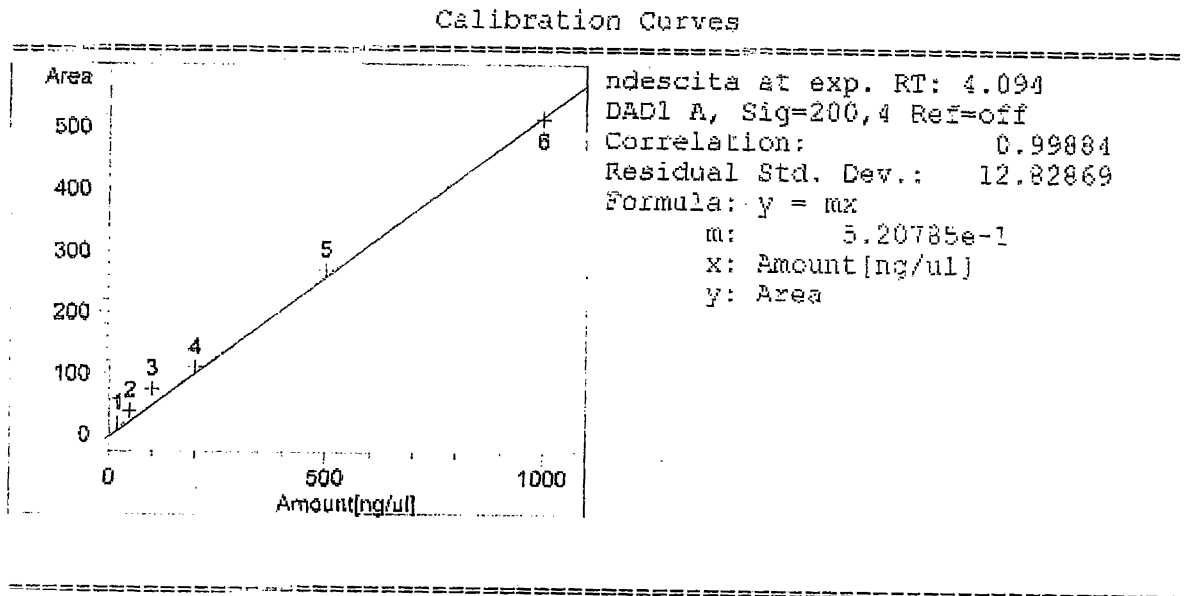
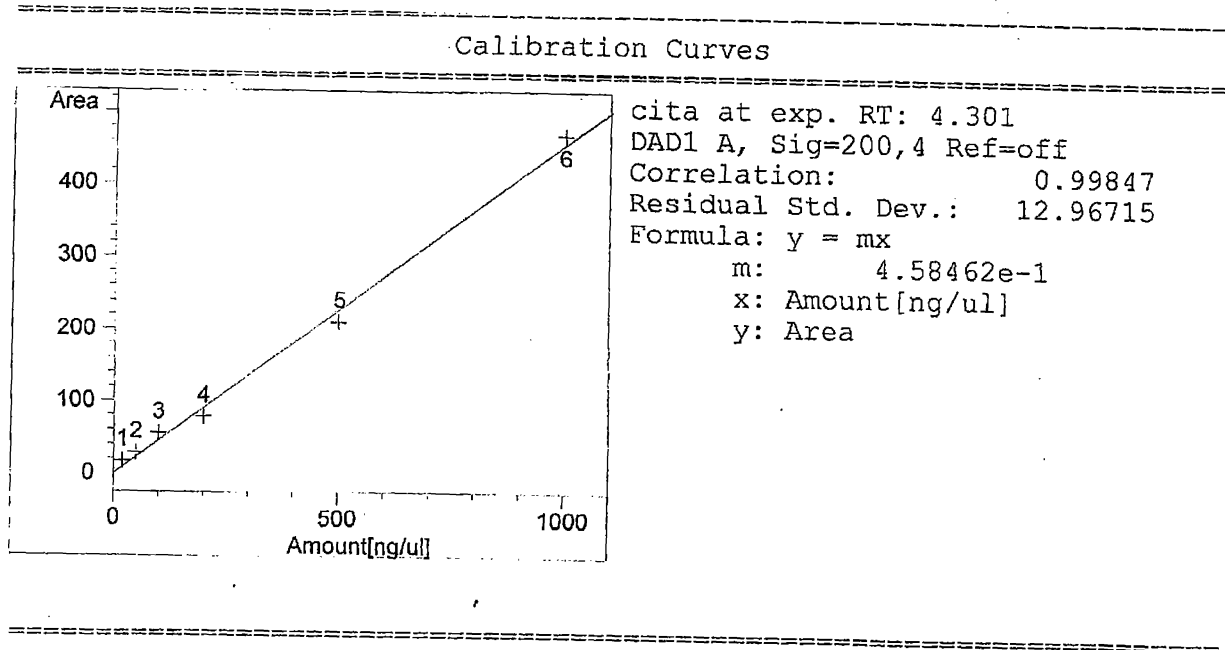
- Kromatografi sistemi: HP1100 series
- Sistemin kontrolü ve dataların kaydedilmesi:  
HP Chem Station Rev. A. Ch.01
- Dedektör: Diode array dedector

- Ayırma (seperasyon) kolonu:  
ODS C18 , 5  $\mu$ m (25 cmx4.6 mm ID) Beckman (Gagny, France )
- Guard kolon: Symetry C8 250x4.6 mm (Waters)
- Kolon ısısı: 35°C
- Mobil faz: %40 Asetonitril, %60 fosfat tamponu (20 mM) (izokratik gradient)
- Akış hızı: 1.5 ml/dk

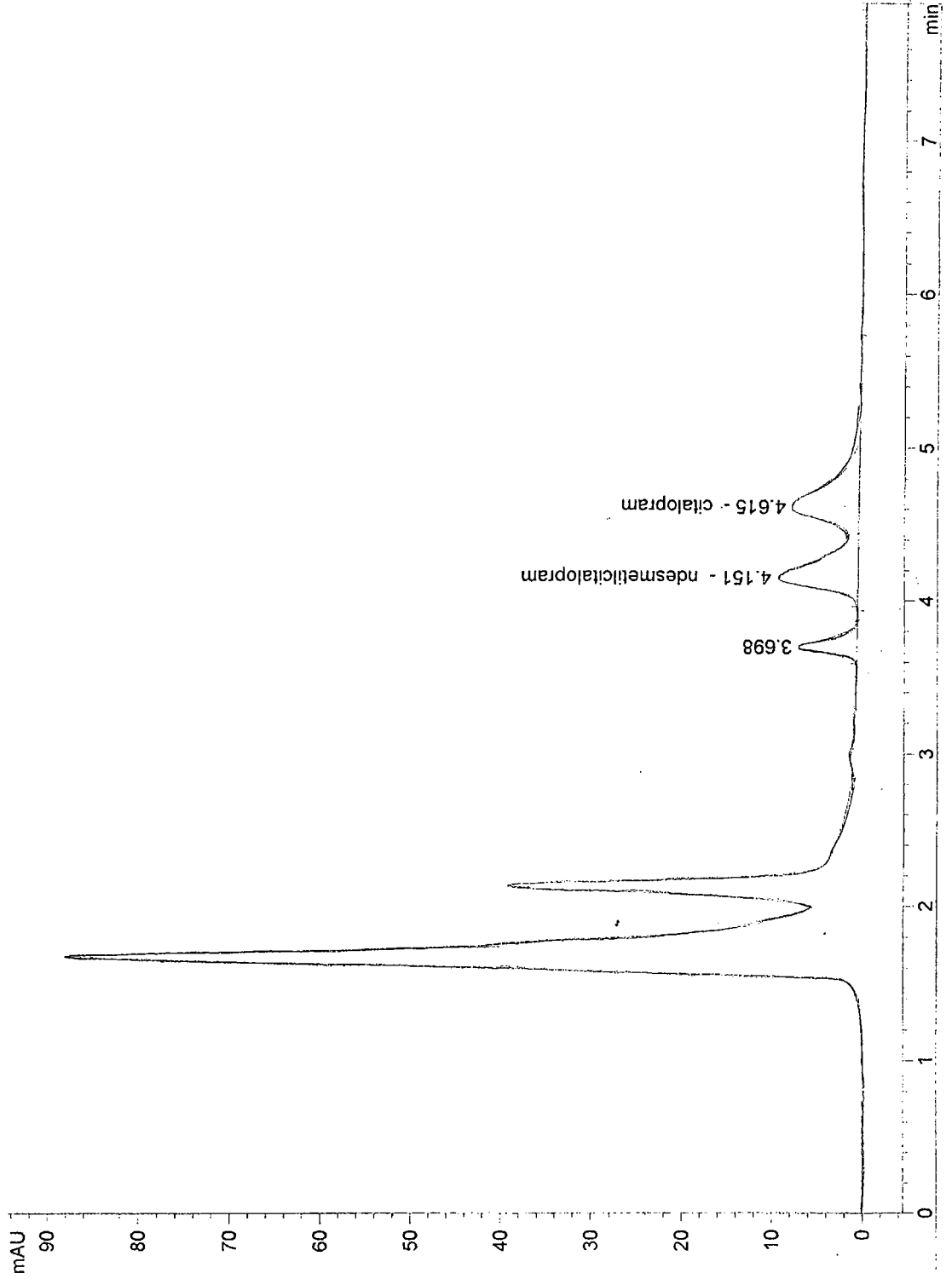
### 3.2.5. Sitalopram ve N-Desmetilsitalopramın Kalibrasyon Eğrisinin Çizilmesi:

İlaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerin periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar kullanıldı. Kalibrasyon eğrileri, sitalopram ve n-desmetilsitalopramın 20, 50, 100, 200, 500, 1000 ng/ml konsantrasyonları eksternal standart olarak kullanılarak elde edildi. Sitalopramın kalibrasyon eğrisi için  $r=0.99847$ , n-desmetilsitalopramın kalibrasyon eğrisi için  $r=0.99884$  olarak elde edildi (Şekil 5). Şekil 6'da sitalopram ve n-desmetilsitalopramı 200 ng/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram, Şekil 7'de ise 10 no'lu hastaya ait bir kromatogram izlenmektedir.

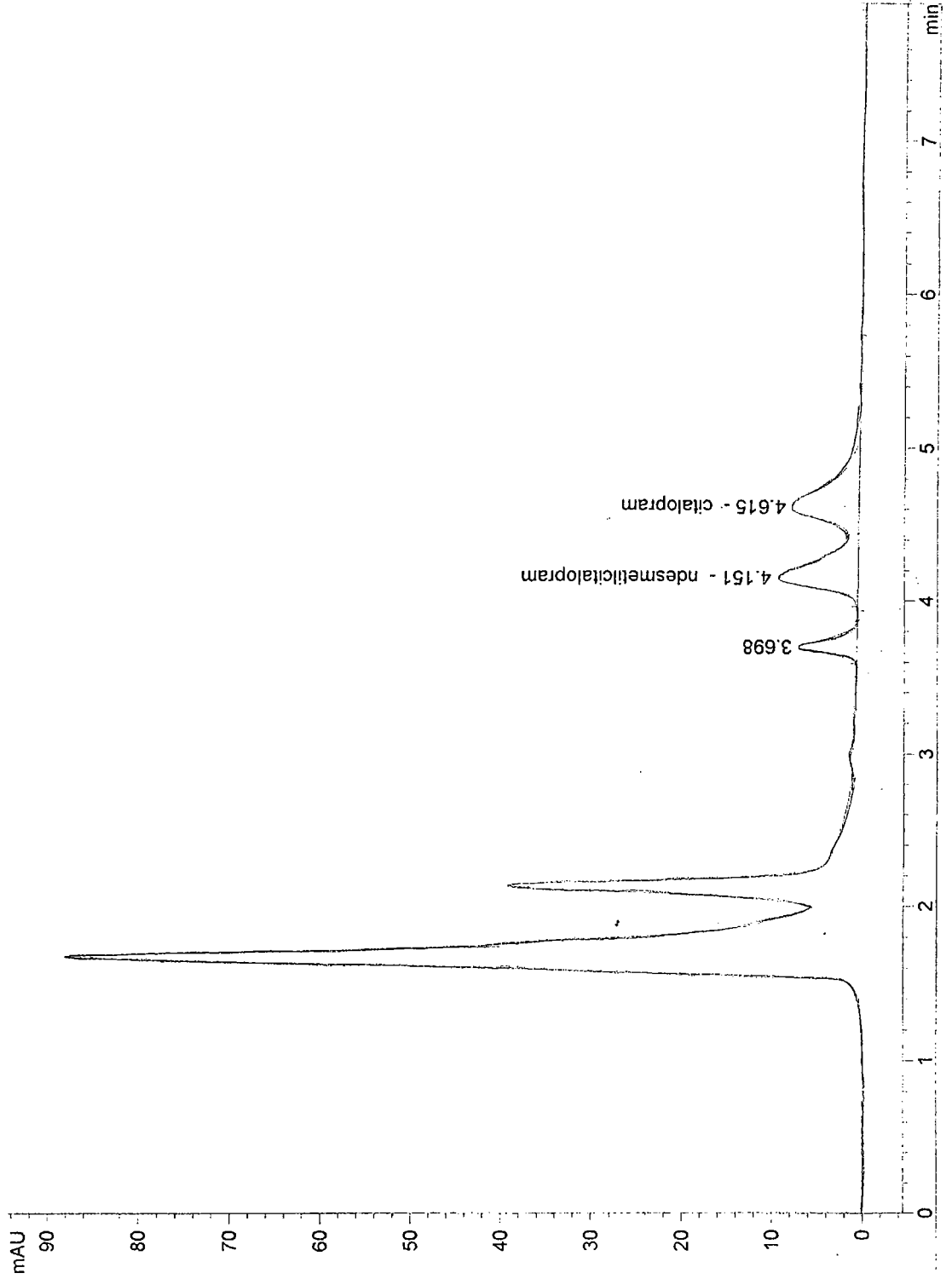
Şekil 5 Sitalopram ve n-desmetilsitalopramın kalibrasyon eğrileri



**Şekil 6** N-desmetilsitalopramın kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve sitalopram ile n-desmetilsitalopram 200 ng/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram



**Şekil 6** N-desmetilsitalopramın kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve sitalopram ile n-desmetilsitalopram 200 ng/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram



### 3.3. P-Glikoprotein Genotipleme Çalışması

P-Glikoprotein Genotipleme Çalışması için hastalardan, tedavinin 4. haftasında bir kez 10 ml periferik venöz kan alınmıştır. Kanlar EDTA içeren 10 ml'lik tüplere aktarılarak DNA izolasyonu yapılana kadar +4°C'de saklanmıştır.

#### 3.3.1. Cihazlar

- Santrifüj (Hettich-Mikro22R)
- DNA thermal cyclers (Gene Amp PCR System 9700)
- Mikrofüj (Combi-Spin Boeco-Germany)
- Elektroforez tankı (Apollo)
- Güç kaynağı (Labnet-Power Station 300)
- Ultraviyole transliminatör (Syngene)
- Sıcak su banyosu (Memmert)
- Hassas terazi (Schimadzu)
- Vorteks (Fine-PCR)
- Etüv (Sanyo)
- Mikro pipetler (Beta-Pette)

#### 3.3.2. Kimyasallar

- Primer sentezleri (Fermentas)
- PCR tamponu (Fermentas)
- dNTP karışımı (Fermentas)
- Taq DNA polimeraz (Fermentas)
- Tris (Sigma, ABD)
- NaCl
- EDTA (Etilendiamintetraasetikasit) (Sigma, ABD)

- Proteinaz K (Fermentas)
- SDS (Sodyum dodesil sülfat)
- Agaroz (Sigma, ABD )
- Borik asit ( Sigma, ABD )
- $MgCl_2$  (DNamp, İngiltere)
- Gliserol (Sigma, ABD)
- Orange G (Sigma, ABD )
- Moleküler ağırlık belirteci PBR322 / Haelll (BIORON Cat.)

### 3.3.3. Tamponlar

#### 3.3.3.a. DNA İzolasyonu Tamponları

- Nüklei lizis buffer: 1.576 gr 10 mM Tris-HCl, 23.4 gr 400 mM NaCl ve 0.7 gr 2 mM  $Na_2EDTA$  1 litre distile suyun içinde çözüldü, pH'sı 3.8'e getirildi, otoklavda sterilize edildi, +4°C'de saklandı.
- %10'luk SDS: 10 gr SDS 100 ml distile su içinde çözüldü, filtre ile sterilize edildi.
- TE buffer: 0.394gr 10 mM Tris-HCl, 0.093gr 1 mM  $EDTA(Na_2)$ , 250 ml distile su içinde çözüldü ve pH'sı 7.5'a getirildikten sonra otoklavda sterilize edildi
- 10 M  $NH_4$  Asetat buffer: 148 gr.  $NH_4$  Asetat 200 ml distile suda çözüldü

#### 3.3.3.b. PCR Tamponları

- Tepkime Tamponu (10X)
- Taq Polimeraz (5 ünite/ml) (Fermentas)

- dNTP (10X)= Her bir deoksiribonükleotidden (dATP,dCTP, dGTP, dTTP)  
10 mM

### 3.3.3.c. Agaroz Jel Elektroforezi Tamponları

- 10X TBE Çözeltisi (Tris, borik asit, EDTA çözeltisi)

Tris 108 g

Borik asit 55 g

0,5 M EDTA 7.44 g

Kimyasallar çözüldükten sonra 1 litre olacak şekilde üzerine distile su eklendi.

- 1X TBE Çözeltisi

10 ml 10X TBE, distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

- Orange G Jel Yükleme Boyası

Gliserol 55 ml

Orange G 100 mg

1X TBE solüsyonu 45 ml

Distile su ile 100 ml' ye tamamlandı.

- Etidyum Bromür Çözeltisi

10 mg etidyum bromür

1 ml distile suda çözülerek hazırlandı.

- %2 Agoroz Jel

2 g agaroz, 100 ml 1X TBE

- %3 Agoroz Jel

3 g agaroz, 100 ml 1X TBE

- Agoroz Jel Hazırlanışı:

% 3'lük Agoroz jel hazırlamak için 3 g agaroz, % 2' lik Agoroz jel hazırlamak için 2 g agaroz hassas terazide tartıldı. Üzerine 100 ml 1X TBE çözeltisi konuldu, kaynatıldı. Etidyum bromür eklendi, yatay jel elektroforez tankına döküldü. Jel donduktan sonra jelin üzerini örtecek şekilde 1X TBE tamponundan eklendi.

#### 3.3.4. DNA İzolasyonu

Yüksek Tuz Konsantrasyonlu DNA İzolasyon Yöntemine göre yapıldı.

- Alınan venöz kanın 3 ml'si 15 ml'lik tüplere aktarıldı.
- Üzerine 10 ml önceden hazırlanmış otoklavlanmış +4°C'de soğutulmuş bidistile su eklendi.
- 2-3 dakika aşağı-yukarı yönde hızlı bir şekilde çalkalandı.
- 2200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
- Elde edilen süpernatant atılarak tekrar 10 ml soğutulmuş bidistile su eklendi ve bu yıkama işlemi 3 kez daha tekrarlandı.
- En son boşaltmada (içindeki pelletin sabit kalıp düşmeyecek şekilde) tüpler bir kağıt havlunun üzerine ters çevrilerek süzülmeleri sağlandı.
- Süzüldükten sonra tekrar çevrilerek üzerine 21 µl Proteinaz K (20 mg/ml), 900 µl nüklei lizis buffer, 60 µl SDS konuldu.
- Köpürtmeden hafifçe alt üst edilerek çalkalandı.

- Bir gece 37°C' de bekletildi.
- 600 µl amonyum asetat eklendikten sonra 20 kez aşağı yukarı hızla karıştırıldı.
- 10 dakika oda ısısında bekletildi.
- 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Elde edilen süpernatant başka bir tüpe aktarıldı.
- Üzerine tüpe aktarılan süpernatantın 2 katı kadar absöü etanol konuldu.
- Hafifçe karıştırılarak DNA'nın belirginleşmesi sağlandı.
- Önceden içerisinde 250µl TE konan eppendorflara pipet ucuyla alınan DNA konuldu.
- 1 gün oda sıcaklığında bekletilip çözünmesi sağlandı.
- DNA içeren eppendorflar PCR işlemi yapıłana kadar -20°C'ye kaldırıldı.

### 3.3.5.a. 2677 Bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

### 3.3.5.b. 2677 Gen Bölgesini Çoğaltan Primerler

Tablo 14'te belirtilen primerler kullanılarak gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltıldı.<sup>51</sup>

**Tablo 14:** 2677 gen bölgesini çoğaltan primerler

BÖLGE	PRİMER DİZİLERİ (5'→3')
2677	PF- TACCCATCATTGCAATAGCAG PR- TTTAGTTTGACTCACCTTTCTAG

### 3.3.5.c. 2677 Gen Bölgesi İçin PCR Karışımı

Her bir primerden 0.5  $\mu$ l, 2.5  $\mu$ l MgCl<sub>2</sub>, 2  $\mu$ l dNTP, 2.5  $\mu$ l PCR tamponu (10 X), 0.1 $\mu$ l Taq DNA polimeraz ve 15.9  $\mu$ l distile su (toplam hacim 24 $\mu$ l) içeren PCR tepkime tamponuna 1  $\mu$ l 100 ng'lık genomik DNA eklendi.

#### 3.3.5.d. 2677 Gen Bölgesi İçin PCR Programı

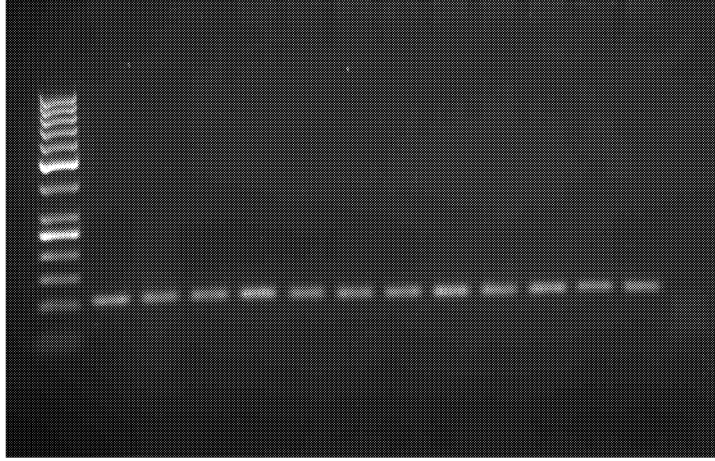
PCR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı;

Başlangıç denatürasyonu;	94°C' de 2 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 30 sn	} (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	56 °C' de 30 sn	
Sentez (uzama) aşaması;	72 °C' de 30 sn	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 2 dk	(1 Döngü)

#### 3.3.5.e. 2677 Gen Bölgesi PCR Ürünlerinin Analizi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirildi. Çoğaltılmış DNA ürününden 5  $\mu$ l alınarak, 2  $\mu$ l Orange G jel yükleme boyası ile karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendikten sonra moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 90 volt sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole (UV) transiluminatör altında moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılarak 107 baz çiftlik büyüklüğe denk gelen bant aranarak sonuçlar değerlendirildi.

**Şekil 8:** MDR1 geni 2677 gen bölgesi PCR sonuçlarının %2'lik agaroz jel görüntüsü



3.3.5.f. 2677 Gen Bölgesi PCR Ürünlerinin XbaI Restriksiyon Enzimi İle Kesimi  
Çoğaltma sonrası 107 baz çiftlik PCR ürünü XbaI restriksiyon enzimi ile kesilmiştir.

- 1- 0,5 ml' lik ependorf tüpünün içine 10 µl PCR ürünü eklendi.
- 2- 16 µl distile su, 2 µl buffer, 1 µl XbaI enzimi eklendi.
- 3- 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi.
- 4- İnkübasyon sonrası tüplerin içine 3 µl Orange G jel yükleme boyası eklendi.
- 5- % 3' lük agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 90 V sabit akımda yürütüldü.

G aleli için homozigot olan bireylerde 107 baz tek bant, heterozigot bireylerde 24,83 ve 107 baz çiftlik üç bant, T aleli için homozigot bireylerde 24 ve 83 baz çiftlik iki bant görüldü.

**Şekil 9:** XbaI restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %2'lik agaroz jel görüntüsü



### 3.3.6. 3435 Bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

#### 3.3.6.a. 3435 Gen Bölgesini Çoğaltan Primerler

Tablo 15'te belirtilen primerler kullanılarak gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltıldı. <sup>51</sup>

**Tablo 15:** 3435 gen bölgesini çoğaltan primerler

BÖLGE	PRİMER DİZİLERİ (5'→3')
3435	PF- TTGATGGCAAAGAAATAAAGC PR- CTTACATTAGGCAGTGACTION

#### 3.3.6.b. 3435 Gen Bölgesi İçin PCR Karışımı

Her bir primerden 0.5 µl, 1.5 µl MgCl<sub>2</sub>, 2 µl dNTP, 2.5 µl PCR tamponu (10 X), 0.1µl Taq DNA polimeraz ve 16.9 µl distile su (toplam hacim 24µl) içeren PCR tepkime tamponuna 1 µl 100 ng'luk genomik DNA eklendi.

### 3.3.6.c. 3435 Gen Bölgesi İçin PCR Programı

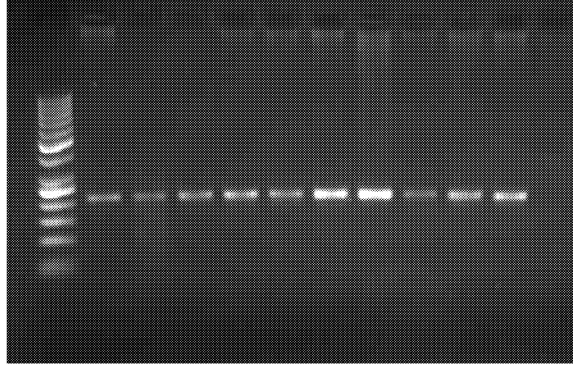
PCR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı;

Başlangıç denatürasyonu;	94°C' de 2 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 30 sn	} (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	56 °C' de 30 sn	
Sentez (uzama) aşaması;	72 °C' de 30 sn	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 2 dk	(1 Döngü)

### 3.3.6.d. 3435 Gen Bölgesi PCR Ürünlerinin Analizi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirildi. Çoğaltılmış DNA ürününden 5 µl alınarak, 2 µl Orange G jel yükleme boyası ile karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendikten sonra moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 90 volt sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole (UV) translimunatör altında moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılarak 207 baz çiftlik büyüklüğe denk gelen bant aranarak sonuçlar değerlendirildi.

**Şekil 10:** MDR1 geni 3435 gen bölgesi PCR sonuçlarının %2'lik agaroz jel görüntüsü



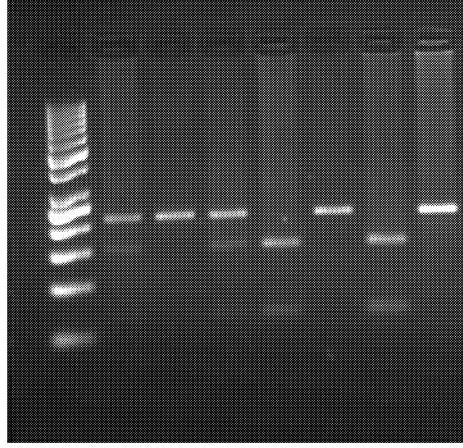
3.3.6.e. 3435 Gen Bölgesi PCR Ürünlerinin Bsp1431 Restriksiyon Enzimi İle Kesimi

Çoğaltma sonrası 207 baz çiftlik PCR ürünü Bsp1431 restriksiyon enzimi ile kesilmiştir.

- 1- 0,5 ml' lik ependorf tüpünün içine 10 µl PCR ürünü eklendi.
- 2- 16 µl distile su, 2 µl Buffer, 1 µl Bsp1431 enzimi eklendi.
- 3- 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi.
- 4- İnkübasyon sonrası tüplerin içine 3 µl Orange G jel yükleme boyası eklendi
- 5- % 3' lük agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 90 V sabit akımda yürütüldü.

T aleli için homozigot olan bireylerde 207 baz tek bant, heterozigot bireylerde 62,145 ve 207 baz çiftlik üç bant, C aleli için homozigot bireylerde 62 ve 145 baz çiftlik iki bant görüldü.

**Şekil 11:** Bsp143 I restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %2'lik agaroz jel görüntüsü



### 3.4 İstatistiksel yöntem

Majör depresyonu olan hastaların kontrol grubu ile genotip dağılımlarının karşılaştırılması Pearson ki-kare testi ile incelendi. Benzer şekilde, tedaviye yanıt ve remisyon açısından (HAM-D'ye göre), KGİ ölçeğindeki parametreleri açısından ve sitaloprama bağlı oluşan yan etkiler açısından hastaların genotip dağılımlarına göre karşılaştırılması Pearson ki-kare testi uygulanarak yapıldı.

Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları arasındaki fark non parametrik Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

1. Hafta sonunda PRISE yan etki ölçeğine göre, yan etkisi olan ve olmayan hastaların, plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları arasındaki fark t-testi ile değerlendirildi.

İstatistik hesaplamalar için Windows-SPSS (versiyon 12.0) kullanıldı ve p değeri 0.05'den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

##### **4.1. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalar Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Kişiler Arasında MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı**

Kontrol grubu (n=70) ile majör depresyon hastalarının (n=19) MDR1 genine ait G2677T ve C3435T genotipleri Tablo 16'da verilmiştir. Kontrol grubu ile majör depresyon hastaları G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

##### **4.2. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıt Ve Remisyon Oranlarına Göre Dağılımı**

Majör depresyonu olan hastalarda tedavinin 1., 2., 4., ve 6. haftalarında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına göre dağılımı (HAM-D ölçeğine göre) Tablo 17a, 17b, 17c ve 17d'de verilmiştir. Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

##### **4.3. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T ve C3435T Polimorfizmlerinin Klinik Global İzlenim Ölçeğinde (KGI), Hastalık Şiddeti, Düzeltme Ve Yan Etki Şiddeti Açısından Değerlendirilmesi**

Majör depresyonu olan hastalarda tedavinin 1., 2., 4., ve 6. haftalarında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin Klinik Global İzlenim ölçeğinde, hastalık şiddeti, düzeltme ve yan etki şiddetine göre dağılımı Tablo 18a, 18b, 18c ve 18d'de

verilmiştir. Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

#### **4.4. Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda MDR1 Geninin G2677T Ve C3435T Polimorfizmlerinin, Sitaloprama Bağlı Oluşan Yan Etkiler Açısından Değerlendirilmesi**

Majör depresyonu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan yan etkiler ile karşılaştırılması Tablo 19a, 19b, 19c, 19d ve 19e'de verilmiştir. Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, tedavinin 2. haftasında gastrointestinal yan etkilerin G2677T polimorfizmi açısından GG genotipinde olan hastalarda daha fazla (%92) görüldüğü bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Diğer yan etkiler açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bu tez çalışmasında 1 hasta döküntü yan etkisi, 1 hasta ise en belirgin olarak gastrointestinal, bunun yanı sıra kardiyovasküler ve uykusuzluk yan etkileri nedeniyle ilacını bırakmıştır. Gerek döküntü şikayeti ile gerekse belirgin olarak gastrointestinal yakınmalar nedeni ile ilacını bırakan her iki hastamızın da G2677T bölgesinde GG genotipini taşıyan hastalar olduğunu tespit ettik.

#### **4.5. Sitalopram Tedavisine Yanıt Veren Ve Yanıt Vermeyen Hastaların Plazma Sitalopram Ve N-Desmetilsitalopram Konsantrasyonları Açısından Değerlendirilmesi**

Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları non parametrik Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmış ve Tablo 20'de sunulmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

#### **4.6. Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının MDR1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından dağılımı**

Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının MDR1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından dağılımı Tablo 21’de gösterilmiştir. Bazı genotip dağılımlarına ait hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analiz yapılamamıştır.

#### **4.7. Plazma Sitalopram ve N-Desmetilsitalopram Konsantrasyonlarının 1. Hafta Yan Etkileri İle Karşılaştırılması**

Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının 1. hafta yan etkileri ile karşılaştırılması Tablo22’de görülmektedir. Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının 1. hafta yan etkileri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

**Tablo 16:** Major depresif bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu kişiler arasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin genotip dağılımı

	<b>G2677T</b>			<b>C3435T</b>		
	<b>GG</b>	<b>GT</b>	<b>TT</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>
<b>MD</b> <b>n=19</b>	15 (79)	1 (5)	3 (16)	5 (26)	8 (42)	6 (32)
<b>Kontrol</b> <b>n=70</b>	42 (60)	12 (17)	16 (23)	8 (12)	41 (58)	21 (30)
	<b>p = 0.307</b>			<b>Ki kare sonucu= 3.016</b>		
				<b>p= 0.221</b>		

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 17a:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 1. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına göre dağılımı

	n	G2677T				C3435T			
		GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)		
<b>Tedaviye yanıt verenler<sup>1</sup></b>	2	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-		
<b>Tedaviye yanıt vermeyenler</b>	17	13 (76)	1 (6)	3 (18)	5 (29)	6 (35)	6 (35)		
		p = 0.509						p = 0.162	
<b>Remisyon gösterenler<sup>2</sup></b>	1	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-		
<b>Remisyon göstermeyenler</b>	18	14 (77)	1 (6)	3 (17)	5 (28)	7 (39)	6 (33)		
		p = 0.653						p = 0.761	

<sup>1</sup> 1. haftanın sonunda HAM-D total skorunda %50 ve üzerinde azalma olanlar tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

<sup>2</sup> 1. haftanın sonunda HAM-D total skoru 7 ve daha altında olanlar remisyon gösterenler olarak kabul edilmiştir.

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 17b:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 2. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına göre dağılımı

	n	G2677T			C3435T		
		GG	GT	TT	CC	CT	TT
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)
<b>Tedaviye yanıt verenler<sup>1</sup></b>	7	6 (86)	-	1 (14)	1 (14)	3 (43)	3 (43)
<b>Tedaviye yanıt vermeyenler</b>	11	8 (73)	1 (9)	2 (18)	3 (27)	5 (46)	3 (27)
			p = 0.63				p = 0.661
<b>Remisyon gösterenler<sup>2</sup></b>	8	6 (74)	1 (13)	1 (13)	2 (26)	3 (37)	3 (37)
<b>Remisyon göstermeyenler</b>	10	8 (80)	-	2 (20)	2 (20)	5 (50)	3 (30)
			p = 0.620				p = 0.763

<sup>1</sup> 2. haftanın sonunda HAM-D total skorunda %50 ve üzerinde azalma olanlar tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

<sup>2</sup> 2. haftanın sonunda HAM-D total skoru 7 ve daha altında olanlar remisyon gösterenler olarak kabul edilmiştir.

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 17c:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 4. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına göre dağılımı

	n	G2677T				C3435T			
		GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)		
<b>Tedaviye yanıt verenler<sup>1</sup></b>	13	10 (76)	1 (8)	2 (16)	3 (23)	4 (31)	6 (46)		
<b>Tedaviye yanıt vermeyenler</b>	4	3 (75)	-	1 (25)	-	4 (100)	-		
		p = 0.752				p = 0.135			
<b>Remisyon gösterenler<sup>2</sup></b>	14	11 (78)	1 (8)	2 (14)	3 (21)	5 (36)	6 (43)		
<b>Remisyon göstermeyenler</b>	3	2 (67)	-	1 (33)	-	3 (100)	-		
		p = 0.667				p = 0.263			

<sup>1</sup> 4. haftanın sonunda HAM-D total skorunda %50 ve üzerinde azalma olanlar tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

<sup>2</sup> 4. haftanın sonunda HAM-D total skoru 7 ve daha altında olanlar remisyon gösterenler olarak kabul edilmiştir.

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 17d:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 6. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına göre dağılımı

	n	G2677T			C3435T		
		GG	GT	TT	CC	CT	TT
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)
<b>Tedaviye yanıt verenler<sup>1</sup></b>	13	10 (76)	1 (8)	2 (16)	3 (23)	4 (31)	6 (46)
<b>Tedaviye yanıt vermeyenler</b>	4	3 (75)	-	1 (25)	-	4 (100)	-
			p = 0.752			p = 0.135	
<b>Remisyon gösterenler<sup>2</sup></b>	12	9 (76)	1 (8)	2 (16)	2 (16)	4 (32)	6 (48)
<b>Remisyon göstermeyenler</b>	5	4 (80)	-	1 (20)	1 (20)	4 (80)	-
			p = 0.751			p = 0.272	

<sup>1</sup> 6. haftanın sonunda HAM-D total skorunda %50 ve üzerinde azalma olanlar tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

<sup>2</sup> 6. haftanın sonunda HAM-D total skoru 7 ve daha altında olanlar remisyon gösterenler olarak kabul edilmiştir.

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 18a:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 1. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin klinik global izlenim ölçeğinde, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti açısından değerlendirilmesi

	n	G2677T				C3435T			
		GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)		
<b>Hastalık şiddeti az olanlar<sup>1</sup></b>	0	-	-	-	-	-	-		
<b>Hastalık şiddeti fazla olanlar<sup>2</sup></b>	19	15 (79)	1 (5)	3 (16)	5 (26)	8 (42)	6 (32)		
		Ki-kare sonucu 3.016 p = 0.221							
<b>Düzelme gösterenler<sup>3</sup></b>	2	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-		
<b>Düzelme göstermeyenler<sup>4</sup></b>	17	13 (76)	1 (6)	3 (18)	5 (30)	6 (35)	6 (35)		
		p = 0.509							
<b>Yan etki şiddeti az olanlar<sup>5</sup></b>	18	14 (78)	1 (5)	3 (17)	5 (28)	8 (44)	5 (28)		
<b>Yan etki şiddeti fazla olanlar<sup>6</sup></b>	1	1 (100)	-	-	-	-	1 (100)		
		p = 0.549							
		p = 0.260							

<sup>1</sup> Hastalık şiddeti az olanlar: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Hastalık Şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>2</sup> Hastalık şiddeti fazla olanlar: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Hastalık Şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>3</sup> Düzelme gösterenler: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oldukça düzeldi) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>4</sup> Düzelme göstermeyenler: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>5</sup> Yan etki şiddeti az olanlar: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Yan etki şiddeti 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastanın işlevselliğini önemli ölçüde etkilemiyor) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>6</sup> Yan etki şiddeti fazla olanlar: 1. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Yan etki şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 18b:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 2. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin Klinik global izlenim ölçeğinde, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti açısından değerlendirilmesi

	G2677T				C3435T			
	n	GG	GT	TT	CC	CT	TT	TT
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)	
<b>Hastalık şiddeti az olanlar<sup>1</sup></b>	3	2 (67)	-	1 (33)	-	2 (67)	1 (33)	
<b>Hastalık şiddeti fazla olanlar<sup>2</sup></b>	15	12 (80)	1 (7)	2 (13)	4 (27)	6 (40)	5 (33)	
			p = 0.565					p = 0.473
<b>Düzelme gösterenler<sup>3</sup></b>	5	5 (100)	-	-	-	3 (60)	2 (40)	
<b>Düzelme göstermeyenler<sup>4</sup></b>	13	9 (69)	1 (8)	3 (23)	4 (31)	5 (38)	4 (31)	
			P= 0.448					P=0.338
<b>Yan etki şiddeti az olanlar<sup>5</sup></b>	14	10 (71)	1 (7)	3 (21)	3 (21)	6 (43)	5 (36)	
<b>Yan etki şiddeti fazla olanlar<sup>6</sup></b>	4	4 (100)	-	-	1 (20)	2 (40)	1 (20)	
			p = 0.687					p = 0.749

<sup>1</sup> Hastalık şiddeti az olanlar: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Hastalık Şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>2</sup> Hastalık şiddeti fazla olanlar: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Hastalık Şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>3</sup> Düzelme gösterenler: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oluşmuş düzeldi) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>4</sup> Düzelme göstermeyenler: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>5</sup> Yan etki şiddeti az olanlar: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Yan etki şiddeti 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastanın işlevselliğini önemli ölçüde etkilemiyor) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>6</sup> Yan etki şiddeti fazla olanlar: 2. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Yan etki şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 18c:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 4. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin Klinik global izlenim ölçeğinde, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti açısından değerlendirilmesi

	G2677T				C3435T			
	n	GG	GT	TT	CC	CT	TT	TT
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)	
<b>Hastalık şiddeti az olanlar</b>	8	6 (74)	1 (13)	1 (13)	2 (25)	4 (50)	2 (25)	
<b>Hastalık şiddeti fazla olanlar</b>	9	7 (78)	-	2 (22)	1 (11)	4 (44)	4 (44)	
			p = 0.680					p = 0.788
<b>Düzelme gösterenler</b>	11	8 (73)	1 (9)	2 (18)	2 (18)	4 (36)	5 (54)	
<b>Düzelme göstermeyenler</b>	6	5 (83)	-	1 (17)	1 (17)	4 (66)	1 (17)	
			p=0.710					p=0.665
<b>Yan etki şiddeti az olanlar</b>	17	13 (76)	1 (6)	3 (18)	3 (18)	8 (47)	6 (35)	
<b>Yan etki şiddeti fazla olanlar</b>	0	-	-	-	-	-	-	
			p = 0.391					Ki-kare sonucu: 0.864 p = 0.649

<sup>1</sup> Hastalık şiddeti az olanlar: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Hastalık Şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>2</sup> Hastalık şiddeti fazla olanlar: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Hastalık Şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>3</sup> Düzelme gösterenler: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Orduka düzeldi) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>4</sup> Düzelme göstermeyenler: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>5</sup> Yan etki şiddeti az olanlar: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Yan etki şiddeti 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastanın işlevselliğini önemli ölçüde etkilemiyor) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>6</sup> Yan etki şiddeti fazla olanlar: 4. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Yan etki şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 18d:** Major depresif bozukluğu olan hastalarda tedavinin 6. haftasında MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizminin Klinik global izlenim ölçeğinde, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti açısından değerlendirilmesi

	n	G2677T				C3435T			
		GG	GT	TT	CC	CT	TT	TT	
<b>Kontrol</b>	70	42 (60)	12 (17)	16 (22)	8 (12)	41 (58)	21 (30)		
<b>Hastalık şiddeti az olanlar</b>	5	4 (80)	-	1 (20)	1	4	-		
<b>Hastalık şiddeti fazla olanlar</b>	12	9 (75)	1 (8)	2 (17)	2 (17)	4 (34)	6 (49)		
		p = 0.751				p = 0.272			
<b>Düzelme gösterenler</b>	13	10 (77)	1 (8)	2 (15)	2 (15)	5 (39)	6 (46)		
<b>Düzelme göstermeyenler</b>	4	3 (75)	-	1 (25)	1 (25)	3 (75)	-		
		p = 0.752				p = 0.407			
<b>Yan etki şiddeti az olanlar</b>	16	12 (75)	1 (6)	3 (19)	2 (12)	8 (50)	6 (38)		
<b>Yan etki şiddeti fazla olanlar</b>	1	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-		
		p = 0.653				p = 0.151			

<sup>1</sup> Hastalık şiddeti az olanlar: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Hastalık Şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>2</sup> Hastalık şiddeti fazla olanlar: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Hastalık Şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>3</sup> Düzelme gösterenler: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oldukça düzeldi) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>4</sup> Düzelme göstermeyenler: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

<sup>5</sup> Yan etki şiddeti az olanlar: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde (EK-2) Yan etki şiddeti 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastanın işlevselliğini önemli ölçüde etkilemiyor) olarak skorlanmış olanlardır.

<sup>6</sup> Yan etki şiddeti fazla olanlar: 6. haftanın sonunda KGİ ölçeğinde Yan etki şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 19a:** Majör depresif bozukluğu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan gastrointestinal yan etkiler açısından PRISE yan etki ölçüğüne göre değerlendirilmesi

	n (%)	G2677T			C3435T		
		GG	GT	TT	CC	CT	TT
<b>1.hafta</b>							
Olanlar	14	12 (86)	1 (7)	1 (7)	4 (29)	6 (42)	4 (29)
Olmayanlar	5	3 (60)	-	2 (40)	1 (20)	2 (40)	2 (40)
		p = 0.390					
<b>2.hafta</b>							
Olanlar	13	12 (92)	1 (8)	-	4 (31)	5 (38)	4 (31)
Olmayanlar	5	2 (40)	-	3 (60)	0	3 (60)	2 (40)
		p = 0.012					
<b>6.hafta</b>							
Olanlar	6	6 (100)	-	-	2 (33)	3 (50)	1 (17)
Olmayanlar	11	7 (64)	1 (9)	3 (27)	1 (10)	5 (45)	5 (45)
		p = 0.341					
		p = 0.457					

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 19b:** Majör depresif bozukluğu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan kardiyovasküler yan etkiler açısından PRiSE yan etki ölçeğine göre değerlendirilmesi

		<b>G2677T</b>				<b>C3435T</b>			
	n	GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>1.hafta</b>									
Olanlar	7	6 (86)	1 (14)	0	4 (57)	2 (29)	1 (14)		
Olmayanlar	12	9 (75)	-	3 (25)	1 (8)	6 (50)	5 (42)		
			p = 0.217			p = 0.068			
<b>2.hafta</b>									
Olanlar	2	2 (100)	-	-	1 (50)	1 (50)	-		
Olmayanlar	16	12 (75)	1 (6)	3 (19)	3 (19)	7 (43)	6 (38)		
			p = 1.00			p = 0.686			
<b>6.hafta</b>									
Olanlar	1	1 (100)	-	-	-	1 (100)	-		
Olmayanlar	16	12 (75)	1 (6)	3 (19)	3 (19)	7 (43)	6 (38)		
			p = 1.00			p = 1.00			

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 19c:** Majör depresif bozukluğu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan dermatolojik yan etkiler açısından PRISE yan etki ölçüğüne göre değerlendirilmesi

		<b>G2677T</b>				<b>C3435T</b>			
	n	GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>1.hafta</b>	4	4 (100)	-	-	2 (50)	1 (25)	1 (25)		
	15	11 (73)	1 (7)	3 (20)	3 (20)	7 (46)	5 (34)		
								p = 0.628	
<b>2.hafta</b>	6	5 (83)	1 (17)	-	2 (33)	2 (33)	2 (33)		
	12	9 (75)	-	3 (25)	1 (8)	6 (50)	4 (42)		
								p=0.818	
<b>6.hafta</b>	5	5 (100)	-	-	1 (20)	2 (40)	2 (40)		
	12	8 (67)	1 (8)	3 (25)	2 (17)	6 (50)	4 (33)		
								p = 1.00	

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 19d:** Majör depresif bozukluğu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan SSS'ne ait yan etkiler açısından PRISE yan etki ölçeğine göre değerlendirilmesi

	n	G2677T			C3435T		
		GG	GT	TT	CC	CT	TT
<b>1.hafta</b>	7	6 (86)	-	1 (14)	1 (14)	4 (57)	2 (29)
	12	9 (75)	1 (8)	2 (17)	4 (33)	4 (33)	4 (33)
			p = 1.00			p = 0.611	
<b>2.hafta</b>	3	3 (100)	-	-	1 (33)	1 (33)	1 (33)
	15	11 (73)	1 (7)	3 (20)	3 (20)	7 (46)	5 (34)
			p = 0.665			p = 1.00	
<b>6.hafta</b>	5	4 (80)	-	1 (20)	1 (20)	2 (40)	2 (40)
	12	9 (75)	1 (8)	2 (17)	2 (17)	6 (50)	4 (33)
			p = 1.00			p = 1.00	

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 19e:** Majör depresif bozukluğu olan hastalarda MDR1 geninin G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, sitaloprama bağlı oluşan bozukluğu yan etkileri açısından PRiSE yan etki ölçeğine göre değerlendirilmesi

		<b>G2677T</b>				<b>C3435T</b>			
	n	GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>1.hafta</b>									
Olanlar	7	6 (86)	1 (14)	-	3 (43)	3 (43)	1 (14)		
Olmayanlar	12	9 (75)	-	3 (25)	2 (16)	5 (42)	5 (42)		
			p = 0.217					p = 0.340	
<b>2.hafta</b>									
Olanlar	8	7 (88)	1 (12)	-	3 (38)	3 (38)	2 (24)		
Olmayanlar	10	7 (70)	-	3 (30)	1 (10)	5 (50)	4 (40)		
			p=0.216					p=0.574	
<b>6.hafta</b>									
Olanlar	6	4 (66)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	2 (33)		
Olmayanlar	11	9 (82)	-	2 (18)	2 (18)	5 (46)	4 (36)		
			p = 0.688					p = 1.00	

\* Parantez içindeki rakamlar % dağılımı göstermektedir.

**Tablo 20:** Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları

	<b>n</b>	<b>Plazma Sitalopram konsantrasyonu</b>		<b>Plazma n-desmetilsitalopram konsantrasyonu</b>	
<b>Tedaviye yanıt verenler</b>	13	128±17 ng/ml	p=0.821	43±6 ng/ml	p=0.308
<b>Tedaviye yanıt vermeyenler</b>	3	105±23 ng/ml		49±19 ng/ml	

**Tablo 21:** Sitalopram tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen hastaların plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının MDR 1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından dağılımı

	n	G2677T				C3435T			
		GG	GT	TT	CC	CT	TT		
<b>Tedaviye yanıt verenlerin sayısı</b>	13	10	1	2	3	4	6		
Plazma Sitalopram konsantrasyonu		119±14 ng/ml	74 ng/ml	201±80 ng/ml	120±42 ng/ml	102±22 ng/ml	149±28 ng/ml		
Plazma n-desmetilsitalopram konsantrasyonu		46±7 ng/ml	16 ng/ml	43±13 ng/ml	51±19 ng/ml	33±4 ng/ml	46±8 ng/ml		
<b>Tedaviye yanıt vermeyenlerin sayısı</b>	3	2	-	1	-	3	-		
Plazma Sitalopram konsantrasyonu		83±11 ng/ml	-	150 ng/ml	-	105±23 ng/ml	-		
Plazma n-desmetilsitalopram konsantrasyonu		40±28 ng/ml	-	68 ng/ml	-	49±19 ng/ml	-		

**Tablo 22:** Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonlarının 1. hafta yan etkileri ile karşılaştırılması

		n	Plazma Sitalopram konsantrasyonu (ng/ml)	p	Plazma n-desmetilsitalopram konsantrasyonu (ng/ml)	p
<b>GIS</b>	<b>Olan</b>	<b>12</b>	118±12	p=0.527	45±7	p=0.764
	<b>Olmayan</b>	<b>4</b>	140±48		41±6	
<b>KVS</b>	<b>Olan</b>	<b>6</b>	119±23	p=0.825	47±11	p=0.720
	<b>Olmayan</b>	<b>10</b>	126±19		42±6	
<b>Dermatolojik</b>	<b>Olan</b>	<b>3</b>	147±30	p=0.457	65±11	p=0.06
	<b>Olmayan</b>	<b>13</b>	118±16		39±6	
<b>SSS</b>	<b>Olan</b>	<b>6</b>	113±13	p=0.570	50±10	p=0.389
	<b>Olmayan</b>	<b>10</b>	130±22		40±7	
<b>Uyku</b>	<b>Olan</b>	<b>5</b>	119±24	p=0.836	53±13	p=0.283
	<b>Olmayan</b>	<b>11</b>	126±19		40±6	

## 5. TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun %21'inde görülen depresyonun ilaçla tedavisinde, hastaların %30-46'sının ilaca istenilen klinik yanıtı vermediği bilinmektedir. Antidepresan ilaçlara karşı oluşan ilaç direncinde depresyon oluşumunda yer alan genetik faktörler kadar antidepresan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen genetik faktörler de katkıda bulunmaktadır. P-glikoproteininin ekspresyonu ve/veya fonksiyonunda değişimlere neden olan G2677T ve C3435T polimorfizmleri, bu eflüks proteininin substratı olan sitalopramın hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerini değiştirebilir<sup>41,61,71,77,85,89,94,95, 105,129</sup>.

Bu tez çalışmasında sitalopram kullanan 19 depresyon hastası klinik yanıt ve yan etkiler, plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları ve MDR1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri açısından değerlendirildi. Şu anki bilgimize göre literatürde, p-glikoproteininin substratı olduğu bilinen SSRI grubu bir antidepresanla yapılmış, ilaca verilen yanıt/oluşan yan etkiler, plazma ilaç/metabolit konsantrasyonu ve MDR1 gen polimorfizmi arasındaki üçlü ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 19 depresyon hastasına ait G2677T genotip dağılımı GG için %79, GT için %5.2, TT için %15.8; C3435T genotip dağılımı ise CC için %26.3, CT için %42.1, TT için %31.6 bulunmuştur. Depresyon hastalarına (n=19) ait genotip dağılımı, kontrol grubunun genotip dağılımı (n=70) ile karşılaştırıldığında (Tablo 14) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Depresyonun MDR1 geni G2677T

ve C3435T polimorfizmleri ile ilişkili olup olmadığına dair literatür bilgisi çok kısıtlıdır. Qian W ve arkadaşlarının 121 şizofreni, 62 duygudurum bozukluğu ve 160 sağlıklı gönüllüde yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre, psikiyatrik hastalarda MDR1 geninin genotip dağılımları kontrol grubundan farklı değildir<sup>87</sup>. Bu çalışmada Japon popülasyonunda şizofreni ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından fark olmamasına karşın, 2677 bölgesinde A allel sıklığının depresyon hastalarında kontrole göre fazla olduğu (%20.22'e karşılık %10.9) gösterilmiştir. A allel sıklığındaki bu fazlalığın, kan beyin bariyerinde p-glikoprotein aktivitesini artırarak depresyon hastalarında hipotalamus-hipofiz-adrenal aktivitesinde değişimlere neden olabileceği Qian W ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir<sup>87</sup>. Bu tez çalışmasında yer alan hasta sayısının az olması, depresyonun, MDR1 geni G2677T ve C3435T polimorfizmleri ile ilişkili olup olmadığına dair bir bilgiye tam olarak ulaşmamıza olanak vermemektedir. Daha fazla hasta sayısı ile bu analizlerin devam etmesi, hem bu hastalığın genelinde hem de Türk toplumunun özelinde bize daha ayrıntılı bir bilgi verebilecektir.

Bu çalışmada G2677T ve C3435T bölgelerine ait genotip dağılımları ile 1., 2., 4. ve 6. haftalardaki klinik yanıt ölçeklerinin sonuçları arasında istatistiksel ilişki araştırılmıştır (Tablo 15 ve Tablo 16). Klinik yanıtın 1., 2., 4. ve 6. haftalarda sorgulanmasının nedeni, polimorfizmlerin, erken ve geç yanıt ile olası ilişkilerinin araştırılmasıdır. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde sitaloprama verilen klinik yanıt ile MDR1 genine ait polimorfizm arasındaki ilişkiye ait bir çalışma yoktur. Antidepresan ilaçlara verilen tedavi yanıtı ve MDR1 gen polimorfizmi ile

ilgili yapılmış tek çalışma G2677T polimorfizmi ile amitriptiline verilen klinik yanıtın ilişkili olmadığını gösteren Laika ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmadır<sup>63</sup>.

P-glikoprotein aktivitesi ve MDR1 polimorfizmlerinin, psikiyatrik hastalıkların patogenezindeki önemi halen tam olarak bilinmemektedir ancak ilaç etkinliği ve yan etkilerindeki değişikliklere ait araştırmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada MDR1 genindeki 2677 ve 3435 bölgeleri, ilaca dirençli şizofreni hastalarında araştırılmış ve fark bulunmamıştır<sup>115</sup>. Bir başka çalışmada ise şizofrenik hastalarda kullanılan bromperidole verilen terapötik yanıtın C3435T polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>124</sup>. Bipolar hastalar üzerinde yapılan bir diğer araştırmada antidepresan ilaçlarla indüklenen maninin MDR1 geni polimorfizmi ile bağlantısı olmadığı bildirilmiştir<sup>17</sup>.

İlaça verilen klinik yanıt dışında, bir diğer önemli nokta ilaç yan etkileridir. Depresyon hastalarının % 30'u tedavinin ilk 30 gününde, %40'i ise tedavinin ilk 90 gününde yan etkiler nedeniyle ilacını bırakmaktadır<sup>98</sup>. Bizim çalışmamızda da 1 hasta (Hasta 2) döküntü yan etkisi, 1 hasta ise (Hasta 12) en belirgin olarak gastrointestinal, bunun yanı sıra kardiyovasküler ve uykusuzluk yan etkileri nedeniyle ilacını bırakmıştır. Genetik farklılıklar, bazı ilaçlarla görülen yan etkilerin daha sık ya da şiddetli olmasına yol açabilmektedir<sup>89</sup>.

Bu tez çalışmasında, G2677T ve C3435T bölgelerine ait genotip dağılımlarını 1., 2. ve 6. haftalardaki yan etkilerle karşılaştırdığımızda (Tablo 17), G2677T bölgesinde GG genotipini taşıyan hastalarda gastrointestinal yan etkilerin (Tablo17a) 2. haftada

anlamli olarak daha sik olduğunu gözlemledik ( $p < 0.05$ ). Gerek döküntü Şikayeti ile gerekse belirgin olarak gastrointestinal yakınmalar nedeni ile ilacını bırakan her iki hastamızın da G2677T bölgesinde GG genotipini taşıyan hastalar olduğunu tespit ettik. MDR1 genindeki polimorfizmler ve antidepresan ilaç yan etkileri ile ilgili olarak insanda yapılmış 2 çalışma vardır. Bunlar nortriptilinin ortostatik hipotansiyon yapıcı yan etkisi ile ilgilidir. 2002’de Roberts RL ve arkadaşlarının<sup>89</sup> yaptığı çalışmada nortriptilinin hipotansif etkisinin C3435T bölgesinde TT genotipi taşıyan hastalarda daha sık görüldüğü, 2006’da Laika B ve arkadaşlarının<sup>63</sup> yaptığı çalışmada ise nortriptilinin hipotansif etkisinin G2677T bölgesinin genotipleri açısından farklı olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları ile G2677T ve C3435T bölgelerine ait genotip dağılımları arasındaki ilişki, hasta sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırılamamıŐtır (Tablo 21). Ancak literatürde p-glikoprotein polimorfizmi ile, substratı olduğu bilinen ilaçların plazma konsantrasyonları arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Örneğin dar terapötik penceresi olan ve bireysel farmakokinetik değişiklikler gösterdiği bilinen takrolimusun intestinal kanaldan absorpsiyonunda p-glikoproteinin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir<sup>68</sup>. Takrolimusun doz / plazma konsantrasyonu oranının MDR1 genindeki C3435T polimorfizmleri ile değiştiği, CC genotipine sahip hastalarda doz / plazma konsantrasyonu oranının CT ve TT genotipine sahip hastalara göre daha yüksek olduğu, bu hastalarda hedef konsantrasyona ulaşmak için gereken takrolimus dozunun daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>44,68</sup>. Terapötik indeksi dar olduğu bilinen digoksinin de plazma konsantrasyonunun MDR1 C3435T

polimorfizmi ile değiştiği, TT genotipinde olan hastaların plazma digoksin konsantrasyonlarının CT ve CC genotipindeki hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>123</sup>. Feksofenadin için ise 2677TT/3435TT genotipine sahip hastaların plazma feksofenadin konsantrasyonlarının diğer hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>127</sup>. Siklosporin ve fenitoin için de C3435TT genotipinin plazma ilaç düzeyi ile korele olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur<sup>3,12,53</sup>. Buna karşın takrolimus, digoksin, feksofenadin, siklosporin için TT genotipindeki hastaların plazma ilaç konsantrasyonlarının yüksek olmadığı şeklinde çelişkili yayınlar da vardır<sup>73</sup>. Atipik antipsikotik ilaçlar arasında yer alan risperidon da p-glikoprotein substratları arasındadır. şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada MDR1 geni C3435T ve G2677T/A polimorfizmleri ile plazma risperidon ve metaboliti olan 9-hidroksirisperidon konsantrasyonları arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir ilişki bulunamamıştır<sup>125</sup>.

Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları, klinik etkinlik ve yan etkiler ile karşılaştırıldığında (Tablo 20, Tablo 22) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dermatolojik yan etkileri olanların plazma metabolit konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (65±11 ng/ml ve 39±6 ng/ml, p=0.06, Tablo 22). Bizim alışmamızda yan etki nedeni ile çalışma dışı bırakılan bir hastamız (Hasta 2) döküntü yakınmasına sahipti. Dermatolojik yan etkiler açısından, hasta sayısının arttırılarak bu çalışmanın devam etmesi, yan etki ve plazma metabolit konsantrasyonu arasındaki ilişkiye ait daha aydınlatıcı bilgilerin elde edilmesini sağlayabilir. Literatürdeki alışmalar sitalopramın etki ve yan etkileri ile, terapötik plazma konsantrasyonunun ilişkili olmadığı yönünde ise de<sup>6</sup> sitalopramın yan

etkilerine özgü spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer yandan bizim çalışmamızda; literatür ile uyumlu olarak, tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler arasında, plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonu açısından fark gözlenmemiştir (Tablo 20).

Literatürde Türk populasyonunda MDR1 genotipi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Turgut S ve arkadaşları Türk populasyonundan seçilen 150 sağlıklı gönüllüde C3435T bölgesinin genotip dağılımını CC, CT ve TT için sırasıyla % 20, 53 ve 27 olarak bulmuştur<sup>120</sup>. Akbaş SH ve arkadaşları ise renal transplant hastalarında (n=92) yaptıkları çalışmada CC, CT ve TT için genotip dağılımını sırasıyla % 30, 48 ve 22 olarak göstermişlerdir<sup>2</sup>. Bu çalışmalardaki genotip dağılımları, bizim çalışmamızın C3435T bölgesine ait genotip dağılımını (CC, CT ve TT için sırasıyla % 26, 46 ve 33) desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında sitalopram dışında başka ilaçlar kullanmakta olan hastalar çalışma dışında bırakılmamış ve tablo 12’de almakta oldukları diğer ilaçlar belirtilmiştir. Birlikte kullanılan herhangi bir ilacın sitalopram ile olası etkileşim mekanizmaları: (1) sitalopramın metabolizmasını değiştirmek (inhibisyon ya da indüksiyon yolu ile), (2) p-glikoprotein substratı olarak sitalopram ile yarışmak ya da (3) p-glikoprotein aktivitesini indüklemek ya da inhibe etmek olabilir. P-glikoprotein aktivitesi oldukça değişkendir ve çeşitli inhibitörler ve indüktörlerden de etkilenmektedir (Tablo 7). Kullanılan ilaçlara ilave olarak, seks hormonları<sup>58</sup> ve kolesterol<sup>118</sup> gibi endojen faktörlerin de bu taşıyıcı aktivitesini etkileyebileceği gösterilmiştir. Çalışmada yer alan 8 no’lu hasta 30 mg/gün dozunda sitalopram ile beraber lansoprazol (30 mg/gün)

kullanmakta idi ve sitalopram plazma konsantrasyonu ortalamanın üzerinde olacak şekilde 280 ng/ml olarak ölçüldü. Bu hastada lansoprazolün karaciğerde sitokrom enzimlerini inhibe ederek sitalopram metabolizmasını yavaşlatmış olması ya da intestinal kanalda sitokrom enzimlerini ve p-glikoproteini inhibe ederek sitalopramın plazma konsantrasyonunu arttırmış olması mümkün olabilir<sup>84</sup>. Yan etkiler nedeni ile ilacını bırakan ve çalışma dışı kalan 12 no'lu hastamız da benzer şekilde lansoprazol (60 mg/gün) kullanmakta olan bir hastaydı ve ilacını erken bırakması nedeniyle plazma sitalopram konsantrasyonu protokolde belirtilen haftada (4.hafta) ölçülememişti. Bu hastamızın da 8 no'lu hasta ile benzer mekanizmalar nedeni ile ilaç yan etkilerinin artmış olması muhtemeldir. Ancak bu tez çalışması kapsamında sözü edilen mekanizmalar özellikle araştırılmamış olduğundan yorumlar spekülatiftir. Bir diğer ilaç-ilaç etkileşimi gösterebilecek hasta ise, 20 mg/gün dozunda sitalopram ile beraber östrojen ve progesteron içeren postmenapozal hormon replasman tedavisi görmekte olan 3 no'lu hastadır. Bu hastada plazma sitalopram konsantrasyonunu 161 ng/ml olarak ölçülmüştür. Bu değer ortalamaya yakın olmakla beraber yapılan çalışmalarda progesteronun sitokrom enzimlerini inhibe ettiği, östrojenin de p-glikoprotein ekspresyonunu inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>80</sup>.

## 6. SONUÇ

Bu tez çalışması, majör depresif bozukluğu olan hastalarda kullanılan sitalopramın, klinik etkinlik / yan etki, MDR1 genine ait G2677T ve C3435T polimorfizmleri ve plazma ilaç ve metabolit konsantrasyonları arasındaki ilişkinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmaya katılan hasta sayısı az olmakla birlikte elde edilen ilk veriler, MDR1 geni G2677T ve C3435T polimorfizmleri ile, gerek hasta ve kontrol grupları arasında, gerekse ilaca yanıt verme ya da remisyon gösterme oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. Buna karşın gastrointestinal yan etki gösteren hastaların %92'sinin ( $p<0.05$ ) G2677T bölgesinde GG genotipini taşıyan hastalar olduğu izlenmiştir. Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları, klinik etkinlik ve yan etkiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dermatolojik yan etkileri olanların plazma metabolit konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur ve bu konu araştırmaya değerdir. SSRI grubu antidepresan ilaçların gerek psikiyatristler gerekse diğer uzmanlık alanlarından olan hekimler tarafından yaygın kullanımı söz konusudur. İlaç yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakma oranları da dikkate alınacak olursa, yan etki-genotipleme ya da yan etki-ilaç / metabolit konsantrasyonları arasındaki ilişkinin önemi daha çok değer kazanacaktır.

Bu ön verilerden yola çıkılarak, daha geniş hasta gruplarında tekrarlanacak olan analizler, halen ilaç tedavisine direnç ve yan etki sorunlarını içinde barındıran majör depresif bozukluğun hem patogenezi açıklamamıza hem de bu yolla hastalığın daha etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi yolunda neler yapılması gerektiği konusuna ışık tutacaktır. Bu konuda literatürde yer alan bilgi eksikliği de göz önüne alınırsa bu

çalışmaya temel olan konunun uzunca bir süre daha çalışmaya açık olduğu görülmektedir. Yalnızca sitalopram değil, p-glikoproteininin substratı olan diğer antidepresan ilaçlar (venlafaksin, paroksetin, fluvoksamin, klomipramin) ile benzer araştırmaların yapılması toplumda yaygın olarak görülen bu hastalığın ilaçla tedavisi hakkında bilgi birikimimizi önemli ölçüde arttıracaktır.

## 7. ÖZET

Bu tez çalışmasının amacı: (1) Bir efluks proteini olan P-glikoprotein ekspresyonunu ve/veya fonksiyonunu değiştirebilen G2677T ve C3435T polimorfizmlerinin, p-glikoprotein substratı olan sitalopramın intestinal kanal ve kan-beyin bariyerinden geçişini değiştirerek klinik yanıtta ve ilaç yan etkilerinin görülme sıklığı ve şiddetinde farklılıklara neden olup olmadığını incelemek, (2) Sitalopram plazma konsantrasyonu ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı ve G2677T, C3435T polimorfizmleri arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

Çalışmaya 19 majör depresif bozukluğu olan hasta ile 70 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların plazma ilaç düzeyleri HPLC yöntemi ile, genotipleri PCR yöntemi ile, klinik yanıt HAM-D ve KGİ ölçekleri ile, yan etkiler ise PRISE ölçeği ile değerlendirildi.

Araştırma sonuçları MDR1 geni G2677T ve C3435T polimorfizmleri ile, gerek hasta ve kontrol grupları arasında, gerekse ilaca yanıt verme ya da remisyon gösterme oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. Buna karşın gastrointestinal yan etki gösteren hastaların %92'sinin ( $p<0.05$ ) G2677T bölgesinde GG genotipini taşıyan hastalar olduğu izlenmiştir. Plazma sitalopram ve n-desmetilsitalopram konsantrasyonları, klinik etkinlik ve yan etkiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dermatolojik yan etkileri olanların plazma metabolit konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur.

Bu ön verilerden yola çıkılarak, daha geniş hasta gruplarında tekrarlanacak olan analizler, halen ilaç tedavisine direnç ve yan etki sorunlarını içinde barındıran majör depresif bozukluğun daha etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi yolunda neler yapılması gerektiği konusuna ışık tutacaktır.

## 8. SUMMARY

The aims of this study are; (1) to investigate whether the polymorphisms in G2677T and C3435T which may alter the expression and/or function of p-glycoprotein which is an efflux protein, causes changes in the clinical outcome and the incidence and severity of the adverse effects in patients treated with citalopram, by changing the transport of citalopram through intestine and blood-brain barrier (2) to examine the possible relationships between plasma concentrations of citalopram, clinical response, incidence of adverse effects and G2677T/C3435T polymorphisms.

19 major depressive patients and 70 healthy volunteer have studied. Plasma concentrations of citalopram/n-desmethylcitalopram were measured by HPLC in patients. C3435T and G2677T polymorphisms of MDR1 gene were performed by PCR/RFLP assays in patients and healthy volunteers. Clinical response to citalopram was determined by 17 item HAM-D and CGI, adverse effects (gastrointestinal, heart, skin, nervous system, eyes/ears, genital/urinary, sleep, sexual functioning) were determined by PRISE side effect scale. Our results showed that there is no correlation between G2677T and C3435T polymorphisms of MDR1 gene and clinical response of citalopram in patients. However, we found that 92% of the patients who suffered from gastrointestinal side effects had GG genotype on G2677T ( $p < 0.05$ ). We observed that there is no statistically significant correlation between the clinical response/adverse reactions in patients treated with citalopram and plasma citalopram/n-desmethylcitalopram concentrations. On the other hand, plasma n-desmethylcitalopram concentrations was found to be higher in patients who suffered from dermatologic side effects when compared with patients who did not experience dermatologic side effect although it does not reach statistically significant manner.

The analysis that will be performed on the data from a larger group of patients depending on this preliminary data will inform us on what to do for curing the patients with major depressive disorder either experiencing resistance to drug therapy or side effects.

**KAYNAKLAR**

1. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:361-98
2. Akbas SH, Bilgen T, Keser I, Tuncer M, Yucetin L, Tosun O, Gultekin M, Luleci G. The effect of MDR1 (ABCB1) polymorphism on the pharmacokinetic of tacrolimus in Turkish renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1290-2.
3. Balram C, Sharma A, Sivathasan C, Lee EJ. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;56(1):78-83.
4. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Dec;31(6):444-69.
5. Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):145-51.
6. Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH. Citalopram-a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 May;25(3):241-54.
7. Binder EB, Holsboer F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Ann Med.* 2006;38(2):82-94.
8. Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overo KF, Lingjaerde O. Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(5):553-7.
9. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Aug;37(2):147-65.
10. Chaudhary PM, Roninson IB. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell.* 1991 Jul 12;66(1):85-94.
11. Choi KH, Chen CJ, Kriegler M, Roninson IB. An altered pattern of cross-resistance in multidrug-resistant human cells results from spontaneous mutations in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene. *Cell.* 1988 May 20;53(4):519-29.
12. Chowbay B, Kumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of

- MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics*. 2003 Feb;13(2):89-95.
13. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Jan;86(2):695-8.
  14. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem*. 1990 Sep;38(9):1277-87.
  15. Dantzig AH, de Alwis DP, Burgess M. Considerations in the design and development of transport inhibitors as adjuncts to drug therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003 Jan 21;55(1):133-50.
  16. Dean M, Allikmets R. Complete characterization of the human ABC gene family. *J Bioenerg Biomembr*. 2001 Dec;33(6):475-9.
  17. De Luca V, Mundo E, Trakalo J, Wong GW, Kennedy JL. Investigation of polymorphism in the MDR1 gene and antidepressant-induced mania. *Pharmacogenomics J*. 2003;3(5):297-9.
  18. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RP. ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*. 2003 Dec;52(12):1788-95
  19. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet*. 1999 Oct 16;354(9187):1369-75.
  20. Drozdik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 2003 May;13(5):259-63.
  21. Dufour H, Bouchacourt M, Thermozy P, Viala A, Phak Rop P, Gouezo F, Durand A, Hopfner Petersen HE. Citalopram--a highly selective 5-HT uptake inhibitor--in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987 Jul;2(3):225-37.
  22. Duverneuil C, de la Grandmaison GL, de Mazancourt P, Alvarez JC. A high-performance liquid chromatography method with photodiode-array UV detection for therapeutic drug monitoring of the nontricyclic antidepressant drugs. *Ther Drug Monit*. 2003 Oct;25(5):565-73
  23. Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding

- protein in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):273-82.
24. Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Dec;29(6):442-50.
  25. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000 Nov;28(2):335-41.
  26. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):30-6.
  27. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Jan;84(1):265-9.
  28. Fromm MF. Genetically determined differences in P-glycoprotein function: implications for disease risk. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:299-303.
  29. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Aug;25(8):423-9.
  30. Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G, Martignoni E, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 2002 Oct;12(7):529-34.
  31. Germann UA, Willingham MC, Pastan I, Gottesman MM. Expression of the human multidrug transporter in insect cells by a recombinant baculovirus. *Biochemistry*. 1990 Mar 6;29(9):2295-303.
  32. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem*. 1993;62:385-427.
  33. Gottesman MM. Biochemical, Cellular, and Pharmacological Aspects of the Multidrug Transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1999.39:361-398.
  34. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry*. 1993 Nov;54(11):405-18
  35. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism*. 2005 May;54(5 Suppl 1):10-5.

36. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Oct;29(10):1765-81.
37. Higgins CF, Hiles ID, Whalley K, Jamieson DJ. Nucleotide binding by membrane components of bacterial periplasmic binding protein-dependent transport systems. *EMBO J*. 1985 Apr;4(4):1033-9.
38. Higgins CF, Linton KJ. Structural biology. The xyz of ABC transporters. *Science*. 2001 Sep 7;293(5536):1782-4.
39. Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR Jr, Scheftner WA, Weissman MM, Zubenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Knowles JA, Gladis M, Thomas J, Chellis J, Miller E, Levinson DF. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet*. 2004 Jun;74(6):1154-67. Epub 2004 Apr 22.
40. Horinouchi M, Sakaeda T, Nakamura T, Morita Y, Tamura T, Aoyama N, Kasuga M, Okumura K. Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm Res*. 2002 Oct;19(10):1581-5.
41. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(9):553-76
42. Illmer T, Schuler US, Thiede C, Schwarz UI, Kim RB, Gotthard S, Freund D, Schakel U, Ehniger G, Schaich M. MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res*. 2002 Sep 1;62(17):4955-62.
43. Jamroziak K, Mlynarski W, Balcerczak E, Mistygacz M, Trelinska J, Mirowski M, Bodalski J, Robak T. Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2004 May;72(5):314-21.
44. Jin J, Wu LH, Wang WL, Yu SF, Yan S, Zheng SS. Impact of multidrug resistance 1 gene polymorphism on tacrolimus dose and concentration-to-dose ratio in Chinese liver transplantation recipients. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005 Dec;22(6):616-20.
45. Johne A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, Hoffmeyer S, Kerb R, Fromm MF, Brinkmann U, Eichelbaum M, Brockmoller J, Cascorbi I, Roots I. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Nov;72(5):584-94.

46. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*. 1976 Nov 11;455(1):152-62.
47. Kafka A, Sauer G, Jaeger C, Grundmann R, Kreienberg R, Zeillinger R, Deissler H. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int J Oncol*. 2003 May;22(5):1117-21.
48. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*. 2005 May;54 (5 Suppl 1):24-7.
49. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, Schmiegelow K, Gregor M, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut*. 2003 Jan;52(1):140-2.
50. Katzung BG : *Basic&Clinical Pharmacology*, Ninth Edition (Lange, Singapore). 2004: 482-497.
51. Kaya P, Gunduz U, Arpaci F, Ural AU, Guran S. Identification of polymorphisms on the MDR1 gene among Turkish population and their effects on multidrug resistance in acute leukemia patients. *Am J Hematol*. 2005 Sep;80(1):26-34.
52. Kayaalp O : *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 11. baskı (Hacettepe-Taş, Ankara). 2005: 770-799.
53. Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmoller J, Schlagenhauer R, Bauer S, Szekeres T, Hamwi A, Fritzer-Szekeres M, Baumgartner C, Ongen HZ, Guzelbey P, Roots I, Brinkmann U. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(3):204-10.
54. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan;51(1):8-19
55. Kim Brosen, Is Therapeutic Drug Monitoring a Case for Optimizing Clinical Outcome and Avoiding Interactions of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors? *TDM*, Volume 22(2), April 2000, pp 143-154
56. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, Taylor A, Xie HG, McKinsey J, Zhou S, Lan LB, Schuetz JD, Schuetz EG, Wilkinson GR. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European

- Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Aug;70(2):189-99.
57. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metabolism Reviews*, 34 (1-2), 47-54, 2002
58. Kim RB. Polymorphisms in human MDR1(p-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* January 2004
59. Kim WY, Benet LZ. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-mediated efflux of sex-steroid hormones and modulation of P-gp expression in vitro. *Pharm Res.* 2004 Jul;21(7):1284-93.
60. Kioka N, Tsubota J, Kakehi Y, Komano T, Gottesman MM, Pastan I, Ueda K. P-glycoprotein gene (MDR1) cDNA from human adrenal: normal P-glycoprotein carries Gly185 with an altered pattern of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Jul 14;162(1):224-31.
61. Kirchheiner J, Grundemann D, Schomig E. Contribution of allelic variations in transporters to the phenotype of drug response *J Psychopharmacol.* 2006 Jul;20(4 Suppl):27-32
62. Köroğlu E : DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı 2. baskı (HYB, Ankara). 2005: 151-191.
63. Laika B, Leucht S, Steimer W. ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline. *Clin Chem.* 2006 May;52(5):893-5.
64. Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME, Pippert T, Umbenhauer DR. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol.* 1998 Jul-Aug;12(4):457-63.
65. Le Bloc'h Y, Woggon B, Weissenrieder H, Brawand-Amey M, Spagnoli J, Eap CB, Baumann P. Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10-360 mg/day citalopram. *Ther Drug Monit.* 2003 Oct;25(5):600-8.
66. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, Sequeira A, Kushwaha N, Morris SJ, Basak A, Ou XM, Albert PR. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci.* 2003 Sep 24;23(25):8788-99.
67. Levin VA. Relationship of octanol/water partition coefficient and molecular weight to rat brain capillary permeability. *J Med Chem.* 1980 Jun;23(6):682-4.

68. Li D, Gui R, Li J, Huang Z, Nie X., Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant patients is related to MDR1 gene C3435T polymorphisms., *Transplant Proc.* 2006 Nov;38(9):2850-2
69. Loo TW, Bartlett MC, Clarke DM. Transmembrane segment 7 of human P-glycoprotein forms part of the drug-binding pocket. *Biochem J.* 2006 Oct 15;399(2):351-9.
70. Macphee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, Goldberg L, Holt DW. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation.* 2002 Dec 15;74(11):1486-9.
71. Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry.* 2004 May;161(5):780-96
72. Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):83-8.
73. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jan;75(1):13-33.
74. Masand PS, Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry.* 1999 Jul-Aug;7(2):69-84.
75. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KR, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy.* 2001 Jul;21(7):778-96.
76. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 13;100(10):6186-91.
77. Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004 Oct;27(5):257-64.
78. Meissner K, Sperker B, Karsten C, Zu Schwabedissen HM, Seeland U, Bohm M, Bien S, Dazert P, Kunert-Keil C, Vogelgesang S, Warzok R, Siegmund W, Cascorbi I, Wendt M, Kroemer HK. Expression and localization of P-glycoprotein in human heart: effects of cardiomyopathy. *J Histochem Cytochem.* 2002 Oct;50(10):1351-6.
79. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996 Nov 1;274(5288):740-3.

80. Mutoh K, Tsukahara S, Mitsushashi J, Katayama K, Sugimoto Y. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells. *Cancer Sci.* 2006 Nov;97(11):1198-204.
81. Nakamura Y, Ikeda S, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Akiyama S, Nagata Y. Function of P-glycoprotein expressed in placenta and mole. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Jun 27;235(3):849-53.
82. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002 Mar 28;34(1):13-25.
83. Odagaki Y, Garcia-Sevilla JA, Huguelet P, La Harpe R, Koyama T, Guimon J. Cyclic AMP-mediated signaling components are upregulated in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Brain Res.* 2001 Apr 20;898(2):224-31.
84. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001 Dec;364(6):551-7.
85. Patkar AA, Peindl K, Mago R, Mannelli P, Masand PS. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8(2):82-7.
86. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am.* 1993 Sep;16(3):611-45.
87. Qian W, Homma M, Itagaki F, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T, Inomata S, Honda K, Ohkohchi N, Kohda Y. MDR1 gene polymorphism in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders including depression. *Biol Pharm Bull.* 2006 Dec;29(12):2446-50.
88. Rasmussen BB, Brosen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit.* 2000 Apr;22(2):143-54.
89. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J.* 2002;2(3):191-6.
90. Rosenberg MF, Velarde G, Ford RC, Martin C, Berridge G, Kerr ID, Callaghan R, Schmidlin A, Wooding C, Linton KJ, Higgins CF. Repacking of the transmembrane domains of P-glycoprotein during the transport ATPase cycle. *EMBO J.* 2001 Oct 15;20(20):5615-25.
91. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum

- JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR\*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design *Control Clin Trials*. 2004 Feb;25(1):119-42
92. Safa AR, Stern RK, Choi K, Agresti M, Tamai I, Mehta ND, Roninson IB. Molecular basis of preferential resistance to colchicine in multidrug-resistant human cells conferred by Gly-185-Val-185 substitution in P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7225-9.
  93. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, Morita Y, Tamura T, Aoyama N, Hirai M, Kasuga M, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res*. 2001 Oct;18(10):1400-4.
  94. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of MDR1 and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs *Pharmacogenomics*. 2003 Jul;4(4):397-410
  95. Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005 Dec;20(6):391-414.
  96. Sauna ZE, Ambudkar SV. Evidence for a requirement for ATP hydrolysis at two distinct steps during a single turnover of the catalytic cycle of human P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 14;97(6):2515-20.
  97. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx*. 2005 Oct;2(4):590-611.
  98. Sheehan DV, Eaddy M, Sarnes M, Vishalpura T, Regan T. Evaluating the economic consequences of early antidepressant treatment discontinuation: a comparison between controlled-release and immediate-release paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Oct;24(5):544-8
  99. Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA, van der Valk MA, Robanus-Maandag EC, te Riele HP, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*. 1994 May 20;77(4):491-502.
  100. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest*. 1996 Jun 1;97(11):2517-24.

101. Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol.* 1997 Jun;8(3):161-70.
102. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999 Apr 5;36(2-3):179-194.
103. Shon JH, Yoon YR, Hong WS, Nguyen PM, Lee SS, Choi YG, Cha IJ, Shin JG. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fexofenadine in relation to the MDR1 genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Aug;78(2):191-201.
104. Schwab M, Eichelbaum M, Fritz P, Burk O, Decker J, Alken P, Rothenpieler U, Kerb R, Hoffmeyer S, Brauch H. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jul;13(7):1847-54.
105. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:285-307.
106. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, Stange E, Herfarth H, Schoelmerich J, Gregor M, Walker S, Cascorbi I, Roots I, Brinkmann U, Zanger UM, Eichelbaum M. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):26-33.
107. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med.* 2003 Apr 10;348(15):1442-8.
108. Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, Fritz P, Burk O, Decker J, Alken P, Rothenpieler U, Kerb R, Hoffmeyer S, Brauch H. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jul;13(7):1847-54.
109. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel AH. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest.* 1999 Nov;104(10):1441-7.
110. Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DK, Borst P, Nooijen WJ, Beijnen JH, van Tellingen O. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Mar 4;94(5):2031-5.

111. Stahl SM, Essential Psychopharmacology. 2nd ed. New York, NY:Cambridge University: 99-167.
112. Stein WD. Kinetics of the multidrug transporter (P-glycoprotein) and its reversal. *Physiol Rev.* 1997 Apr;77(2):545-90.
113. Sugawara I, Nakahama M, Hamada H, Tsuruo T, Mori S. Apparent stronger expression in the human adrenal cortex than in the human adrenal medulla of Mr 170,000-180,000 P-glycoprotein. *Cancer Res.* 1988 Aug 15;48(16):4611-4.
114. Sugawara I, Kataoka I, Morishita Y, Hamada H, Tsuruo T, Itoyama S, Mori S. Tissue distribution of P-glycoprotein encoded by a multidrug-resistant gene as revealed by a monoclonal antibody, MRK 16. *Cancer Res.* 1988 Apr 1;48(7):1926-9.
115. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Katano T, Sen B, Homma M, Kohda Y, Mizukami K, Asada T. Association of treatment-resistant schizophrenia with the G2677A/T and C3435T polymorphisms in the ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene. *Psychiatr Genet.* 2006 Apr;16(2):47-8
116. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Nov;84(21):7735-8.
117. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170: evidence for localization in brain capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein. *J Histochem Cytochem.* 1989 Feb;37(2):159-64.
118. Troost J, Albermann N, Emil Haefeli W, Weiss J. Cholesterol modulates P-glycoprotein activity in human peripheral blood mononuclear cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Apr 9;316(3):705-11
119. Tucker GT. Advances in understanding drug metabolism and its contribution to variability in patient response. *Ther Drug Monit.* 2000 Feb;22(1):110-3.
120. Turgut S, Turgut G, Atalay EO. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2006 Dec;33(4):295-300.
121. Uhr M, Grauer MT. abcb1ab P-glycoprotein is involved in the uptake of citalopram and trimipramine into the brain of mice. abcb1ab P-glycoprotein is involved in the uptake of citalopram and trimipramine into the brain of mice. *J Psychiatr Res.* 2003 May-Jun;37(3):179-85

122. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Feb;27(1):85-102.
123. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, Funck-Brentano C, Becquemont L. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Apr;58(12):809-12.
124. 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 Mar;30(2):286-91.
125. Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, Tateishi T, Kondo T, Kaneko S. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May;57(5):569-75
126. Yates CR, Zhang W, Song P, Li S, Gaber AO, Kotb M, Honaker MR, Alloway RR, Meibohm B. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2003 Jun;43(6):555-64.
127. Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, Jung HR, Cho JY, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;76(5):418-27
128. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):24-8.
129. Yuksel N : Psikofarmakoloji (Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara). 2003: 169-264.
130. Zheng H, Webber S, Zeevi A, Schuetz E, Zhang J, Lamba J, Bowman P, Burckart GJ. The MDR1 polymorphisms at exons 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Hum Immunol*. 2002 Sep;63(9):765-70.
131. Zubenko GS, Maher B, Hughes HB 3rd, Zubenko WN, Stiffler JS, Kaplan BB, Marazita ML. Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Nov 15;123(1):1-18.

## EK 1- DSM IV TR (2000) TANI ÖLÇÜTLERİ

### 1. Majör depresif bozukluk, tek epizod

- A. Tek bir majör depresif epizodun varlığı,
- B. Bu majör depresif epizod şizoaffektif bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.
- C. Daha önce bir manik epizod, bir mikst epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. **Not:** Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

### 2. Majör depresif bozukluk, rekürren (yineleyici)

- A. İki ya da daha fazla majör depresif epizodun olması

**Not:** Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için, major depresif epizod için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir ara dönem bulunmalıdır.

- B. Bu major depresif epizodlar, şizoaffektif bozukluk olarak daha iyi açıklanamazlar ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.
- C. Daha önce bir manik epizod, bir mikst epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. **Not:** Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa

ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

### 3. Majör depresif epizod

- A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

**Not:** Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da hallüsinasyon semptomlarını katmayınız.

- (1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. **Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
- (2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
- (3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not:** Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.

- (4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması
- (5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)
- (6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
- (7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
- (8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemlemiştir)
- (9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması
- B. Bu semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu

semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

## **EK 2- KLİNİK ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRME TESTLERİ**

### **Hamilton Depresyon Ölçeği**

#### **1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**

0. Yok.

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

#### **2. Suçluluk duyguları**

0. Yok.

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyon görüyor.

#### **3. İntihar**

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.

4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir)

#### 4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

#### 5. Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahat olduğundan şikayetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (Herhangi

bir neden olmaksızın)

#### 6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

#### 7. Çalışmalar ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından biliniyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)

3. Aktivitelerinde harcadığı süre ve üretim azalıyor. Hastanede yatarken hergün en az 3 saat, servisteki işlerin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

### **8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)**

0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek, çok zor.
4. Tam stupor.

### **9. Ajitasyon**

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

### **10. Psişik anksiyete**

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden ve konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

**11. Somatik anksiyete**

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 0. Yok          | Anksiyeteye eşlik eden şu gibi fizyolojik sorunlar:                       |
| 1. Hafif        | Gastrointestinal: Ağız kuruması, gaz, sindirim bozukluğu,                 |
| 2. İlmli        | kramp, geğirme.   |
| 3. Şiddetli     | Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı.                                 |
| 4. Çok şiddetli | Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme<br>Sık idrara çıkma, terleme |

**12. Gastrointestinal Somatik semptomlar**

- 0. Yok
- 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2. Personal zorlamasa yemek yiyemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

**13. Genel Somatik semptomlar**

- 0. Yok
- 1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2. Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

**14. Genital Semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)**

- 0. Yok
- 1. Hafif
- 2. Şiddetli
- 3. Belirlenemeyen



**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)****HASTALIK ŞİDDETİ**

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

**DÜZELME**

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

**YAN ETKİ ŞİDDETİ**

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

**EK 3- PRISE YAN ETKİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ****1. GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER**

1.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- İshal
- Kabızlık
- Ağızda kuruluk
- Bulantı/kusma
- Bu kategoride semptom yok

1.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir
- Dayanılamaz

**2. KARDİYOVASKÜLER YAN ETKİLER**

2.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Çarpıntı
- Ayakta baş dönmesi
- Göğüs ağrısı
- Bu kategoride semptom yok

2.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir
- Dayanılamaz

**3. DERMATOLOJİK YAN ETKİLER**

3.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Döküntü
- Terlemede artış
- Kaşıntı

- Ciltte kuruluk
- Bu kategoride semptom yok

3.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir  Dayanılmaz

#### 4. SİNİR SİSTEMİ İLE İLGİLİ YAN ETKİLER

4.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Baş ağrısı
- Tremor
- Koordinasyon bozukluğu
- Bu kategoride semptom yok

4.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir  Dayanılmaz

#### 5. GÖZ ve KULAK İLE İLGİLİ YAN ETKİLER

5.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Bulanık görme
- Kulakta çınlama
- Bu kategoride semptom yok

5.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir  Dayanılmaz

## 6. UYKU İLE İLGİLİ YAN ETKİLER

6.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Uyumada güçlük
- Çok uyuma
- Bu kategoride semptom yok

6.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir
- Dayanılamaz

## 7. GENİTOÜRİNER SİSTEM YAN ETKİLERİ

7.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- İşemede zorluk
- İşeme sırasında ağrı
- İşeme sıklığında artma
- Adet düzensizlikleri
- Bu kategoride semptom yok

7.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

- Dayanılabilir
- Dayanılamaz

## 8. CİNSEL YAN ETKİLER

8.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz.

- Cinsel istekte azalma
- Orgazm bozuklukları
- Ereksiyon bozuklukları
- Bu kategoride semptom yok

8.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

Dayanılabılır

Dayanılamaz

## 9. DİĞER YAN ETKİLER

9.1 Geçen hafta görülen semptomları işaretleyiniz

Anksiyete

Konsantrasyon bozukluğu

Keyifsizlik

Akatizi

Yorgunluk

Halsizlik

Bu kategoride semptom yok

9.2 Son bir hafta boyunca sizi en çok rahatsız eden semptomu nasıl tanımlarsınız?

Dayanılabılır

Dayanılamaz

## EK 4- KLİNİK ETKİNLİK ÖLÇEKLERİNİN SONUÇLARI

Hasta No	Hamilton Depresyon Ölçeği					Klinik Global İzlenim Ölçeği					İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi				
	Vizit1	Vizit2	Vizit3	Vizit4	Vizit5	Vizit1	Vizit2	Vizit3	Vizit4	Vizit5	Vizit1	Vizit2	Vizit3	Vizit4	Vizit5
1	6	3	0	0	0	3/-/-	3/3/1	3/2/1	1/1/1	1/1/1	70	80	85	85	85
2	10	-	-	-	-	3/-/-	3/3/1	-	-	-	60	-	-	-	-
3	14	12	6	3	3	4/-/-	4/5/2	3/3/3	3/3/2	2/2/1	60	65	68	75	75
4	8	5	5	6	6	3/-/-	3/2/2	2/2/2	1/2/2	3/2/2	75	81	82	88	88
5	12	3	2	3	3	4/-/-	3/2/2	1/2/3	2/2/2	1/2/1	60	75	78	83	83
6	13	5	3	3	3	4/-/-	4/3/1	2/3/1	1/1/2	1/2/1	60	70	80	85	85
7	24	23	25	16	16	5/-/-	4/4/2	4/4/1	5/3/1	5/4/2	60	60	53	50	50
8	13	9	5	4	4	4/-/-	4/4/1	3/4/1	2/2/1	1/1/1	60	75	85	85	85
9	15	10	10	12	12	4/-/-	4/4/2	4/3/2	4/3/2	4/3/2	65	65	65	65	65
10	10	7	3	4	4	3/-/-	3/4/2	3/3/2	3/2/2	2/2/2	75	75	80	85	85
11	10	7	5	1	1	4/-/-	4/4/2	4/3/2	3/2/2	1/1/2	65	65	75	85	85
12	22	20	-	-	-	4/-/-	4/4/2	4/4/3	-	-	60	65	-	-	-
13	15	15	15	13	13	4/-/-	4/4/2	4/4/2	4/3/1	4/3/2	60	60	65	70	70
14	16	8	5	2	2	4/-/-	4/3/3	4/3/3	3/3/2	1/2/2	60	70	75	85	85
15	10	6	5	5	2	4/-/-	4/3/2	3/3/2	2/2/2	1/1/2	65	75	75	80	80
16	14	6	2	0	0	4/-/-	4/4/2	3/2/2	1/2/2	1/2/2	68	76	85	85	85
17	12	8	5	5	5	5/-/-	5/4/1	3/2/1	2/2/2	2/2/2	70	75	75	75	75
18	14	12	6	9	9	5/-/-	4/4/2	4/3/2	4/3/2	4/3/3	55	60	70	75	75
19	11	9	3	8	8	4/-/-	4/3/1	4/3/2	1/2/1	3/2/1	65	68	75	75	75

## EK 5- ÇALIŞMA HASTALARINA AİT YAN ETKİLER

Hasta No	Yan etkiler
1	Terlemede artış
2	Terlemede artış / Çok uyuma / Ciltte döküntü
3	Bulantı / Çarpıntı, baş dönmesi / Terlemede artış / Çok uyuma / İşeme sıklığında artma / Konsantrasyon bozukluğu / İştah artışı, kilo alımı
4	Tremor / Terlemede artış / Cinsel istekte azalma / Konsantrasyon bozukluğu / Esneme, iştahta azalma, iştahta artma
5	İshal, bulantı / Terlemede artış / Baş ağrısı / Çok uyuma / Cinsel istekte azalma/ Konsantrasyon bozukluğu / İştah artışı, kilo alımı
6	Baş ağrısı / Çok uyuma / İştah artışı, kilo alımı
7	İshal, ağızda kuruluk / baş dönmesi / Baş ağrısı / Kulakta çınlama / Çok uyuma / Anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, keyifsizlik, halsizlik
8	-
9	Ağızda kuruluk, bulantı, kusma, mide ağrısı, ishal / Baş ağrısı / Bulanık görme, kulakta çınlama / Uyumada güçlük / Konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, halsizlik, akatizi / İştah artışı
10	Bulantı, kusma, kabızlık / Kaşıntı / Kulakta çınlama
11	Ağızda kuruluk, bulantı, kabızlık / Ayakta baş dönmesi / Terlemede artış / Kulakta çınlama / Çok uyuma / Halsizlik
12	Bulantı, kusma, kabızlık / Çarpıntı, ayakta baş dönmesi, göğüs ağrısı / Baş ağrısı / Kulakta çınlama / Uyumada güçlük / Keyifsizlik, halsizlik
13	Ağızda kuruluk / Ayakta baş dönmesi / Terlemede artış, kaşıntı / Baş ağrısı / Uyumada güçlük, Çok uyuma / Konsantrasyon bozukluğu, anksiyete / İştah artışı, çene kaslarında kasılma
14	Ağızda kuruluk, kabızlık, iştahsızlık / Ayakta baş dönmesi / Terlemede artış, kaşıntı / Tremor / Bulanık görme, kulakta çınlama / Uyumada güçlük, Çok uyuma / İşeme sıklığında artma / İştahta azalma, çene kaslarında kasılma, esneme
15	Ağızda kuruluk, kabızlık / Baş ağrısı, tremor
16	Ağızda kuruluk, bulantı, ishal / Terlemede artış / Çok uyuma
17	Ağızda kuruluk, kabızlık / Baş ağrısı, tremor
18	Ağızda kuruluk, bulantı / Ayakta baş dönmesi
19	Ağızda kuruluk, bulantı / Ayakta baş dönmesi, göğüs ağrısı / Terlemede artış, kaşıntı / Baş ağrısı / Çok uyuma / Yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu / İştahsızlık

## EK 6- ÇALIŞMA HASTALARINA AİT YAN ETKİLERİN SİSTEMLERE GÖRE DAĞILIMI

Hasta No	GIS	KVS	Dermatolojik	SSS	Göz-Kulak	Uyku	GÜS	Cinsel	Diğer
1	-	-	+	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	+	-	-	-
3	+	+	-	+	-	+	+	-	+
4	-	+	+	-	-	-	-	+	+
5	+	-	+	+	-	+	-	+	+
6	-	-	-	+	-	+	-	-	-
7	+	+	-	+	+	+	-	-	+
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	+	+	+	-	-	+
10	+	-	+	-	+	-	-	-	-
11	+	+	+	-	+	+	-	-	+
12	+	+	-	+	+	+	-	-	+
13	+	-	-	+	+	-	-	-	-
14	+	+	+	+	-	+	-	-	+
15	+	+	+	+	+	+	+	-	-
16	+	-	-	+	-	-	-	-	-
17	+	-	+	-	-	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-	-	-	-	-
19	+	+	+	+	-	+	-	-	+

## EK 7- SİTALOPRAM VE N-DESMETİL SİTALOPRAMA AİT TERAPÖTİK İZLEM SONUÇLARI

Hasta No	Sitalopram Dozu	Sitalopram Konsantrasyonu	N-desmetilsitalopram Konsantrasyonu	Aldığı diğer ilaçlar
1	30 mg/gün	100 ng/ml	43 ng/ml	250 mg B1, 250 mg B6 / gün 400 mg feniramidol HCl / gün
2	30 mg/gün	-	-	10 mg metoksalen / haftada 2 kez
3	20 mg/gün	161 ng/ml	22 ng/ml	1 mg östradiol-17-valerat, 2 mg drospirenon / gün 880 IU D3, 1000 mg kalsiyum / gün
4	20 mg/gün	59 ng/ml	35 ng/ml	-
5	20 mg/gün	87 ng/ml	30 ng/ml	-
6	20 mg/gün	121 ng/ml	30 ng/ml	70 mg alendronik asid / hafta 400 IU D3, 600 mg kalsiyum / gün
7	60 mg/gün	215 ng/ml	92 ng/ml	0.25 mg levotiroksin sodyum / gün, 3000 mg kalsiyum / gün 50 mg trazodon HCl, 15 mg mirtazapin 25 mg hidroksizin HCl / gün
8	30 mg/gün	280 ng/ml	56 ng/ml	30 mg lansoprazol / gün
9	20 mg/gün	72 ng/ml	12 ng/ml	-
10	20 mg/gün	139 ng/ml	15 ng/ml	-
11	20 mg/gün	74 ng/ml	16 ng/ml	0.15 mg levonorgestrel, 0.03 etinil östradiol / gün
12	30 mg/gün	-	-	60 mg lansoprazol / gün 200 mg trimebutin maleat / gün
13	30 mg/gün	150 ng/ml	68 ng/ml	-
14	30 mg/gün	137 ng/ml	71 ng/ml	880 IU D3, 1000 mg kalsiyum / gün
15	30 mg/gün	203 ng/ml	81 ng/ml	-
16	20 mg/gün	136 ng/ml	54 ng/ml	50 mg losartan, 12.5 mg hidroklorotiazid / gün 800 mg feniramidol HCl / gün 120 mg asemetasin / gün
17	30 mg/gün	83 ng/ml	49 ng/ml	-
18	20 mg/gün	82 ng/ml	55 ng/ml	-
19	30 mg/gün	94 ng/ml	67 ng/ml	-