

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**VENLAFKSİN KULLANAN DEPRESYON HASTALARINDA
FARMAKOKİNETİK, KLİNİK ETKİ VE ADVERS ETKİLERDE ZAMAN
BAĞIMLI DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Nazan Akgül CERİT

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU

ANKARA
Haziran 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**VENLAFKSİN KULLANAN DEPRESYON HASTALARINDA
FARMAKOKİNETİK, KLİNİK ETKİ VE ADVERS ETKİLERDE ZAMAN
BAĞIMLI DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Nazan Akgül CERİT

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU

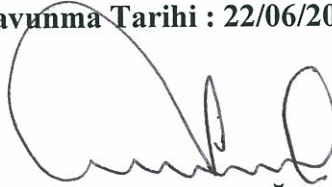
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE 45/2005 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Haziran 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TIBBİ FARMAKOLOJİ Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 22/06/2009



Prof. Dr. Yusuf SARIOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Hakan ZENGİL
Gazi Üniversitesi



Doç. Dr. Ümit YAŞAR
Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Selçuk ASLAN
Gazi Üniversitesi



Doç. Dr. Canan ULUOĞLU
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler, Grafikler	IV
Tablolar	V
Semboller, Kısaltmalar	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Psikososyal Etkenler.....	4
2.1.4. Biyolojik Nedenler	5
2.1.5. Sınıflandırma	6
2.2. Antidepresan İlaçlar	7
2.3. Venlafaksin	8
2.4. Farmakokinetik	11
2.5. Biyolojik ritimler.....	13
2.5.1. Kronofarmakoloji.....	14
2.5.2. Depresyonun kronobiyolojisi ve kronofarmakolojisi	18
3.GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Klinik İzlem.....	21
3.2. Plazmada Venlafaksin Düzeyinin HPLC Yöntemi İle Tayini	26
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	36
4.BULGULAR	38
4.1. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA Açısından Değerlendirilmesi	38
4.2. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının C _{max} Açısından Değerlendirilmesi	38

4.3. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının T_{max} Açısından Değerlendirilmesi	39
4.4. Tedaviye Yanıt Veren/Vermeyen Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA'ları Açısından Değerlendirilmesi	39
4.5. Depresyonu olan hastalarda Klinik Genel İzlenim Ölçeği'ne (KGI) Göre Tedavi Etkinlikleri ile Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA'ları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	39
4.6. Depresyonu Olan Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA'ları İle Yan Etkiler Arasındaki İlişkinin UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Değerlendirilmesi	39
4.7. Depresyonu Olan Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının C_{max} 'ları İle Yan Etkiler Arasındaki İlişkinin UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Değerlendirilmesi	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	60
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	77
11. ÖZGEÇMİŞ	99

Şekiller

Şekil 1: Venlafaksinin kimyasal yapısı	8
Şekil 2: Venlafaksinin metabolik yolu	9
Şekil 3a. IS (citalopram) ve venlafaksin kalibrasyon eğrileri.....	30
Şekil 3b. IS (citalopram) ve venlafaksin kalibrasyon tabloları	31
Şekil 4. Venlafaksin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde, içinde herhangi bir ilacın yer almadığı boş bir örneğe ait kromatogram.....	32
Şekil 5. Venlafaksin kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve citalopram 500ng/ml olacak şekilde standart içeren bir örneğe ait kromatogram.....	33
Şekil 6. 3 nolu hastanın sabah ilaç kullanımını takiben, 4.saatte alınan kan örneğine ait kromatogram	34
Şekil 7. 3 nolu hastanın akşam ilaç kullanımını takiben, 8.saatte alınan kan örneğine ait kromatogram	35

Grafikler

Grafik 1: 150mg Venlafasin kullanan 8 hastanın, sabah ve akşam ilaç kullanımını takiben elde edilen plazma konsantrasyon-zaman grafikleri	42
--	----

Tablolar

Tablo 1: Çalışmanın işleme ve dışlama kriterleri.....	22
Tablo 2: Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler	24
Tablo 3: Çalışmanın akış şeması.....	25
Tablo 4: Tüm hastaların venlafaksin kullanım zamanına göre elde edilen farmakokinetik değerleri	41
Tablo 5: Tüm hastalara uygulanan klinik etkinlik testlerinin sonuçları	43
Tablo 6: Hastaların ilaç kullanımı ile ortaya çıkan Yan etkiler (UKU= Yan Etki Değerlendirme Ölçeği)	44
Tablo 7: Sabah ve akşam venlafaksin kullanımını sonucu elde edilen C_{max} , T_{max} ve EAA'ların karşılaştırılması (150 mg ilaç kullanan 8 hastaya ait verilerdir)	46
Tablo 8: Klinik etkinlik testlerinden biri olan MADRS'a göre venlafaksin sabah ve akşam uygulamalarının EAA açısından değerlendirilmesi	47
Tablo 9: Klinik etkinlik testlerinden biri olan KGI ölçeğine göre venlafaksin sabah ve akşam uygulamalarının EAA'ları arasındaki farklar	48
Tablo 10: Depresyon hastalarında UKU-Yan Etki Değerlendirme ölçeğine göre venlafaksin sabah ve akşam kullanımında EAA' ların karşılaştırılması.....	49

Tablo 11: Depresyon hastalarında UKU-Yan etki değerlendirme ölçeğine göre venlafaksinin sabah ve akşam kullanımında C_{max} ' ların karşılaştırılması	50
--	----

Semboller, Kısaltmalar

ADME	Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
AUC	Area under the curve
B_{max}	Maksimum bağlanma kapasitesi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Blood Urea Nitrojen (kan üre azotu)
C_{max}	Maksimum ilaç plazma konsantrasyonu
c-AMP	Siklik adenzin monofosfat
c-GMP	Siklik guanozin monofosfat
CGI	Klinik Genel İzlenim Ölçeği
CL	Klerans
COMT	Katekol O-Metil transferaz
CYP	Sitokrom enzimleri
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, Fourth Edition
EAA	Eğri altında kalan alan
EM	Extensive Metabolizer
GABA	γ -Aminobütirik asid
GGT	Gama-glutamil transferaz
h	Saat
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HPLC	High Pressure Liquid Cromatography
IM	Intermediate Metabolizer
IR	İmmediate Release
IS	İnternal Standart
K_D	İlaçların bağlanma bölgesine afinitesi
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)

MADRS	Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği
MAOI	Monoaminoksidaz inhibitörleri
MDB	Majör depresif bozukluk
MHPG	Metoksihidroksifenilglükol
M.Ö.	Milattan Önce
ml	Mililitre
NARI	Noradrenalin seçici geri alım inhibitörleri
NaSSA	Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar
NDRI	Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri
ng	Nanogram
NE	Norepinefrin
ODV	O-demetilvenlafaksin
PM	Poor Metabolizer
REM	Rapid eye movement
SAD	Seasonal affective disorders
SARI	Serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT ₂ blokerleri
SCN	Suprakiazmatik nukleus
SH	Standart hata
SNRI	Serotonin-noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SWS	Slow-wave sleep
UKU	Yan etki değerlendirme ölçeği
UM	Ultrarapid Metabolizer
T _{max}	Maksimum ilaç plazma konsantrasyonu zamanı
V _d	Dağılım hacmi
5-HIAA	5-Hidroksiindolasetik asid
5-HT	5-hidroksitriptamin
µl	Mikrolitre
XR	Extended release

1. GİRİŞ:

Venlafaksin son yıllarda kullanımı hızla yaygınlaşan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) farklı, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) grubuna ait bir antidepresandır.¹ Yapılan çalışmalarda venlafaksinın majör depresyon tedavisinde plaseboya göre üstün, antidepresif etkinliğinin trisiklik antidepresanlara eşdeğer olduğu, trisikliklere göre daha iyi tolere edildiği, etkisinin daha çabuk başladığı ve daha düşük yan etki profiline sahip olduğu öne sürülmüştür.^{2,3} Ayrıca depresyona eşlik eden anksiyete üzerine etkisi olduğu da gösterilmiştir.⁴

Ülkemizde 1996 yılında piyasaya sürülen venlafaksin etkinliği ve emniyetini belirlemeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır.^{5,6}

Venlafaksinın insanda antidepresan etki mekanizmasının santral sinir sistemindeki nörotransmitter aktivitenin potansiyalizasyonu yoluyla olduğuna inanılır. Venlafaksinle yapılmış prelinik çalışmalarda venlafaksinın aktif metaboliti olan O-desmetilvenlafaksinın nöronal serotonin ve norepinefrinin geri alımının güçlü, dopamin geri alımının ise zayıf inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Venlafaksinın karaciğerde metabolizmasından sorumlu olan CYP2D6, birçok antidepresanın metabolizmasında da etkili olan sitokrom P450 ailesinin bir alt grubudur.^{7,8,9}

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, ilaçların hepatik metabolizmasında oluşan farklılıklar, eşit dozda kullanılan antidepresanların plazma kararlı durum konsantrasyonlarında kişiler arasında büyük farklar gözlenmesine neden olmuştur. Maksimum etkinlik ve minimum yan etkiler açısından plazma venlafaksin konsantrasyonunun izlenmesi hasta uyumunu ölçmek açısından da klinisyene rehber olabilir.

İnsan organizmasında birçok fizyolojik olayın ritim gösterdiği bilinmektedir. Bunlar biyolojik ritimler olarak adlandırılır. Bunlara örnek olarak vücut ısısı, birçok hematolojik ve endokrinolojik parametre, enzim aktiviteleri, nörotransmitter salınması, reseptör dansitesi ve hatta sinyal iletim mekanizmaları verilebilir.^{10,11} Bu biyolojik ritimlerden dolayı organizma, günün farklı saatlerinde farklı durumlardadır. Bu nedenle ilaçların farmakodinamiği ve farmakokinetiğinde de farklılıklar gözlemlenebilir.¹² Diğer yandan bazı hastalıkların semptomları günün farklı zamanlarında daha ciddi olarak ortaya çıkabilir. Örneğin depresyonun majör semptomlarının ritmisite gösterdiği bilinmektedir.^{13,14,15,16} Venlafaksin majör biyotransformasyon enzimi olan sitokrom P450 enziminin de gün içinde ritmik varyasyonlar gösterdiği bulunmuştur.^{17,18} Depresyon tanısı ile takip edilen ve venlafaksin kullanmakta olan hastalarda, venlafaksin zaman bağımlı farmakokinetiği ve etkililiği ile ilgili bilgi literatürde eksiktir.

Bu tez çalışmasının amacı, venlafaksin kullanılma zamanına bağlı olarak,

- (1) ilacın farmakokinetik parametrelerinde ve ilaç etkililiğinde değişiklik olup olmadığını tayin etmek,
- (2) venlafaksin plazma konsantrasyonu ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.Depresyon:

2.1.1.Tanım

Tıp literatüründe depresyonu ilk tanımlayan Antik Yunan hekimi Hippokrates olmuştur. Hippokrates bu tabloyu kara safra fazlalığıyla açıkladığı için “melaine chole” olarak adlandırmıştır. Batı dillerine “*melancholy*” olarak geçen bu sözcük günümüzde depresyonun bir alt tipini tanımlamak için kullanılmaktadır. 1750'lerden itibaren İngilizce “*depression*” sözcüğü melankolinin eş anlamlısı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Latince “*de primere*” (=aşağıya bastırmak) sözcüğünden köken alan Fransızca “*depression*” sözcüğü İngilizceye de aynı biçimiyle geçmiştir.¹¹ Türkçeye “çöküntü” olarak tercüme edilebilecek olan sözcük bu dillerde birçok olguyu tanımlamakta kullanılmıştır.¹⁹

Duygudurum bozuklukları sık gözlenen, tekrarlayıcı ve özür durumu yaratan zihinsel hastalıklar arasında yer almaktadır. Majör depresif bozukluk (MDB) yaşamın herhangi bir döneminde popülasyonun yaklaşık % 17'sini etkileyen ciddi bir rahatsızlık olup önemli sosyal ve ekonomik sonuçlara yol açmaktadır.²⁰ Major depresif bozukluk, yaşam boyu yaygınlığı %15 kadar olan ve kadınlarda %25 kadar daha fazla olabilen bir bozukluktur.²¹ Kabaca toplumda 10 kişiden birinde izlenmekte olup, her 4 kadından biri ve 8-10 erkekten biri yaşam boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir.²²

2.1.2. Etiyoloji

İnsanlık tarihi kadar eski olan depresif bozukluğun etiyojisini açıklamaya yönelik görüşler günümüzde özellikle moleküler

biyoloji ve beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde oldukça yol kat etmiştir. Ancak depresyon etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedenleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının olması ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir.²³

2.1.3. Psikososyal Etkenler:

Melaine Kleine, depresyonun etyolojisinde nesne ilişkileri üzerinde ilk duran analisttir. Normal olarak bebek, zaman zaman nefret ettiği annesinin (engelleyen, 'kötü' nesne) ve sevdiği annesinin (ödüllendiren 'iyi' nesne) bir ve aynı kişi ('bütün' nesne) olduğunu öğrenir. Ancak çocuk bu iki 'parça nesne'yi (iyi ve kötü) bütünleştiremezse, yaşamın daha sonraki evrelerinde depresyon geliştirmeye yatkın olur.²⁴

Klasik yayınlarda en sık tanımlanan kişilik özellikleri şunlardır; aşırı sorumluluk duyma eğilimi, bağımlılık, özseverlilik (narsisizm) titizlik, güvensizlik, kolayca suçlama eğilimi.²⁵

Bilişsel modele göre, kognisyon ve otomatik düşünceler duygusal ve davranışsal özelliği etkiler. Bireyin kendini ve dünyayı algılayışı davranışlarını yönlendirir. Depresyonun temel özelliği, çarpıtılmış olarak şartlanmış düşünme biçimidir.²⁶

Martin Seligman'ın öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre, çocukluktan itibaren çaresizliğin üstesinden gelme çabalarının işe yaramadığını fark etmiş kişilerin, olumsuzluklarla karşılaştıklarında "nasıl olsa başa çıkamam" düşüncesiyle kendilerini bırakmaları depresyonun temel nedeni olarak görülmektedir.²⁷

2.1.4. Biyolojik Nedenler:

Depresyonun biyolojik oluşumunu ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmalar en fazla serotonin nörotransmiteri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bazı çalışmalarda depresyondaki hastalarda beyin omurilik sıvısındaki (BOS) 5-Hidroksiindolasetikasid (5-HIAA) düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir.²⁸

Bunun dışında, paraklorofenilalanin (akut triptofan depleasyonu yaratarak santral 5-Hidroksitriptamin (5-HT) ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturabilmesi depresyondaki serotonin hipofonksiyonu için güçlü bir kanıt olarak ortaya sunulmuştur. Çünkü depresif hastalarda plazma triptofan/nötral aminoasit oranının azalması, santral sinir sistemine giren triptofan miktarı ile serotonin sentezinin azaldığını göstermektedir.²⁹ Bütün bu verilere karşılık depresyonda “serotonerjik hiperfonksiyon” bulunduğu da öne sürülmektedir. Bu varsayım, 5-HT'nin kimyasal taşınmasında artış olduğunu ve bu artışın muhtemelen postsinaptik 5-HT alıcılarının aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir.³⁰

Depresyonda, noradrenerjik sisteme yönelik bazı çalışmalar depresyonlu hastaların idrar ve BOS metoksihidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarının düşük olduğunu göstermektedir.³¹ Hem klinik hem de deneysel çalışmalar depresyonda noradrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazla ilgili bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.³² Çalışmalar 11. kromozom üzerinde tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan gen ile affektif bozukluğun varlığı arasında güçlü bir genetik bağlantının olduğuna dikkati çeker. Ayrıca major depresif bozukluğu olan hastaların düşük katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzim aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır.³³ Noradrenalin salıverilmesini düzenleyen presinaptik α_2 reseptörlerinin depresyonda önemli bir

fonksiyonu olduğu ve bu hastalarda $\alpha 2$ reseptör yoğunluğunun azalmış olabileceği düşünölmektedir. Bu da depresif hastalarda noradrenalin saliverilmesinin azaldığını gösterir.³⁴ Depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığına dair de kanıtlar bulunmaktadır. Depresyonda görölen psikomotor yavaşlamanın dopamin eksikliğiyle ilişkili olduğu ileri sürölmektedir. Ayrıca, parkinson gibi dopaminin azaldığı bir hastalıkta depresyon olasılığının yüksek olması, depresyonda dopaminin rolü olduğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir. Tirozin, amfetamin gibi dopamini artıran ilaçlar depresif belirtileri düzeltir. Rezerpin gibi dopamin düzeyini azaltan ilaçlar ise depresif belirtiler ortaya çıkmasına neden olur.²⁷ Ancak tüm bu verilere rağmen depresyonda dopaminin henüz rolü bilinmemektedir. Antidepresan etkinin doğrudan dopamine bağılı olmaktan çok, dopaminerjik sistemle serotenerjik ve noradrenerjik sistem arasındaki etkileşimden kaynaklanan dolaylı bir etki olduğu düşünölmektedir.³⁵

Duygudurum bozukluklarında yükselmiş plazma glutamat seviyeleri bildirilmesine rağmen aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada ilaç almayan depresyonlu hastalar ve kontroller arasında fark bulamamışlardır.^{36,37} Depresyonlu hastalarda kontrollere göre yükselmiş plazma ve platelet glutamat düzeyleri bulunmuş olup³⁷ yapılan başka bir çalışmada ise depresyonlu hastaların plazma ve platelet düzeylerinde cinsiyet eşleşmeli normal kontrollere göre farklılık bulamamışlardır.³⁸ Plazma GABA seviyesi, duygudurum bozukluğu olan bazı hastalarda düşük bulunmuştur. Ancak bu bulguya depresif hastalarda olduğu gibi manik epizodlarda da rastlanmıştır. Ayrıca düşük GABA düzeyi depresyon düzeldikten sonra da devam ettiğı için bu özelliğın mizaç bozukluklarında ancak sınırlı bir değeri olabileceğı öne sürölmüştür.³⁹

2.1.5.Sınıflandırma

DSM-IV'de bu grup hastalıklar duygudurum bozuklukları olarak adlandırılmışlardır. Duygudurum bozuklukları kategorik olarak;

normalden ayrılma düzeyine, doğal öykülerine, ailesel sıklık, seyir, sonlanım ve tedaviye yanıtlarına göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi şöyledir:

I-Depresif bozukluklar

- . Major depresyon
- . Tek dönem
- . Yineleyici
- . Distimik bozukluk
- . Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk

II- Bipolar bozukluklar

- . Bipolar I bozukluğu
- . Bipolar II bozukluğu
- . Siklotimik bozukluk
- . Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk

III- Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozuklukları

IV- Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu^{40,41}

2.2.Antidepresanlar :

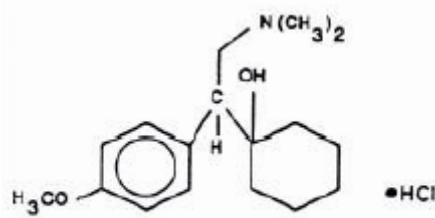
Son yıllarda depresyonda birçok yeni ilaç piyasaya sunulmuştur. Antidepresanları aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür:⁴⁰

1. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri
2. Trisiklik antidepresanlar
3. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
4. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)
5. Serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT2 blokerleri(SARI)
6. Noradrenalin seçici geri alım inhibitörleri (NARI)
7. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI)
8. Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NaSSA)

9. Kısmi 5-HT 1a agonistleri
10. Tirozin hidroksilaz indüktörleri
11. GABA mimetikler
12. Benzodiazepinler
13. Diğerleri

2.3. Venlafaksin :

Venlafaksin bisiklik yapıda bir feniletilamin türevidir.⁴²

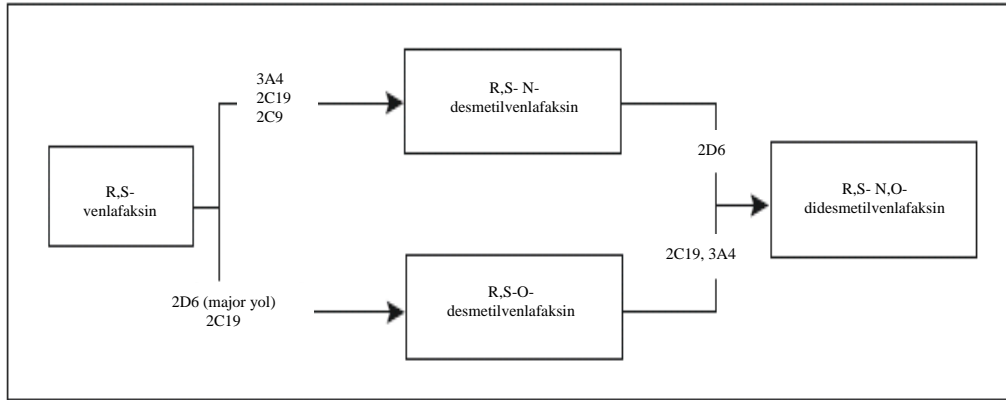


Şekil 1: Venlafaksinin kimyasal yapısı.

Serotonin ve noradrenalin gerilimini inhibe eder. Dopamin gerilimine etkisi düşüktür. Düşük dozda serotonerjik etkisi baskınken, yüksek dozda her iki mekanizma baskın olur. İlacın, invitro olarak muskarinik - kolinerjik, H1 histamin ve adrenerjik reseptörlere afinitesi düşüktür.⁴³

İnsanda venlafaksinin 3 metaboliti saptanmıştır. En önemli metaboliti O-demetilvenlafaksin (ODV)'dir ve serotonin–noradrenalin gerilimini inhibe edici gücü venlafaksine benzer olup, yarılanma ömrü venlafaksinden daha uzundur.⁴⁴ Diğer 2 metaboliti N-demetilvenlafaksin ve N,O didemetilvenlafaksindir. Bunların serotonin– noradrenalin gerilimini inhibe edici gücü ise düşüktür.⁴³

Venlafaksin sitokrom P450 enzim ailesinden CYP2D6 tarafından metabolize olmaktadır.⁴⁵ CYP enzimleri, çeşitli fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olan genetik varyasyonlar nedeniyle kişiler arasında farklılıklar gösterebilir ve bu nedenle bireyler, zayıf (*poor-PM*) düzeyde, orta (*intermediate-IM*) düzeyde, ileri düzeyde (*extensive-EM*) ya da çok hızlı metabolize ediciler (*ultrarapid-UM*) olarak sınıflandırılırlar.⁴⁶ Beyaz bireylerin yaklaşık %5-10'u CYP2D6 için PM olup, bu bireylerde 2D6 ile metabolize olan bazı ilaçların plazma seviyelerinin yükselebileceği ve klinik yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir.⁴⁷ Buna karşın, Venlafaksin kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada PM ve EM olan bireyler karşılaştırılmış ve aralarında güvenlik ve ilacın tolere edilebilirliği açısından önemli bir fark görülmemiştir.⁴⁸ Venlafaksin daha az oranda CYP3A4 tarafından metabolize olmaktadır.⁴⁹



Şekil 2: Venlafaksin metabolik yolu⁵⁰

Venlafaksinin yarılanma ömrü 3-5 saat iken, ODV'nin 9-11 saattir.⁴³ İlacın %5'i idrarla hiç değişmeden atılırken, ODV'nin %30'u hiç değişmeden atılır.⁵¹ Venlafaksin 1993 yılında ilk kez günde birden fazla dozda kullanılmak üzere hızlı salıverilen (*immediate release= IR*) tablet olarak Wyeth firması tarafından piyasaya sunulmuştur.⁵² 1997 yılında firma formülasyonunu geliştirip mikrosferoid kapsül içeren yavaş salıverilen (*Extended release =XR*) formül piyasaya sürmüştür.⁵³ Bu iki formülasyon

Troy ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllülerde araştırılmış, farmakokinetik olarak fark gözlenmemiş, IR olanlar venlafaksin plazma konsantrasyonunda hızlı bir artışa sahip olduğu için daha fazla yan etki gözlenmiştir.⁵⁴ Venlafaksin XR'in çok yaşlı depresyonlu hastalarda da güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır.⁵⁵ Venlafaksin plazma proteinlerine %30 bağlanır; kararlı durum konsantrasyonuna 3 günde ulaşır.⁵⁶

Venlafaksin 150mg veya daha düşük dozlarda major depresyon hastalarına verildiğinde birçok SSRI'dan daha iyi remisyon sağladığı saptanmıştır.⁵⁷

Venlafaksin, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda birçok yan etki gösterebildiği gözlenmiştir. Bunlar arasında: ^{56,58,59}

- 1.Bulantı (%38)
- 2.Baş ağrısı (%25)
- 3.Uykuya meyillilik (%23)
- 4.Ağız kuruluğu (%22)
- 5.Baş dönmesi (%19)
- 6.Uykusuzluk (%18)
- 7.Konstipasyon (%15)
- 8.Sinirlilik (%13)
- 9.Asteni ve terleme (%12)
- 10.Anoreksi (%11)
11. Anormal ejakulasyon/ orgazm (%1.1) sayılabilir.

Major depresyonda, anksiyete ile birlikte olsun ya da olmasın hem klinik hem de farmakoekonomik olarak venlafaksin ilk tercih edilen ilaçlardandır.⁶⁰ SSRI kullanıp yanıt alınamayan depresyonlu hastalarda venlafaksin güvenle kullanılabilir.⁶¹ Venlafaksin 2 nörotransmitteri de etkilediği için şiddetli depresyonda da iyi sonuçlar vermektedir.⁶² Yapılan bir çalışmada plasebodan farklı olarak ilk 2 haftada

etkililiği saptanmıştır.⁶³ Venlafaksinin hafıza, psikomotor performans ve kişisel ruh durumu gibi kognitif fonksiyonlara etkisi olmadığı görülmüştür.⁶⁴

2.4.Farmakokinetik:

Bir ilaca verilen yanıt, ilacın hedef dokulardaki konsantrasyonuna bağlıdır. Bu konsantrasyonun zaman boyunca seyri ise ilacın farmakokinetik özellikleri tarafından belirlenir. Farmakokinetik ilaçların vücuda emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi süreçlerini matematiksel modeller kurarak inceleyen bir bilim dalıdır.

1. İlaçların Emilimi: İlacın uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmesidir. İlaç emilimini değiştiren, ilaç molekülüne ait faktörler olabileceği gibi (ilacın molekül büyüklüğü, yağda çözünürlüğü, iyonize olup olmadığı gibi) bireye ait faktörler de (emilimi sağlayacak yüzey alanının büyüklüğü, kan akımının miktarı, kan akımını değiştiren hastalıklar gibi) olabilir. Klinikte ilaçların biyoyararlanımı önemli bir parametredir ve intravenöz dışı yoldan verilen bir ilacın (farmasötik Şekil içinden aktif maddenin) sistemik dolaşıma geçme hızı ve derecesi olarak tanımlanabilir.

2. İlaçların Dağılımı: İlacın, uygulandığı yerden emildikten sonra önce kan dolaşımına ardından da vücuda dağılması olayıdır. Bu süreç birçok fizyolojik faktörden (kalp debisi, bölgesel kan akımı, kapiller geçirgenlik gibi) ve söz konusu ilacın fiziko-kimyasal özelliklerinden etkilenir. İlaçlar kanda albümin gibi büyük proteinlere bağlanarak taşınır.⁶⁵

3. İlaçların Metabolizması: İlaçların karaciğer veya diğer dokular tarafından kimyasal olarak başka maddelere (metabolit) dönüştürülmesidir ve bu olaya biyotransformasyon denir.⁴⁶

4. İlaçların Atılımı (Eliminasyonu): İlacın veya metabolitinin idrar, safra, solunum havası gibi yollar aracılığıyla vücuttan atılmasıdır. Bu işlev başlıca böbrekten atılım ile gerçekleştirilir. İdrar oluşumunun hızı, miktarı,

ilacın proteinlere bağlanma oranı, idrar pH'sı gibi etkenler ilacın veya metabolitinin atılım hızı ve miktarını belirler.⁶⁵

İlaçların etki oluşturabilmeleri için vücuttaki etki yerinde belirli bir konsantrasyon eşiğinin üstünde bulunması gerekir. Bu eşiğe “minimum konsantrasyon” adı verilir. İlaç verildikten sonra belirli aralıklarla kan nümunesi alarak ilacın belirli zamanlarda plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkündür. Bu ölçümlerden elde edilen değerler ile, plazma konsantrasyon-zaman eğrisi çizilebilir. Plazma konsantrasyon-zaman eğrilerinin kantitatif olarak değerlendirilmelerinde ve karşılaştırılmalarında farmakokinetik ve biyofarmasötik bakımından önemli olan üç parametre vardır:⁴⁶

1. Doruk (maksimum) konsantrasyon değeri (C_{max}): İlacın ulaştığı maksimum konsantrasyonu ifade eder ve biyoyarlanım miktarına (oranına) bağımlılık gösterir.⁶⁵ Yinelenebilir doz uygulamalarında kararlı durumda ilacın plazmadaki derişimleri minimum (C_{ssmin}) ve maksimum (C_{ssmax}) iki değer arasında oynar. Minimum ve maksimum kararlı durum derişimleri, terapötik aralığı dar olan ilaçlar için büyük önem taşır. Bu tür ilaçlarla tedavide plazma konsantrasyonunun izlenmesi önerilir. Bu amaçla C_{ssmin} ' e karşılık gelen zamanda (bir sonraki doz verilmeden hemen önce) ve C_{ssmax} ' a karşılık gelen zamanda kan örnekleri toplanır.

2. Doruk konsantrasyon süresi (T_{max}): İlaç verilışinden itibaren konsantrasyonun doruğa erişmesi için geçen süreyi ifade eder. İlacın verildiği yerden kana geçiş hızına ve ilacın eliminasyon hızına bağlıdır. Biyoyarlanım hız boyutunu değerlendirmede önemlidir.⁶⁵

3. Eğrinin altındaki alan (EAA): Plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan olup sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı ile orantılıdır.⁴⁶

2.5. Biyolojik Ritimler

Biyolojik ritimler, organizmada yaşam boyu tekrarlayan ve canlının dış ortama adaptasyonunu sağlayan fizyolojik olaylardır. Kalbin elektriksel aktivitesi, uyku-uyanıklık ve hormonların salgılanması gibi birçok biyolojik olay belirli bir ritimde gerçekleşir. Biyolojik ritimleri ve mekanizmalarını inceleyen bilim dalı kronobiyoloji olarak adlandırılır.⁶⁶ Biyolojik ritimler sürelerine göre farklı isimler alır. 20-28 saatlik ritimlere sirkadiyen (*'circadian'* Latince *circa*: yaklaşık, *diem* ise bir gün anlamında) ritimler denir.⁶⁷ Bundan başka ultradian (20 saatten kısa aralıklarla tekrarlayan) ve infradian (28 saatten daha uzun aralıklarla tekrarlayan) ritimler vardır.⁶⁸ İnfradian ritimler içerisinde, sürelerine göre değişmek üzere haftalık (sirkaseptan-*circaseptan*), aylık (sirkavijintan-*circavigintan*) ya da yıllık (sirkannual-*circannual*) ritimler gibi farklı aralıklarla tekrarlayan ritimler olabilir. Memelilerde sirkadian ritmi düzenleyen ana biyolojik saat, suprakiazmatik nukleusta (SCN) lokalizedir. Bu aktivite, ışıkla, ışığın aracı olmadığı düzenleyici bir yolla ve pineal bezden köken alan melatonin hormonu ve "raphe" den uyarılan serotonerjik mekanizmalarla düzenlenir.⁶⁹

Organizmadaki söz konusu bu ritmik değişikliklerin 2 ana nedeni olduğu düşünülmektedir.⁷⁰

- 1- Ekzojen uyarılar (ekzojen tempocular): Aydınlık/karanlık döngüsü (ışık), mevsimler, yemek yeme zamanı gibi.
- 2- Endojen uyarılar (endojen tempocular-internal saatler): Suprakiazmatik nukleus (SCN) ve melatonin gibi.

Basitçe tanımlamak gerekirse, internal saatimiz, bireysel alışkanlıklarımızın ritmine bağlı olarak (gece uyuma saati, beslenme saati gibi) ekzojen tempocular ile 24 saatlik bir periyoda ayarlanmıştır.⁷⁰

Ekzojen kaynaklı uyarılar olmadan veya uyarının sabitlendiği koşullarda -örneğin sürekli aydınlık veya karanlık ya da doğuştan körlerde olduğu

gibi- devam edebilen ritimlere (bazı hormonların veya vücut ısısının ritmi gibi) “serbest koşullanmış” (*free running*) ritimler denir ve bu durum, ekzojen uyarılar dışında, organizmada bir internal saatin varlığını desteklemiştir. Bu anlamıyla vücut saatimiz kuşkusuz bizi çevresel değişikliklere hazırlamakta ve adaptasyonumuzu kolaylaştırmaktadır. Internal saatin genetik temeli olduğu düşünülmekte ve bunlar “saat genleri” (*Clock genes*) olarak tanımlanmaktadır.⁷¹

Vücuttaki biyolojik ritimler nedeni ile bazı hastalıkların semptomları günün, ayın, yılın farklı zamanlarında artmakta ya da azalmaktadır.^{72,73} Miyokard enfarktüsü sabah erken saatlerde günün diğer saatlerine oranla iki kat fazla görülmektedir. Bu durumun, otonom sinir sisteminin aktivitesi, kalp hızı ve kan basıncında sabahları görülen artışla birlikte, kanın akışkanlığı ve endotel işlevlerindeki günlük değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{74,75} Yine sabahın erken saatlerinde fibrinolitik aktivitenin daha az olması da akut trombotik olayların bu saatlerde daha fazla görülmesiyle ilişkili olabilir.⁷⁶ Astım ataklarının çok büyük bir kısmı sabah saat 00:02-00:06 arasında gerçekleşir. Bu atakların gelişmesinde, hastalarda görülen patolojik olayların yanında normal fizyolojik olayların da etkili olduğu düşünülmektedir. Pulmoner fonksiyon parametreleri endojen sirkadiyen ritimlerle ilişkili diurnal bir ritim gösterir ve gece en düşük değerlerdedir. Öğleden sonra düşük olan hava yolu direnci gece, özellikle sabaha karşı en fazladır.⁷⁷ Semptomları ritim gösteren bir başka hastalık da romatoid artritdir ve hastalarda en yoğun ağrının, sabah erken saatlerinde olduğu bildirilmiştir.⁷⁸

2.5.1. Kronofarmakoloji

Kronofarmakoloji, biyolojik zaman ve endojen ritimlerle ilaçların etkisinin nasıl değiştiğini inceler⁸³ Kronofarmakoloji 5 bölümde ele alınabilir.⁷⁹

1. Kronofarmakokinetik
2. Kronestezi
3. Kronerji
4. Kronotoksisite
5. Kronoterapi

2.5.1.1. Kronofarmakokinetik: Uygulama zamanına bağılı olarak ilaçların, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonundaki değişiklikleri inceler.^{80,81,82}

A.Yirmi dört saatlik ritim ve absorpsiyon: İlaç absorpsiyonunda rol oynayan gastrik boşalma zamanı, gastrik asit sekresyonu, gastrointestinal pH, sindirim sekresyonları, gastrointestinal kan akım hızı, gastrointestinal sistemde yiyeceklerin varlığı ve gastrointestinal motilite gün içerisinde değişiklikler gösterir.^{83,84} Diazepam, lorezepam, valproik asit, indometazin, enalapril, propranolol, asetil salisilik asit ve ketoprofen gibi ilaçlar sabah alındığında absorpsiyonları çok hızlı olup yüksek miktarlara ulaşabilmektedir. Heksobarbital ve isosorbid dinitrat gibi ilaçlar ise akşam verildiğinde absorpsiyonları hızlı olup yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşabilmektedir.⁸²

B. Yirmi dört saatlik ritim ve dağılım: Dokuların kan akım hızı gün içinde zamana bağılı olarak değişebilir.⁸⁵ Kan akım hızı gece parasempatik, gündüz de sempatik etkisinde olup; ilaçların dağılımı da zamana bağılı olarak değişebilmektedir.⁸⁶ Diğer yandan insanlarda plazma proteinlerinin (albumin ve α -1 asid glikoprotein gibi) yirmi dört saatlik ve mevsimsel bir ritmi olduđu⁸⁷ ve birçok ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranlarının gün içinde farklılık gösterdiği rapor edilmiştir.⁸⁶ Bunlardan sisplatinin proteine bağlanması öğleden sonra dörtte en yüksek iken,⁸⁸

valproik asit⁸⁹ ve fenitoinin⁹⁰ akşam saatlerinde en yüksektir. Diazepamın ise sabah saatlerinde en düşüktür.⁹¹

C.Yirmi dört saatlik ritim ve metabolizma: Hepatik ilaç metabolizması, karaciğer enzim aktivitesi ve karaciğer kan akımına bağlıdır. Beyin, böbrek ve karaciğer gibi birçok dokuda zamana bağlı olarak gün içinde enzim aktivitelerinin değiştiği gösterilmiştir.⁹² P-450 enzim sisteminde, monooksijenazların katalitik aktivitesinde zamana bağlı değişiklikler olmaktadır.⁹³ Örneğin klorazepam sabah verildiğinde metaboliti N-desmetildiazepam en yüksek seviyede olmaktadır.⁹¹

D.Yirmi dört saatlik ritim ve atılım: Böbreğin glomerüler filtrasyon hızı, renal kan akımı, idrar pH'sı ve tubuler reabsorpsiyonu insanlarda zamana bağlı değişiklik göstermekte ve gün içinde yüksek olarak bulunmaktadır.⁹⁴

Yukarıda özetlendiği gibi, farmakokinetiğin farklı basamaklarında (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon =ADME) zamana bağlı değişiklikler oluşması, maksimum ilaç plazma konsantrasyonu (C_{max}), maksimum ilaç plazma konsantrasyonu zamanı (T_{max}), eğri altında kalan alan (EAA), dağılım hacmi (V_d), proteine bağlanma, eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve klerens (CL) gibi bazı farmakokinetik parametrelerde de zamana bağlı değişikliklere neden olabilir.⁹⁵ Örneğin indometasinin C_{max} 'ı sabah 7.00'de ve 11.00'da,⁹⁶ teofilinin C_{max} ve EAA'sı sabah 7.00'de,⁹⁷ omeprazolun C_{max} ve EAA'sı sabah saatlerinde,⁹⁸ ve valproik asitin T_{max} 'ı akşam⁹⁹ yüksek olduğu saptanmıştır.

2.5.1.2. Kronestezi: Kronestezi kavramı sabit şiddetteki bir uyarana karşı hedef hücre ve organların duyarlılığı veya hassasiyetindeki zaman bağımlı değişiklikleri ifade eder.⁶⁷ Kronesteziyi konu alan çalışmaların bir kısmında, ilaçların reseptörlerine maksimum bağlanma

kapasitesi (B_{max}) ve bağlanma bölgesine afinitesinde (K_D) oluşan zamansal değişiklikler araştırılmıştır.¹⁰⁰ Sıçanlarda beyin ve kalp gibi organların çeşitli reseptörlerine agonist bağlanmasında gün içinde farklılıklar olduğu saptanmıştır.¹⁰¹ Memelilerde, α_1 -adrenerjik, α_2 -adrenerjik, β -adrenerjik, muskarinik, kolinerjik, dopaminerjik, 5-HT₁, 5-HT₂, adenozin, opiatlar, benzodiazepinler ve GABA gibi farklı reseptör tiplerinin gün içi ritim gösterdiği gözlenmiştir.¹⁰⁰ Birçok beyin bölgesinde, İkincil ulaklar olan c-AMP ve c-GMP'nin de ritmik değişiklikler gösterebildiği bildirilmiştir.¹⁰² Adenilat siklaz ve fosfodiesteraz aktivitesinin de bir ritmi vardır.¹⁰³ Nörotransmitterler, reseptörler ve ikincil ulaklardaki ritmisite, psikotropik ilaçların etkisinde değişikliklere neden olabilir.⁷¹

2.5.1.3. Kronerji: Kronokinetik ve kronestezinin bir sonucu olarak, organizmanın ilaca verdiği total yanıtta zaman bağımlı değişiklikleri tanımlar.^{79, 104}

2.5.1.4. Kronotoksisite: Kronotoksikoloji, kronofarmakolojinin en çok araştırılan ve en fazla veriye sahip bölümüdür.¹⁰⁵ Kronotoksikoloji, hem kronofarmakokinetik ve kronofarmakodinamik etkilerin bir sonucu olarak hem de doğrudan biyolojik ritimlerin etkisi altında, bazı ilaçların toksik etkilerinin, ilacın verilmiş saatine bağlı olarak değişmesidir. Bu konu değişik ilaçlarla deney hayvanlarında yapılan çalışmaların yanı sıra, insanlarda özellikle antitümöral ilaçlar için araştırılmıştır. Antitümöral ilaçların uygulanma zamanına bağlı olarak kanserli hücrelerin ilaçlara duyarlılıklarında ve buna bağlı olarak da ortaya çıkan toksisitelerde gün içi değişiklikler olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁶ Bu bilgilere dayanarak son zamanlarda, antitümöral ilaçların uygulanmasında “zaman bağımlı çalışan pompalar” geliştirilmiş ve yan etkiler olabildiğince azaltılmaya çalışılmıştır.^{107,108}

2.5.1.5. Kronoterapi (Kronofarmakoterapi): Kronoterapi, klinik tedavide, ilaçların hem etkililiğini artırmak hem de yan etkilerini azaltmak için en iyi biyolojik zamanda verilmesi esasına dayanan bir kavramdır.¹⁰⁹ Bu konuda yapılan çalışmalar, astım, artrit, alerjik rinit, miyokard infarktusu, konjestif kalp yetmezliği ve peptik ülser gibi ritmik özellikler gösterebilen hastalıkların tedavisinde, ilaçların uygulama zamanları dikkatle seçilirse daha etkili ve daha az toksik olabileceğini göstermektedir.¹¹⁰ Oral kullanılan kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antihistaminikler, teofilin ve metotreksat gibi ilaçların kronoterapötik yaklaşımla verilmesi önerilmektedir.⁷⁹ Buna ek olarak kanserli hastaların tedavisinde kullanılan adriamisin, 5-fluorourasil gibi ilaçların etkinliğini arttırmak ve toksisitesini en aza indirmek için kronoterapötik yaklaşım önerilmektedir.¹¹¹ Diğer yandan, kronobiyolojik/kronofarmakolojik bilgi birikimi ve farmasötik teknoloji alanındaki ilerlemeler kronofarmasötikler kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur. Kronofarmasötikler, hastalıkların biyolojik ritmine en uygun olacak şekilde ilaç kan konsantrasyonunu sağlamayı hedeflemektedir.¹¹²

2.5.2. Depresyonun kronobiyojisi ve kronofarmakolojisi

İnsanlarda duygu durumunun ve depresyon bulgularının zamana bağlı (günlük, aylık ve yıllık) değişiklikler gösterebileceği bildirilmiştir.¹¹³ Kısaca SAD (*seasonal affective disorders*=SAD) denilen mevsimsel depresyonun majör depresif epizotları kış aylarında başlamakta, iyileşme ve hipomani bölümleri ise ilkbahar aylarında olmaktadır.^{114,115} Mevsimsel olmayan depresyonlu (*Non-seasonal depression*) hastalarda semptomların şiddeti genellikle sabahları fazla olmaktadır.^{116,117} Sağlıklı kişilerde ise tipik olarak duygu durumunun sabahtan ziyade akşam kötüleştiği rapor edilmiştir. İntihar girişimi oranı

hem günlük hem de mevsimsel tipte güneş ışığı parlaklığının azalmasıyla artmaktadır.¹¹⁸

Canlı organizmalarda görülen ritimler zamanı gösteren çevresel işaretlere bağlıdır. Başta ışık olmak üzere tüm bu çevresel işaretlere “zaman verici” (*zeitgeber*) denir. Ayrıca ışıktan bağımsız olarak sıcaklık, yemek yeme zamanı, ses ve sosyal faktörler birer zaman verici olabilir. Canlının gece ve gündüz göstereceği etkinlikleri ayarlamasında en çok aydınlık ve karanlık rol oynar. Sonbahar kış aylarında görülen mevsimsel duygu durum bozukluğunda (*SAD*) kişinin davranışsal ritimlerinin kış aylarındaki kısa fotoperiyoda uyum sağlayamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir ve tedavisinde parlak ışık başarıyla kullanılmaktadır.¹¹⁹

Canlılarda gözlenen yirmidört saatlik ritimler içerisinde en önemlilerinden birisi uyku ritmidir. Duygudurum bozukluğunda uyku şikayetleri yaygındır. Depresyonlu hastaların % 90 'ında uykuya dalmada zorluk, uyku süresinin kısalması ve sabah erken uyanma varken^{120,121}, %6-29 hastada fazla uyuma şikayetleri mevcuttur.¹²² Kış mevsimi başlangıçlı *SAD*'da fazla uyuma (*hipersomnia*) mevcutken, yaz başlangıçlı *SAD*'da uykusuzluk (*insomnia*) görülmektedir.¹¹⁴ Depresyonlu hastalarda sağlıklı insanlardan farklı olarak uyku esnasında REM (*rapid eye movement* = hızlı göz hareketleri) süresinde artma görülür. Bu da REM uykusu sırasında göz hareketlerinin sayısında artma ve yavaş uyku dalgasında (*slow-wave sleep* = *SWS*) azalmayla olur.^{120,121}

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki, hem uyku/uyanıklık döngüsünün hem de duygudurum ve afektif davranışlarımızın düzenlenmesinde noradrenerjik veya serotonerjik sistemlerin fonksiyon değişiklikleri rol oynamaktadır.^{123,124,125} Uyku düzenlenmesinde hipotalamik SCN aktivitesi önemlidir.^{126,127} SCN'in çoğu nöronlarında MT₁

ve MT₂ melatonin reseptörleri vardır. Melatoninin uyku/uyanıklık ritminin düzenlenmesinde anahtar görevi bulunur.¹²⁸ Birçok çalışmada depresyon hastalarının gece melatonin sekresyonunun düşük olduğu rapor edilmişken,^{129,130} bazı çalışmalarda da melatonin sekresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir.^{131,132} Bu farklılığın nedeni, artmış melatonin sekresyonu bulunan çalışmalarda ölçülen melatonin düzeyinin, gecedan ziyade, gün içindeki artışa bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹³³

Trisiklik antidepresan ilaçlardan Amitriptilin üzerinde yapılan kronofarmakolojik bir çalışmada, amitriptilin sabah verildiğinde absorpsiyonunun akşama göre daha hızlı olduğu bulunmuş ve bu yüzden yan etkiler açısından akşam kullanılması önerilmiştir.¹³⁴ SSRI grubundan fluoksetinin ise, depresyonlu hastalarda sabah ya da akşam kullanımının gerek etkililik gerekse yan etki bakımından farklı olmadığı bildirilmiştir.¹² Psikiyatride sıkça kullanılan diazepam ile yapılmış kronofarmakokinetik bir çalışmada diazepam kinetiğinin, sabah ya da akşam uygulamaları arasındaki farkına bakılmıştır. İlacın oral yoldan sabah ya da akşam kullanımına ait C_{max}, T_{max} ve EAA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak diazepam intravenöz yoldan kullanıldığında, sabah uygulaması sonrası elde edilen kan konsantrasyonunun akşam uygulamalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diazepamın kinetiğindeki bu zamana bağlı değişikliğin absorpsiyondan ziyade ilacın dağılımındaki farklılıktan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.¹³⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Klinik İzlem

3.1.1. Çalışma Hastaları, Çalışma İlaçlarının Kullanımı ve Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda DSM IV-TR (2000) 'e göre major depresyon tanısı almış (Ek: 2 DSM IV Tanı Ölçütleri), venlafaksin tedavisinin hekim tarafından tercih edildiği her iki cinsten 13 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın içleme ve dışlama kriterleri Tablo 1'de, hastaların demografik verileri ise Tablo 2'te sunulmuştur. Hastalar venlafaksin XR'ı önce günde 1 kez sabah 9.00'da olacak şekilde 42 gün ve daha sonra akşam 21.00'de 42 gün kullanmışlardır. Sabah ve akşam ilaç kullanımı arasında ilaçsız bir dönem (*washout*) yer almamıştır. Çalışmaya başlamadan önce GÜTF Yerel Etik Kurulun onayı alınmıştır. Çalışmaya uygun olduğuna karar verilen hastalardan, "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" (Ek:1) alınmıştır. Çalışmanın akış şemasına göre DSM IV'e göre depresyon tanısı almış hastalara vizit 1'de biyokimyasal testler, (AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, AST, ALT, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, serum kreatinin, ürik asit, BUN) bayan hastalara gebelik testi ve fizik muayene yapılmıştır. Ayrıntılı özgeçmiş alınmış ve içleme–dışlama kriterlerine göre hastalar değerlendirilmiştir. Vizit 2'de bilgilendirilmiş olur formu okutulmuş ve kabul eden hastaların imzaları alınmıştır. Hastalar önce sabah saat dokuzda 75 mg olacak şekilde venlafaksin XR kullanmaya başlamışlardır. Vizit 3'te (14±1 gün) yan etki ölçeğine göre değerlendirilmiş ve klinisyenin görüşü ile 150 mg XR'a titre edilmiş veya doz arttırılamayacak hastalar aynı dozu almaya devam etmişlerdir. Vizit 4'te (42±1 gün) sabah hastaneye yatış yapılmış ve 0.saatte (sabah ilaç dozunu almadan hemen önce) ve ilacını

aldıktan sonraki 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8 ve 12. saatlerde periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Vizit 4'te ayrıca Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS, Ek 3), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGİ=CGI, Ek 4) ve yan etki değerlendirme ölçeği (UKU, Ek 5) testleri yapılmıştır. Daha sonra hastalar taburcu edilerek, ertesi gün ilacı akşam saat dokuzda kullanmaya başlamaları söylenmiştir. Vizit 5'te (56±1 gün) yan etki değerlendirmesi yapılmıştır. Vizit 6'da (84±1 gün) akşam hastaneye yatış yapılmış ve 0.saatte (akşam ilaç dozunu almadan hemen önce) ve ilacını aldıktan sonraki, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8 ve 12. saatlerde periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca MADRS, KGİ ve yan etki değerlendirme ölçeği testleri yapılmıştır. Hastalar sabah taburcu edilerek, çalışma dışına alınmışlardır. Çalışmanın akış şeması Tablo 3'de sunulmuştur.

3.1.2. Klinik Etki ve Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

İlacın klinik etkinliğini değerlendirmek için hasta çalışmaya alındıktan sonra 42.gününde ve 84.gününde olmak üzere birer kez klinik etkinlik testleri olan Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS, Ek 3), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGİ=CGI, Ek 4) uygulanmıştır. Aynı tarihlerde ve ilacı kullanmaya başladıktan sonraki 14. günde (sabah alımında) ve 56. günde (akşam alımında) ilaçların yan etkilerini değerlendirmek için "Udvalg for Kliniske Ungersogelser" Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği (UKU, Ek 5) uygulanmıştır.

Tablo 1: Çalışmanın içleme ve dışlama kriterleri

İÇLEME KRİTERLERİ

1. Depresyon tanısı almış 18-60 yaş aralığındaki her iki cinsten hastalar
2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurup, imzalayabilecek durumdaki hastalar

3. Çalışma sırasında yapılacak olan psikiyatrik testleri doldurmayı kabul etmiş ve doldurabilecek durumdaki hastalar
4. Bir gün süre ile hastaneye yatışı kabul eden hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşın altındaki, 60 yaşın üstündeki hastalar
2. Ağır fiziksel ve nörolojik bozukluğu olan hastalar
3. Çalışma sırasında yapılacak olan psikiyatrik testleri doldurmayı kabul etmemiş ve dolduramayacak durumdaki hastalar ve hastaneye yatışı kabul etmeyen hastalar
4. Gebelik ve emzirme durumları
5. Depresyon hastalarında intihar düşüncesi olması
6. Sitokrom P450 enzimi üzerinde indükleyici ya da inhibe edici etkisi olduğu bilinen ilaçları kullanan hastalar

Inhibitörler:

Fluoksetin	Klorpromazin
Paroksetin	Kinin
Fluvaksamin	Kinidin
Sertralin	Ketakonazol
Nöroleptikler	Tiklopidin
Haloperidol	Ritanovir
Tioridazin	Simetidin

İndüktörler :

Fenitoin
Karbamazepin
Deksametazon
Rifampin
Fenobarbital

7. Mesleği gereği gece çalışmak zorunda olan hastalar (*Shiftworker*)
-

Tablo 2: Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	İlacın verilme zamanı	Venlafaksin dozu	Kullandığı diğer ilaçlar
Hasta 1	40	K	Sabah 9.00	150 mg	Ferrous sülfat+mukoproteas drj.
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 2	56	K	Sabah 9.00	150 mg	-
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 3	50	E	Sabah 9.00	150 mg	Kombine vitamin tb. Asetil salisilik asit tb.
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 4	57	K	Sabah 9.00	75 mg	-
			Akşam 21.00	75 mg	
Hasta 5	47	K	Sabah 9.00	150 mg	Difenhidramin HCL şurup
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 6	30	K	Sabah 9.00	150 mg	Ergotamin tartarat tb
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 7	56	E	Sabah 9.00	75 mg	-
			Akşam 21.00	75 mg	
Hasta 8	39	K	Sabah 9.00	150 mg	Ferroglisin sülfat cap, folik asit tb.
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 9	42	K	Sabah 9.00	75 mg	Tiaprofenik asit tb.
			Akşam 21.00	75 mg	
Hasta 10	32	E	Sabah 9.00	150 mg	-
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 11	44	E	Sabah 9.00	150 mg	-
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 12	27	K	Sabah 9.00	150 mg	-
			Akşam 21.00	150 mg	
Hasta 13	48	K	Sabah 9.00	150 mg	B1 ve B6 vit drj. Kolşisin dispert tb. Fluvastatin XL tb.
			Akşam 21.00	150 mg	

Tablo 3: Çalışmanın akış şeması.

Ziyaretler	Vizit 1 (Tarama Dönemi) (0-8 hafta)	Vizit 2 0. gün	Vizit 3 (14±1. gün)	Vizit 4 (42±1.gün)	Vizit 5 (56±1.gün)	Vizit 6 (84±1.gün)
Bilgilendirilmiş Olur Formu		X				
İçleme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirme	X					
Biyokimyasal testler	X					
Kadın hastalara gebelik testi	X					
DSM IV testinin uygulanması	X					
Özgeçmiş	X					
MADRS, KGI testlerinin uygulanması			X	X		X
75-150 mg venlafaksin başlanması ve doz ayarlanması		X	X			
Advers olaylar			X	X	X	X
Hastaneye yatış ve kan örneklerinin toplanmaya başlanması				X		X

3.2. Plazmada Venlafaksin Düzeyinin HPLC Yöntemi İle

Tayini:

Plazmada venlafaksin düzeyi Charlotte Duverneuil ve arkadaşlarının uyguladığı HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) metodu referans alınarak ölçülmüştür.¹³⁶ Hastalardan ilaç düzeyi ölçümü için tedavinin 42. günü, ve 84.günü olmak üzere 2 kez, 0,0.5,1,1.5,2,3,4,8 ve 12.saatlerde kanül takılarak periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Kanlar 3000g.'de +4 °C'de, 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları -80°C' de saklanmıştır.

3.2.1. Kimyasallar

- Acetonitril (Merck, HPLC Grade)
- Metanol (Merck, HPLC Grade)
- N-Hexan (Merck,HPLC Grade)
- Orto-fosforik asid (Merck, HPLC Grade)
- Hydrochloric Acid (J.T.Baker)
- Sodium Phosphate (Sigma)
- 3-Methyl-1-butanol (Aldrich)
- Sodium hidroksit (Sigma)
- Venlafaksin (Sigma)
- Citalopram (IS: *Internal Standart*, Sigma)

3.2.2. Solusyonlar:

- Venlafaksin stok solusyonları:
 - Ana stok solusyon 1 mg/ml (metanol içinde hazırlandı)
 - Ara stok solusyon 10µg/ml (metanol içinde hazırlandı)
 - 1. çalışma solusyonu 1000 ng/ml (metanol içinde hazırlandı)
 - 2. çalışma solusyonu 10000ng/ml (metanol içinde hazırlandı)
- Citalopram stok solusyonları:
 - Ana stok solusyon 1mg/ml (metanol içinde hazırlandı)

Ara stok solusyon 100 µg/ml (metanol içinde hazırlandı)
Ana stok solusyon ve ara stok solusyonlar dilue edildikten sonra, -80°C'de,
1. ve 2. çalışma solusyonları ise -20° C'de saklandı.

3.2.3. Cihazlar:

- Kromatografi sistemi: HP1100 series
- Santrifüj (Hettich Universal 32 R)
- Su arıtma cihazı: Millipore Milli Q su arıtma cihazı
- Hassas Terazi (Denver Instrument APX-153)
- Ph metre: Schott ph meter
- Vorteks (CAT VM3)
- Otomatik pipetler (Eppendorf, scorex)
- Mikrovialler ve *insert* vialler (Agilent)

3.2.4. Örneklerin hazırlanması:

- 1ml'lik hasta serumuna 50µl (10mg/ml IS, citalopram), 200 µl (2M) sodyum hidroksit ve 7ml (98/2 oranında) hekzan izoamil alkol eklendi.
- 15 dak horizontal olarak karıştırıldı.
- 5 dak 3000g'de santrifüj edildi.
- Organik faz alınarak başka bir tüpe aktarıldı.
- Organik faza 200 µl (0,01 M HCL) eklendi.
- 15 dak horizontal olarak karıştırıldı.
- 5 dak 3000g'de santrifüj edildi.
- Organik faz atılarak, aköz faz 250 µl 'lik mikroviallere aktarıldı.
- Aköz fazın 60 µl'isi "*otosampler*" ile kolona enjekte edildi.

3.2.5. 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: Nucleodur 100-5 C 18 ec
25 cm x 4.6 mm, 5 µm
- Guard kolon: Supelco Supelguard LC-18 guard column kit with 2cm cartridge
- Kolon ısı: 35°C
- Mobil faz: %40 asetonitril, %60 fosfat tamponu (izokratik gradient)
- Akış hızı: 1 ml/dk

3.2.6. Venlafaksin ve IS (citalopram) Kalibrasyon eğrilerinin Çizilmesi:

Venlafaksin ve *Internal Standart* (IS) olarak kullanılan citalopram'ın kalibrasyon eğrilerinin çizimi için, ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerin periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar kullanıldı. Kalibrasyon eğrilerinin elde edilmesinde, venlafaksin 20, 50, 100, 200, 500 ve 1000ng/ml konsantrasyonları ve citalopram 500ng/ml konsantrasyonu (eksternal standart olarak) kullanıldı ($r > 0.99$) (Şekil 3a, 3b). Şekil 4'de venlafaksin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde ilacın bulunmadığı boş çalışılan bir kromatogram yer almaktadır. Şekil 5'de venlafaksin 500ng/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram ve şekil 6 ve 7'de ise 3 nolu hastanın sabah ilaç alımının 4. saati ve akşam ilaç alımının 8. saatine ait kromatogramlar izlenmektedir.

3.2.7. Venlafaksin için CV (coefficient of variation) değerlerinin hesaplanması:

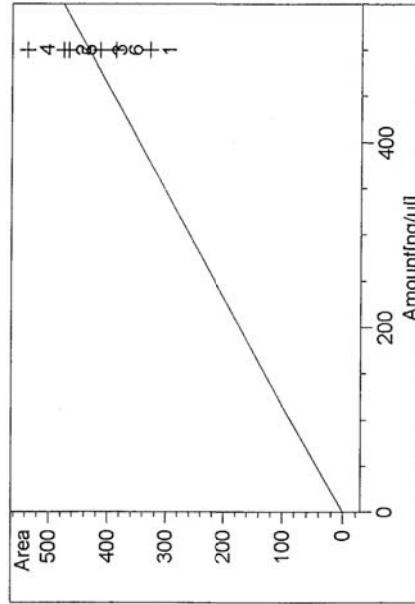
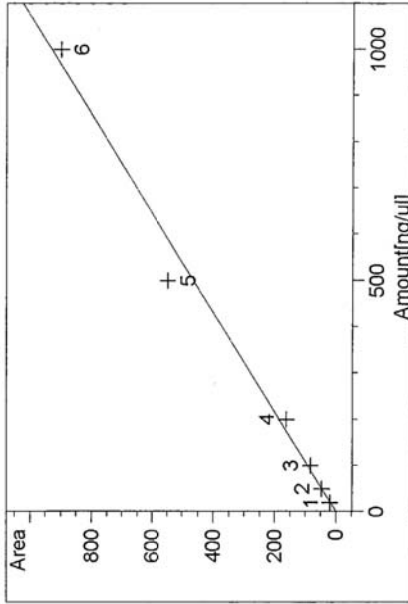
"Coefficient of variation" (CV) yani varyasyon katsayısı bir olasılık dağılımı için normalize edilmiş istatistiksel yayılma ölçüsüdür. Standart sapma, yani σ 'nin ortalamaya (*mean*) yani μ değerine oranı olarak şöyle tanımlanır:

$$C_v = \frac{\sigma}{\mu}$$

Bu kavram genellikle 100'le çarpılarak yüzdelik olarak ifade edilir. Yüzdelik olarak ifade edilen varyasyon katsayısının mutlak değerine relatif standart sapma adı da verilmektedir. Analitik ölçümlerde CV değeri gün içi ve günler arasında hesaplanmakta ve yöntemin güvenilirliği teyid edilmektedir.

Çalışmamızda venlafaksin CV değerlerini hesaplamak için ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerin periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar kullanıldı. Gün içi CV değerini hesaplamak için, 1ml'lik serumlar içine venlafaksin (500 ng/ml) ve citalopram (500 ng/ml) eklenerek 10 örnek hazırlandı. Bu örneklerin kolona enjekte edilmesi sonrası elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Günler arası CV değerini bulmak için ise, 10 ayrı günde birer adet benzer numuneler hazırlandı ve yine örneklerden elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Elde etmiş olduğumuz gün içi CV değeri %7.1 iken, günler arası CV değeri %8.1'dir.

Calibration Curves

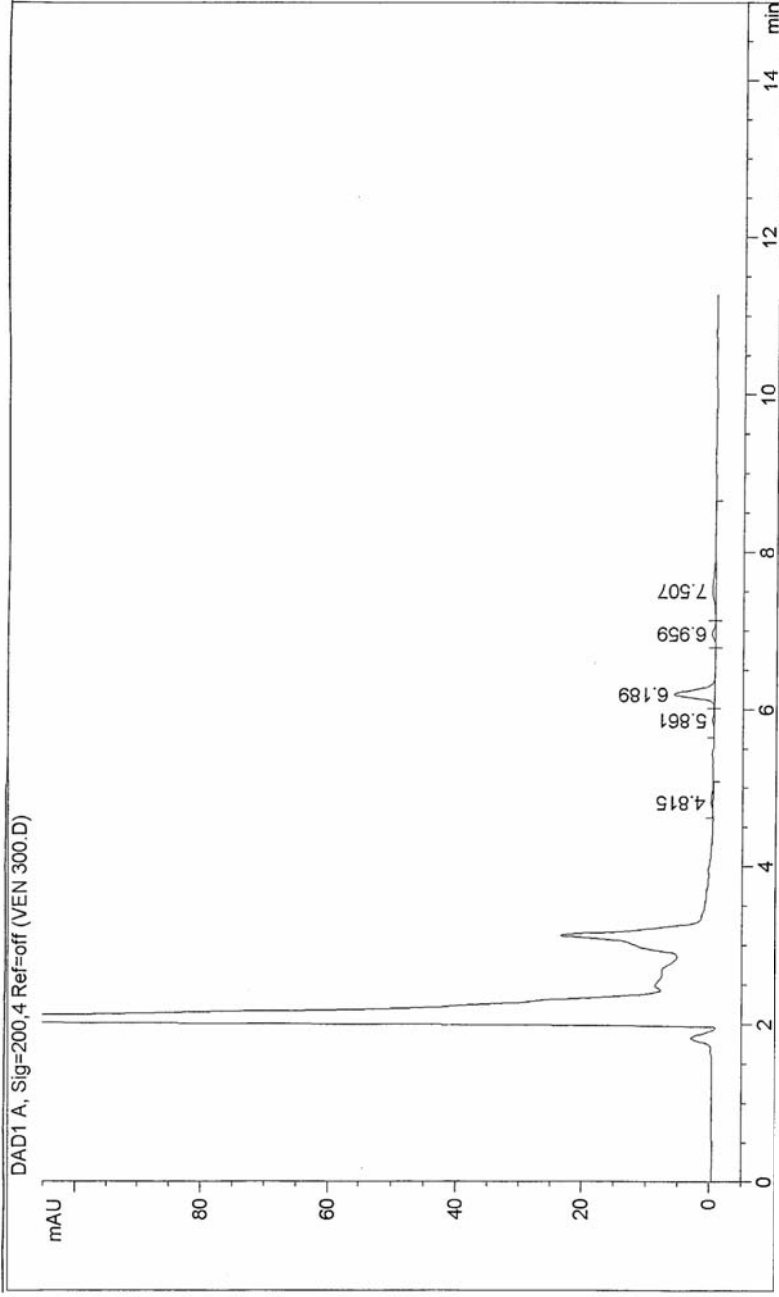


Şekil 3a. IS (citalopram) ve venlafaksin kalibrasyon eğrileri

Signal 1: DAD1 A, Sig=200,4 Ref=off

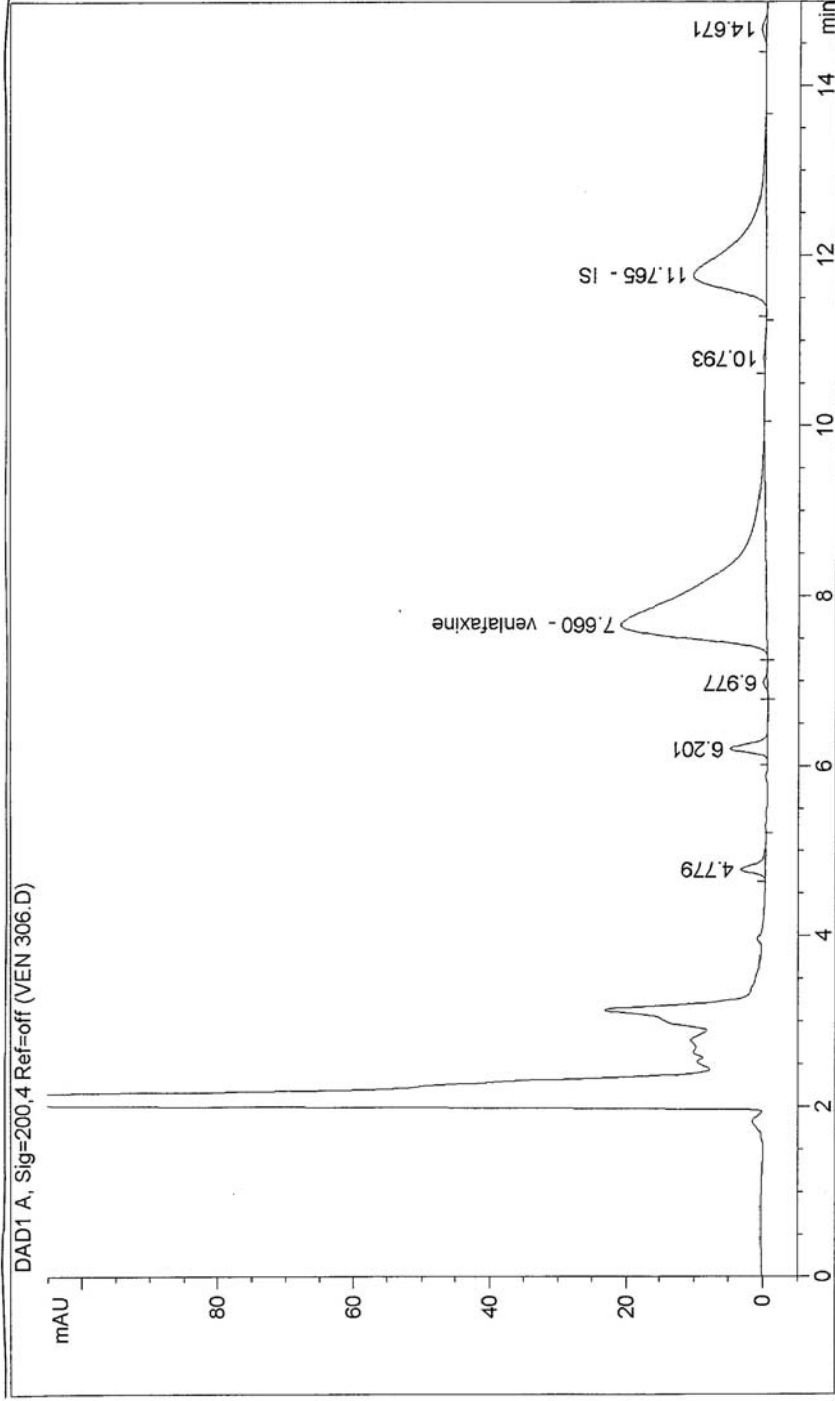
RetTime [min]	Lvl	Sig	Amount [ng/ul]	Area	Amt/Area	Ref	Grp Name
7.600	1	1	20.00000	18.49931	1.08112	1	venlafaxine
	2		50.00000	45.39754	1.10138		
	3		100.00000	82.08777	1.21821		
	4		200.00000	162.60355	1.22999		
	5		500.00000	547.19885	9.13745e-1		
	6		1000.00000	899.50952	1.11172		
11.700	1	1	500.00000	328.31885	1.52291	I1	IS
	2		500.00000	475.64001	1.05122		
	3		500.00000	413.23010	1.20998		
	4		500.00000	537.61890	9.30027e-1		
	5		500.00000	466.35104	1.07215		
	6		500.00000	386.23492	1.29455		

Şekil 3b. IS (citalopram) ve venlafaksın kalibrasyon tabloları.

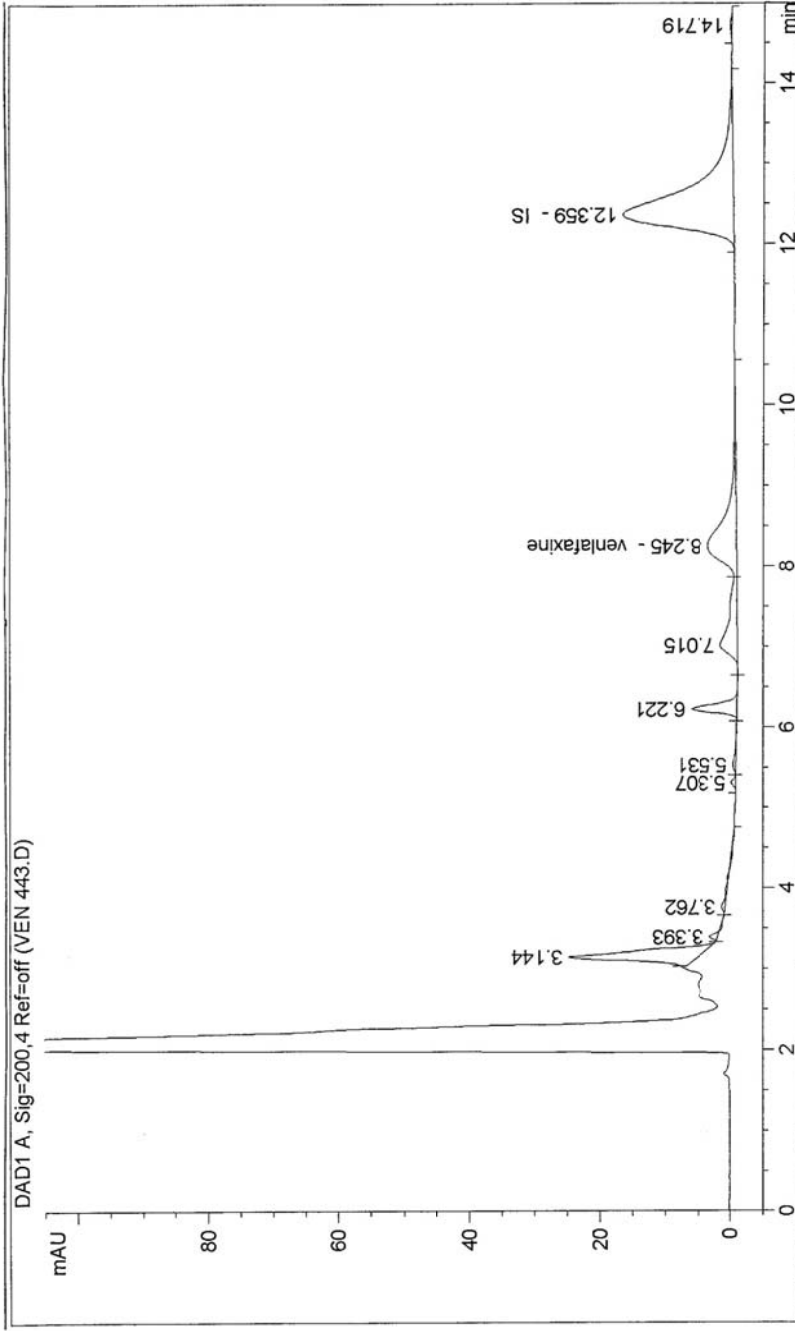


=====
Internal Standard Report
=====

Şekil 4. Venlafaksin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde, içinde herhangi bir ilacın yer almadığı boş bir örneğe ait kromatogram.

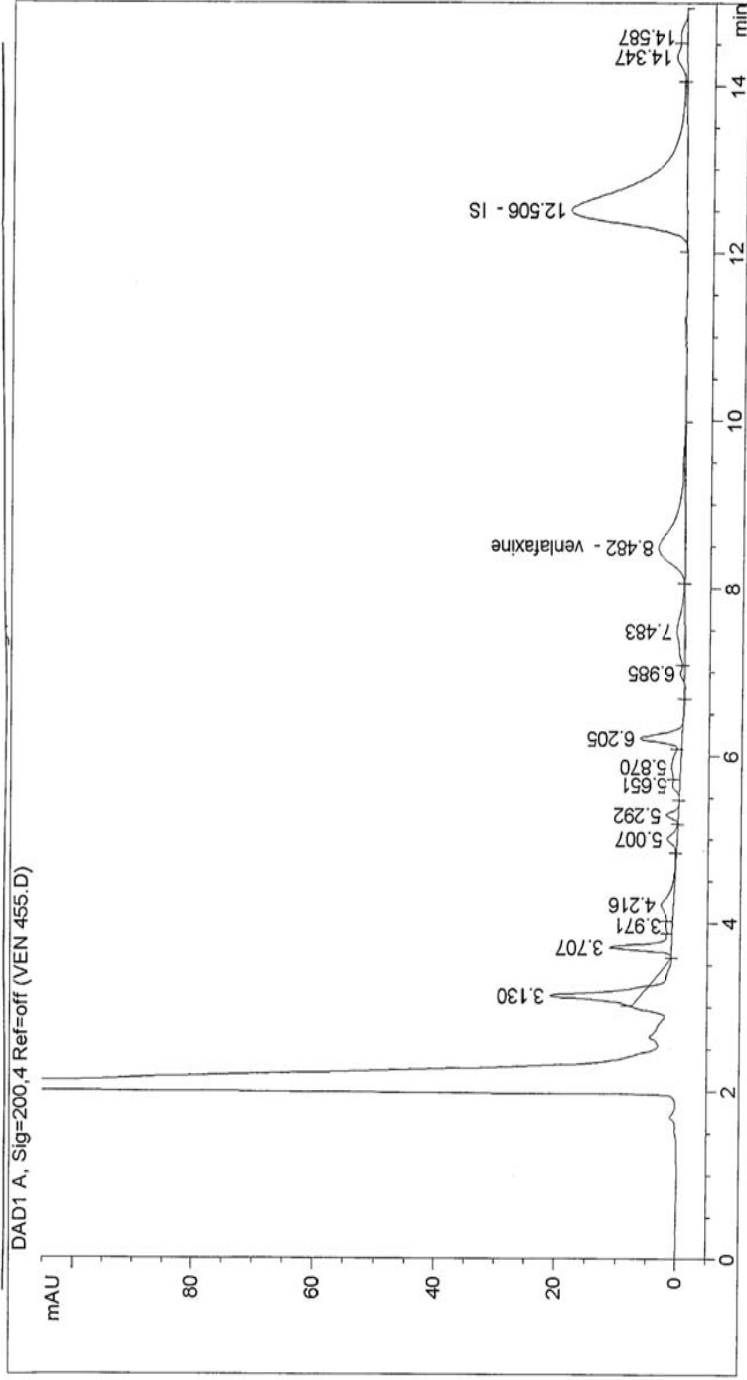


Şekil 5. Venlafaksin kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve citalopram 500ng/ml olacak şekilde standart içeren bir örneğe ait kromatogram.



=====
Internal Standard Report
=====

Şekil 6. 3 nolu hastanın sabah ilaç kullanımını takiben, 4.saatte alınan kan örneğine ait kromatogram izlenmektedir.



Internal Standard Report

Şekil 7. 3 nolu hastanın akşam ilaç kullanımını takiben, 8.saatte alınan kan örneğine ait kromatogram izlenmektedir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Major depresyonu olan hasta grubunda sabah ve akşam ilaç kullanımı sonrası elde edilen EAA farkları Paired t -Testi ile incelendi. Çalışmaya dahil edilen 13 hastanın 8'i 150 mg venlafaksini hem sabah hem de akşam kullanmış olup EAA açısından istatistiksel değerlendirmeye alınan hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Hastalardan 3 tanesi (4, 7, 9 no'lu hastalar) 75 mg venlafaksin kullandığından EAA açısından istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Ayrıca 12. ve 13. no'lu hastalar 150 mg venlafaksin sabah kullanım protokolünü tamamlamış olmasına rağmen akşam dozuna geçildiğinde gözlenen yan etkiler nedeni ile çalışmanın akşam protokolünü tamamlayamamış ve bu nedenle akşama ait EAA hesaplamaları yapılamamıştır.

Tedaviye yanıt açısından (Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeğine göre, MADRS) tedaviye yanıt verenler ve vermeyenlerde, sabah ve akşam ilaç kullanımı sonrası elde edilen EAA'lar arasındaki fark Unpaired t-Testi uygulanarak karşılaştırıldı.

Tedaviye yanıt açısından, Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGI=CGI)'ndeki hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki parametreleri dikkate alındığında, sabah ve akşam ilaç kullanımı sonrası elde edilen EAA'lar arasındaki fark Unpaired t-Testi uygulanarak karşılaştırıldı.

UKU ölçeğine göre yan etki olan/olmayan hastaların sabah ve akşam ilaç kullanımı sonrası elde edilen EAA'ları ve C_{max} 'ları arasındaki fark nonparametrik Mann-Whitney U Testi ve Unpaired t-Testi uygulanarak değerlendirildi.

İstatistik için kullanılan bütün değerlerin One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi ile normal dağılıma uygunlukları doğrulandı.

İstatistik hesaplamalar için Windows-SPSS (versiyon 15.0) kullanıldı ve p değeri 0.05' den küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Farmakokinetik (EAA, C_{max} ve T_{max}) hesaplamalar Winonline 2005 (windows nonlineer professional) 5.01 program kullanılarak yapılmıştır. C_{max} , T_{max} ve EAA'lara ait sonuçlar ortalama \pm standart hata (SH) olarak ifade edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu tez çalışması 13 hasta bilgilerini içermekle birlikte bazı istatistiksel analizler ancak toplam 8 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya katılan 12 no'lu hastada sabah dozunu kullanırken ciddi bir yan etki görülmezken, akşam dozunu kullanmaya başladıktan 10 gün sonra uykuya dalmada gecikme ve uykusuzluk yan etkileri ortaya çıkmıştır. Hastanın, günlük yapması gereken işlerini yapamadığını belirtmesi üzerine hasta çalışma dışına alınmış ve sabah dozu ile tedavisine devam edilmiştir. Yine 13 no'lu hastada sabah dozunu kullanırken ciddi bir yan etki görülmezken, akşam dozunu kullanmaya başladıktan sonra tremor, şiddetli baş dönmesi ve çarpıntı yakınmaları olması nedeniyle hasta çalışmadan çıkarılmıştır. 4,7 ve 9. hastalar ise, başlangıç dozu olarak 75 mg venlafaksin ile tedaviye başlamışlar ancak daha yüksek doza (150 mg) geçme gereksinimi oluşmadığından istatistiksel analize alınamamışlardır. Bu nedenle Grafik 1'de 150mg Venlafaksin kullanan 8 hastanın, sabah ve akşam ilaç kullanımını takiben elde edilen plazma konsantrasyon-zaman grafiklerinin karşılaştırılması görülmektedir.

4.1. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA Açısından Değerlendirilmesi

Venlafaksin sabah ve akşam uygulamaları sonrası, EAA karşılaştırılması Tablo 7'da verilmiştir. Paired t-Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.2. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının C_{max} Açısından Değerlendirilmesi

Venlafaksin sabah ve akşam uygulamaları sonrası, C_{max} karşılaştırılması Tablo 7'da verilmiştir. Paired t-Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.3. Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının T_{max} Açısından Değerlendirilmesi

Venlafaksin sabah ve akşam uygulamaları sonrası, T_{max} karşılaştırılması Tablo 7'da verilmiştir. Paired t-Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.4. Tedaviye Yanıt Veren /Vermeyen Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA Açısından Değerlendirilmesi

Venlafaksin tedavisine 42. günde (sabah ilaç uygulamasının son günü) ve 84. günde (akşam ilaç uygulamasının son günü) yanıt veren ve vermeyen hastaların venlafaksin EAA'ları Unpaired t-Test ile karşılaştırılmış; Tablo 8'de MADRS ölçeğine göre sunulmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.5. Depresyonu olan hastalarda Klinik Genel İzlenim Ölçeği'ne (KGİ=CGI) Göre Tedavi Etkinlikleri ile Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA'ları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Major depresyonu olan hastaların, Klinik Genel İzlenim Ölçeği'ne (KGİ) göre, tedavinin 42. gününde (sabah ilaç uygulamasının son günü) ve 84. gününde (akşam ilaç uygulamasının son günü) tedavi etkinlikleri (hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti) ile hastaların venlafaksin EAA'ları arasındaki ilişki Unpaired t-Testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 9).

4.6. Depresyonu Olan Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının EAA'ları İle Yan Etkiler Arasındaki İlişkinin UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Değerlendirilmesi

Major depresyonu olan hastaların 42. günde (sabah) ve 84. günde (akşam) ortaya çıkan yan etkileri ile venlafaksin EAA'ları arasındaki ilişkinin karşılaştırması Tablo 10'de görülmektedir. Sonuçlar non parametrik Mann- Whitney U testi ve Unpaired t-Testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

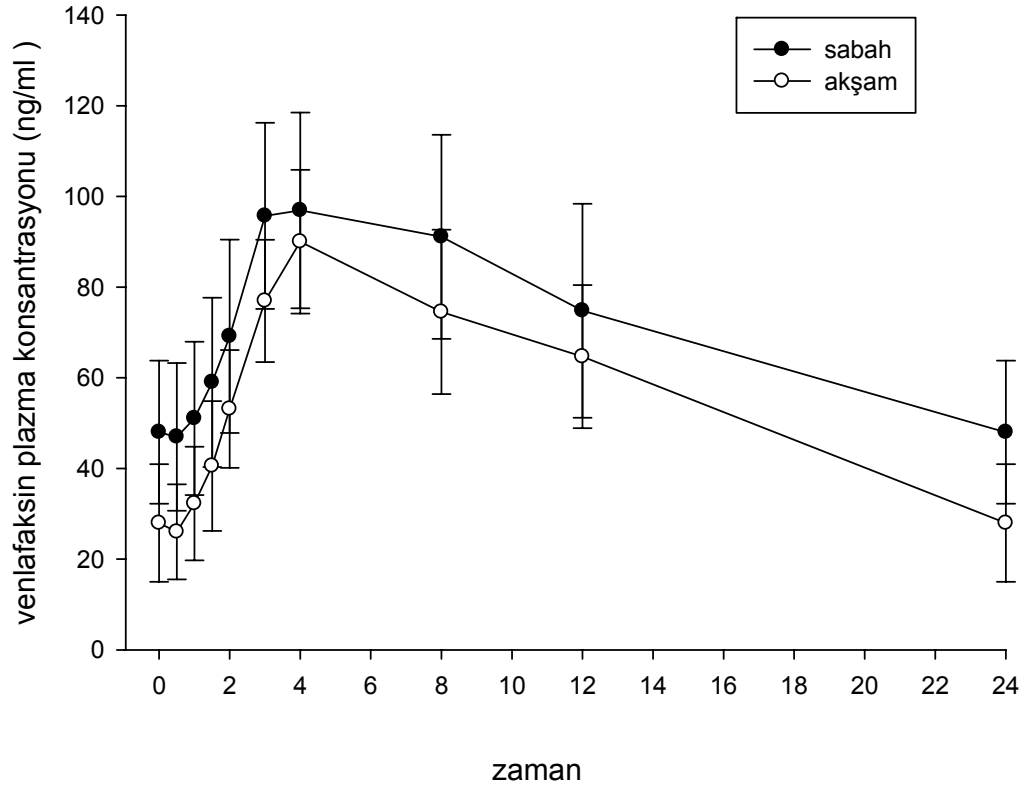
4.7. Depresyonu Olan Hastaların Venlafaksin Sabah ve Akşam Uygulamalarının C_{max} 'ları İle Yan Etkiler Arasındaki İlişkinin UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Değerlendirilmesi

Major depresyonu olan hastaların 42. günde (sabah) ve 84. günde (akşam) ortaya çıkan yan etkileri ile venlafaksin C_{max} 'ları arasındaki ilişkinin karşılaştırması Tablo 11'de görülmektedir. Sonuçlar non parametrik Mann- Whitney U testi ve Unpaired t-Testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Tablo 4: Tüm hastaların venlafaksin kullanım zamanına göre elde edilen farmakokinetik değerleri

Hasta No	Sabah			Akşam		
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (zaman)	EAA (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (zaman)	EAA (ng.h/mL)
Hasta 1	97.2	3.0	1502	137.3	8.0	2435
Hasta 2	78.5	4.0	1194	73.6	4.0	1183
Hasta 3	133.6	2.0	2557	112.6	3.0	1377
Hasta 4*	254	4.0	5081	114.2	4.0	2160
Hasta 5	228.2	8.0	4680	176.9	4.0	3243
Hasta 6	65.8	3.0	853	62.6	3.0	839
Hasta 7*	44.4	4.0	618	37.8	8.0	657
Hasta 8	123.5	4.0	1676	84.9	4.0	933
Hasta 9*	133.2	8.0	2067	217.5	8.0	3537
Hasta 10	37.5	8.0	374	53.4	4.0	526
Hasta 11	92.2	3.0	842	82.2	3.0	1116
Hasta 12	145,3	4.0	1111	-	-	-
Hasta 13	391,2	0,5	6490	-	-	-

* işaretli hastalar 75mg XR Venlafaksin, diğerleri 150mg XR Venlafaksin almışlardır.



Grafik 1: 150mg Venlafasin kullanan 8 hastanın, sabah ve akşam ilaç kullanımını takiben elde edilen plazma konsantrasyon-zaman grafikleri. (24. saat konsantrasyonu, 0. saatin tekrarıdır.)

Tablo 5: Tüm hastalara uygulanan klinik etkinlik testlerinin sonuçları

Hasta No	MADRS			KGİ		
	Bazal	Sabah	Akşam	Bazal HŞ/KD/YE**	Sabah HŞ/KD/YE**	Akşam HŞ/KD/YE**
Hasta 1	36	12	14	5 / 4 / 1	4 / 3 / 1	4 / 3 / 1
Hasta 2	35	22	23	4 / 3 / 1	4 / 3 / 1	4 / 3 / 1
Hasta 3	40	12	13	5 / 3 / 1	5 / 3 / 1	4 / 3 / 1
Hasta 4*	30	16	15	5 / 4 / 1	4 / 3 / 1	4 / 3 / 1
Hasta 5	35	13	14	5 / 4 / 1	3 / 2 / 2	3 / 2 / 2
Hasta 6	28	13	18	4 / 4 / 1	3 / 3 / 1	3 / 2 / 1
Hasta 7*	33	7	8	5 / 4 / 1	3 / 2 / 1	3 / 2 / 1
Hasta 8	32	16	16	5 / 4 / 1	4 / 3 / 1	5 / 3 / 1
Hasta 9*	30	10	9	5 / 4 / 1	3 / 2 / 1	3 / 2 / 1
Hasta10	25	18	12	4 / 4 / 1	3 / 3 / 2	3 / 2 / 2
Hasta11	33	20	6	5 / 3 / 2	4 / 3 / 2	3 / 2 / 2
Hasta12	28	16	-	4 / 4 / 1	3 / 3 / 1	-
Hasta13	33	20	-	5 / 4 / 2	4 / 3 / 2	-

* işaretli hastalar 75mg Venlafaksin XR, diğerleri 150mg Venlafaksin almışlardır.

** HŞ= Hastalık şiddeti, KD= Klinik düzelme, YE= Yan etki

Tablo 6: Hastaların ilaç kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler (UKU= Yan Etki Değerlendirme Ölçeği)

Hasta no	İlaç kullanım zamanı	Ruhsal yan etkiler (1)	Nörolojik yan etkiler (2)	Otonomik yan etkiler (3)	Diğer (4)
Hasta 1	Sabah	-	-	-	-
	Akşam	-	-	-	-
Hasta 2	Sabah	-	-	-	-
	Akşam	Uyku hali Unutkanlık	-	Ağızda kuruluk	-
Hasta 3	Sabah	Uyku süresinde azalma	-	Ağızda kuruluk	-
	Akşam	-	-	Ağızda kuruluk	-
Hasta 4*	Sabah	-	-	Ağızda kuruluk, terlemede artış	Kilo artışı
	Akşam	unutkanlık	-	Ağızda kuruluk	Kilo artışı
Hasta 5	Sabah	-	-	-	-
	Akşam	Uyku hali Uyku süresinde uzama	-	Ortastatik baş dönmesi	-
Hasta 6	Sabah	Duygusal kayıtsızlık	-	-	-
	Akşam	Uyku hali Uyku süresinde uzama	-	-	-
Hasta 7*	Sabah	-	-	-	-
	Akşam	-	-	-	-
Hasta 8	Sabah	Duygusal kayıtsızlık	tremor	Ağızda kuruluk Terlemede artış	-
	Akşam	Duygusal kayıtsızlık	Tremor	Ağızda kuruluk Terlemede artış	-
Hasta 9*	Sabah	Kuvvetsizlik/Halsizlik gerginlik /iç huzursuzluk	Tremor	Ortastatik baş dönmesi, taşikardi, Terlemede artış	-
	Akşam	Uyku süresinde azalma	-	-	-
Hasta10	Sabah	Uyku hali Uyku süresinde uzama	-	Taşikardi, Terlemede artış	Cinsel istekte azalma
	Akşam	Uyku süresinde uzama	-	Terlemede artış	Cinsel istekte azalma
Hasta11	Sabah	Uyku hali Uyku süresinde uzama	Tremor	Ağızda kuruluk	Kilo artışı
	Akşam	-	Tremor	Ağızda kuruluk	Kilo artışı

Tablo 6: Hastaların ilaç kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler (UKU= Yan Etki Değerlendirme Ölçeği)'in devamı

Hasta12	Sabah	Uyku hali Uyku süresinde azalma	-	Terlemede artış Ağızda kuruluk	Cinsel istekte artma
	Akşam	Uyku süresinde uzama	-	Terlemede artış Ağızda kuruluk	-
Hasta13	Sabah	-	-	Taşikardi Ağızda kuruluk	Kilo artışı
	Akşam	Uyku hali Uyku süresinde uzama	Ortostatik baş dönmesi Tremor	Taşikardi Ağızda kuruluk	-

* işaretli hastalar 75mg Venlafaksin XR, diğerleri 150mg Venlafaksin XR almışlardır.

Tablo 7: Sabah ve akşam venlafaksin kullanımını sonucu elde edilen C_{max} , T_{max} ve EAA'ların karşılaştırılması (150 mg ilaç kullanan 8 hastaya ait verilerdir).

Hasta No	Sabah C_{max} (ng/mL)	Akşam C_{max} (ng/mL)	Sabah T_{max} (zaman)	Akşam T_{max} (zaman)	Sabah EAA (ng.h/mL)	Akşam EAA (ng.h/mL)
Hasta 1	97.2	137.3	3.0	8.0	1502	2435
Hasta 2	78.5	73.6	4.0	4.0	1194	1183
Hasta 3	133.6	112.6	2.0	3.0	2557	1377
Hasta 5	228.2	176.9	8.0	4.0	4680	3243
Hasta 6	65.8	62.6	3.0	3.0	853	839
Hasta 8	123.5	84.9	4.0	4.0	1676	933
Hasta10	37.5	53.4	8.0	4.0	374	526
Hasta11	92.2	82.2	3.0	3.0	842	1116
	Ort \pm SH 107,25 \pm 20,35	Ort \pm SH 98,00 \pm 14,78	Ort \pm SH 4,37 \pm 0,82	Ort \pm SH 4,12 \pm 0,58	Ort \pm SH 1709,75 \pm 484,06	Ort \pm SH 1456,50 \pm 323,68
	P= 0,395*	P=0,812*	P=0,400*			

*paired - t- Test

Tablo 8: Klinik etkinlik testlerinden biri olan MADRS'a göre venlafaksin sabah ve akşam uygulamalarının EAA Açısından Değerlendirilmesi

MADRS (Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği)

	Tedaviye yanıt veren ¹		Tedaviye yanıt vermeyen		
	n	EAA (ng.h/mL)	n	EAA (ng.h/mL)	
Sabah	5	2253,60±664,81	3	803,33±237,50	p=0,159*
Akşam	6	1605,00±419,47	2	1011,00±172,00	p=0,470**

¹ Sabah ve akşam venlafaksin kullanımında MADRS total skorunda %50 ve üzerinde azalma gösterenler tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

* Sabah venlafaksin kullanımında EAA'lar arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Akşam venlafaksin kullanımında EAA'lar arasındaki fark, Unpaired t- Test.

Tablo 9: Klinik etkinlik testlerinden biri olan KGİ ölçeğine göre venlafaksinın sabah ve akşam uygulamalarının EAA'ları arasındaki farklar

KGİ =CGI (Klinik Genel İzlenim) Ölçeği

	Sabah			Akşam		
	n	EAA (ng.h/mL)	p	n	EAA (ng.h/mL)	p
Hastalık¹ şiddeti Az	3	1969,00±1362,53	p=0,711*	4	1431,00±615,90	p=0,944**
Hastalık² şiddeti fazla	5	1554,20±288,10		4	1482,00±330,40	
Düzelme³ gösteren	6	1654,50±635,60	p=0,860*	6	1589,33±424,75	p=0,520**
Düzelme⁴ göstermeyen	2	1875,50±681,50		2	1058,00±125,00	
Yan etki⁵ şiddeti az olan	8	1709,75±484,06	p= -	8	1456,50±323,68	p= -
Yan etki⁶ şiddeti az olmayan	0	-		0	-	

¹ Hastalık şiddeti az olanlar: KGİ ölçeğinde (Ek 4) Hastalık şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) 3 (Hafif düzeyde hasta) olarak skorlanmış hastalardır.

² Hastalık şiddeti fazla olanlar: KGİ ölçeğinde(Ek 4) Hastalık şiddeti 4 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

³ Düzelme gösterenler: KGİ ölçeğinde (Ek 4)En az 1 derece düzelme gösteren skorlanmış hastalardır.

⁴ Düzelme göstermeyenler: KGİ ölçeğinde Düzelme göstermeyen olarak skorlanmış hastalardır.

⁵ Yan etki şiddeti az olanlar: KGİ ölçeğinde (Ek 4) Yan etki 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor) olarak skorlanmış hastalardır.

⁶Yan etki şiddeti fazla olanlar: KGİ ölçeğinde Yan etki 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

* Sabah venlafaksin kullanımında EAA'lar arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Akşam venlafaksin kullanımında EAA'lar arasındaki fark, Unpaired t- Test.

Tablo 10: Depresyon hastalarında UKU-Yan etki değerlendirme ölçeğine göre venlafaksinin sabah ve akşam kullanımında EAA' ların karşılaştırılması

En çok görülen yan etkiler	n	Sabah		n	Akşam	
		EAA (ng.h/mL)	P		EAA (ng.h/mL)	P
Uyku hali	olan	2	608,00±234,00	3	1755,00±750,59	P=0,518*
	olmayan	6	2077,00±570,82		1277,40±320,87	
Uyku süresinde uzama	olan	2	608,00±234,00	3	1536,00±858,26	P=0,866*
	olmayan	6	2077,00±570,82		1408,80±266,19	
Ağızda kuruluk	olan	3	1257,67±663,56	4	1152,00±91,67	P=0,388*
	olmayan	5	1981,00±689,16		1760,75±647,16	
Terlemede artış	olan	2	1025,00±651,00	2	729,50±203,50	P=0,218*
	olmayan	6	1938,00±606,18		1698,83±381,88	
Tremor	olan	2	1259,00±417,00	2	1024,50±91,50	P=0,484*
	olmayan	6	1860,00±638,54		1600,50±422,40	
Kilo artışı	olan	1	842,00	1	1116	P=0,885**
	olmayan	7	1833,71±540,30		1505,14±369,51	

* Unpaired t-Test

**Mann-Whitney U testi

Tablo 11: Depresyon hastalarında UKU-Yan etki değerlendirme ölçeğine göre venlafaksinin sabah ve akşam kullanımında C_{max} ' ların karşılaştırılması

En çok görülen yan etkiler	n	Sabah		Akşam	
		n	C_{max} (ng/mL)	n	C_{max} (ng/mL)
Uyku hali	olan	2	65,0±27,0	3	104,6±36,3
	olmayan	6	121,3±23,7	5	94,0±14
Uyku süresinde uzama	olan	2	65,0±27,0	3	97,6±39,7
	olmayan	6	121,3±23,7	5	98,2±11,7
Ağızda kuruluk	olan	3	116,6±12,6	4	88,5±8,4
	olmayan	5	101,6±33,0	4	107,5±29,7
Terlemede artış	olan	2	81,0±43,0	2	69,0±16,0
	olmayan	6	116,0±24,2	6	107,6±17,7
Tremor	olan	2	108,0±16,0	2	83,5±1,5
	olmayan	6	107,0±27,5	6	102,8±19,7
Kilo artışı	olan	1	92,2	1	82,2
	olmayan	7	108,4±23,5	7	100,1±16,8

* Unpaired t-Test

**Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA:

Depresyon; Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünyada yaklaşık 121 milyon insanı etkilemektedir.¹³⁷ Bundan dolayı antidepresan ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Depresyon tek başına bir hastalık olmaktan çok fizyolojik, nöroendokrin, davranışsal ve psikolojik semptomlardan oluşan bir sendromdur.^{138,139}

Major depresyonda, anksiyete ile birlikte olsun ya da olmasın hem klinik hem de farmakoekonomik olarak venlafaksin ilk tercih edilen ilaçlardandır. SSRI ilaçlar kullanıp yanıt alınamayan depresyonlu hastalarda venlafaksin güvenle kullanılabilir.⁶² Venlafaksin 2 nörotransmitteri de etkilediği için şiddetli depresyonda da ümit verici sonuçlar içermektedir.⁷ Biz de çalışmamızda, depresyon tedavisinde yaygın olarak tercih edilen venlafaksini kullanmayı ve semptomları ritim gösterebilen bu grup hastalarda, ilacın kullanım saatine bağlı olarak ilaçtan daha fazla verim alınıp alınamayacağını araştırmayı amaçladık.

Depresyonun biyolojik oluşumunu ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmalar en çok, nörotransmitter serotonin ve noradrenalin üzerinde yoğunlaşmıştır. Bir çalışmada major depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre norepinefrin ve metaboliti olan MHPG'nin 24 saatlik ritmi olduğu, depresyonlu hastalarda norepinefrinin sabahın erken saatlerinde yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁴⁰ Bunun yanı sıra depresyon, iyi bilinen bazı sirkadian bozukluklarla seyreden bir hastalıktır ve bu nedenle son yıllarda kronobiyolojik tedavi yaklaşımları daha çok tartışılır olmuştur.¹⁴¹ Depresif hastalarda özellikle uyku, vücut ısısı, duygu durumu ve bazı hormonların yirmidört saatlik ritminde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Depresyonda uykuya geçmede zorlanma, sabah erken uyanma, gece vücut ısısının yüksek kalması, sabahın erken saatlerinde depresif bir ruh hali ile uyanma ve melatonin ve kortizol ritminin de değişmesi söz konusudur.¹⁴¹

Uyku bozukluğu ve depresyon, kronobiyojik açıdan üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir ve hastaların önemli bir kısmında uykunun ritmi bozulmuş ve çoğu zaman da ileri kaymıştır. Bu ve başka hastalıklarda, yaşlanmada, gece vardiyasında çalışmada ve uzun saat farkları olan ülkeler arasında seyahat (*jet-lag*) gibi durumlarda da ritmik senkronizasyon bozulur ve faz kaymaları meydana gelir. Bu ve benzeri nedenlerle bozulmuş olan senkronizasyonun, melatonin, kortikosteroidler, benzodiazepinler gibi ilaçların yanı sıra parlak ışık gibi uyarılarla tekrar düzene sokulabildiği bildirilmiştir. Bu anlamıyla melatonin, senkronize edici ya da faz düzenleyici bir “kronobiotik” olarak değerlendirilebilir ve böylece vücuttaki ritmik fonksiyonları stabilize ettiği söylenebilir.^{142,143,144,145} Melatoninin 0.5-10 mg arası dozlarda kullanıldığı farklı çalışmalarda, veriliş saati ile ilişkili olmak üzere, çeşitli vücut fonksiyonlarının ritminde (uyku, vücut ısısı, hormonlar gibi) faz kaymasına neden olduğu bildirilmiştir.^{146,147} Melatoninin akşam dozları internal saati öne almakta (*phase advance*), sabah dozları ise ileriye (*phase delay*) kaydırmaktadır.⁷⁰ Burada unutulmaması gereken, uyku üzerine olan etkisinin hipnotik etkiden farklı olarak, uykuya geçme zamanlaması ya da uyku/uyanıklık siklusunun ayarlanması ile olan ilişkisidir. Çünkü, gece salıverilen melatoninin, kronobiyotik etkisinden bağımsız olarak, periferik vasküler yataktaki reseptörleri aracılığı ile vazodilatasyon oluşturarak vücut ısısının düşmesine yardımcı olduğu ve bunun da uykuyu kolaylaştırdığı bilinmektedir.¹⁴⁸ Bu noktada sorulması gereken soru melatonin sekresyonunun depresyonda ne şekilde değiştiği ve ilaçların buna etkisi olup olmadığıdır. Birçok çalışmada depresyon hastalarında gece melatonin sekresyonunun düşük olduğu rapor edilmiştir.^{129,130} Bir başka bulgu ise, melatonin salıverilmesinde faz gecikmesi olduğu şeklindedir.¹⁴⁹ Ayrıca, ışıkla indüklenen melatonin baskılanmasına karşı bu hastaların aşırı duyarlı olabileceği düşünülmektedir. İmipramin gibi trisiklik antidepresanlar, pargilin, fenelzin gibi MAO inhibitörlerinin melatonin sentezini arttırdığı gösterilmiştir.^{150,151} SSRI’lardan fluvoksaminin hem

hayvanlarda hem de insanlarda plazma melatonin seviyesini arttırdığı bulunmuştur.^{152,153} Diğer SSRI'lardan olan fluoksetin¹⁵⁴, sitalopram¹⁵² ve paroksetinin¹⁵⁵ melatonine etkisi olmadığı saptanmıştır. Bir çalışmada, farelere venlafaksin verilmesi sonrası melatonin sentezinin arttığı izlenmiştir.¹⁵⁶ Son zamanlarda yapılan yeni bir çalışmada ise sağlıklı gönüllülere günün değişik zamanlarında verilen düşük dozda (75 mg) venlafaksinın nokturnal melatonin konsantrasyonunu değiştirmediği gösterilmiştir.¹⁵⁷ Bu noktada bizim çalışmamızın bir eksiği hastalarda plazma melatonin düzeyine bakılmamış olmasıdır. Özellikle venlafaksin tedavisi öncesi ve sonrasında bakılacak olan melatonin düzeyleri, hem depresyonda gözlenen endojen melatonin değişikliği hem de venlafaksin sonrası oluşabilecek değişiklikleri tesbit etmek açısından faydalı olabilir. Bu yolla tedavide kullanılan antidepresanların, endojen biyolojik bir ritmi olan melatonin üzerine etkileri ve dolaylı olarak da depresif hastalarda bozulmuş olan uyku üzerine olan etkinliklerini araştırmak mümkün olabilir. Son yıllarda depresyonda uyku bozukluklarının tedavisinde Ramelteon adı verilen MT1/MT2 melatonin reseptör agonisti bir ilaç kullanılmaktadır.¹⁵⁸ Ayrıca hem SCN'ta MT1/MT2 melatonin reseptör agonisti hem de 5-HT2C reseptör antagonisti olan Agomelatine adı verilen yeni bir antidepresan ilaç da depresyonda görülen uyku bozukluklarında kullanılmaya başlanmıştır.¹⁵⁹

Çalışmamızda depresyonlu hastalarda 150 mg venlafaksinın sabah ve akşam uygulamaları sonrası, C_{max} , T_{max} ve EAA karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu da Troy ve arkadaşlarının daha önce sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışma sonuçlarına benzemektedir.¹⁶⁰ Troy ve arkadaşları 18 sağlıklı gönüllüde 75mg XR venlafaksinın sabah (06:00) ve akşam (18:00) kullanımları sonrasında C_{max} , T_{max} ve EAA açısından anlamlı fark bulamamışlardır.¹⁶⁰

Çalışmamızda dikkat çeken bir nokta gerek grafik 1 gerekse tablo 4'den izlenebileceği gibi C_{max} ve EAA değerlerinde gözlenen bireysel farklılıklardır. Venlafaksin ve en önemli metaboliti ODV, sitokrom P450 ailesinin bir alt grubu olan CYP2D6 tarafından metabolize olmaktadır.⁴⁶ Gerek karaciğer mikrozomal enzimlerin çalışmasındaki bireysel farklılıklar gerekse olası başka faktörlerin etkisinin burada önemli olabileceğini düşünüyoruz. Bunun yanı sıra çalışmamızda HPLC yöntemi ile elde ettiğimiz plazma venlafaksin C_{max} , T_{max} ve EAA sonuçları daha önce yapılmış çalışmalardaki değerlere oldukça benzer sonuçlardır ve bireysel farklılıklar tüm araştırmalarda ortak şekilde dikkat çekmektedir. Daha önce Troy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 150mg venlafaksin XR verilen 22 sağlıklı gönüllüde C_{max} 101 ± 36 ng/mL, T_{max} 5.7 ± 1.5 saat, ve EAA ise 1777 ± 1423 ng.h/mL bulunmuştur.⁵⁵ Yine başka bir çalışmada 150mg venlafaksin XR verilen 13 sağlıklı gönüllüde C_{max} 89 ± 56 ng/mL, T_{max} 6.1 ± 0.5 saat ve EAA ise 1834 ± 2511 ng.h/mL bulunmuştur.¹⁶⁰

Çalışmamızda klinik testlerle ilaca yanıt veren ve vermeyen hastalarda, venlafaksin sabah ve akşam uygulamalarının EAA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı görülmüştür. Venlafaksin düşük dozlarda verildiğinde serotonerjik etkisi baskınken, yüksek dozda her iki mekanizma etkili olur. Daha önce yapılan araştırma sonuçlarına göre, depresyon skorları kullanılarak teşhis edilmiş hafif depresyonlu hastalara 37,5-75 mg dozlarında venlafaksin, orta şiddette depresyonlulara 100-150 mg dozlarında venlafaksin, çok şiddetli depresyonda ise 175-300 mg dozlarında venlafaksin yararlı bulunmaktadır.^{61,62} Bu kapsamda venlafaksin majör depresyon tedavisinde genellikle 75-225 mg arasında kullanılmaktadır ve bu doz aralıklarında etkili bulunmuştur.⁶¹ Bizim çalışmamızda kullandığımız doz, bu sınırlar içinde olup, elde edilen klinik etkinlik testleri de literatürle uyumludur.

Araştırma sonunda, yan etki görülen ve görülmeyen hastalarla, venlafaksin sabah ve akşam uygulamalarının EAA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda en belirgin yan etkiler 12 ve 13 no'lu hastalarda gözlenmiştir. Özellikle 13 no'lu hastada sabah dozunu kullanırken ciddi bir yan etki görülmezken, akşam dozunu kullanmaya başladıktan sonra tremor, şiddetli baş dönmesi ve çarpıntı yakınmaları olması nedeniyle hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Bu hastanın sabah ve akşam EAA'nına baktığımızda her ikisinin de, diğer hastaların ortalamalarına göre yüksek olduğunu izledik. Bu durum da, akşam artan yan etkilerin plazma ilaç konsantrasyonundan bağımsız olabileceğini düşündürmüştür. Daha önce yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre düşük doz venlafaksin kullanımında serotonerjik yan etkiler, yüksek dozlarda antikolinerjik yan etkiler ortaya çıkmaktadır.⁵⁹ Venlafaksin ile ilgili en potansiyel sorunu yaratan etki, 300 mg'ın üzerindeki dozlarda tedavi edilen hastalarda görülen kan basıncı yükselmesidir.¹⁶¹ Bizim çalışmamızda görülen yan etkiler (Tablo 6) literatürlerle uyumludur. Hastalarda en çok görülen antikolinerjik yan etkiler ağız kuruluğu, uyku süresinde uzama, tremor ve terlemedir. Diğer yan etkiler de genellikle ilk haftalardan itibaren giderek hafiflemişlerdir. Literatürlerde en çok görülen yan etki bulantı iken bizim çalışmamızda çok fazla görülmemiştir.

Literatürde araştırılan bir konu da venlafaksinın gıdalar ya da kafeinle etkileşimidir. Bir çalışmada Venlafaksin, kafeinle etkileşimi olup olmadığı araştırılmış ve C_{max} ve EAA'nın değişmediği gösterilmiştir.¹⁶² Yine başka bir çalışmada venlafaksinın orta yağlı yiyeceklerle verildiğinde farmakokinetiğinin değişip değişmediğine bakılmıştır ve T_{max} 'ın uzadığı ancak C_{max} 'ın ve EAA'nın değişmediği bildirilmiştir.¹⁶³ Biz bu tez çalışmasında hastaların tümüne standart yemek vererek kan örnekleri aldık ve kan alındığı gün hastaların kafeinli içecekler tüketmelerini yasakladık.

Bu tez çalışmasında, dışlama kriterlerine dahil olmamak kaydı ile, başka ilaçlar kullanmakta olan hastalar çalışma dışında bırakılmamış ve Tablo 2'de almakta oldukları diğer ilaçlar belirtilmiştir. Venlafaksin en çok bilinen etkileşimlerine bir göz atılacak olursa MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımlarının, MAO inhibitörlerinin toksik etkisini artırdığı söylenebilir ve bu nedenle MAO inhibitör tedavisi kesildikten 2 hafta sonra venlafaksin kullanımı önerilmektedir. Venlafaksin varfarinin antikoagülan etkisini artırabilir. Antipsikotiklerden klozapin ve haloperidolün kan konsantrasyonunu artırabilir. Dopaminerjiklerden entakaponun venlafaksinle birlikte dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir. Selegilin ile birlikte verildiğinde hipertansiyon ve MSS eksitasyonu riski artmakta olup venlafaksin kesildikten sonra, bir hafta selegilin başlanmamalıdır. NSAİİ'ler ve asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında mide kanama riskini arttırmaktadır.¹⁶⁴ Bizim çalışmamızda venlafaksinle birlikte Sitokrom P450 2D6 enzimi üzerinde etkisi olduğu bilinen (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sertralin, ketakonazol, ritanovir ve simetidin gibi) bazı ilaçları kullanan hastalar çalışma dışına alınmıştır. Bizim hastalarımızdan bazıları venlafaksinle birlikte demir sülfat + mukoproteaz kombinasyonu, ferroglinin sülfat, difenhidramin HCL, asetilsalisilik asit, ergotamin tartarat, tiaprofenik asit, B1 ve B6 vitamini, kolşisin ve fluvastatin kullanmaktaydı. Bu ilaçlar arasında venlafaksinle etkileşim potansiyeli olan ilaç, 3 ve 9 no'lu hastanın kullandığı asetilsalisilik asittir. Venlafaksin NSAİİ'ler ve asetilsalisilik ile birlikte kullanıldığında, venlafaksin etkinliğinin değişmediği ancak mide kanama riskini artırdığı bildirilmiştir.¹⁶⁵ Biz bu hastalarımızda herhangi bir bulguya rastlamadık. Venlafaksinle birlikte kullanılan diğer ilaçlarla ilgili olarak da, etkileşimi düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ

Depresyon tedavisindeki başarı oranları dikkate alındığında, daha etkili ilaçlara ya da daha etkili yöntemlere gereksinim olduğu açıktır. Kronobiyolojik ve kronofarmakolojik bilgi birikiminden yola çıkarak planlanmış bu çalışmada, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan venlafaksin, daha etkili ve güvenli bir dozlam şeması olup olamayacağı araştırılmıştır. Bu tez çalışmasının sonucunda, hasta sayısı yeterli olmamakla birlikte ilk veriler, venlafaksin farmakokinetiğinin ve ilaca yanıtın, ilaç alım saatine bağlı olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği şeklinde yorumlanmıştır.

Major depresyonu olan hastalarda, venlafaksin sabah ve akşam uygulamaları sonrası elde edilen C_{max} , T_{max} ve EAA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Venlafaksin tedavisinin 42. gününde (sabah ilaç uygulamasının son günü) ve 84. gününde (akşam ilaç uygulamasının son günü) ilaç etkililiğini ölçen iki farklı testin (MADRS ve KGi) sonuçları, hastaların venlafaksin EAA değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. UKU yan etki ölçeği açısından değerlendirildiğinde de, sabah ve akşam venlafaksin uygulamalarının EAA ve C_{max} değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Her ne kadar 2 hastamız ilacın akşam dozunu, yan etkilerden dolayı iyi tolere edememiş ve sabah dozu ile devam ettikleri için çalışma dışı bırakılmışlarsa da, sabah dozlamının daha güvenli olduğunu söylemek için bu sayının yeterli olmadığını düşünüyoruz. Ancak hasta sayısı artırılarak yan etkiler konusunun tekrar araştırılması yararlı olacaktır.

Bu sonuçlara göre, az sayıdaki bu ilk verilerden yola çıkarak major depresyonu olan hastalarda venlafaksin tedavisinde, ilacın sabah ya da akşam kullanımında kararın, hasta–hekim tercihiine göre belirlenebileceği, her iki seçeneğin de etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünölmüştür.

7. ÖZET

Venlafaksin Kullanan Depresyon Hastalarında Farmakokinetik, Klinik Etki ve Advers Etkilerde Zaman Bağımlı Değişikliklerin İncelenmesi

Bu tez çalışmasının amacı, venlafaksinın uygulanma zamanına bağlı olarak (1) ilacın farmakokinetik özelliklerinin ve ilaç etkinliğinin değişip değişmediğini tayin etmek, (2) venlafaksin plazma konsantrasyonu ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

Çalışmaya major depresyon tanısı almış 13 hasta alınmıştır. Hastaların plazma venlafaksin düzeyleri HPLC yöntemi ile, klinik yanıt MADRS ve CGI ile; yan etkiler ise UKU yan etki ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Major depresyonu olan hastalarda, venlafaksinın sabah ve akşam uygulamaları sonrası elde edilen C_{max} , T_{max} ve EAA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Araştırma sonuçları, klinik testlerle ilaca yanıt veren/vermeyenler ve yan etki görülen/görülmeyen hastalarda, venlafaksin sabah/akşam uygulamalarının EAA ve C_{max} değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını göstermektedir.

Az sayıdaki bu ilk verilerden yola çıkarak major depresyonu olan hastalarda venlafaksin tedavisinde, ilacın sabah ya da akşam kullanımında kararın hasta–hekim tercihinine göre belirlenebileceği, her iki seçeneğin de etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelime: Venlafaksin, Kronofarmakoloji, HPLC

8. SUMMARY

The investigation of time dependent alterations in the pharmacokinetics, therapeutic effect and adverse effects in patients with major depressive disorder treated with venlafaxine

The aims of the study are to investigate: (1) the pharmacokinetic properties and therapeutic effect of venlafaxine (2) the possible relationship between the plasma concentration of venlafaxine and the clinical outcome and the frequency of adverse effects, according to the time of administration.

In this study 13 major depression patients have been studied. Plasma concentrations of venlafaxine were measured by HPLC, the therapeutic response to venlafaxine was determined by MADRS and CGI; adverse effects were evaluated by UKU side effect scale.

There is no statistically significant difference in C_{max} , T_{max} and AUC values in patients with major depressive disorder who are treated with venlafaxine either in the morning or evening.

Our findings showed that there is no statistically significant difference among the patients responding and non-responding to drug therapy and patients in whom adverse reactions were and were not observed with respect to AUC and C_{max} of venlafaxine administered either in the morning or evening.

Although there's a few number of preliminary data, we think that both morning and evening administration of venlafaxine are effective and safe in the treatment of major depression. Both options may be prescribed according to patient - physician's decision.

Key words: Venlafaxine, Chronopharmacology, HPLC

9. KAYNAKLAR

1. Montgomery SA. Venlafaxine: A new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 119-126.
2. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS et al, A Comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 99-106.
3. Entsuah R, Upton GV, Rudolph R, Alcorta Y. Meta-analysis of venlafaxine treatment in retarded and agitated depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (suppl): 24.
4. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou Ph, Hackett D, Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice, *Acta Psychiatr Scand* 1997; 94: 1-13.
5. Dilbaz N, Özen AR, Ay M, Güz H, Karademir S. Venlafaksinin Major Depresyonda Etkinlik ve Emniyeti; Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi ve Anksiyete Üzerine Etkisi: Bir Açık Çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9: 197-202.
6. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL.. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234–271.
7. Preskorn S. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine. *Eur Psychiatry* 1997;12: 285-294.
8. Whyte Em, Romkes M, Mulsant BH, Kırshne MA, Begley AE, Reynolds CF et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XL concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21: 542-549.
9. Shams M.E, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller M.J, Kaisers R et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31: 493-502.

10. Arendt J. Biological rhythms: the science of chronobiology. *R Coll Physicians Lond* 1998; 32(1): 27-35.
11. Redfern PH and Lemmer B. Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997;125: 251-297.
12. Usher RW, Beasley CM, and Bosomworth JC. Efficacy and safety of morning versus evening fluoxetine administration. *J Clin Psychiatry* 1991; 52; 134-136.
13. Tolle R, Goetze U. On the daily rhythm of depression symptomatology. *Psychopathology* 1987; 20: 237–249.
14. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1254–1269.
15. Gordijn MC, Beersma DG, Bouhuys AL, Reinink E, Van den Hoofdakker RH. A longitudinal study of diurnal mood variation in depression; characteristics and significance. *J Affect Disord* 1994; 31: 261–273.
16. Chew KS, McCleary R. The spring peak in suicides: a crossnational analysis. *Soc Sci Med* 1995; 40: 223–230.
17. Miyasaki Y, Imaoka S, Yatagai M, Motohashi Y, Kobayashi Y and Funae Y. Temporal variations in hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats. *Ann Rev Chronopharmacol* 1990; 7:149-152.
18. Froy O. Cytochrome P450 and the biological clock in mammals. *Cur Drug Metab* 2009;10(2):104-115.
19. Jadhav S. The cultural construction of Western depression. *Anthropological Approaches to Psychological Medicine*. V Skultans, J Cox (Ed), London, Jessica Kingsley Publishers Ltd, 2000.p.41–65.
20. Hirschfeld JRM, Weissman MM. Risk factors for major depression and bipolar disorder, in: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology—The Fifth Generation of Progress*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.p.1017– 1025.

21. Sadock BJ, Kaplan HI.(Çeviri Editörü, Abay E). Kaplan Sadock, Klinik Psikiyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004.s.38-59.
22. Işık E, Depreyon ve bipolar bozukluklar. Mart, 2003.s.12.
23. Işık E. Duygulanım Bozuklukları /Depresyon ve mani. İstanbul. 1991.s. 8-10.
24. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri temel kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; Cilt 1, 1997.s. 27-32.
25. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. baskı Ankara; 2004.s.86-95.
26. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. Konya: Atlas Kitapevi; 1994.s.5-6.
27. Coşar B. Depresyon. Cep Tıp. Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara; 2005.s. 18.
28. Nathan KI, Schatzberg AF. Mood disorders, Review of Psychiatry. JM Oldham, MB Riba (Ed), 13. Cilt, Washington, American Psychiatric Pres: 1994. s.171–186.
29. Mann JJ. Role of the serotonerjik system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. Neuropsychopharmacology 1999; 21: 99–105.
30. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotenerjik Düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2002; Ek 4: 11–18.
31. Brunelb N, Racagni G. Rationele for the development of noradrenaline gerialım inhibitors. Human Psychopharmacol 1998; 13: 513–519.
32. Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 6-11.
33. Richards JG, Saura J, Luque JM, Cesura AM, Gottowik J, Malherbe P, Borroni E, Gray J. Monoamine oxidases: from brain maps to physiology and transgenics to Pathophysiology. J. Neural Transm Suppl 1998; 52:173–187.
34. Önder E. Depresyon ve noradrenerjik sistem. 3P Dergisi, 2002; 10 (ek.1): 5–10.

35. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (2): 117–28.
36. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 71–75.
37. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1731-1733.
38. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, Bravin S, Zamberlan F, Alecci M, Invernizzi G. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 37 (3): 124–129.
39. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri dünyası* 1998; 1: 21–25.
40. Yüksel N. Psikofarmakoloji. 3.baskı. Ankara:MN medikal-Nobel; 2007. s.145-146.
41. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.s.34-35.
42. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995; 49: 280–294.
43. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic Compound Wy–45,030 an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 4493–4497.
44. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. 1992. Introduction of a composite parameter to the

pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol* 32: 716–724.

45. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, Inaba T, Rudolph RL, Sellers EM. Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *BrJ Clin Pharmacol* 1996; 41: 149-156.

46. Kayaalp O. *Farmakoloji*. 10.baskı. Ankara: Hacettepe-taş; 2002.s.69-153.

47. Daly AK. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1733-1744.

48. Preskorn S, Patroneva A, Silman ŞD, Jiang ŞQ, Isler ŞJ, et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in Extensive and Poor Cytochrome P450 2D6 metabolizers *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009; 29(1): 39-43.

49. Enrique GR, Alejandro DM, Rene MR and et al. An open assessment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Current Ther. Research* 1997; 58(9): 609-630.

50. Mc Alpine DE, O’Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(9); 1065-1068.

51. Howell SR, Husbands GEM, Scatina JA, Sisenwine SF. Metabolic disposition of ¹⁴Cvenlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. *Xenobiotica* 1993; 23: 349-359.

52. Stacey IL and Norman LK. Serotonin and norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) :Venlafaxine and Duloxetine. *Perspectives in Psychiatric Care* 2006; 42 (2): 144-148.

53. Cunningham, L.A., The Venlafaxine XR 208 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 1997; 9(3): 157–164.

54. Troy SM, Clifford D, Patrick TM, Amy SR, Fruncillo RJ and Soong TC. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with

the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. *Current Therapeutic Research* 1997; 58 (8): 492-503.

55. Ibor JLL, Carrasco JL, Pricto R, Calvo CG. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release in elderly depressed patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2008; 46: 317-326.

56. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21: 296–308.

57. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology Guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 2000; 14: 3–20.

58. Ruelas EG, Diaz-Martinez A, Ruiz RM and et al. An open assessment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Current Therapeutic Research* 1997; 58 (9): 609-630.

59. Ellingrod VL, Perry PJ, Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52 (14): 1573-1574.

60. Morrow TJ. The pharmacoeconomics of venlafaxine in depression. *The American Journal of Managed Care* 2001; 386-392.

61. Ruiz JS, Ibañez A, Díaz-Marsa M, Arias F, Padín J, Carrasco MM, Montes JM, Ferrando L, Carrasco JL, Ballesteros EM, Jorda L, Chamorro L. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002; 26: 1129– 1134.

62. Kienke AS, Rosenbaum JF. Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. *Depression and anxiety* 2000; 12(1): 50-54.

63. Entsuaeh R, Derivan A, Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: Pattern analysis in intent-to-treat patients. *Clin Therapeutics* 1998; 20(3): 517-526.

64. Siepmann T, Mueck-Weymann M, Oertel R, Kirch W, Pittrow D, Siepmann M. The effects of venlafaxine on cognitive functions and quantitative EEG in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(4): 146-155.
65. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Süzer Ö (Çev),1.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009.s.1-22.
66. Haus E, Touitou Y. Principles of Clinical Chronobiology. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. 2nd ed. Berlin, Springer Verlag; 1994.p.6-34.
67. Turek F W. Circadian neural rhythms in mammals. *Ann Rev. Physiol* 1985; 47-49.
68. Smolensky MH, D' Alonzo GE. Biologic rhythms and medicine. *Am. J. Med* 1988; 85: 34-46.
69. Reinberg AE, Halberg F. Circadian chronopharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol* 1971; 11: 455-492.
70. Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms in general. *Occup Med* 1990; 5:165-182.
71. Reinberg AE. Concepts of circadian chronopharmacology. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618: 102-115.
72. Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. *Am. J. Hosp. Pharm* 1994; 51: 2569-2580.
73. Solomon GD. Circadian rhythms and migraine. *Cleve. Clin. J. Med* 1992; 59: 326-329.
74. Walters JF, Skene DJ, Hampton SM, Ferns GAA. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci Monit* 2003; 9 (1): 1-8.
75. Selwyn AP, Raby K, Vita JA, Ganz P, Yeung A. Diurnal rhythms and clinical events in coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1991; 67 (5): 44-47.

76. Jovii A. and Mandi S. Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Thromb Res* 1991;62(1-2): 65-74.
77. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1038-1046.
78. Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:115–129.
79. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol* 1992; 32: 51-66.
80. Bruguerolle B, Lemmer B. Recent advances in chronopharmacokinetics: Methodological problems. *Life sciences* 1993; 52: 1809-1824.
81. Bruguerolle B, Boulamery A, Simon N. Biological rhythms: A neglected factor of variability in pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical sciences* 2008; 97(3): 1099-1108.
82. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. *Clin pharmacokinet* 1998; 35(2): 83-94.
83. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulser. *Digestive diseases and sciences* 1986;31: 1185-1191.
84. Sanders SW, Moore JG. Gastrointestinal chronopharmacogy: physiology, pharmacology and therapeutic implications. *Pharmac. Ther* 1992;54: 1-15.
85. Houben AJ, Slaaf DW, Huvers FC, de Leeuw PW, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Schaper NC. Diurnal variations in total forearm and skin microcirculatory blood flow in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54(2):161-168.
86. Bruguerolle B. Temporal variations in tissular and plasma protein binding of drugs with special references to their erythrocyte penetration as mechanisms involved in chronopharmacological effects. In:

Vanderdriessche T, Guisset JL et al., editors. Membranes and circadian rhythms. Heidelberg: Springer-Verlag 1996:159-167.

87. Bruguerolle B, Arnaud C, Levi F, Focan C, Touitou Y, Bouvenot G. Physiopathological alterations of alpha 1 acid glycoprotein temporal variations: Implications for chronopharmacology. In: Baumann P, Eap CB, Muller WE, Tillement JP, editors. Alpha 1 acid glycoprotein: Genetics, biochemistry, physiological functions and pharmacology. New York: Alan R Liss, Inc 1989; 199–214.

88. Hecquet B, Sucche M. Theoretical study of the influence of the circadian rhythm of plasma protein binding on cisplatin area under the curve. *J Pharmacokinet Biopharm* 1986; 14: 79–93.

89. Riva R, Albani F, Cortelli P, Gobbi G, Perucca E, Baruzzi A. Diurnal fluctuations in free and total plasma concentrations of valproic acid at steady state in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 1983; 5: 191–196.

90. Riva R, Albani F, Contin M, Perucca E, Ambrosetto G, Gobbi G, Santucci M, Procaccianti G, Baruzzi A. Time-dependent interaction between phenytoin and valproic acid. *Neurology* 1985; 35: 510–515.

91. Naranjo CA, Sellers EM, Giles HG, Abel JG. Diurnal variations in plasma diazepam concentrations associated with reciprocal changes in free fraction. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 265–272.

92. Feuers RJ, Scheving LE. Chronobiology of hepatic enzymes. *Ann Rev Chronopharmacol* 1988; 4: 209–254.

93. Shapiro BH, MacLeod JN, Pampori NA, Morrissey JJ, Lapenson DP, Waxman DJ. Signalling elements in the ultradian rhythm of circulating growth hormone regulating expression of sex-dependent forms of hepatic cytochrome P450. *Endocrinology* 1989; 125(6): 2935-2944.

94. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci* 1989; 77(1): 105-111.

95. Bruguerolle B. Chronopharmacology. Biological rhythms in clinical and laboratory medicine. Springer Verlag 1992; 114-137.

96. Clench J, Reinberg A, Dziewanowski Z, Ghata H, Smolenski M.D. Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1981; 20: 359-369.
97. Scott P.H, Tabachnik E, Macloed S, Correia J, Newth C, Levison H. Sustained-release theophylline for childhood asthma: evidence for circadian variation of theophylline pharmacokinetics. *J. Pediatr* 1981; 99: 476-479.
98. Prichard P.J, Yeomans N. D, Mihaly G. W. Jones D. G, Buckle P. J, Smallwood R. A. et. Al. Omeprazole. A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics. After morning and evening dosage. *Gastroenterology* 1985; 88: 64-69.
99. Yoshiyama Y, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetic study of valproic acid in man: Comparison of oral and rectal administration. *J Clin. Pharmacol* 1989; 29: 1048-1052.
100. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog. Neurobiol* 1987; 29: 219-259.
101. Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Moore RY, Bedito MA. Circadian rhythms in rat brain neurotransmitter receptors. *Fed Proc* 1983; 42(11): 2796-2801.
102. Murakami N, Takahashi K. Circadian rhythm of adenosine -3',5'-monophosphate content in suprachiasmatic nucleus (SCN) and ventromedial hypothalamus (VMH) in the rat. *Brain Res* 1983; 276: 297-304.
103. Joanny P, Chouvet G, Giannellini F, Vial M. Brain diurnal levels of adenosine 3',5' cyclic monophosphate in C57 BL/6 and Balb/c mice. *Chronobiol. Int* 1984; 1: 37-40.
104. Reinberg A, Smolensky M, Lévi F. Clinical chronopharmacology. *Biomedicine* 1981; 34(4): 171-178.
105. Beauchamp D, Labrecque G. Chronobiology and chronotoxicology of antibiotics and aminoglycosides. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59(9-10): 896-903.

106. Mormont MC, Boughattas N, Levi F. Mechanisms of circadian rhythms in the toxicity and the efficacy of antikanser drugs. In: Lemmer B, ed. Chronopharmacology: cellüler and biochemical interactions. New York: Marcel Dekker,1989; 395-437.
107. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 611-621.
108. Levi F. Circadian Chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncol* 2001; 2:307-315.
109. Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological Clock. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2007; 22 (1): 3-14.
110. Ohdo S. Changes in toxicity and effectiveness with timing of drug administration. *Drug Safety* 2003; 26(14): 999-1010.
111. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350(9079): 681-686.
112. Youan BC. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? *Journal of Controlled Release* 2004; 98(3); 337-353.
113. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 571-585.
114. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr* 2005;10: 625–634.
115. Saeed SA, Bruce TJ. Seasonal affective disorders. *Am Fam Physician* 1998; 57: 1340–1346.
116. Gordjin MC, Beersma DG, Bouhuys AL, Reinink E, Van den Hoofdakker RH. A longitudinal study of diurnal mood variation in depression; characteristics and significance. *J Affect Disord* 1994; 31: 261–273.

117. Tolle R, Goetze U. On the daily rhythm of depression symptomatology. *Psychopathology* 1987; 20: 237–249.
118. Lam RW, Tam EM, Shiah IS, Yatham LN, Zis AP. Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(1): 30-32.
119. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 939-944.
120. Almeida OP, Pfaff JJ. Sleep complaints among older general practice patients: association with depression. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 864–866.
121. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1254–1269.
122. Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ.. Sleep complaints and depression in an aging cohort: a prospective perspective. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 81–88.
123. Shaffery J, Hoffmann R, Armitage R. The neurobiology of depression: perspectives from animal and human sleep studies. *Neuroscientist* 2003; 9: 82–98.
124. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive–emotional features of mood disorders. *Current Opinions in Neurobiology* 2001; 11: 240–249.
125. Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clinics of North America* 2003;13: 805–815.
126. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7: 137–151.
127. Klerman EB, Boulos Z, Edgar DM, Mistlberger RE, Moore-Ede MC. Circadian and homeostatic influences on sleep in the squirrel monkey: sleep after sleep deprivation. *Sleep* 1999; 22: 45–59.

128. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews* 2007;11: 59–70.
129. Dubocovich M.L, Markowska M. Functional MT1 and MT2melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005; 27: 101–110.
130. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes PE, et al. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *American Journal of Psychiatry* 1985;142: 811–816.
131. Shafii M, MacMillan DR, Key MP, Derrick AM, Kaufman N, Nahinsky ID. Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53: 1009–1013.
132. Sekula LK, Lucke JF, Heist EK, Czambel RK, Rubin RT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XV: Mathematical modeling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Psychiatry Research* 1997; 69:143–153.
133. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'hermite-Balériaux M, Anseau M, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1–12.
134. Nakano S, Holister LE. Chronopharmacology of amitriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 453-459.
135. Nakano S, Watanabe H, Nagai K, Ogawa N. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clin Pharm Ther* 1984; 36(2): 271-277.
136. Duverneuil C, Grandmaison GL, Mazancourt P, Alvarez JC. A High-Performance Liquid Chromatography Method with Photodiode-Array UV Detection for Therapeutic Drug Monitoring of the Nontricyclic Antidepressant Drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25: 565–573.
137. Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE et al. Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 113: 134–153.

138. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
139. Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of melatonergic system. *International Clinical Psychopharmacology* 2006; 21(1): 17-20.
140. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestmand R, et al. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *Journal of Psychiatric Research* 2004; 38: 503–511.
141. Bunney J.N., Potkin S.G., Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *British Medical Bulletin* 2008; 86 : 232.
142. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25-39.
143. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics--drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther* 1996; 69: 15-36.
144. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813-2838.
145. Pévet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 183-191.
146. Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse J, Wever RA, Wildgruber C, Wright J. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* 1985;117: 266-283.
147. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380-392.
148. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 31: 985-1014.

149. Lewy AJ et al. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7414 -7419.
150. Franey C, Aldhous ME, Burton S, Checkley S, Arendt J. Acute treatment with desipramine stimulates melatonin and 6-sulfatoxymelatonin production in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(1): 73–79.
151. Wirz-Justice A, Arendt J, Marston A. Antidepressant drugs elevate rat pineal and plasma melatonin. *Experientia* 1980; 36: 442–444.
152. Von Bahr C, Ursing C, Yasui N, Tybring G, Bertilsson L, Rojdmarm S. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects—an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 123–127.
153. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 21(2): 167–174.
154. Monteleone P, Orazzo C, Natale M, Maj M. Lack of effect of short-term fluoxetine administration on nighttime plasma melatonin levels in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1994; 15: 139–142.
155. Nathan PJ, Norman TR, Burrows GD. Nocturnal plasma melatonin concentrations in healthy volunteers: effect of single doses of D-fenfluramine, paroxetine, and ipsapirone. *J Pineal Res* 1996; 21: 55–58.
156. Franklin M, Clement EM, Campling G, Cowen PJ. Effect of venlafaxine on pineal melatonin and noradrenalin in the male rat. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 371–374.
157. Hallam KT, Begg DP, Olver JS; and Norman TR. An investigation of the effect of immediate and extended release venlafaxine on nocturnal melatonin and cortisol release in healthy adult volunteers. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 129–137.
158. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug insight: The use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia—focus on ramelteon. *Nature Clinical Practice. Neurology* 2007; 3(4): 221–228.

159. Dubocovich, M. L. Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2006; 7: 670–680.
160. Troy SM, Clifford D, Patrick TM, Amy SR, Fruncillo RJ and Chiang TS. Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release compared in healthy volunteers. *Current therapeutic res* 1997; 58 (8): 504-514.
161. Roseboom PH, Kalin N.H. Neuropharmacology of venlafaxine. *Depression and anxiety* 2000; 12 (1): 20-29.
162. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on CYP1A2 dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. *J clin pharmacol* 1999; 39(3): 252-259.
163. Troy SM, Parker VP, Hicks DR, Pollack GM, Chiang ST. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. *J clin pharmacol* 1997; 37(10): 954-961.
164. Kayaalp O. Türkiye ilaç kılavuzu (TİK-5) Turgut yayıncılık. 2007; sayfa:722.
165. De Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch gen psychiatry* 2008; 65(7): 795-803.

10.EKLER:

EK:1

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

"BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU"

'Venlafaksin Kullanan Depresyon Hastalarında Farmakokinetik, Klinik Etki ve Advers Etkilerde Zaman Bağımlı Değişikliklerin İncelenmesi'

isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışma depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlardan biri olan Venlafaksin'in sizi tedavi etmedeki etkinliğinin ve kan düzeylerinin sabah ya da akşam ilaç kullanımı arasında fark yaratıp yaratmadığını araştırmak için yapılmaktadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Psikiyatri Anabilim Dallarının katılımı ile yapılan bu araştırmada size uygulanacak olan bu tedavinin depresyonunuzu azaltıcı etki gösterme ihtimali vardır.

İnsan organizmasında birçok fizyolojik olayın ritm gösterdiği bilinmektedir. Bunlar biyolojik ritimler olarak adlandırılır. Bu biyolojik ritimlerden dolayı organizma, günün farklı saatlerinde farklı durumlardadır. Sonuç olarak,

bazı hastalıkların bulguları günün farklı zamanlarında daha ciddi olarak ortaya çıkabilir. Benzer şekilde ilaçların etkinliği ve kandaki düzeyleri de farklılıklar gösterebilir. Depresyonun da böyle bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ilaçları insan vücudunda parçalayan ve etkisiz hale getiren karaciğer enzimleri de gün içinde aktivite değişikliği gösterebilmektedir. Venlafaksin de bundan etkilenebilir. İlacınızın size maksimum etkinlik ve minimum yan etki göstermesi açısından kandaki miktarını ölçmek, ve bu parametrelerin ilacın kullanım zamanı ile olan ilişkisini araştırmak hem hekimlere hem de daha sonra bu ilacı kullanacak hastalara yararlı olacaktır.

Çalışmaya her iki cinsten toplam 20 gönüllünün katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

Size önerilen ilaç dışında başka grup ilaçlar da mevcuttur. Tedaviniz için bu ilaç da yaygın olarak kullanılmaktadır. Şu anda hekiminizin sizin için en uygun gördüğü ilaç Venlafaksindir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda ilaç tedaviniz düzenlenecektir. Tedaviye başlamadan önce ilacın verilip verilemeyeceğini belirlemek için bazı biyokimyasal testler uygulanacak, kan basıncı ölçümü yapılacak, kadın hastalara gebelik testi uygulanacak ve bir grup klinik anket (MADRS, DSM IV, CGI) uygulanacaktır. Bu uygulamaların tümü bu araştırmaya katılmasanız da tedaviniz için yapılması gereken testlerdir. Tüm bu testler tamamlandıktan sonra venlafaksin içeren ilacınızı önce 42 gün sabah veya akşam tek doz olarak alacaksınız. 42. günde ilacın kan düzeyini tayin için 12 saat süre ile hastaneye yatırılacaksınız. Sizden, son ilaç dozundan hemen önce ve 0.5,1,1.5, 2, 3, 4, 8 ve 12. saatlerde 6-7 ml. kadar kan örneği alınacak ve ilacın kan düzeyleri tayin edilecektir. Bu işlem sırasında damarınıza bir kez girilecek ve yerleştirilecek kanül aracılığı ile söylenen aralıklarda kanlar alınacaktır. Bu uygulamanın sonunda aynı ilacı daha önce sabah kullanmış iseniz akşam, akşam kullanmış iseniz sabah almanız gerekecektir. Yine benzer şekilde 42. günde ilacın kan düzeyini tayin için 12 saat süre ile hastaneye yatırılacaksınız. Sizden, son ilaç dozundan hemen önce ve 0.5,1,1.5, 2, 3, 4, 8 ve 12. saatlerde 6-7 ml. kadar kan örneği alınacak ve ilacın kan düzeyleri tayin edilecektir. Bu noktada araştırma sonlanacaktır, ancak hekiminizin uygun gördüğü şekilde tedaviniz yine devam edecektir.

Bu çalışma boyunca sadece 2 defa 12 saat, kan örnekleri almak amacı ile hastahanedeki kalmanız yeterli olacaktır.

Ne yapmam gerekiyor?

Çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu ziyaret tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Çalışma ilacını size söylenen şekilde almanız çok önemlidir. Doktorunuza çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz gerekmektedir. Eğer bayansanız çalışmanın başlangıcında

size gebelik testi uygulanacaktır ve çalışma boyunca gebe kalmamanız gerekmektedir. Gebelik durumunda çalışma doktorunuzu derhal bilgilendiriniz .

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Hastalığınız için kullanacağınız tüm ilaçların belli oranda yan etki yapma riski vardır. Bu ilacın da çok az oranda olmak üzere halsizlik, iştah azalması, kabızlık, mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, uyku hali yapma olasılığı vardır. Ortaya çıkan yan etki ve riskler tedavi edilebilir niteliktedir. Çünkü kullanacağınız ilaç normalde kullanılan doz aralığındadır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa damarınıza takılan kanülün yerinden çıkması ya da enfeksiyon olma riski vardır.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda bunun giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacaktır. Bu konudaki tüm harcamaları hastanemiz üstlenecektir.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Venlafaksin ilaç düzeyi ölçümü hastahanemizde her hastaya yapılan bir uygulama değildir. Bu uygulamadan dolayı herhangi bir maddi külfet altına da girmeyeceksiniz. Tetkikler ücretsiz olarak yapılacaktır. Bu tetkik sonuçları, bu ilaçla tedavinize devam ederken kan ilaç düzeyiniz ve ilacın etkinliği hakkında doktorunuza bilgi verecek ve sizin yakından takibinizi sağlayacaktır.

Bu araştırmada sizden elde edilen bilgi, verilerin analizinden sonra herhangi bir ücret talep edilmeksizin size bildirilecektir. Ayrıca

araştırmadan elde edilen sonuçlar sizden sonra da bu ilacı kullanacak olan hastalar açısından hekimlere ışık tutacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma için gerekli bütçe, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından karşılanmaktadır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Nazan Cerit

GÖREVİ : Doktor

TELEFON : 2025341-42 ve 0-532-5107239

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF psikiyatry Anabilim dalında, Prof.Dr. Nevzat Yüksel tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof.Dr .Nevzat Yüksel'i 2025412 telefonda ve Hoşdere cad. 35/16 Y.ayrancı /ANKARA adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın adı, imzası :	İmza tarihi :
Hastanın adresi :	
Telefonu:	
Hasta velayet veya vesayet altında ise veli veya vasiinin adı, imzası :	
İmza tarihi :	Telefonu :
Sorumlu araştırmacının adı ve imzası :	İmza tarihi :

EK:2

DSM-IV'e göre major depresyon tanı ölçütleri

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 sanrı veya varsanı 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 gerekir).

3. Diyete bağlı olmayan 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 hipersomnianın (aşırı uyku) olması.

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi 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 (sanrısız 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 gözlemiştir).
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 yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Majör Depresif Bozukluklar, 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 Türü 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.

Major Depresif Epizod için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, osradaki klinik durumunu ve / ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif / Orta Derecede / Psikotik Özellikleri Olmayan Ağır /Psikotik Özellikleri Olan Ağır
Kronik
Katatonik Özellikler Gösteren
Melankolik Özellikler Gösteren
Atipik Özellikler Gösteren
Postpartum Başlangıçlı

Major Depresif Epizod için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa, o sıradaki Majör Depresif Bozukluğun klinik durumunu ya da en son epizodun özelliklerini belirtiniz:

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda
Kronik
Katatonik Özellikler Gösteren
Melankolik Özellikler Gösteren
Atipik Özellikler Gösteren
Postpartum Başlangıçlı

EK :3

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADRS)

I.GÖRÜNEN KEDER:

Duruş,konuşma ve yüz ifadesine,hüzün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

-0 kederli değil

-1

-2 Keyifsiz görünür,ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.

-3

-4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.

-5

-6 Her zaman çok mutsuz görünür.İleri derecede ümitsizdir.

II.İFADE EDİLEN KEDER:

Görünüşe yansısın veya yansımasın,ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar.Bunlara neşesizlik yada yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir.

Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

-0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.

-1

-2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.

-3

-4 Yaygın keder ve hüzün.Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.

-5

-6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk yada ümitsizlik.

III.İÇSEL GERGINLİK:

İyi ifade edilemeyen rahatsızlık, huzursuzluk,telaştan,panik,dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik.

Yoğunluk,sıklık,süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

-0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.

-1

-2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.

-3

-4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.

-5

-6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılmayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA:

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

-0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

-1

-2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

-3

-4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

-5

-6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI:

İyi olduğu zamana göre iştah azalması.

Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

-0

-1

-2 İştah biraz azalmıştır.

-3

-4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.

-5

-6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

IV. DİKKATİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK:

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş gücü görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

-0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.

-1

-2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.

-3

-4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.

-5

-6 Büyük güçlüklerle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII: BİTKİNLİK / YORGUNLUK :

İşlere başlamadada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama güçlüğü hemen hemn hiç yoktur.Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/ bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII.HİSSEDEMEME:

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması.
Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- 1
- 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- 3
- 4 Çevreye karşı ilgi kaybı.Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- 5
- 6 Duygusal olarak felç olma hissi,öfke, elem yada haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX:KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk,aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- 1
- 2 Başarısızlık, kendini kınama yada kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3

-4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

-5

-6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ:

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma.

İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

-0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

-1

-2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

-3

-4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

-5

-6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan :

EK :4

KLİNİK GENEL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI =CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

- 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

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

- 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

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz.Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

- 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: 5

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	*Nedensel İlişki		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları								
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma								
1.3. Uyku hali / Sedasyon								
1.4. Unutkanlık								
1.5. Depresyon								
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu								
1.7. Uyku Süresinde Uzama								
1.8. Uyku Süresinde Azalma								
1.9. Rüya Görmede Artma								
1.10. Duygusal Kayıtsızlık								
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni								
2.2. Rijidite								
2.3. Hipokinezi /Akinezi								
2.4. Hiperkinezi								
2.5. Tremor								
2.6. Akatizi								
2.7. Epileptik Nöbetler								
2.8. Paresteziler								
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları								
3.2. Artmış Salivasyon								
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)								
3.4. Bulantı / Kusma								
3.5. İshal								
3.6. Kabızlık								
3.7. İşeme Sorunları								
3.8. Poliüri / Polidipsi								
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi								
3.10. Çarpıntı / Taşikardi								
3.11. Terlemede Artış								

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	<i>*Nedensel İlişki</i>		
						1	2	3
4.1. Döküntü								
a- Morbiliform b- Peteşi c- Ürtiker d- Psöriatik e- Sınıflandırılmayan								
4.2. Kaşıntı								
4.3. Fotosensitivite								
4.4. Pigmentasyonda Artış								
4.5. Kilo Artışı								
4.6. Kilo Kaybı								
4.7. Menoraji								
4.8. Amenore								
4.9. Galaktore								
4.10. Jinekomasti								
4.11. Cinsel İstekte Artma								
4.12. Cinsel İstekte Azalma								
4.13. Ereksiyon Bozukluğu								
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu								
a- Prematür b- Geç								
4.15. Orgazm Sorunları								
4.16. Vajende Kuruluk								
4.17. Baş Ağrısı								
a- Gerilim baş ağrısı b- Migren c- Diğer								
4.18. Fiziksel Bağımlılık								
4.19. Psikolojik Bağımlılık								

**Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel*

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

0. Yan etki yok
1. Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
2. Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
3. Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

1. Hasta

2. Doktor

7. SONUÇ

0. Herhangi birşey yapılmaması.

1. Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.

2. İlaç dozunun azaltılması ve/veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.

3. İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

EK:6

TEŞEKKÜR

Doktoram süresince bana hem hocalık hem ablalık yapan ayrıca tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgememiş olan Doç. Dr. Canan ULUOĞLU'na,

Doktora eğitimim sürecinde bilgilerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yusuf SARIOĞLU ve diğer hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hakan ZENGİL'e,

Psikiyatri Anabilim dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL'e ve Doç. Dr. Selçuk ASLAN'a,

Laboratuvarda beraber çalıştığım Dr.Berna YÜCEL'e,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim ve tezimin oluşma sürecinde bana katlanan eşim Dr.G. Neşet CERİT'e, oğullarım TANKUT ve ALPKUNT'a,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Nazan CERİT

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Nazan

Soyadı: Akgül Cerit

Doğum Yeri ve Tarihi: Antakya , 3-11-1968

Eğitimi:

1985-1991: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

1979-1985: Antakya Lisesi, Hatay

1973-1979: Hatay ilkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Kronofarmakoloji Derneği

Türkiye farmakoloji Derneği

Türk Tabipler Birliği

Antiaging ve Estetik Tıp Derneği

Kurslar

-3rd Postgraduate Educational Course on Chronobiology and Chronomedicine; Medical Chronobiology and Its Applications”, 16-18 april 2004, Urgüp,Nevşehir/ Turkey

-“Rational Pharmacotherapy Workshop”, Gazi University Faculty of Medicine & Dalhousie University Faculty of Medicine (Canada), 08-10.12.2005, Ankara/ Turkey

-Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü “Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşım ve düşünceler kursu” 17-18 Mayıs 2009, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

-Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼đ¼ “Kan Bankacılığı uygulamaları eğitim kursu” Ankara, Haziran-Aralık 2001.

- Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼đ¼ “RIA uygulama ve ebe-hemşire eğitimi kursu” Ankara, 1992.

-TTB'nin “İş-işçi Sağlığı ve g¼venliđi temel Eğitim kursu” Ankara, 2005.