

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

**BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN
LAMOTRİJİN İLE VALPROİK ASİD İLAÇ KOMBİNASYONU
ARASINDAKİ ETKİLEŞMENİN FARMAKOKİNETİK VE İLAÇ
EFİKASİTESİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BERNA YÜCEL**

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

**ANKARA
OCAK 2009**

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

**BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN
LAMOTRİJİN İLE VALPROİK ASİD İLAÇ KOMBİNASYONU
ARASINDAKİ ETKİLEŞMENİN FARMAKOKİNETİK VE İLAÇ
EFİKASİTESİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BERNA YÜCEL**

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

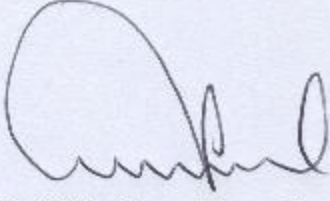
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE- 01 /2005/ 74
proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
OCAK 2009**

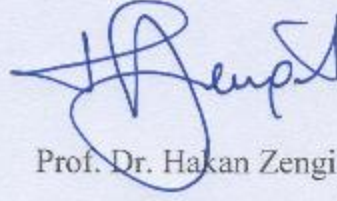
TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Berna Yücel'in "Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lamotrijin ile valproik asid ilaç kombinasyonu arasındaki etkileşimin farmakokinetik ve ilaç efikasitesi yönünden değerlendirilmesi" konulu uzmanlık tezi anabilim dalında incelenmiştir.

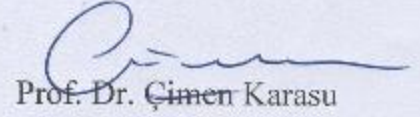
Adı geçen doktor tarafından Tıbbi Farmakoloji anabilim dalına 09.02.2009 tarihinde teslim edilen tezi, tez danışmanı Doç. Dr. Canan Uluoğlu ve sınav jüri üyeleri tarafından incelenerek oybirliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.



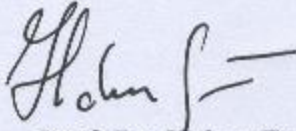
Prof. Dr. Yusuf Sarioğlu



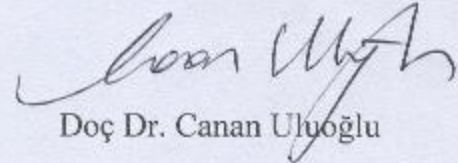
Prof. Dr. Hakan Zengil



Prof. Dr. Çimen Karasu



Prof. Dr. Hakan Ergün



Doç Dr. Canan Uluoğlu

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Tablolar	IV
-----------------	----

Şekiller	VI
-----------------	----

Kısaltmalar	VII
--------------------	-----

1. GİRİŞ	1
-----------------	---

2. GENEL BİLGİLER	4
--------------------------	---

2.1. Bipolar bozukluk	4
-----------------------	---

2.1.1. Tanım	4
--------------	---

2.1.2. Etiyolojisi ve nörobiyolojisi	5
--------------------------------------	---

2.1.3. Bipolar bozukluğun genel özellikleri	9
---	---

2.2. Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan duygodurum dengeleyici ilaçlar	13
--	----

2.3. Bipolar bozuklukta valproik asid ve lamotrijin kullanımı	15
--	----

2.3.1. Valproik asid etki mekanizması, farmakokinetiği, yan etkileri, klinik kullanımı	15
---	----

2.3.2. Lamotrijin etki mekanizması, farmakokinetiği, yan etkileri, klinik kullanımı	19
--	----

2.4. Valproik asid ve lamotrijin tedavisinde terapötik ilaç monitorizasyonu	25
--	----

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
---------------------------	----

3.1. Klinik izlem	28
-------------------	----

3.1.1. Çalışma hastaları, çalışma ilaçlarının kullanımı ve kan örneklerinin alınması	28
3.1.2. Klinik etki ve yan etkilerin değerlendirilmesi	29
3.2. Plazmada lamotrijin düzeyinin HPLC yöntemi ile tayini	35
3.2.1. Kimyasallar	35
3.2.2. Solusyonlar	35
3.2.3. Cihazlar	36
3.2.4. Örneklerin hazırlanması	36
3.2.5. HPLC koşulları	37
3.2.6. Lamotrijin ve IS (Primidon) kalibrasyon eğrilerinin çizilmesi	37
3.3. Plazmada valproik asid düzeyinin Floresan Polarizasyon İmmunassay (FPIA) teknolojisi ile tayini	45
3.4. İstatistiksel yöntem	45
4. BULGULAR	48
4.1. Plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0. gün ve 14. gün açısından değerlendirilmesi	47
4.1.2. Plazma valproik asid konsantrasyonlarının 14. gün ve 28. gün açısından değerlendirilmesi	47
4.1.3. Plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0. gün ve 28. gün açısından değerlendirilmesi	47

4.2. 28. günde tedaviye yanıt veren /vermeyen hastaların plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları açısından değerlendirilmesi	47
4.3. Bipolar bozukluğu olan hastaların Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)'ne göre tedavi etkinlikleri ile plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	48
4.4. Bipolar bozukluğu olan hastaların tedavi etkinliklerinin “İşlevsellik Genel Değerlendirilmesi (İGD)” ölçeği açısından değerlendirilmesi	48
4.5. Bipolar bozukluğu olan hastaların plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları ile yan etkiler arasındaki ilişkinin UKU yan etki ölçeğine göre değerlendirilmesi	48
4.6. Ketiapin kullanan ve kullanmayan hastaların 28. günde valproik asid plazma konsantrasyonları açısından karşılaştırılması	48
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR	79
8. ÖZET	94
9. SUMMARY	96
10. EKLER	98
11. ÖZGEÇMİŞ	117

TABLÖLAR

Tablo 1. DSM IV-TR (2000)'ye göre duygudurum

bozuklukları 5

Tablo 2. Bipolar bozuklukta kullanılan ilaçlar 14

Tablo 3. Çalışmanın içleme ve dışlama kriterleri 29

Tablo 4. Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler 31

Tablo 5. Çalışmanın akış şeması 34

Tablo 6. Klinik etkinlik ölçeklerinin sonuçları 50

Tablo 7. Çalışma hastalarına ait yan etkilerin sistemlere göre dağılımı 51

Tablo 8. Valproik asid ve lamotrijin terapötik izlem sonuçları 54

Tablo 9. Plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0.-14.gün,14.-28.gün ve 0.-28.gün açısından değerlendirilmesi 57

Tablo 10. MADRS'a göre vizit 3 (28.gün)'de valproik asid ve lamotrijin tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların plazma ilaç konsantrasyonlarının karşılaştırılması 58

Tablo 11. Mani değerlendirme ölçeği (BECH- Rafaelson)'nde mani epizodunun varlığına/yokluğuna göre vizit 3 (28.gün)'de valproik asid ve lamotrijin plazma ilaç konsantrasyonlarının karşılaştırılması 59

Tablo 12a. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 1 (0.gün)'de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)'ne göre plazma valproik asid konsantrasyonlarının karşılaştırılması 60

Tablo 12b. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 2 (14.gün)’de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)’ne göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	61
Tablo 12c. Bipolar Bozukluk tanısı almış hastaların vizit 3 (28.gün) ‘de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ’ne göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	62
Tablo 13a. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 1 (0.gün)’de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid konsantrasyonlarının karşılaştırılması	63
Tablo 13b. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 2 (14.gün)’de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	64
Tablo 13c. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 3 (28.gün)’de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	65

ŞEKİLLER

Şekil 1a. IS (Primidon) ve lamotrijin kalibrasyon eğrileri	39
Şekil 1b. IS (Primidon) ve lamotrijin kalibrasyon tabloları	40
Şekil 2. Lamotrijin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde ilacın bulunmadığı boş çalışılan bir kromatogram	41
Şekil 3. Lamotrijin kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve lamotrijini 2 µg/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram	42
Şekil 4. 8 nolu hastanın 2. vizitine ait kromatogram	43
Şekil 5. 8 nolu hastanın 3. vizitine ait kromatogram	44

KISALTMALAR

5HIAA	5-hidroksiindolasetik asid
BOS	Beyin omurilik sıvısı
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CGI	Klinik Global İzlenim Ölçeği
CYP	Sitokrom enzimleri
DSM IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
GABA	γ -Aminobütirik asid
GAD	γ -Aminobütirik asid dekarboksilaz
GSK-3 β	Glikojen sentaz kinaz- 3 β
HPA	Hipotalamo-pitüiter-adrenal
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HVA	Homovanilik asid
İGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği
MADRS	Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği
HAMD	Hamilton Depresyon Ölçeği
MAP	Mitojen aktive eden protein
MARCKS	Myristoylated, alanine-rich C-kinase substrate
MHPG	3-metoksi-4-hidroksifeniletilenglikol
ml	Mililitre
μ l	Mikrolitre
NMDA	N- metil D-aspartat

PKC	Protein kinaz C
SSS	Santral sinir sistemi
UDP	Uridin difosfat
UGT	Uridin difosfat glukronozil transferaz
UKU	“ Udvalg for Kliniske Ungersogelser “ (Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği)
VAPA	Vezikül bağlantılı protein A
VMAT2	Veziküler monoamin transport protein

1. GİRİŞ

Bipolar bozukluk genel popülasyonda %0.3-1.2 oranında görülmekte olup, mani ve depresyon epizodları ile seyreden, tekrarlayan kronik psikiyatrik bir hastalıktır. Bipolar bozukluğun tedavisi ve atakların önlenmesinde duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanılır.

Mani ve depresyonun yinelemelerinin önlenmesinde lityum yıllardır kullanılan ilaçtır. Yapılan çalışmalar sonucu her hastada etkinliğinin tam olmayışı ya da terapötik penceresinin dar olması hasta uyumunu bozduğu gözlenmiştir. Seyrek olarak da bazı olgular ciddi yan etkiler göstermekte veya hastalar yan etkileri tolere edememektedir. Aynı zamanda ciddi fiziksel hastalıkların bulunuşu da lityuma toleransı azaltmakta, kullanımını engellemektedir. Bu da bipolar bozukluğun korunma ve tedavisinde başka ilaçların kullanılmasını ve araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bunların başında da antiepileptik ilaçlar gelmektedir¹.

Bipolar hastalarda antimanik etkisi belirgin olan valproik asid^{2,3} ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır. Özellikle antidepresan etkinliği bulunan lamotrijin ise bipolar depresyonun akut tedavisinde ve ataklardan korunmada kullanılan etkili bir ilaçtır^{4,5,6,7}.

Valproik asid, depresif epizodların tekrarlamasını önlemede lityumdan daha etkilidir. Özellikle manik dönemde valproik aside yanıt veren hastaların depresif epizoda girmelerinde gecikme ve depresif morbiditede azalma gözlenmiştir⁸. Depresif semptomlar olsun ya da olmasın, mani hastalarının tedavisinde valproik asid etkilidir; ayrıca lityuma az yanıt veren karma manik hastalar için de iyi bir tercihtir⁹.

İlk manik epizoddan sonra tedaviye lamotrijin başlanması depresif epizodların önleminde faydalıdır. Lamotrijinin hızlı döngülü bipolar II bozukluğu olan hastaların hipomanik relapslarını önlediği gösterilmiştir^{4,10}. Lamotrijin ve valproik asid hızlı döngülü bipolar bozukluğun tedavisinde ve profilaksisinde kullanılabilir^{11,12}. Bu nedenle bu ilaç kombinasyonu, hastalığın tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerden biridir ancak, söz konusu kombinasyonun ilaç-ilaç etkileşimi, ilaçların plazma düzeyi ve ilaçların efikasitesi açısından sonuçları literatürde yeterince tartışılmamıştır.

Dirençli bipolar bozuklukta yapılan bir çalışmada valproik aside ilave edilen lamotrijin tedavisinin, depresyon semptomlarını 4 haftada %72; 6 hafta sonunda %63 oranında gerilettiği gözlenmiştir¹³. Valproik asid hepatik enzim inhibisyonu yaparak, lamotrijin metabolizmasını inhibe eder^{14,15}, lamotrijin yarı ömrünü artırır^{16,17}. Lamotrijinin terapötik penceresi hakkında da farklı bulgular vardır. Çoğunlukla çalışmalar terapötik penceresini 1-4 µg/ml olarak göstermektedir^{16,18} ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu (3-14 µg/ml) çalışmalar da vardır^{19,20,21}. Tek başına lamotrijin tedavisine göre valproik asid ile beraber kullanıldığında döküntü yan etkisi daha yüksek oranda görülmüştür^{22,23,24}. Bu nedenle valproik asid ile kombinasyonda döküntü açısından lamotrijin kademeli doz artışı yapılarak ilaç kullanılması önerilmiştir²⁵.

Bu tez çalışmasının amacı,

(1) Duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan lamotrijin ile valproik asid ilaç kombinasyonu arasındaki farmakokinetik etkileşmeyi incelemek,

(2) Valproik asid ve lamotrijinin plazma konsantrasyonları ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk, depresyon veya mani veya hipomani epizodları ile seyreder. Birbirine zıt gibi görülen bu iki durum aynı kimsede, farklı zamanlarda ortaya çıkar²⁶. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) Tanı Ölçütlerine göre "Bipolar Bozukluk" duygudurum bozuklukları içinde yer almaktadır^{1,26,27}(Tablo 1).

Maninin eşlik ettiği şekline DSM IV sınıflandırılmasında "Bipolar I Bozukluk", hipomanili şekline "Bipolar II Bozukluk" denilmektedir. Eğer mani ve depresyon kısa aralarla birbirini izliyorsa "Karma Bipolar Hastalık" denir. Depresyon epizodlarının başlıca özellikleri arasında yaşamdan ve olağan etkinliklerden zevk alamama ve ilgi duymama, çaresizlik, ümitsiz hissetme, kendini ayıplama, değersiz bulma ve gereksiz yere suçlama, zihnini konsantre edememe, düşünmede ağırlaşma, bellek zayıflaması ve kararsızlık, ruhsal ajitasyon, duygudurum küntleşmesi, gözü yaşlılık ve psikomotor retardasyon, uykusuzluk, genellikle iştah azalması, seyrek olarak ise artması, yorgunluk ve güçsüzlük hissetme vardır. Mani epizodlarının başlıca belirtileri ise keyif ve enerji artması, öfori ve aşırı neşe, aşırı etkinlik, çok konuşma, yüksek sesle konuşma, bir fikirden diğerine geçme, dramatik davranışlarda bulunma, kendine güvenin aşırı şekilde artması, kendini büyük görme ve her şeyi yapabileceğini sanma, uyku gereksiniminin azalması, genellikle erken ve enerji dolu kalkma, bazen günlerce uyumama fakat kendini yorgun hissetmeme sayılabilir²⁷.

Maninin hafif şekline hipomani adı verilir ve hastaneye yatmayı gerektirmeyen klinik tabloları tanımlar. DSM IV hipomani için 4 günlük süreyi gerekli saymaktadır. Bu olgular, dönemler arasında üretken ve yaratıcı nitelikler gösterirler¹.

Tablo 1. DSM IV-TR (2000)'ye göre duygudurum bozuklukları

I. Depresif Bozukluklar

- Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod
- Majör Depresif Bozukluk, Yineleyici
- Distimik Bozukluk

II. Bipolar Bozukluklar

- Bipolar Bozukluk I
- Bipolar Bozukluk II
- Siklotimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk

III. Diğer Duygudurum Bozuklukları

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

2.1.2. Etiyolojisi ve Nörobiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik faktörlerin esas rolü oynadığı kesindir. Bu genetik yatkınlığın yanı sıra patofizyolojisinde biyokimyasal

anormallikler etkindir. Hastalığın nörobiyolojisinde moleküler seviyede gen ekspresyonundaki anormallikler yer alır. Monoamin sinyal iletimi ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın bozulması depresyon ve maninin patofizyolojisinde önemlidir. Limbik, striatal ve fronto-kortikal nörotransmitter sistemler, nöronal sistemle birlikte düzenlenirler. Kolinerjik, katekolaminerjik ve serotonerjik nörotransmitter sistemleriyle etkileşirler. Biyolojik amin nörotransmitter sistemler, limbik sistemde yaygın olarak bulunur. Burada uyku, iştah, uyanık olma, seksüel fonksiyonlar, endokrin fonksiyonlar ve korku, öfke gibi emosyonel durumların düzenlenmesi sağlanır. Bu kompleks hastalığın belirtileri, nörotransmitter yollarının birbirleriyle etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Monoamin nörotransmitter sistemler kompleks davranışsal etkileri düzenlerler. Depresyon patogenezinde en eski kabul gören hipoteze göre beyindeki noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi aminlerin nörotransmisyonunun değişmesiyle depresyonun belirtileri ortaya çıkar²⁶. Bu belirtilerin, santral sinir sistem (SSS)'inde tek bir mediyatör sistemdeki değişimden çok, sistemler arasındaki dengenin değişmesi ile ortaya çıktığı düşünülür²⁶.

Mani halinde, beyin noradrenalin döngüsünün artmış olduğu görülmüştür²⁸. SSS'de noradrenalin döngüsünün belirteci olan idrar 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol (MHPG) düzeyini ölçerek bipolar depresyonlu hastalardaki incelemelerde bu metabolitin depresyon döneminde azaldığı gösterilmiştir. Mani döneminde ise MHPG düzeyi depresyon dönemine göre daha yüksektir. Serebrospinal sıvıda noradrenalin ve MHPG düzeyleri mani döneminde depresyona göre daha yüksek bulunmuştur²⁹.

İntihar girişiminde bulunan küçük bir grup üzerinde yapılan bir çalışmada serotonerjik sistemde 5-hidroksiindolasetik asid (5-HIAA) seviyelerinin azaldığı bulunmuştur^{30,31}, manide ise yine azaldığını gösteren çalışmalar da vardır^{29,32}. Ancak çalışmaların çoğunda mani ve depresyon fazlarında serebrospinal sıvıda 5-HIAA seviyelerinde farklılık gözlenmemiştir^{32,33}.

Dopaminerjik sistemde ise depresyonlu hastalarda serebrospinal sıvıda homovanilik asid (HVA) seviyesinin azaldığı bulunmuştur²⁹. Son zamanlarda pozitron emisyon tomografi gibi görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalarda veziküler monoamin transport protein 2 (VMAT2) konsantrasyonu, mani hikayesi olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur³⁴. Ayrıca bipolar hastalarda talamusda VMAT2 bağlanması kontrol grubuna oranla yüksektir. Monoaminerjik sinaptik terminal konsantrasyonlarındaki anormallik açısından bipolar I bozukluğu olan hastalarda artmış VMAT2 ekspresyonu ayırt edici özellik olmuştur^{34,35}.

Presinaptik dopamin fonksiyonlarını araştırmak için kullanılan, striatuma ¹⁸F 6-fluoro-L-DOPA (¹⁸F-DOPA) *uptake* oranları, mani hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır³⁶.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda HPA aks hiperaktivitesi gözlenmiştir³⁷. Kronik stres veya glukokortikoid uygulanması da deney hayvanlarında hipokampal nöronlarda atrofi ve hücre ölümüne neden olur. Glukokortikoidler hipokampal alanda glutamat salıverilmesini indükler, hipokampal nöronlarda artmış N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ile nörotoksositeye ve sonunda atrofiye yol açar. Cushing hastalığı olanlarda manyetik rezonans ile yapılan çalışmalarda hipokampal hacimlerin azaldığı gözlenmiştir. Sıklıkla

hiperkortizolemi ile seyreden duygudurum değişiklikleri de tekrarlayan strese bağlıdır. Bu da çeşitli fizyolojik ve patolojik sonuçlara (glukoz transportunun inhibisyonuna, anormal glutamaterjik sinyal iletimine) neden olabilecek hücre ölümü/ atrofiyi kolaylaştırabilir. Bu bölgedeki stresin indüklediği atrofi NMDA blokajı ile önlenabilir. Duygudurum bozukluklarında, özellikle de bipolar bozuklukta talamusda glutamaterjik disfonksiyon gözlenmiştir^{38,39}. Bipolar ve unipolar depresyonda antiglutamaterjik ajanlardan lamotrijinin antidepresif özellik gösterdiği bildirilmiştir⁴⁰.

Beyinde özellikle presinaptik sinir sonlanmalarında yaygın olarak bulunan protein kinaz C (PKC), sinyal iletimi düzenlenmesinde rol oynayan ana hücreiçi mediyatörlerdendir. Mani hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKC aktivitesi yüksek bulunmuştur⁴¹.

Kalsiyum iyonları, nörotransmitter sentezinin ve salıverilmesinin düzenlenmesi, sinirsel uyarılabilirlik, uzun dönem nöroplastik olaylarda önemli rol oynar. Bipolar bozukluğu olan hastalarda plateletlerde, lenfositlerde, nötrofillerde hücreiçi kalsiyum seviyeleri yükselmiş olarak bulunmuştur⁴².

Bir çok hücreiçi sinyal iletimi yollarında fonksiyonu bulunan glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) enziminin bipolar bozukluğun patogenezinde yer aldığı, lityum ve valproik asidin bu enzimin aktivitesini düzenleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir^{43,44,45,46}.

Son zamanlarda Lohoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bipolar bozukluğun patofizyolojisinde sinaptik nörotransmisyonun disregülasyonunun sorumlu olabileceği belirtilmektedir⁴⁷. Bir diğer hipotez ise, bipolar bozukluğun

ortaya çıkmasına vezikül bağlantılı protein A (VAPA) genindeki genetik varyasyonların katkıda bulunduğu⁴⁸.

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Genel Özellikleri

Bipolar bozukluk hayat boyu süren, yinleme ve remisyonlarla seyreden, kronik psikiyatrik hastalıktır. Tüm dünyada yetersizliğe neden olan en sık 30 nedenden biri olan bipolar bozukluk, tekrarlayabilen bir hastalıktır⁴⁹. Epizodların ciddiyeti, stres anında verdiği duyarlılık, zamana ve tekrarlayan epizodlara göre değişebilir⁵⁰.

Bipolar bozukluk; çocukluk çağı, yetişkinlik dönemi ve yaşlı popülasyonunda ciddi idiyopatik duygudurum bozuklukları arasında yaygındır. Bu hastalıkta intihar oranlarının artması, beraberinde tıbbi sorunların olması ve madde kullanımı ile ölüm oranları yüksektir⁵¹.

Psikiyatrik hastalıklar içinde bipolar bozukluk, unipolar depresyondan sonra toplumsal yetersizliğe neden olan ikinci yaygın hastalıktır. Hastaların depresif fazda daha uzun süre kalmalarından dolayı bipolar depresyonun sıkıntısı, bipolar maniden daha büyüktür. Bipolar I bozukluğu olan hastalarda depresif belirtiler manik belirtilere göre 3-4 kat daha fazladır. Bipolar II bozukluğu olan hastalar ise depresif belirtileri yaklaşık olarak hipomanik belirtilere göre 39 kat fazla yaşarlar. Sosyal çevrede, işte, aile yaşantısında daha fazla bozulma gözlenir^{52,53,54,55,56}. Hastalık sırasında psikolojik bozulmalar en çok manik epizoda göre depresif epizodlardan sonra görülür⁵⁷. Sendromal veya subsendromal depresyon fazlarında intihar riski artmıştır^{52,53,54,55,56}.

İntihar girişimleri özellikle ciddi depresif fazda veya hemen arkasından meydana gelir. Genel popülasyondan 3 kat fazla gözlenir. Bipolar hastalara hayatları boyunca anksiyete bozuklukları (panik bozukluk %20, sosyal fobi %16, basit fobi %10, obsesif kompulsif bozukluk %9) eşlik etmektedir. Ayrıca madde kullanımı (alkol, marihuana, kokain) yaygın sorundur⁵⁸.

Yılda 4 ve daha fazla depresif, mani ve hipomani epizodu geçirmiş bipolar bozukluğu olan hastaların hızlı döngüye girdiği gözlenir. Hızlı döngülü epizodun varlığı hastalığın tekrarlama riskinin arttığını ve tedaviye dirençli olabileceklerinin göstergesidir⁵⁹. Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık altıda birinde hızlı döngü görülmektedir⁶⁰. Hızlı döngü oranı kadınlarda ve bipolar bozukluk II bozuklukta daha yüksektir. Depresif epizodda antidepresan kullanımı ile hızlı döngü oranları artmaktadır. Alkol kullanımı ve kokain gibi stimülanlar hızlı döngünün ortaya çıkmasında rol oynar. Bipolar bozuklukta hızlı döngünün bulunması hastalığın gidişinin iyi olmadığına göstergesidir. Lamotrijinin özellikle bipolar II bozuklukta etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{4,61}. Hızlı döngüsü olan bipolar bozuklukta tedavi mutlaka lityum veya valproik asid ve lamotrijini içermelidir⁶².

Akut depresyon tedavisinde lamotrijin, valproik asid, lityum, karbamazepin, atipik antipsikotikler ya da antidepresan kombinasyonu tercih edilebilir ancak, tek başına antidepresan kullanılması önerilmez çünkü hipomani/mani epizoduna geçişi artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca karma ya da hızlı döngünün olduğu zamanlarda antidepresan kullanılması, tedaviye dirençli durumların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır⁶³.

Mani tedavisi için atipik antipsikotikler, lityum, valproik asid; tedavinin devamında ise lityum ve olanzapin seçenekleri önerilmektedir⁶⁴.

Mani de depresyon da zaman açısından sınırlı hastalıklardır. Mani genellikle 3-9 ay sürer. Hastalar yaşlandıkça dönemler sıklaşır, süreleri de uzar. Bu genellemenin dışında hastalığın gidişinde hastalar arasında farklılıklar bulunur. Ataklar genellikle ilk birkaç yılda bir görülür. Tedavi edilmeyen hastalarda ataklar giderek sıklaşır. Bipolar bozukluk tedavisinde yıllardır lityumun yaygın olarak kullanılması ve çoğu hastada bu ilacın etkili olması nedeniyle bipolar bozukluğun doğal seyri tam olarak bilinmemektedir⁶⁵. Bipolar bozuklukta temel özellik bir ya da daha fazla manik nöbet geçirmiş olmaktır. Hastaların çoğu bir ya da daha fazla depresyon nöbeti geçirmişlerdir ama tanı için bu zorunlu değildir. Hastaneye yatmayı gerektiren ilk epizod çoğunlukla manidir.

Başlangıcı ve şiddeti kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Olguların mani ile başlama olasılığı yarıdan fazladır. Ataklar kendini sınırlayan özellik gösterir. Psikotik belirtisi olanlarda 6 ay remisyonda kalma süresi %66, olmayanlarda ise %88 olarak verilmiştir. Yinelemelerin büyük bir bölümü ilk bir yıl içinde olmaktadır.

Bipolar bozuklukta ilk 6 ay- 1 yıl içindeki durum genel olarak uzun süreli seyri belli etmektedir. Atak sıralamasının da hastalığın seyri açısından önemli olduğu söylenmektedir. Mani- depresyon- normal dönem şeklinde seyir gösteren hastaların sonuçları daha iyidir.

Akut tedavinin süresi bipolar bozukluk için 2-6 hafta olarak verilmektedir. Bunun arkasından idame tedavi dönemi gelir. Bu dönem 8 haftadan daha kısa olmamalıdır. Bu dönemde hastada kalıntı belirtiler varsa *relaps* riski yüksektir.

Bundan sonra da olguların çok büyük bir bölümü için yeni bir ataktan korunma amacıyla hayat boyu tedavi gereklidir. Bipolar hastaların tedavisinde ilk seçenek lityum veya valproik asid monoterapisi olmalıdır⁶⁶. Atipik antipsikotik ilaçlar gerekirse eklenebilir ya da karbamazepin, lamotrijin gibi ilaçlar veya kombinasyonları yapılmalıdır.

Uzun dönemde yan etkiler nedeniyle lityumu bırakma oranı %35, valproik asid için ise %10 civarındır. Lityumun ciddi yan etkilerinin olması, hasta uyumunun bozuk olması, terapötik penceresinin dar olması, kan düzeyinin diyetten etkilenmesi, ani kesimlerde atakların yinelenmesi nedeniyle son yıllarda tercih edilme oranları azalmıştır. Lityuma yanıt vermeyen olguların valproik aside veya karbamazepine yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Olanzapin ve ketiapin de yüksek oranda akut manide etkilidir.

Bipolar depresyonlarda ilgi ve zevk azlığı daha belirgin, kilo alma ve aşırı uyku daha sık, disfori daha az olmaktadır. Bipolar depresyon olguları, unipolar depresyonlulara göre daha erken başlar, atak sayısı daha fazladır. Psikotik özellikler bipolar depresyonlularda daha fazladır. Ayrıca bipolar hastalarda cinsiyet farkı gözlenmemektedir.

Akut dönem, tedavinin başlamasından hastanın remisyonla girdiği zamana kadar geçen süredir ve bu süre ortalama 8 aydır. Bipolar depresyonda ilk seçenek, duygudurum dengeleyici ilaçların monoterapisi olmalıdır. İlk seçenek olarak lityum veya lamotrijin önerilmektedir. Gerekirse tedaviye antidepresan eklenir. Tabloya psikotik özellikler de eklenmişse antipsikotik tedavi (olanzapin) vermek uygun olur⁶⁷.

2.2. Bipolar Bozukluğun Tedavisinde Kullanılan Duygudurum Dengeleyici İlaçlar

“Duygudurum dengeleyici ilaç” bipolar bozuklukta hem akut mani ve akut depresyon belirtilerine etkili hem de idame tedavisiyle mani ve depresyonu önleyebilecek ajan ya da terapidir^{68,69}. Tüm hastalarda yarar/zarar oranı dengelenmelidir. Özellikle idame tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğinin yanında yaşam kalitesi için de güvenli olması ve tolere edilmesi önemli faktörlerdir⁷⁰.

Serebral korteks duygudurumu kontrol eden anahtar rol oynayan bölgedir. Bipolar bozukluğu olanlarda bu alanda hücre kaybı ve atrofi bulunduğu ve ilaçların burada etki gösterdiği düşünülmektedir⁷¹.

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde ve tedavisinde rol alan sinyal transdüksiyonu ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve bu yüzden de çeşitli duygudurum düzenleyici ilaçlar ve antidepresanlar tedavide kullanılmakta, kombinasyonlar denenmektedir.

Antimanik etkisi antidepresan etkisine oranla daha belirgin olan lityum bipolar hastalıkta en çok kullanılan ilaçtır. Etki mekanizması ile ilgili çeşitli hipotezler vardır. Bunlar arasında, hücrelerde inozitol monofosfatı inozitole çeviren myo-inozitol-1-fosfat (MIP) sentaz enzimini inhibe etmesi⁷², dopaminerjik fonksiyonu azaltması⁷³, serotonerjik fonksiyonu artırması¹, beta adrenerjik reseptörlerin siklik adenosin monofosfat (cAMP)’ı uyarmasını önlemesi²⁶ ve kolinerjik aşırımı güçlendirmesi^{74,75} sayılabilir.

Bipolar bozukluk yaygın, tekrarlayıcı, bazen ciddi zihinsel problemlere neden olabilen, yetersiz tedavi ile yüksek ölüm oranları taşıyan bir hastalıktır.

Bipolar hastaların tedavilerinin düzenlenmesinde lityum, karbamazepin, valproik asid, haloperidol, lamotrijin, gabapentin, olanzapin kullanılabilir. Valproik asid ve karbamazepinin antimanik etkileri daha güçlüdür ve daha az akut antidepresan etkilerinin bulunduğu gözlenmiştir. Karbamazepinin antimanik etkisinin mekanizması tam belli değildir. Beyinde noradrenalin salıverilmesini ve “turnover” ını azaltır, beyin omurilik sıvısında (BOS) noradrenalin düzeyini düşürür^{76,77}.

Lamotrijinin ise mani ve özellikle depresyona karşı güçlü etkisinin olduğu bilinmektedir^{4,8,10,78}. Hızlı döngülü bipolar bozuklukta lityum, valproik asid ve lamotrijin tedavisi etkilidir⁷⁹. Duygudurum dengeleyici ilaç monoterapisine tam yanıt vermeyen hastalarda tedaviye antipsikotik ilaç eklemek mani belirtilerini hızlı kontrol altına almada yararlıdır. Yapılan son klinik çalışmalarda atipik antipsikotikleri (risperidon, olanzapin, ketiapin) eklemek de uzun dönem tedavi için etkili bulunmuştur⁸⁰.

Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo 2. Bipolar bozuklukta kullanılan ilaçlar

- Lityum

Antiepileptik ilaçlar:

- Valproik asid

- Karbamazepin

- Lamotrijin

- Gabapentin

Atipik antipsikotik ilaçlar:

- Ketiapin
 - Risperidon
 - Olanzapin
 - Klozapin
-

2.3. Bipolar Bozuklukta Valproik Asid ve Lamotrijin Kullanımı

2.3.1. Valproik Asidin Etki Mekanizması, Farmakokinetiği, Yan Etkileri, Klinik Kullanımı

Valproik Asid geniş spektrumlu, jeneralize nöbetlerde de etkin bir antiepileptik ilaçtır. Voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder^{81,82}. T- tipi kalsiyum kanallarını bloke eder⁸³. Bu düzenekle jeneralize absans nöbetlerde etkilidir. γ -Aminobütirik asid (GABA) sentezini artırır⁸⁴. GABA dekarboksilaz (GAD) aktivitesini artırarak, GABA yıkımını inhibe ederek (GABA transaminaz, GABA-T inhibisyonu yolu ile), GABA düzeyini ve GABA yanıtını da artırıyor olabilir. Valproik asid bu yönüyle, GABA nörotransmisyonunu düzenler⁸⁴.

Valproik asid, iki grup histondan (I ve II) 1. grup histon deasetilazı inhibe eder. Her ikisi de gen transkripsiyonunu baskırlar. Nöral tüp defektlerine neden olması bu etkisiye bağlı olabilir¹.

N- Metil D-Aspartat (NMDA) glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile β hidroksi bütirik asid saliverilmesini azaltır⁸⁵. Dopaminerjik ve serotonerjik iletimi modüle eder⁸⁴.

Valproik asid hem fosfokinaz C 'i hem de glikojen sentaz kinaz (GSK)-3 β 'yı inhibe eder⁹⁰. PKC 'nin, GSK-3 β üzerinde uyarıcı etkisi vardır. Bu iki enzim bipolar bozukluk oluşumunda önemlidir. GSK-3 β üzerindeki etki indirekt bir etkidir. Bu yol antiapoptotik protein oluşumuyla bağlantılıdır. GSK-3 β inhibisyonu ile β katenin oluşumu artar. Bu etki lityum ile aynıdır.

Valproik asid yine lityum ile benzer etkiyle inozitol biyosentezini myo-inozitol-1-fosfat (MIP) sentaz enzimini inhibe ederek azaltır⁸⁶.

Diğer yandan valproik asid hücre dışı ekstraselüler sinyal-düzenleyici protein kinaz (ERK) yolunu hayvan deneylerinde uyarmaktadır. Mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz aktivitesini ve bcl-2 protein düzeylerini artırır⁸⁷. Lityuma benzer şekilde valproik asid myristoylated, alanine-rich C-kinase substrate (MARKS) düzeyini düşürür^{29,88}.

Valproik asid hızlı emilir; kan düzeyi oral uygulamada 1-3 saatte en yüksek düzeyine ulaşır. Plazma yarı ömrü 15-18 saat kadardır; kararlı durum konsantrasyonuna yarı ömrünün yaklaşık 4 katı zamanda, 52-73 saatte ulaşır⁸⁹. Uzun salımlı preparatları günde tek doz kullanılabilir. 500-1000 mg/gün ile başlanır ve genellikle 1000-1500 mg/gün yeterli olmaktadır⁹⁰. Plazma düzeyi 50-100 μ g/ml dir⁷³.

Biyoyararlanımı %96-100 kadardır. Valproik asid, plazma proteinlerine (özellikle albümine) %90 bağlanır. Bağlanmanın azalmasında ilaç konsantrasyonu artar⁹⁵, plazma konsantrasyonu ve dozu ile non lineer ilişki bulunmaktadır⁹².

Mitokondrial β oksidasyon ile 3-OH-valproat, 3-oxo-valproat ve 2-N-valproata (aktif yarı ömürlü) metabolize olur. Ayrıca karaciğerde glukuronidasyon ile birçok inaktif metabolite metabolize olur⁹³. Çok az oranda (%0.03) ise

sitokrom enzimleri (CYP) 2C9 ile 4 -N- valproat ve 2,4 -N- valproata metabolize olur⁹⁴.

Valproik asid, depresif epizodları geciktirmede lityumdan daha etkilidir. Özellikle manik dönemde valproik aside yanıt veren hastaların depresif epizoda girmelerinde gecikme ve depresif morbiditede azalma gözlenmiştir⁸.

Valproik asidin gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, hazımsızlık, diyare, abdominal kramplar, konstipasyon) vardır⁹⁵. Ancak enterik kaplı formüllerle ya da öğünlerde kullanımda bu yan etkiler azalmaktadır. Genellikle en sık görülen yan etki postural tremordur (doz bağımlı)^{96,97,98}. Valproik asid saç dökülmesi ve saç yapısında değişiklikler meydana getirebilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür. Tedavi devam ederken de saç dökülmesi azalabilir⁸⁹. Baş ağrısı, nistagmus, baş dönmesi, bulanık görme oluşabilir. Uzun süre kullanımda kilo alımı yan etkisi vardır^{99,100}. Valproik asidin indüklediği kilo alımıyla hiperinsülinizm ve polikistik over sendromu tanımlanmıştır^{101,102,103,104,105}. Kemik mineral densitesinde azalma meydana getirebilir¹⁰⁶ ve kemik kırılmasına neden olabilir¹⁰⁷. Santral sinir sisteminde kognitif fonksiyonlar üzerine minimum etkisi vardır¹⁰⁸. Stupor, koma görülmesi özellikle diğer antiepileptik ilaçlarla beraber kullanımda ortaya çıkar¹⁰⁹. Valproik asid lipid metabolizmasında değişiklikler yapabilir, plazma karnitin seviyelerini azaltabilir¹¹⁰. Valproik asid kullanan bazı hastalarda trombositopeni, platelet disfonksiyonu, koagülasyon anormallikleri rapor edilmiştir^{111,112}. İki önemli idiyosenkratik reaksiyonu; akut pankreatit ve karaciğer yetmezliği yapmasıdır^{113,114,115,116}.

Gebeliğin I. trimestrinde fetüs üzerine dismorfik sendromlar ve major malformasyon görülme riski artar¹¹⁷. Nöral tüp defektleri meydana gelir¹¹⁸. Gebelik öncesi ve gebelik boyunca folik asid ilavesi gerekir¹¹⁹. Valproik asid tek başına kullanıma göre kombinasyonda kullanılırsa teratojenite riskinde artış meydana gelir¹²⁰.

Enzim indüksiyonu yapan antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) ve barbitüratlar valproik asid metabolizmasını etkilerler; klerensini artırırılar. İlacın etkinliğinin devam etmesi için valproik asid dozunda anlamlı artış yapmak gerekir^{121,122}. Valproik asid hepatik enzim inhibisyonu yaparak lamotrijin metabolizmasını inhibe eder^{14,15,17,123}, lamotrijinin seviyesini artırır¹⁶. Konsantrasyon zaman grafiğinde, valproik asid lamotrijinin eğri altında kalan alanını artırır¹⁷.

Valproik asidin öforik manik hastaların başlangıç tedavilerinde, valproik asid, lityum ve plasebo karşılaştırılmasında tedavi sürdürülürken görülen depresyon belirtilerini azaltmada da daha etkili olduğu gösterilmiştir⁸⁰. Bipolar bozukluğun tedavisinde lityum ve valproik asid kullanımının karşılaştırılmasında valproik asidin daha iyi sonuçlar gösterdiği bir çalışma vardır¹²⁴. Bipolar I bozuklukta valproik asid akut mani epizodları için etkili iken, lamotrijin depresyonu önlemede etkilidir. Valproik asid kullanan hastaların akut manik semptomlarında ılımlı veya belirgin azalma gözlenmiştir⁴⁹. Bipolar II bozukluğu olanlarda da etkilidir¹²⁵. Hızlı döngülü bipolar I ve II bozukluğu olan hastaların 17 aylık takip edilmesiyle planlanan açık etiketli prospektif çalışmanın sonucunda valproik asidin akut manik semptomların tedavisinde ve duygudurumu stabilize etmede etkili olduğu gösterilmiştir¹²⁶. Çift kör 20 ay süren bir başka çalışmanın

sonuçlarında ise hızlı döngülü bipolar bozukluğun tedavisinde lityum ve valproik asidin birbirine üstünlüğü olmadığı bulunmuştur¹²⁷.

2.3.2. Lamotrijin Etki Mekanizması, Farmakokinetiği, Yan Etkileri, Klinik Kullanımı

Lamotrijin epilepsi tedavisinde kullanılan feniltirazin derivativesidir¹²⁸. Parsiyel, absans, myoklonik ve tonik klonik nöbetlerde etkindir. Antifolat etkisi de vardır. Ayrıca duygudurumu değiştirebilme özelliğine sahiptir^{19,129,130}.

Epilepsi hastalarında duygudurum değişikliği çok yaygın bir belirtidir ve antiepileptik ilaçlarla uzun süren tedavilerin duyguduruma olan etkileri gözlenmiştir^{131,132}. Lamotrijin kullanımı sırasında ilacın, nöbet kontrolünün yanında duygudurumu ve sosyal ilişkileri düzelttiği gözlemlenmiştir. Bu bulguların sayesinde duygudurum bozukluğunun tedavisine lamotrijin kullanımı girmiş ve araştırmalar başlamıştır¹³³.

Lamotrijin voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke eder^{134,135,136}, presinaptik nöranal membranlar stabilize olur^{24,137}. Lamotrijin, voltaj bağımlı sodyum kanallarının refraktör fazını uzatır, glutamat salıverilmesini azaltır. Sıçanlarda inhibitor transmitter olan GABA salıverilmesini artırır^{40,139,140,141}.

Lamotrijin glutamat ve aspartat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesini inhibe eder¹⁴².

Sıçan kortikal nöronlarında N ve P tipi kalsiyum kanallarında voltajla stimüle olan kalsiyum girişini azaltır. Kalsiyum nörotransmitter salıverilmesinde, gen ekspresyonunda ve sinaptik regülasyonda önemli rol oynar^{143,144,145}.

Lamotrigin sıçan amigdala nöronlarında kalsiyum akımını azaltmaktadır¹⁴⁵. Bu etkiyi, büyük olasılıkla nörotransmitter salıverilmesini kontrol eden N ve P-glikoprotein tip kanalları etkileyerek yapar.

Kortikostriatal yolda eksitatör aminoasitlerin salıverilmesini de içeren kalsiyum iletkenliğini düzenler¹⁴⁵. Sıçan kortikal sinaptozomlarda serotonin norepinefrin ve dopamin *uptake*'ni in vitro inhibe eder; konsantrasyonlarını azaltır^{146,147,148}.

Valproik aside lamotrijin eklenmesi hızlı döngülü bipolar bozukluğun klinik kontrolünde etkili bulunmuştur. Lamotrijinin etki mekanizmalarından biri de beyinde kalsiyum kanal blokajı yapıyor olmasıdır^{149,150}.

Lamotrijin hızlı ve tamamen emilir; oral uygulamada 1-3 saatte en yüksek düzeyine ulaşır^{151,152}. Biyoyararlanımı %98'dir. Plazma yarı ömrü 24 saattir¹⁵³. Plazma kararlı durum konsantrasyonuna yaklaşık 4 günde ulaşır. Hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) beraber kullanıldığında 13-15 saat olur. Eğer valproik asid gibi enzim inhibisyonu yapan ilaçla beraber kullanılırsa yarı ömrü yaklaşık uzar, 59 saate çıkar¹⁵⁴. Proteine bağlanması %55'dir^{73,153}. Lamotrijin ile yiyecekler arasında etkileşme bulunmamaktadır. Lamotrijin klinik önemi olmayan, ılımlı otoindüksiyon yapar^{155,156}. Lamotrijinin büyük bir kısmı (%65) konjugasyon ile metabolize olur^{157,158}. Major metabolitleri; 2-N- glukronid konjugat (ana metabolit) ve 5-N- glukronid konjugattır ve inaktiftir. Ayrıca iki minor metabolit olan N- oxide ve N- metil deriveleri vardır^{94,152,159,160,161}. Glukronidasyon reaksiyonları UDP-glukroniltransferaz (UGT) ile katalize olur^{162,163}. UGT enzimleri^{15,164} de CYP enzimleri gibi isimlendirilirler; indüklenebilir ve inhibe olabilirler. Lamotrijin

glukronidasyonunda rol alan enzim UGT1A4'dür^{165,166}. Gilbert sendromlu lamotrijin kullanan hastalarda, genetik polimorfizm nedeniyle UDP aktivitesi düşük olduğundan lamotrijin metabolizması daha yavaştır¹⁶⁷.

Lamotrijinin böbrek yoluyla atılımı %8-15 oranındadır. Bu nedenle böbrek zedelenmesi ilacın plazma konsantrasyonunu fazla etkileyemez¹⁶⁸.

Lamotrijin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, uykusuzluk ve döküntülerdir. Diğer yan etkileri bulantı, baş dönmesi, enfeksiyon, ağız kuruluğu, ataksi, tremordur^{169,170}. Genellikle lamotrijin kullanımda %8-15 oranında ortaya çıkan döküntüler morbiliform, makülopapüler ve genellikle kaşıntılıdır^{171,172,173}. Ciddi döküntü genellikle yaygın, birbirine birleşik, yüz, boyun ve üst gövdede ortaya çıkar¹⁷⁴. Nadiren eksfoliatif dermatite (Stevens Johnson Sendromu) (1/1000) yol açar⁹⁷. Lamotrijinin bipolar bozuklukta kullanılan diğer ilaçlara göre tercih edilen yan etkisi kilo kaybıdır^{175,176}.

Döküntü yan etkisi valproik asidin varlığında artar^{22,23,24}. Valproik asid ile kombinasyonda döküntü açısından lamotrijin tedavisine düşük dozdan başlanması önerilmektedir²⁵. Döküntü olmasın diye kademeli doz artışı yapılarak kullanılması önerilmektedir^{177,178}.

Lamotrijin ve valproik asid kombinasyonunda, artan toksik epidermal nekrolizis görülme riski vardır. Bu risk, lamotrijinin yüksek dozla tedaviye başlanması ile bağlantılıdır^{179,180}. Bazı hastalar klinik toksisite görülmeyen daha yüksek konsantrasyonlarda fayda görmüşlerdir¹⁶.

Lamotrijin eliminasyonu %65'i glukronidasyon üzerinden gerçekleşir. Beraberinde hepatik enzim induksiyonu^{85,181} yapan antiepileptiklerle (fenitoin, karbamazepin, primidon ve fenobarbital) ve oral kontraseptif ilaçlarla¹⁸²

kullanımında lamotrijin klerensi artar^{183,184}. UDP glukronozil transferaz aktivitesi indüksiyonu yüzünden lamotrijini daha yüksek dozlarda kullanmak gerekir^{150,185}. Diğer yandan lamotrijinin; fenitoin, fenobarbital ve primidon konsantrasyonlarına önemli etkisi bulunmamaktadır^{80,186,187,188}.

Valproik asid glukronidasyon inhibisyonu yaparak, lamotrijin metabolizmasını güçlüce inhibe eder, lamotrijin konsantrasyonunu artırır¹⁴. Benzer şekilde bir başka çalışmada lamotrijinin valproik asid ile kullanımında, yarı ömrünün arttığı ve lamotrijin total klerensinin azaldığı (%21) bildirilmiştir. Renal eliminasyonu bozulmamaktadır. Bu etkileşmenin açıklaması, valproik asid ile lamotrijinin hepatik glukronidasyon için yarışmaları şeklindedir¹⁷.

Lamotrijin, valproik asid ile ya da indüksiyon yapan antiepileptik ilaçlarla kullanımında valproik asidin lamotrijin metabolizması üzerine inhibitör etkisi, fenobarbital ve karbamazepinin lamotrijin metabolizması üzerine indüksiyon yapıcı etkisinden daha güçlü bulunmuştur¹⁴⁷.

Lamotrijin metabolizması valproik asidin terapötik dozlarında maksimum şekilde inhibe ediliyor olarak bulunmuştur¹⁹⁰. Valproik asid dozu ile lamotrijin klerensi arasında ters orantı bulunmaktadır¹⁴.

Valproik aside lamotrijin eklenen bir çalışmada, lamotrijinin, valproik asid klerensini artırıp, plazma valproik asid konsantrasyonunu yaklaşık olarak %25 oranında azaltırken, hepatik valproat metabolitlerinin (4-N- ve 2, 4-N- valproat) klerensini etkilemediği bulunmuştur¹⁹¹.

Valproik asid ve lamotrijin arasındaki etkileşme hem farmokokinetik hem de farmakodinamik etkileşmedir^{192,193}. Valproik asid ve lamotrijin kullanımında

sinerji bulunmaktadır. Lamotrijin klerensinin inhibisyonunun, valproik asidin dozu ya da konsantrasyonundan bağımsız olduğunu gösteren bir çalışma vardır¹⁹⁴. Lamotrijin ise, valproik asid serum konsantrasyonunda ılımlı azalma meydana getirir^{90,195}. Lamotrijin tedavisinin valproik asid konsantrasyonlarını etkilemediğini gösteren çalışma da vardır¹⁹⁶. Bu ilaçların arasında, sinerjik antiepileptik etkilerinden dolayı, pozitif farmakodinamik ilişki olduğu düşünülmektedir^{192,195,197}.

Lamotrijin tek başına kullanımına göre valproik asid ile beraber kullanıldığında döküntü yan etkisi daha yüksek oranda görülür^{22,23,24}. Döküntü ortaya çıkmasında bayanlar erkeklere göre % 1.8 daha riskli bulunmuştur¹⁹⁸.

Uluslararası tedavi kılavuzları lamotrijin başlama dozunu ilk iki hafta 25 mg/gün, sonra 2 hafta 50 mg/gün olarak önermektedir. Eğer doz artımı olacaksa diğer 2 haftada 100 mg/gün'e çıkılır^{73,172}.

Bipolar hastalığın tekrarlayan epizodları ve kronik seyirli olması ana özelliğidir. Manik veya depresif akut semptomları tedavi etmekten çok başa çıkılması gereken sorun relapsları önlemektir. 18 ay takip edilen bir çalışmada lamotrijinin lityum kadar relapsları geciktirdiği gösterilmiştir^{10,199}.

Bipolar hastalarda yapılan, 90 ve 180 gün süren çalışma boyunca lamotrijin ve lityumun herhangi bir epizodu (depresyon, mani, hipomani ve ya karma) ortaya çıkmasında geciktirmede plaseboda çok daha etkili olduğu gösterilmiştir²⁰⁰. Ayrıca bipolar I bozuklukta lamotrijin ve lityum tekrarlayan epizodlara karşı idame tedavide de etkilidirler²⁰⁰.

Bipolar I bozuklukta özellikle depresyona karşı epizodların önlenmesinde etkindir^{199,201,202}. Lamotrijin ve valproik asid hızlı döngülü bipolar bozukluğun tedavisinde ve proflaksisinde kullanılabilir^{11,203}.

Açık etiketli bir çalışmada tedaviye lamotrijin eklenmesinin mani, hipomani ve karma epizodu olan hastalarda güçlü yanıt verdiği rapor edilmiştir²⁰⁴.

Duygudurum düzenleyici ilaçların, bipolar bozuklukta mani ve hipomani fazlarında etkinlik gösterebilir de depresyon tedavisinde lamotrijine göre daha az etki gösterdikleri bildirilmiştir²⁰⁵.

Lamotrijinin farklı dozlarının (50- 200 mg/gün) psikiyatrik testlerle (Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği) desteklendiği plasebo kontrollü çalışmasında antidepresan etkinliği gösterilmiştir^{4,10,206,207}.

Çift kör kontrollü bir çalışmada 3 hafta 100 mg/gün lamotrijin kullanılmasını, akut manide 800 mg/gün lityum kullanımı kadar etkin olduğu bulunmuştur²⁰⁸. Ancak bunun yanında plasebo kontrollü bir çalışmada lamotrijinin antimanik etkinliği bulunamamıştır²⁰¹.

Lamotrijinin akut manide, lityum kadar etkili olduğunu bulan çalışma vardır⁷. Lamotrijin ayrıca depresyon tedavisinde monoterapide, uzun dönem atakların önlenmesinde ve dirençli hızlı döngülü bipolar bozuklukta etkilidir^{209,210}.

2.4. Valproik Asid ve Lamotrijin Tedavisinde Terapötik İlaç

Monitorizasyonu

Antiepileptik ilaçların terapötik ilaç monitorizasyonu ile hastanın tedaviye verdiği yanıtta bireysel değişiklikleri çalışabilmek olası hale gelmiştir. Terapötik ilaç monitorizasyonun faydalı olduğu durumlar^{211,212}:

(1) Tedaviye başlandıktan sonra bireysel terapötik değişiklikleri değerlendirerek kararlı durum konsantrasyonlarının sağlandığını göstermek, (2) ilaç dozlamında değişiklik yapıldığı durumlarda, (3) klinik etkinlikte terapötik başarısızlık ya da yan etkiler gözlemlendiğinde, (4) ilaç ilaç etkileşimleri olduğunda, (5) klinik toksisite teşhisinde yardımcı olarak, (6) özellikle nonlineer kinetik gösteren ilaçlar uygulandığında, (7) terapötik penceresi dar olan ilaçlar (varfarin, lityum, digoksin) uygulandığında, (8) fizyolojik ya da patolojik değişiklikler gözlemlendiğinde (çocuklarda, yaşlılarda, gebelerde, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, ilaç absorpsiyonunu etkileyen gastrointestinal bozukluklarda, ilaç formulasyonundaki değişiklik durumlarında).

Antiepileptik ilaç etkileşimlerinin klinik sonuçlara önemli etkileri bulunmaktadır. Olası farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerden dolayı çoklu ilaç tedavilerinin düzenlenmesi önerilir. Tedaviye ilaç eklendiğinde veya çıkarıldığında eğer önceden tahmin edilen farmakokinetik etkileşim varsa, klinik yanıt için etkilenen ilacın monitorizasyonu yararlı olabilir. Hastanın tedavisinin düzenlenmesinde plazma ilaç monitorizasyonu yarar sağlayabilir, gerekli ilaç dozlamı yapılabilir²¹³.

Antiepileptik ilaçların etkinliğini ve güvenliğini göstermek ve bireysel optimum konsantrasyonu belirlemek için terapötik ilaç monitorizasyonu yaygın

olarak kullanılmaya başlanılan metoddur. Antiepileptik ilaçların önemli farmakokinetik değişkenliği bulunur. Konsantrasyon ve etki arasındaki ilişkiyi göstermek için terapötik ilaç monitorizasyonu kullanılması geçerli nedendir. Diğer yandan, antiepileptik ilaçlarda yeni jenerik formülasyonların kullanımında, gönüllülerde ya da hastalarda biyoeşdeğerlilik çalışmaları ile terapötik ilaç monitorizasyonu önemli rol oynar²¹⁴.

Eski ve yeni jenerasyon antiepileptik ilaçları monitorize ederek, bireysel ilaç konsantrasyonlarını ölçmek; randomize olmayan çalışmalar ve günlük klinik tecrübeler ile hastanın tedavisini düzenlenmede değerli bir yol göstericidir²¹².

Lamotrijin diğer antiepileptiklerle beraber kullanıldığında lamotrijin farmakokinetiği etkilenir; artan ya da azalan lamotrijin klerensi ile önemli klinik değişiklik meydana gelebilir^{14,19,215}. Lamotrijin diğer antiepileptik ilaçlarla beraber kullanıldığında; özellikle doz artışları sırasında, bireysel farklılıklardan dolayı da lamotrijin plazma seviyelerinin monitorizasyonu tedavinin takibi açısından faydalıdır^{19,155,216,217}.

Lamotrijin metabolizmasını inhibe eden valproik asid ile kullanıldığında lamotrijin tek başına kullanıldığında lamotrijin konsantrasyonuna göre daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Lamotrijin metabolizmasını indükleyen fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ile kullanıldığında lamotrijin konsantrasyonları daha düşük değerlerde hesaplanmıştır¹⁹.

Klinik etkinlik ve plazma ilaç konsantrasyonları arasındaki ilişkiye ait bilgiler henüz kısıtlıdır. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlar için kesin kabul edilen terapötik pencere bulunmamaktadır. Terapötik ilaç monitorizasyonunun

önemli görevi hastalarda bireysel optimum konsantrasyonu ölçerek referans aralıklarını hesaplamaktır²¹⁸.

Çoğu hastanın optimal yanıt gösterdiği konsantrasyon aralığına, belli bir değerin üzerine çıkıldığında toksik etkilerin görüldüğü, belli bir değerin altına inildiğinde ise klinik etkilerin kaybolduğu interval “terapötik pencere” diye tanımlanmıştır²¹⁵.

Lamotrijin tedavisinde bireysel referans aralıklarını tesbit etmek, bireysel konsantrasyon-doz oranını değerlendirmek için yapılan çalışmada klinik etkinlik ve toksisite açısından terapötik ilaç monitorizasyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir^{219,220}. Bunun yanı sıra, lamotrijin plazma ilaç konsantrasyonu ile klinik yanıt ve toksisite açısından kesin bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır^{221,222,223}. Yan etkilerin ortaya çıkması ile plazma lamotrijin konsantrasyonu arasındaki bağlantı belli değildir^{17,155,217}. Lamotrijinin plazma konsantrasyonun monitorizasyonun değeri daha tam saptanamamış olabilir²²⁰.

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 Bipolar Bozukluk tanısı almış (Ek: 1 DSM IV Tanı Ölçütleri), valproik asid ve lamotrijinin hekim tarafından tercih edildiği her iki cinsten 12 hasta dahil edilmiş ve çalışma, GÜTF Yerel Etik Kurulunun onayı sonrası başlatılmıştır. Çalışmanın işleme ve dışlama kriterleri Tablo 3'de, hastaların demografik bilgileri Tablo 4'de, çalışmanın akış şeması ise Tablo 5'de sunulmuştur. Hastaların bu çalışmaya dahil olması için valproik asidi en az son 15 gündür sabit dozlarda kullanmaları gerekmektedir. Çalışmamızdaki hastalar valproik asidi 8 ay ile 7 yıl arasında değişen sürelerde sabit dozlarda kullanmakta idiler. Çalışmaya uygun olduğuna karar verilen hastalardan, çalışma öncesi imzalı "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alınmıştır. (0.gün) Aynı gün kullanmakta oldukları valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmiş ancak lamotrijin eklenmeden önce plazma valproik asid düzeyi tayini için hastalardan kan örneği alınmıştır. Hastalar 28 gün boyunca devam eden çalışmada valproik asidi (1000-1500 mg/g) ve lamotrijini (25-50 mg/g) günde 1 kez akşam 20³⁰- 21⁰⁰ arasında kullanmışlardır.

Çalışmanın 0. gününde valproik asid tayini için, 14. gün ve 28. günlerde ise hem valproik asid hem de lamotrijin tayini için sabah saat 8³⁰-9⁰⁰ arasında periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Kanlar 3000g.'de +4 °C'de, 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları -80°C' de saklanmıştır.

3.1.2. Klinik Etki ve Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

İlacın klinik etkinliğini değerlendirmek için hasta çalışmaya alındığı gün, (0.gün) hasta çalışmaya alındıktan 2 hafta (14.gün) ve 4 hafta (28.gün) sonra birer kez klinik etkinlik testleri olan Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS, Ek 2), Mani Değerlendirme Ölçeği (Bech- Rafaelson 1978, 1986; Ek 2), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI, Ek 2), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD, Ek 2) uygulanmıştır. Aynı tarihlerde ilaçların yan etkilerini değerlendirmek için “Udvalg for Kliniske Ungersogelser“ Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği (UKU, Ek 3) uygulanmıştır. Çalışmanın akış şeması Tablo 5 ‘de sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışmanın içleme ve dışlama kriterleri

İÇLEME KRİTERLERİ

1. Duygudurum bozukluğu tanısı almış 18-60 yaş aralığındaki her iki cinsten hastalar
2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurup, imzalayabilecek durumdaki hastalar
3. Çalışma sırasına yapılacak olan psikiyatrik testleri cevaplamayı kabul etmiş ve cevaplayabilecek durumdaki hastalar
4. Ağır fiziksel ve nörolojik bozukluğu olmayan hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşın altındaki, 60 yaşın üstündeki hastalar
2. Ağır fiziksel ve nörolojik bozukluğu olan hastalar

3. Çalışma sırasına yapılacak olan psikiyatrik testleri cevaplamayı kabul etmemiş ve cevaplayamayacak durumdaki hastalar
 4. Karaciğer sitokrom enzimlerinin aktivitesini değiştiren ilaçları kullanmakta olan hastalar (rifampin, karbamazepin, fenitoin, eritromisin, venlafaksin, fluvoksamin, fluorokinolonlar, verapamil, omeprazol, siprofloksasin, ritonavir, amiodaron, primidon, klaritromisin, diltiazem, teofilin)
 5. Gebeler ve gebelik şüphesi olanlar
-

Tablo 4. Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g ve Lamotrijin 25-50mg/g	Kullandığı Diğer İlaçlar
1	59	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	-
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
2	59	Kadın	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	-
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
3	46	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Ketiapin 50 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
4	55	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Ketiapin 900 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	

Tablo 4. Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler (devam)

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g ve Lamotrijin 25-50mg/g	Kullandığı Diğer İlaçlar
5	33	Kadın	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	-
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
6	29	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	-
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
7	34	Kadın	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Ketiapin 800 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
8	43	Kadın	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Ketiapin 100 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	

Tablo 4. Çalışma hastalarına ait demografik bilgiler (devam)

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g ve Lamotrijin 25-50mg/g	Kullandığı Diğer İlaçlar
9	39	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Olanzapin 10 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
10	39	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Ketiapin 300 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
11	31	Kadın	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	-
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
12	55	Erkek	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid	Olanzapin 2.5 mg/g
			Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	
			Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	

Tablo 5. Çalışmanın akış şeması

VİZİTLER	VİZİT GÜNLERİ	KLİNİK ETKİNLİK TESTLERİ	YAN ETKİ TESTİ	KAN ÖRNEĞİNİN ALINMASI
1	0. gün “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalandı.	Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) Mani Değerlendirme Ölçeği (BECH- Rafaelson) Klinik Global İzlenim (CGI) Ölçeği İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği	UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği	+
2	14. gün	Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) Mani Değerlendirme Ölçeği (BECH- Rafaelson) Klinik Global İzlenim (CGI) Ölçeği İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği	UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği	+
3	28. gün	Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) Mani Değerlendirme Ölçeği (BECH- Rafaelson) Klinik Global İzlenim (CGI) Ölçeği İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği	UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği	+

3.2. Plazmada Lamotrijin düzeyinin HPLC Yöntemi İle Tayini

Plazmada lamotrijin düzeyi Matar KM. ve arkadaşlarının uyguladığı High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) metodu referans alınarak ölçülmüştür²²⁴.

3.2.1. Kimyasallar

- Acetonitril (Merck, HPLC Grade)
- Metanol (Merck, HPLC Grade)
- Dietil eter (Merck, HPLC Grade)
- Di-potasyum hidrojen fosfat (Merck, HPLC Grade)
- Orto-fosforik asid (Merck, HPLC Grade)
- Lamotrijin (Sigma)
- Primidon (Internal Standart, Sigma)

3.2.2. Solusyonlar:

- Lamotrijin stok solusyonları:

Ana stok solusyon 1mg/ml (metanol içinde hazırlandı)

Ara stok solusyon 100 µg/ml (metanol içinde hazırlandı)

1. çalışma solusyonu 10 µg/ml (metanol içinde hazırlandı)

2. çalışma solusyonu 1 µg/ml (metanol içinde hazırlandı)

- Primidon 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 solusyonları dilue edildikten sonra, -80° C’de, 1. ve 2. çalışma solusyonları ise -20° C’de saklandı.

3.2.3. Cihazlar:

- HPLC 1100 Series
- Santrifüj (Hettich Universal 32 R)
- Su arıtma cihazı: Millipore Milli Q su arıtma cihazı
- Hassas Terazî (Denver Instrument APX-153)
- Azot uçurma (Techne DRI-Block DB3D)
- pH metre: Schott pH meter
- Vorteks (CAT VM3)
- Otomatik pipetler (Eppendorf, scorex)
- Mikrovialler ve insert vialler (Agilent)

3.2.4. Örneklerin hazırlanması:

- 100 µl’lik hasta serumuna 20µl (100µg/ml) IS (Primidon) ve 1000 µl dietil eter eklendi.

- 30 saniye vortekslendi.
- 5 dakika horizontal olarak karıştırıldı. (rotary mixer)
- 10 dakika 1000 g’ de santrifüj edildi.
- Organik faz alınarak başka bir tüpe aktarıldı.
- 25 °C’de azot uçurma ile uçuruldu.
- 100 µl mobil faz ilave edildi.

- Hazırlanan örnekler mikroviallere aktarılarak, 20µl' si “otosampler” ile kolona enjekte edildi.

3.2.5. HPLC Koşulları:

- Kromatografi sistemi: HP1100 series
- Sistemin kontrolü ve bilgilerin kaydedilmesi: HP Chem Station Rev.

A.Ch.01

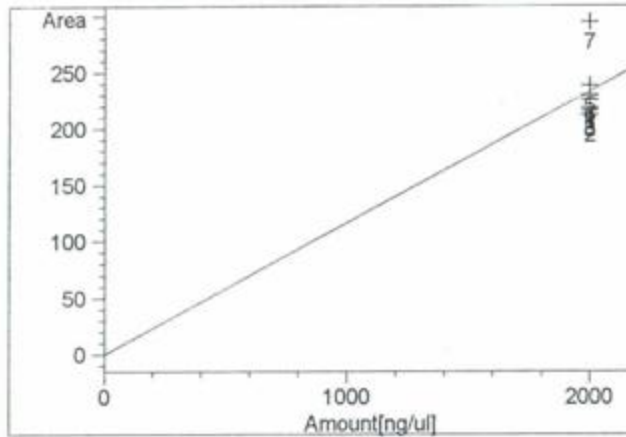
- Dedektör: diode array dedector
- Ayırma seperasyon kolonu: Supelco Supelguard LC-18 HPLC column 15 cm x 4.6 mm, 5 µm
- Guard kolon: Supelco Supelguard LC-18 guard column, 2cm cartridge
- Kolon ısısı: 25°C
- Mobil faz: % 65 K₂HPO₄ tamponu, %18 metanol, %17 asetonitril (izokratik gradient)
- Akış hızı: 1 ml/dk

3.2.6. Lamotrijin ve IS (Primidon) Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi:

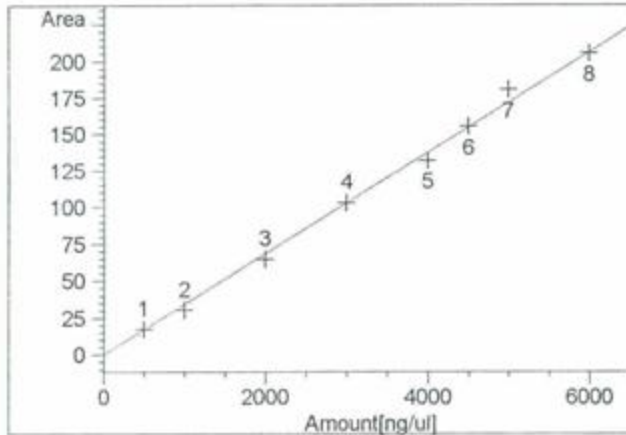
Lamotrijinin ve *Internal Standart* (IS) olarak kullanılan Primidon'un kalibrasyon eğrilerinin çizimi için, ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerin periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar kullanıldı. Kalibrasyon eğrilerinin elde edilmesinde, lamotrijinin 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6 µg/ml konsantrasyonları ve primidonun 2 µg/ml konsantrasyonu eksternal standart olarak kullanıldı ($r > 0.99$) (Şekil 1a, 1b). Şekil 2'de lamotrijin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde

ilacın bulunmadığı boş çalışılan bir kromatogram yer almaktadır. Şekil 3'de lamotrijini 2 µg/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram ve şekil 4 ve 5'de ise 8 nolu hastanın 2. ve 3. vizitlerine ait kromatogramlar izlenmektedir.

Calibration Curves



PR at exp. RT: 4.684
DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off
Correlation: 0.99445
Residual Std. Dev.: 26.31461
Formula: $y = mx$
m: $1.16378e-1$
x: Amount[ng/ul]
y: Area



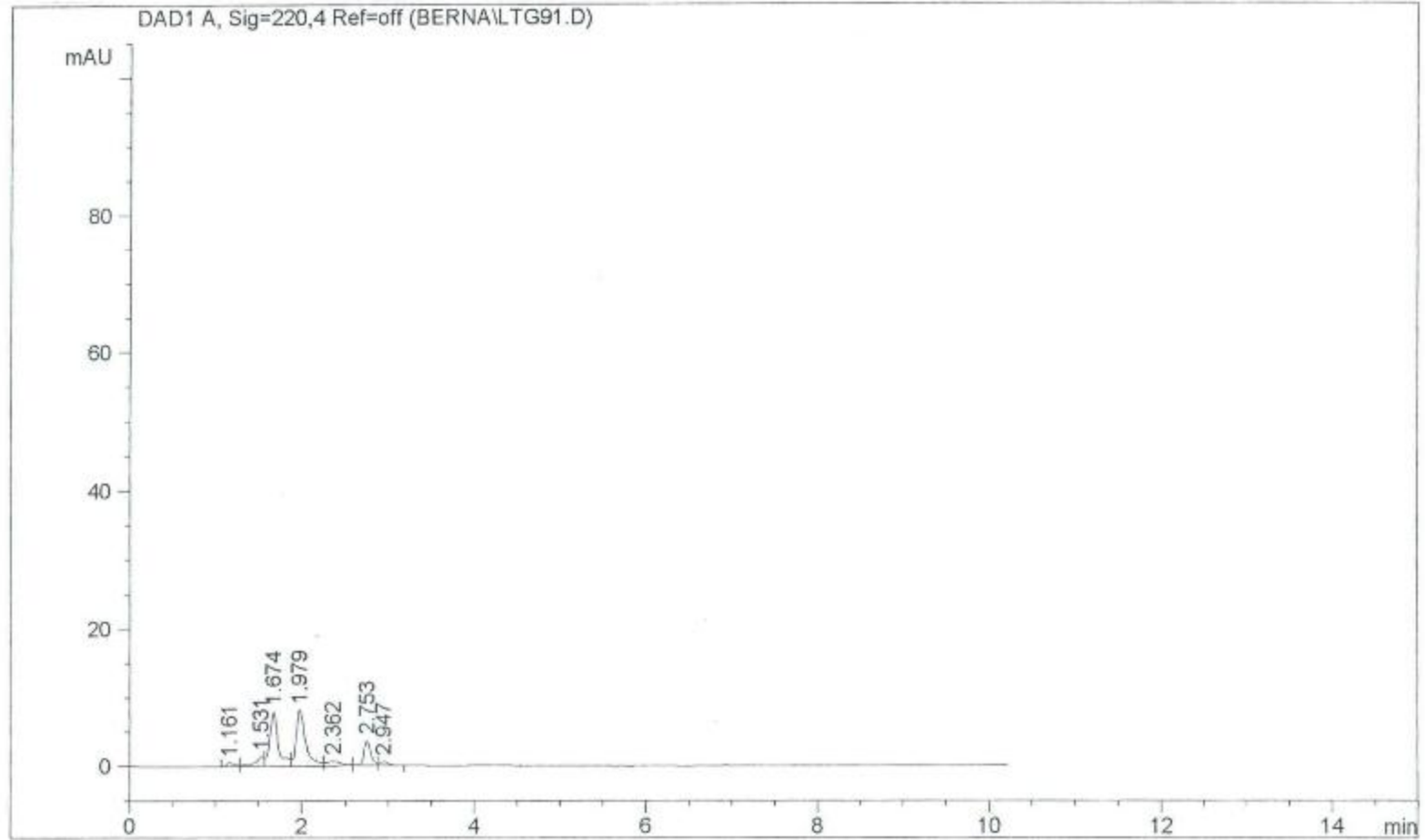
LTG at exp. RT: 6.822
DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off
Correlation: 0.99948
Residual Std. Dev.: 4.44775
Formula: $y = mx$
m: $3.43892e-2$
x: Amount[ng/ul]
y: Area

Şekil 1a. IS (Primidon) ve lamotrijin kalibrasyon eğrileri

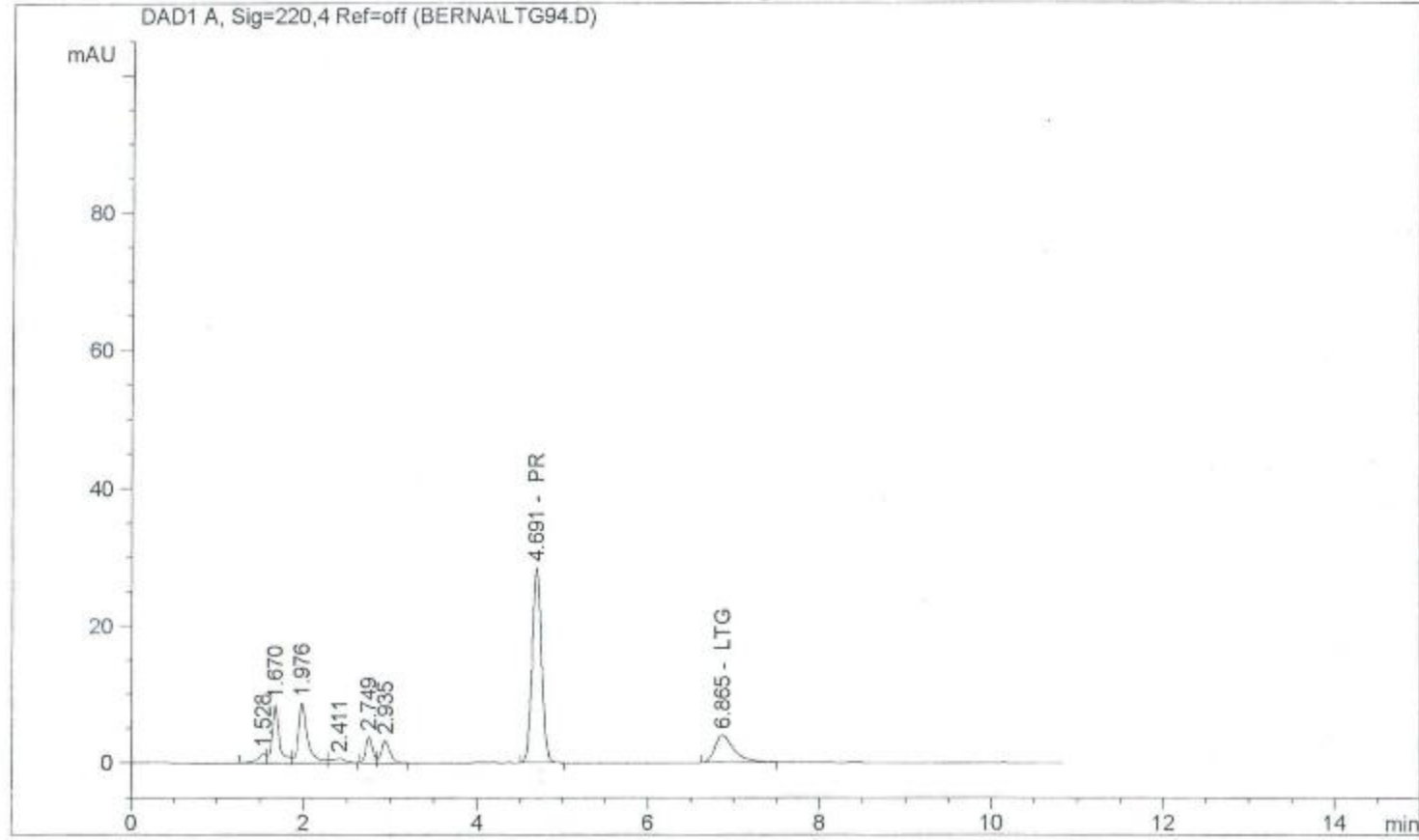
Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off

RetTime [min]	Lvl Sig	Amount [ng/ul]	Area	Amt/Area	Ref	Grp	Name
4.684	1	1 2000.00000	225.30170	8.87699	I1		PR
		2 2000.00000	211.79195	9.44323			
		3 2000.00000	218.15077	9.16797			
		4 2000.00000	229.62604	8.70981			
		5 2000.00000	237.69044	8.41431			
		6 2000.00000	229.07887	8.73062			
		7 2000.00000	294.46759	6.79192			
		8 2000.00000	215.93782	9.26193			
6.822	1	1 500.00000	17.44845	28.65583	1		LTG
		2 1000.00000	30.25769	33.04945			
		3 2000.00000	64.59879	30.96033			
		4 3000.00000	103.09547	29.09924			
		5 4000.00000	131.84074	30.33963			
		6 4500.00000	155.18633	28.99740			
		7 5000.00000	180.26372	27.73714			
		8 6000.00000	204.98538	29.27038			

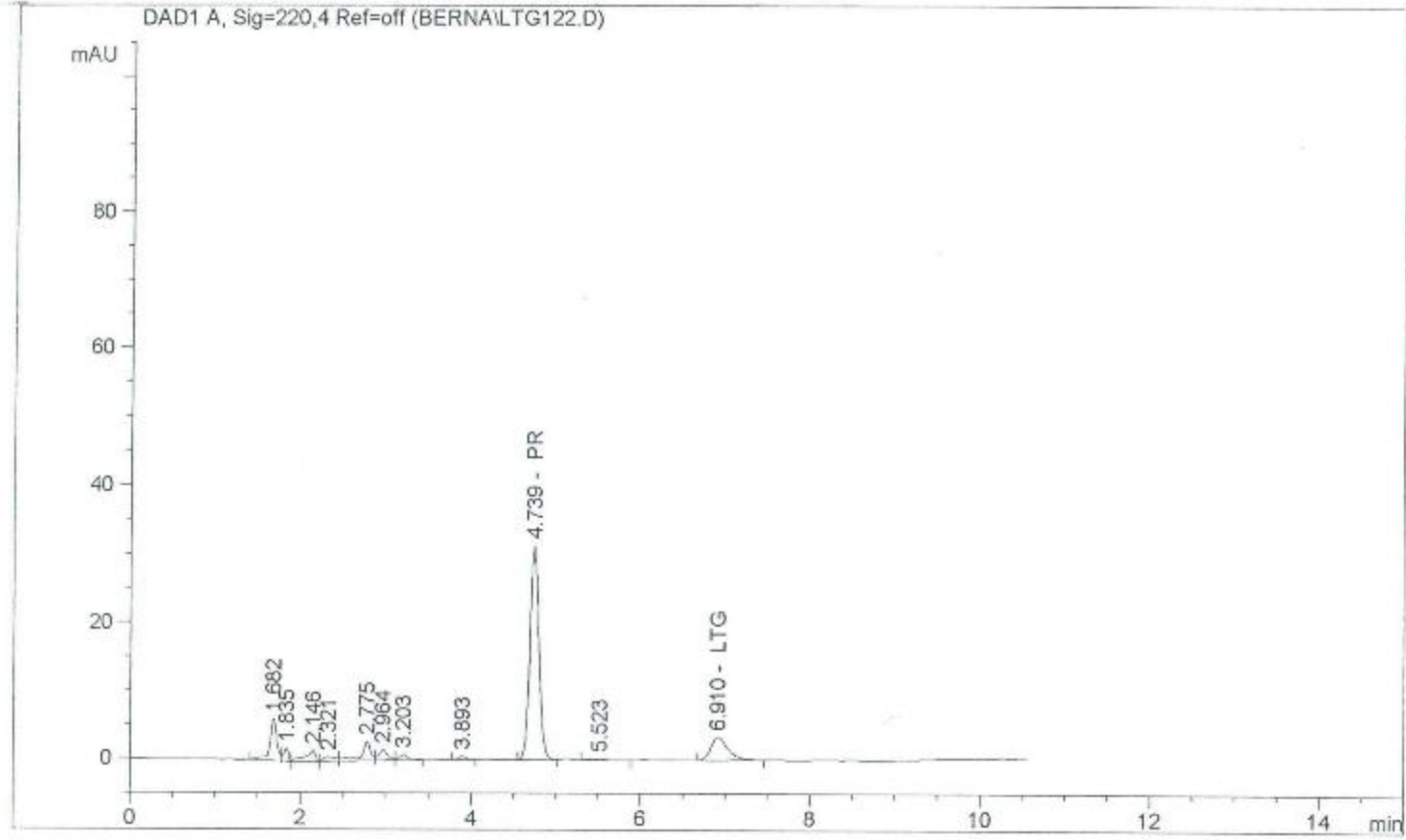
Şekil 1b. IS (Primidon) ve lamotrijin kalibrasyon tabloları



Şekil 2. Lamotrijin kalibrasyon eğrisinin çizildiği gün içerisinde ilacın bulunmadığı boş çalışılan bir kromatogram.

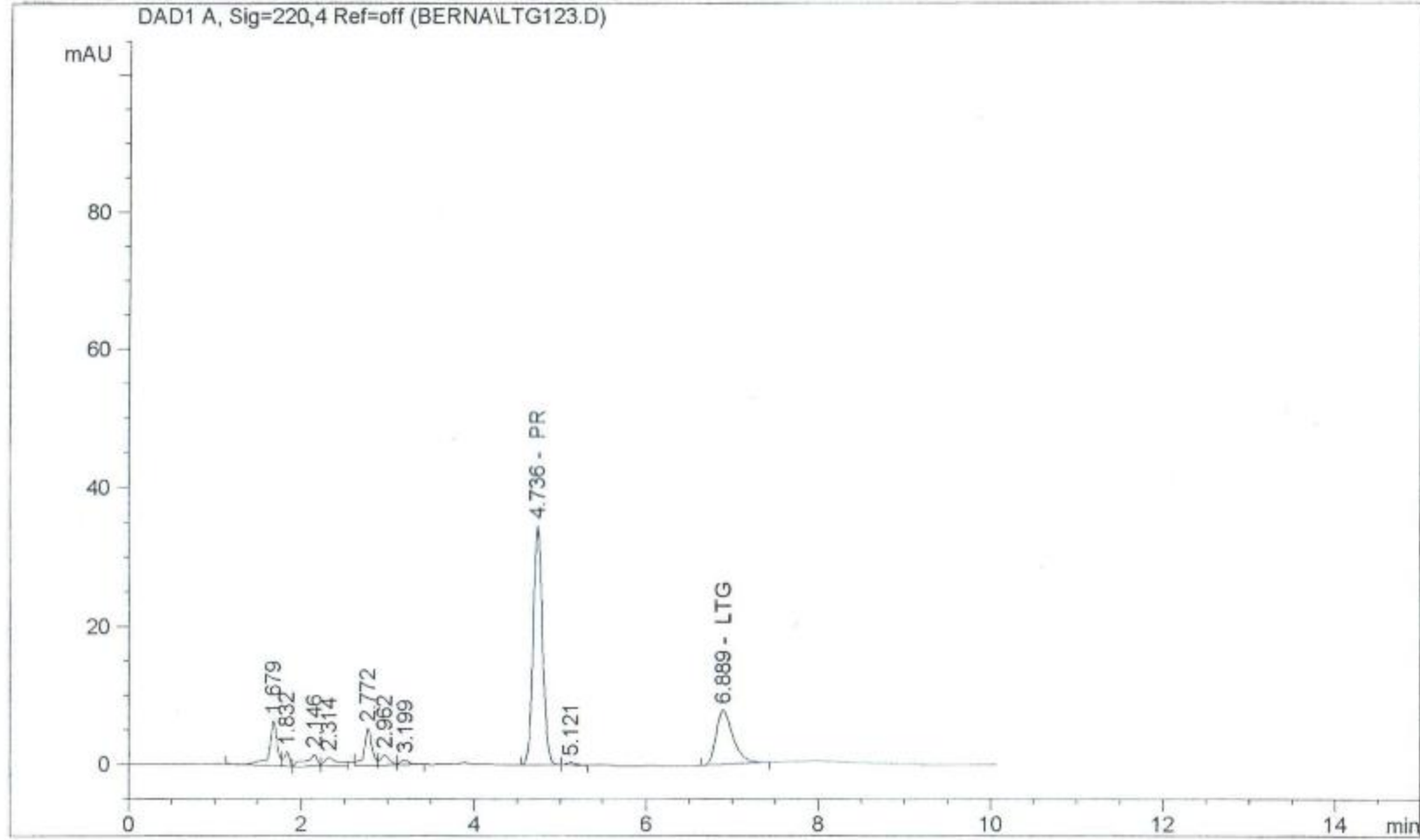


Şekil 3. Lamotrijin kalibrasyon eğrisinin çizimi için hazırlanan ve lamotrijini 2 µg/ml olacak şekilde standart olarak içeren bir kromatogram.



Internal Standard Report

Şekil 4. 8 nolu hastanın 2. vizitine ait kromatogram izlenmektedir.



Internal Standard Report

Şekil 5. 8 nolu hastanın 3. vizitine ait kromatogram izlenmektedir.

3.3. Plazmada Valproik Asid Düzeyinin Floresan Polarizasyon İmmunassay (FPIA) Teknolojisi ile Tayini

Çalışma hastalarından elde edilen plazmaların bir kısmı valproik asid düzey tayini için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Floresan Polarizasyon İmmunassay (FPIA) teknolojisi ile çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Bipolar bozukluğu olan hasta grubunda 0-14, 14-28 ve 0-28. günler arasındaki plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark Paired t -Testi ile incelendi.

Tedaviye yanıt açısından Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) ve Mani Değerlendirme Ölçeğine göre (BECH- Rafaelson) tedaviye yanıt verenler ve vermeyenlerde, valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark Unpaired t-Testi uygulanarak karşılaştırıldı.

Tedaviye yanıt açısından Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)'ndeki hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki parametreleri dikkate alındığında, valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark nonparametrik Mann-Whitney U testi ve Unpaired t-Testi uygulanarak karşılaştırıldı.

Vizit 1 (0.gün), vizit 2 (14.gün) ve vizit 3'de (28.gün) UKU ölçeğine göre yan etki olan/olmayan hastaların plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark nonparametrik Mann- Whitney U Testi ve Unpaired t-Testi uygulanarak değerlendirildi.

İstatistik için kullanılan bütün değerler 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. Plazma ilaç düzeylerine ait sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SH) olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.1. Plazma Valproik Asid Konsantrasyonlarının 0. gün ve 14. gün Açısından Değerlendirilmesi

Valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrası, plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0. gün ve 14. günler arasında karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Paired t-Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.1.2. Plazma Valproik Asid Konsantrasyonlarının 14.gün ve 28. gün Açısından Değerlendirilmesi

Valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrası, plazma valproik asid konsantrasyonlarının 14. gün ve 28. günler arasında karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Paired t -Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.1.3. Plazma Valproik Asid Konsantrasyonlarının 0. gün ve 28. gün Açısından Değerlendirilmesi

Valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrası, plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0. gün ve 28. günler arasında karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Paired t-Test ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.2. 28. günde Tedaviye Yanıt Veren /Vermeyen Hastaların Plazma Valproik Asid ve Lamotrijin Konsantrasyonları Açısından Değerlendirilmesi

Tedaviye 28. günde yanıt veren ve vermeyen hastaların plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları Unpaired t-Test ile karşılaştırılmış; Tablo 10'de (MADRS ölçeğine göre) ve Tablo 11'de (BECH- Rafaelson Ölçeği'ne göre) sunulmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.3. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların, Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne (CGI) Göre Tedavi Etkinlikleri ile Plazma Valproik Asid ve Lamotrijin Konsantrasyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluğu olan hastaların, Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne (CGI) göre, 0. gün, 14. gün ve 28. günlerdeki tedavi etkinlikleri (hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti) ile plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki ilişki non parametrik Mann- Whitney U testi ve Unpaired t-Testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12a, 12b ve 12c).

4.4. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Tedavi Etkinliklerinin İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği Açısından Değerlendirilmesi

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) ölçeği ile mental sağlık-hastalığın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevsellik göz önünde bulundurulduğunda hastalar çalışma süresince orta derece ve hafif semptomlar üzerinde skorlandırılmışlardır. Vizitlerde ağır semptomlar ve aşağısında skor alan hasta bulunmamaktadır (Tablo 6).

4.5. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Valproik asid ve Lamotrijin Konsantrasyonları İle Yan Etkiler Arasındaki İlişkinin UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Değerlendirilmesi

Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının 0. gün, 14. gün ve 28. günlerde ortaya çıkan yan etkilerle karşılaştırılması Tablo 13a, 13b ve 13c'de görülmektedir. Sonuçlar non parametrik Mann- Whitney U testi ve Unpaired t-Testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4.7. Ketiapin Kullanan ve Kullanmayan Hastaların 28. Günde Valproik Asid Plazma Konsantrasyonları Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamızda 3, 4, 7, 8 ve 10 nolu hastalar çalışma ilaçları dışında ketiapin kullanmakta idiler. Ketiapin kullanan ve kullanmayan hastaların 28.

günde valproik asid plazma konsantrasyonları Unpaired t-Test ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.201$). Ketiapin kullanan hastaların plazma valproik asid konsantrasyonları $82.20 \pm 10.44 \mu\text{g/ml}$, ketiapin kullanmayan hastaların plazma valproik asid konsantrasyonları ise $68.14 \pm 4.59 \mu\text{g/ml}$ olarak ölçülmüştür.

Tablo 6. Klinik etkinlik ölçeklerinin sonuçları

Hasta No	Montgomery Ve Asberg Depresyon (MADRS) Ölçeği			Mani Değerlendirme (BECH- Rafaelson) Ölçeği			Klinik Global İzlenim (CGI) Ölçeği			İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği		
	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3
1	11	8	5	1	1	0	4/4/1	4/4/1	4/4/1	60	60	60
2	3	4	4	3	1	3	4/4/2	4/3/1	4/2/2	80	80	70
3	1	5	10	4	0	0	4/4/1	3/3/1	3/3/2	75	75	70
4	3	4	4	9	4	3	4/4/1	4/3/1	4/3/1	60	70	70
5	13	8	5	0	0	0	4/3/2	3/3/1	3/3/2	60	70	80
6	7	7	1	0	0	0	4/2/2	3/2/2	3/2/1	80	80	85
7	6	10	3	1	1	0	4/3/3	4/3/2	4/2/2	80	81	81
8	26	10	13	16	8	6	4/4/2	4/3/2	4/3/2	60	81	75
9	5	7	3	0	0	0	4/4/1	3/3/1	2/2/2	70	80	80
10	10	4	5	4	7	0	3/4/2	3/3/1	2/2/2	81	81	90
11	5	13	5	2	0	0	3/4/1	4/4/1	3/3/0	81	81	90
12	5	4	8	1	0	0	3/4/1	4/4/2	3/3/2	90	85	87

Tablo 7. Çalışma hastalarına ait yan etkilerin sistemlere göre dağılımı (UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeğine göre)

Hasta No	Vizit günleri	Ruhsal	Nörolojik	Otonomik	Diğer
1	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	-	-
	28. gün	-	-	-	-
2	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	Kabızlık	Kaşıntı
	28. gün	-	-	Kabızlık	Döküntü (sınıflandırılmayan) Kaşıntı
3	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	-	-
	28. gün	-	-	-	Kaşıntı
4	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	-	-
	28. gün	-	-	-	-

Tablo 7. Çalışma hastalarına ait yan etkilerin sistemlere göre dağılımı (UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeğine göre) (devam)

Hasta No	Vizit günleri	Ruhsal	Nörolojik	Otonomik	Diğer
5	0. gün	-	-	-	Saç dökülmesi, Kilo artışı
	14. gün	Uyku hali/sedasyon, Uyku süresinde uzama	-	Bulantı, kusma, Terlemede artış	Döküntü (peteşi), Kaşıntı Saç dökülmesi, Kilo artışı
	28. gün	Uyku hali/sedasyon, Uyku süresinde uzama	-	-	Döküntü (peteşi), Kaşıntı Saç dökülmesi, Kilo artışı
6	0. gün	-	-	Bulantı, kusma	Saç dökülmesi
	14. gün	Uyku hali/sedasyon, Uyku süresinde uzama	-	Bulantı, kusma	Saç dökülmesi
	28. gün	Uyku hali/sedasyon, Uyku süresinde uzama	-	-	Saç dökülmesi
7	0. gün	Kuvvetsizlik/ Halsizlik/ Kolay yorulma, Uykü hali/sedasyon, Uykü süresinde uzama	-	Kabızlık	Kilo artışı
	14. gün	-	-	-	-
	28. gün	-	-	-	-
8	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	Bulantı, kusma	-
	28. gün	-	-	-	-

Tablo 7. Çalışma hastalarına ait yan etkilerin sistemlere göre dağılımı (UKU Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeğine göre) (devam)

Hasta No	Vizit günleri	Ruhsal	Nörolojik	Otonomik	Diğer
9	0. gün	-	-	-	Saç dökülmesi
	14. gün	-	-	-	Saç dökülmesi
	28. gün	-	-	-	Saç dökülmesi, tad alma bozukluğu, cinsel istekte azalma
10	0. gün	Uyku hali/sedasyon	-	-	-
	14. gün	Uyku hali/sedasyon	-	-	-
	28. gün	-	-	-	-
11	0. gün	-	-	-	-
	14. gün	-	-	-	-
	28. gün	-	-	Bulantı, kusma	-
12	0. gün	Uyku hali/sedasyon, gerginlik-iç huzursuzluğu	-	-	-
	14. gün	Uyku hali/sedasyon, gerginlik-iç huzursuzluğu	-	-	Kaşıntı
	28. gün	-	-	-	Kaşıntı

Tablo 8. Valproik asid ve lamotrijin terapötik izlem sonuçları

Hasta No	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g Lamotrijin 25-50mg/g	Valproik Asid Konsantrasyonu	Lamotrijin Konsantrasyonu	Aldığı Diğer İlaçlar
1	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (8 aydır kullanıyor)	72.80 µg/ml	-	-
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	70.89 µg/ml	0.95 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	55.39 µg/ml	1.78 µg/ml	
2	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (3 yıldır kullanıyor)	94.00 µg/ml	-	-
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	89.03 µg/ml	1.65 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	80.47 µg/ml	2.73 µg/ml	
3	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (1 yıldır kullanıyor)	80.20 µg/ml	-	Ketiapin 50 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	101.70 µg/ml	2.39 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	75.31 µg/ml	2.08 µg/ml	
4	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (3 yıldır kullanıyor)	96.53 µg/ml	-	Ketiapin 900 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	97.23 µg/ml	1.67 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid Lamotrijin	116.77 µg/ml	1.69 µg/ml	

Tablo 8. Valproik asid ve lamotrijin terapötik izlem sonuçları (devam)

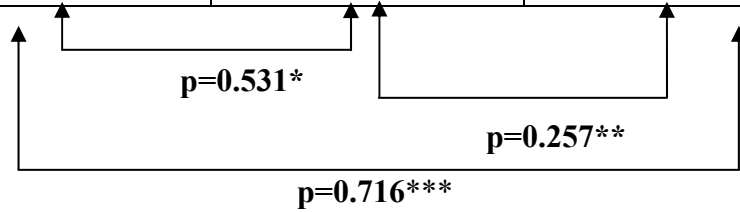
Hasta No	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g Lamotrijin 25-50mg/g	Valproik Asid Konsantrasyonu	Lamotrijin Konsantrasyonu	Aldığı Diğer İlaçlar
5	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (2 yıldır kullanıyor)	68.60 µg/ml	-	-
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	92.35 µg/ml	1.72 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	77.80 µg/ml	1.87 µg/ml	
6	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (4 yıldır kullanıyor)	50.68 µg/ml	-	-
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	71.40 µg/ml	1.45 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	63.88 µg/ml	3.19 µg/ml	
7	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (3 yıldır kullanıyor)	94.10 µg/ml	-	Ketipin 800 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	74.47 µg/ml	1.17 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	94.13 µg/ml	2.92 µg/ml	
8	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (2 yıldır kullanıyor)	69.90 µg/ml	-	Ketipin 100 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	72.39 µg/ml	1.44 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	61.27 µg/ml	2.91 µg/ml	

Tablo 8. Valproik asid ve lamotrijin terapötik izlem sonuçları (devam)

Hasta No	Vizitler	Kullanılan İlaçlar: Valproik Asid 1000-1500mg/g Lamotrijin 25-50mg/g	Valproik Asid Konsantrasyonu	Lamotrijin Konsantrasyonu	Aldığı Diğer İlaçlar
9	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (7 yıldır kullanıyor)	64.19 µg/ml	-	Olanzapin 10 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	53.82 µg/ml	1.16 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	59.19 µg/ml	2.61 µg/ml	
10	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (1 yıldır kullanıyor)	44.21 µg/ml	-	Ketiapin 300 mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	85.55 µg/ml	2.11 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	63.65 µg/ml	3.84 µg/ml	
11	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (2 yıldır kullanıyor)	90.19 µg/ml	-	-
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	79.89 µg/ml	1.77 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	84.25 µg/ml	3.73 µg/ml	
12	Vizit 1 (0. gün)	Valproik Asid (7 yıldır kullanıyor)	82.14 µg/ml	-	Olanzapin 2.5mg/g
	Vizit 2 (14. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	62.00 µg/ml	1.58 µg/ml	
	Vizit 3 (28. gün)	Valproik Asid +Lamotrijin	56.89 µg/ml	2.20 µg/ml	

Tablo 9. Plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0-14. gün, 14-28. gün ve 0-28.günler açısından değerlendirilmesi

Hasta No	0.gün Plazma Valproik Asid Konsantrasyonu	14.gün Plazma Valproik Asid Konsantrasyonu	28.gün Plazma Valproik Asid Konsantrasyonu
1	72.80 µg/ml	70.89 µg/ml	55.39 µg/ml
2	94.00 µg/ml	89.03 µg/ml	80.47 µg/ml
3	80.20 µg/ml	101.70 µg/ml	75.31 µg/ml
4	96.43 µg/ml	97.23 µg/ml	116.77 µg/ml
5	68.60 µg/ml	92.35 µg/ml	77.80 µg/ml
6	50.68 µg/ml	71.40 µg/ml	63.88 µg/ml
7	94.10 µg/ml	74.47 µg/ml	94.13 µg/ml
8	69.90 µg/ml	72.39 µg/ml	61.27 µg/ml
9	64.19 µg/ml	53.82 µg/ml	59.19 µg/ml
10	44.21 µg/ml	85.55 µg/ml	63.65 µg/ml
11	90.19 µg/ml	79.89 µg/ml	84.25 µg/ml
12	82.14 µg/ml	62.00 µg/ml	56.89 µg/ml
	Ortalama±SH 75.58±4.908	Ortalama±SH 79.16±4.163	Ortalama±SH 74.00±5.255



* 0.-14.gün plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Paired t –Test.

**14.-28.gün plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Paired t –Test.

***0.-28.gün plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Paired t –Test.

Tablo 10. MADRS’a göre vizit 3 (28.gün)’de valproik asid ve lamotrijin tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların plazma ilaç konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	n	Plazma valproik asid konsantrasyonları	p	Plazma lamotrijin konsantrasyonları	p
Yanıt verenler ¹	6	69.50±14.13 µg/ml	p=0.407*	2.75±0.09 µg/ml	p=0.584**
Yanıt vermeyenler	6	78.66±21.76 µg/ml		2.50±0.70 µg/ml	

¹ 28. günde MADRS total skorunda %50 ve üzerinde azalma gösterenler tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

* Plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Plazma lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

Tablo 11. Mani Değerlendirme Ölçeği (BECH- Rafaelson)’nde mani epizodunun varlığına/yokluğuna göre vizit 3 (28.gün)’de valproik asid ve lamotrijin plazma ilaç konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	n	Plazma valproik asid konsantrasyonları	p	Plazma lamotrijin konsantrasyonları	p
Mani yok ¹	6	71.50±15.57 µg/ml	p=0.645*	2.76±0.87 µg/ml	p=0.563**
Mani var	6	76.66±21.57 µg/ml		2.50±0.59 µg/ml	

¹ 28. günde BECH- Rafaelson total skoru “0” olanlar “mani yok” olarak kabul edilen gruptur.

* Plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t-Test.

** Plazma lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t-Test.

Tablo 12a. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 1 (0.gün)'de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)' ne göre plazma valproik asid konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	n	Valproik asid konsantrasyonları	p
Hastalık şiddeti az olanlar¹	0	-	p= -
Hastalık şiddeti fazla olanlar²	12	75.58±17.00 µg/ml	
Düzelme gösterenler³	1	51.00 µg/ml	p=0.333*
Düzelme göstermeyenler⁴	11	77.82±15.88 µg/ml	
Yan etki şiddeti az olanlar⁵	11	73.91±16.76 µg/ml	p=0.333*
Yan etki şiddeti fazla olanlar⁶	1	94.00 µg/ml	

¹ Hastalık şiddeti az olanlar: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Hastalık şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış hastalardır.

² Hastalık şiddeti fazla olanlar: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde) Hastalık şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

³ Düzelme gösterenler: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oldukça düzeldi) olarak skorlanmış hastalardır.

⁴ Düzelme göstermeyenler: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

⁵ Yan etki şiddeti az olanlar: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Yan etki 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor) olarak skorlanmış hastalardır.

⁶Yan etki şiddeti fazla olanlar: 0. günün sonunda CGI ölçeğinde Yan etki 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

* Plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Mann- Whitney U Test.

Tablo 12b. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 2 (14.gün)'de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)' ne göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	n	Valproik asid konsantrasyonları	p	Lamotrijin Konsantrasyonları	p
Hastalık şiddeti az olanlar ¹	0	-	p= -	-	p= -
Hastalık şiddeti fazla olanlar ²	12	79.17±14.42 µg/ml		1.59±0.40 µg/ml	
Düzelme gösterenler ³	1	71.00 µg/ml	p=0.500*	1.45 µg/ml	p=0.833*
Düzelme göstermeyenler ⁴	11	79.91 ± 14.88 µg/ml		1.60±0.42 µg/ml	
Yan etki şiddeti az olanlar ⁵	12	79.17± 14.42 µg/ml	p= -	1.59±0.40 µg/ml	p= -
Yan etki şiddeti fazla olanlar ⁶	0	-		-	

¹ Hastalık şiddeti az olanlar: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Hastalık şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış hastalardır.

² Hastalık şiddeti fazla olanlar: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde) Hastalık şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

³ Düzelme gösterenler: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oldukça düzeldi) olarak skorlanmış hastalardır.

⁴ Düzelme göstermeyenler: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

⁵ Yan etki şiddeti az olanlar: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Yan etki 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor) olarak skorlanmış hastalardır.

⁶Yan etki şiddeti fazla olanlar: 14. günün sonunda CGI ölçeğinde Yan etki 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

* Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Mann- Whitney U Test.

Tablo 12c. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların vizit 3 (28.gün) ‘de Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)’ ne göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	n	Valproik asid konsantrasyonları	p	Lamotrijin Konsantrasyonları	p
Hastalık şiddeti az olanlar ¹	2	61.50±3.53 µg/ml	p=0.309*	3.24±0.84 µg/ml	p=0.202*
Hastalık şiddeti fazla olanlar ²	10	76.50±19.02 µg/ml		2.48±0.67 µg/ml	
Düzelme gösterenler ³	5	72.20± 14.53 µg/ml	p=0.787*	2.99±0.51 µg/ml	p=0.113*
Düzelme göstermeyenler ⁴	7	75.28±21.50 µg/ml		2.32±0.74 µg/ml	
Yan etki şiddeti az olanlar ⁵	12	74.00 ±18.20 µg/ml	p= -	2.60±0.71 µg/ml	p= -
Yan etki şiddeti fazla olanlar ⁶	0	-		-	

¹ Hastalık şiddeti az olanlar: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Hastalık şiddeti 1 (Normal, hasta değil) ve 2 (Hastalık sınırında) olarak skorlanmış hastalardır.

² Hastalık şiddeti fazla olanlar: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde) Hastalık şiddeti 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

³ Düzelme gösterenler: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Düzelme 1 (Çok düzeldi) ve 2 (Oldukça düzeldi) olarak skorlanmış hastalardır.

⁴ Düzelme göstermeyenler: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde Düzelme 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

⁵ Yan etki şiddeti az olanlar: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde (Ek 2) Yan etki 1 (Hiç yok) ve 2 (Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor) olarak skorlanmış hastalardır.

⁶Yan etki şiddeti fazla olanlar: 28. günün sonunda CGI ölçeğinde Yan etki 3 ve üzerinde skorlanmış olanlardır.

* Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

Tablo 13a. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların Vizit 1 (0.gün)'de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Yan Etkiler		n	Plazma valproik asid konsantrasyonları	p
Uyku hali/sedasyon	Olan	3	73.33±26.10 µg/ml	p=0.805*
	Olmayan	9	76.33±14.99 µg/ml	
Saç dökülmesi	Olan	3	61.33±9.29 µg/ml	p=0.094*
	Olmayan	9	80.33 ±16.56µg/ml	
Bulantı/kusma	Olan	1	51.00 µg/ml	p=0.333**
	Olmayan	11	77.82±15.88 µg/ml	

* Plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Plazma valproik asid konsantrasyonları arasındaki fark, Mann- Whitney U Test.

Tablo 13b. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların Vizit 2 (14.gün)'de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Yan Etkiler		n	Plazma valproik asid konsantrasyonları	p	Plazma lamotrijin konsantrasyonları	p
Uyku hali/sedasyon	Olan	4	77.75 ±14.99µg/ml	p=0.823*	1.71±0.28 µg/ml	p=0.472*
	Olmayan	8	79.87±15.63 µg/ml		1.52±0.45 µg/ml	
Saç dökülmesi	Olan	3	72.33 ±19.03 µg/ml	p=0.368*	1.44±0.28 µg/ml	p=0.491*
	Olmayan	9	81.44± 13.11 µg/ml		1.63±0.43 µg/ml	
Bulantı/kusma	Olan	3	78.33±11.84 µg/ml	p=0.914*	1.53±0.15 µg/ml	p=0.811*
	Olmayan	9	79.44±15.82 µg/ml		1.60±0.46 µg/ml	
Kaşıntı	Olan	3	81.00±16.52 µg/ml	p=0.813*	1.64±0.07 µg/ml	p=0.776*
	Olmayan	9	78.55 ±14.69 µg/ml		1.57±0.46 µg/ml	
Döküntü	Olan	1	92.00 µg/ml	p=0.500**	1.72 µg/ml	p=0.667**
	Olmayan	11	78.00±14.51 µg/ml		1.57±0.42 µg/ml	

* Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Mann- Whitney U Test.

Tablo 13c. Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların Vizit 3 (28.gün)'de UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

Yan Etkiler		n	Plazma valproik asid konsantrasyonları	p	Plazma lamotrijin konsantrasyonları	p
Uyku hali/sedasyon	Olan	2	71.00±9.89 µg/ml	p=0.812*	2.53±0.93 µg/ml	p=0.885*
	Olmayan	10	74.60 ±19.79µg/ml		2.61±0.72 µg/ml	
Saç dökülmesi	Olan	3	67.00 ±9.84 µg/ml	p=0.468*	2.55± 0.66 µg/ml	p=0.907*
	Olmayan	9	76.33 ±20.17 µg/ml		2.62±0.77 µg/ml	
Bulantı/kusma	Olan	1	84.00µg/ml	p=0.500**	3.73 µg/ml	p=0.333**
	Olmayan	11	73.09±18.80 µg/ml		2.50± 0.65 µg/ml	
Kaşıntı	Olan	4	72.50±10.53 µg/ml	p=0.851*	2.22±0.36 µg/ml	p=0.206*
	Olmayan	8	74.75±21.71 µg/ml		2.79±0.79 µg/ml	
Döküntü	Olan	2	79.00 ±1.41 µg/ml	p=0.691*	2.30±0.60 µg/ml	p=0.540*
	Olmayan	10	73.00± 19.95 µg/ml		2.66±0.75 µg/ml	

* Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Unpaired t- Test.

** Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki fark, Mann- Whitney U Test.

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluğu olan hastaların günlük işlerini yapabilmesi, sosyal hayatlarını sürdürebilmesi, intihar riskini ve diğer ölümcül nedenleri azaltabilmeleri için ömür boyu ilaç tedavisi almaları gereklidir¹³¹. Yetersiz tedavi veya tedaviye uyumsuzluktan dolayı birçok bipolar hasta tekrarlayıcı epizodlar geçirmektedirler¹²⁴. Ciddi bipolar bozukluğun doğal seyrine bakıldığı zaman ya hastalığın tekrarlama riskinden ya da intihar girişimi yüzünden hastaneye yatış ile sonlandığı görülmektedir. Uzun dönem tedavi ölüm riskini azaltmayı, epizodun süresini kısaltmayı ve epizodların hızını azaltmayı amaçlamalıdır⁷⁶.

Bipolar bozukluğun az tanınan fazı bipolar depresyondur. Aslında depresyon, bozuklukla bağlantılı ölümcül hastalık ve ölüm riskinden daha fazla sorumludur. Bipolar hastalarda depresif belirtiler hipomani ve mani belirtilerine göre daha kolay önlenebilir. Bu hastalarda yüksek oranda intihar girişiminin olması, yüksek bütçeli harcamalarla sonuçlanması gibi hastalığın sıkıntıları ile bağlantılıdır. Major depresyon daha yaygın görüldüğü için bipolar bozukluklu olan depresyon fazındaki hastalara yanlış tanı konarak, gözden kaçması tipiktir. Depresyon hastalarına ayırıcı tanı için bipolar bozukluğu düşündürecek olası mani/hipomani belirtileri sorgulanmalıdır. Psikiyatrik belirtilere ilave olarak dikkatlice aile hikayesi sorgulanmalı, hastalığın başlangıcı ve tedavi yanıtları doğru tanı için ayrıntılı olarak alınmalıdır⁶³. Bipolar bozukluğu olan hastalarda depresyonun olması endişelenilecek bir durumdur. Mani belirtilerine oranla daha sıklıkla gözlenir; intiharlar daha çok depresif fazda meydana gelir⁵⁵.

Bipolar bozukluğun fazlarının tedavisinde depresyon önemli sıkıntı yaşatmasına rağmen mani tedavisi kadar üzerinde geniş olarak çalışılmamıştır. Bu

ihitiyaçtan dolayı araştırmacılar, bipolar bozukluğun akut ve uzun dönem tedavisi üzerinde etkili olabilecek ilaçları çalışmalarında hedeflemektedirler. Çalışmada kullandığımız yeni jenerasyon antiepileptik ilaç olan lamotrijin bipolar depresyonu önlemede etkilidir⁵³.

Lamotrijinin özellikle antidepresan etkinliğinin olduğu, bipolar depresyonun akut tedavisinde ve ataklardan korunma amaçlı verildiği çalışmalarda gösterilmiştir^{4,5,6,7}.

Valproik asid bipolar hastalarda antimanik etkisi belirgin olması nedeniyle ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır^{2,3}. Valproik asid, depresif epizodları geciktirmede lityumdan daha etkilidir. Özellikle manik dönemde valproik aside yanıt veren hastaların depresif epizoda girmelerinde gecikme ve depresif morbiditede azalma gözlenmiştir⁸. Mani hastalarının tedavisinde depresif semptomlar olsun ya da olmasın, valproik asid etkilidir; ayrıca lityuma yanıtın az olduğu karma manik hastalar için de iyi bir tercihtir⁹.

Bu tez çalışmasında valproik asid ve lamotrijin kullanan bipolar bozukluğu olan 12 hastanın plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları, ilaç-ilaç etkileşimi, klinik etkinlik ve yan etkiler açısından incelendi.

Valproik asid terapötik plazma düzeyi literatürde 50-100 µg/ml olarak bildirilmiştir⁷³. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların plazma valproik asid düzeyi 50.68- 116.77 µg/ml arasında gözlenmiş, herhangi bir toksik plazma konsantrasyonuna rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasında, valproik asid kullanmakta olan hastaların tedavisine lamotrijin eklenmesi sonucunda, valproik asid konsantrasyonunun nasıl değiştiği araştırılmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, tedavide valproik asid ve

lamotrijinin beraber kullanımında, lamotrijin tedavisinin valproik asid konsantrasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır^{187,196}. Diğer yandan bazı çalışmalarda lamotrijinin, valproik asid serum konsantrasyonunda ılımlı azalma meydana getirdiği görülmüştür¹⁹⁵. Valproik aside lamotrijin eklenen bir başka çalışmada ise valproik asid klerensinin arttığı, valproik asid plazma konsantrasyonunun yaklaşık olarak %25 azaldığı gözlenmiştir¹⁹¹. Lamotrijinin büyük bir kısmı (%65) konjugasyon ile metabolize olur^{161,162}. Valproik asid ise mitokondrial β oksidasyon, glukuronidasyon ve sitokrom enzimlerinden (CYP) 2C9 ile metabolize olur⁹⁸. Valproik asid ile lamotrijinin hepatik glukuronidasyon için yarışarak birbirlerinin farmakokinetiğini etkileyebilecekleri öne sürülmüştür¹⁷.

Bizim çalışmamızda bipolar bozukluğu olan hastaların 1000-1500 mg/g valproik asid tedavilerine artan dozlarda 25-50 mg/g lamotrijin eklendikten sonra, 0-14, 14-28 ve 0-28. günler karşılaştırıldığında plazma valproik asid konsantrasyonları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız lamotrijinin valproik asid konsantrasyonu üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalarla uyumludur^{187,196}.

Diğer yandan, valproik asidin hepatik enzim inhibisyonu yaparak lamotrijin metabolizmasını inhibe ettiğine dair çalışmalar vardır^{14,15,225}. Valproik asidin lamotrijin yarı ömrünü artırdığı ve lamotrijinin total klerensini azalttığı bildirilmiştir^{16,17}. Konsantrasyon zaman grafiğinde, valproik asid lamotrijinin eğri altında kalan alanını artırır^{14,17}, lamotrijin konsantrasyonunu artırır^{14,15,226}. Bu etkileşmenin açıklaması, valproik asid ile lamotrijinin hepatik glukuronidasyon için yarışmaları şeklindedir¹⁷.

Çalışmamızda, valproik asid kullanmakta olan bipolar hastalara, hekimin uygun görmesi durumunda, lamotrijin tedavisi eklenmiştir. Bu nedenle hastalarımızın hiçbiri lamotrijini monoterapi şeklinde almamış, valproik asid kombinasyonu şeklinde kullanılmışlardır. Bu araştırma düzeneği içerisinde, öncesinde tek başına lamotrijin kullanan hastalarımız olmadığından valproik asidin lamotrijin konsantrasyonu üzerine etkisini araştırmak mümkün olamamıştır. Ancak, valproik asid ile beraber 25-50 mg/g lamotrijin tedavisi alan hastalarımızın sonuçları, lamotrijin plazma konsantrasyonlarının terapötik penceresi olarak kabul edilen 1-4 µg/ml arasında olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur^{16,18}. Çalışma hastalarımızın plazma lamotrijin konsantrasyonları 0.95-3.84 µg/ml aralığında izlenmiştir.

Plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları, klinik etkinlik testlerine (MADRS ve BECH-Rafaelson ölçeği) göre 28. günde tedaviye yanıt veren /vermeyen hastalar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo 10, 11). Diğer klinik etkinlik testi olan CGI'ye göre tedavi yanıtları ile plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları karşılaştırıldığında arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (Tablo 12a, 12b ve 12c). Literatürde, bizim çalışmamıza paralel olarak lamotrijin konsantrasyonları ile klinik etkinlik veya ilaç toksisitesi arasında kesin bağlantı bulunmadığını gösteren çalışmalar vardır^{221,222,223}.

Bipolar bozukluğu olan 55 hastada yapılan bir çalışmada, bir gruba valproik asid ve lamotrijin diğer gruba ise lityum ve lamotrijin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Klinik etkinlikleri CGI psikiyatrik testine göre hastalığın şiddeti, düzelme ve yan etki parametreleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın

sonucunda, valproik asid ve lamotrijin kombinasyonu düzelmede %67, hastalığın şiddetinde %67; lityum ve lamotrijin kombinasyonu düzelmede %42, hastalığın şiddetinde %62 başarılı olmuştur. Valproik asid ve lamotrijin kombinasyonu alan hastaların tedaviyi daha iyi tolere ettikleri görülmüştür. Bu kombinasyonun bipolar bozukluğun tedavisinde etkili olduğu ayrıca mani tedavisinin yanında depresyon bulgularına karşı belirgin etkinliği gözlenmiştir²²⁶. Bu çalışmada en sık sedasyon, tremor ve saç kaybı yan etkileri gözlenmiştir²²⁶.

Bipolar I bozukluğu olan 25 hastada yapılan çalışmada valproik asid ve plasebo kullanımı klinik etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. 8 hafta sonra ilaç etkinliği Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) ve CGI psikiyatrik testleri ile değerlendirildiğinde valproik asid tedavisinde olanların hastalık şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir²²⁷.

Lamotrijinin etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir başka çalışmada, en az 3 aydır valproik asid ve lityum kullanan bipolar hastalara lamotrijin tedavisi eklenmiştir. 6 hafta sonra HAMD psikiyatrik testi uygulanarak tekrar değerlendirilen hastaların düzelmelerinde artış gözlenmiştir²²⁸.

Bir başka çalışmada ise 189 bipolar hastada lamotrijin ve plasebo kullanımı klinik etkinlik açısından karşılaştırılmıştır²⁰⁴. Lamotrijin tedavisinde olan hastaların MADRS, GCI, HAMD psikiyatrik testlerinde aldıkları skorlar anlamlı olarak azalmış, lamotrijinin depresyonun akut tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir²⁰⁴.

Çalışmamızda, valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrasında tedavinin 28. gününde hastalar MADRS ve BECH-Rafaelson ölçeğine göre değerlendirildiğinde, hem depresyon hem de mani belirtileri açısından 6 hastanın

daha tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir. Klinik global izlenim ölçeğine (CGI) göre ise, valproik asid-lamotrijin kombinasyonu ile 4 hastada daha düzelme tesbit edilmiş ve tüm hastalarda yan etki şiddetleri azalmıştır.

Çalışmamızda plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları, yan etkilerin görülme sıklığı ile karşılaştırıldığında (Tablo 13a, 13b ve 13c) istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Literatürde bazı çalışmalarda yan etki görülme sıklığı ile ilaç konsantrasyonları arasında kesin ilişki gözlenmemiştir^{17,21,151}. Bir çalışmada ise lamotrijin kullanımı ile ortaya çıkan bulantı/kusmanın, lamotrijin plazma konsantrasyonu 6-8 µg/ml'de, baş ağrısı, ataksi yan etkilerinin ise >10 µg/ml'de gözlemlendiği belirtilmiştir¹⁷⁶. Bir başka çalışmada ise bulantı/kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, ataksi ve yorgunluk yan etkileri lamotrijin plazma konsantrasyonu 18-20 µg/ml olduğunda ortaya çıkmıştır¹⁷⁸. Diğer bir çalışmanın sonucunda ise kusma, ataksi, baş ağrısı yan etkileri lamotrijin plazma konsantrasyonu 16 µg/ml'de iken gözlenmiştir¹²⁹. Bizim çalışmamızda en yüksek olarak ölçülen plazma lamotrijin konsantrasyonu 3.84 µg/ml olarak bulunmuştur ve terapötik pencere içerisinde.

Lamotrijin'in en sık görülen yan etkilerinden döküntü, valproik asidin varlığında artar^{23,24}. Genellikle lamotrijin kullanımında %8-15 oranında ortaya çıkan döküntüler morbiliform, makülopapüler ve genellikle kaşıntılıdır^{171,172,173}. Genellikle yaygın olan ciddi döküntüler yüzde, boyunda ve üst gövdede ortaya çıkmaktadır¹⁷⁴. 1/1000 oranında eksfoliatif dermatite yol açtığı gözlenmiştir⁹⁷. Lamotrijin kullanımı ve döküntü arasında ilişkiyi araştırmak için 1996-2001 yılları arasında açık etiketli yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, döküntü %13.1 ve ciddi döküntü %0.1 oranlarında görülmüştür²²⁹. Bu nedenle valproik

asid ile kombinasyonda döküntü açısından lamotrijin dozlamı yapılarak ilaç kullanılması önerilmiştir²⁵. Döküntü olmasın diye yavaş dozlam yapılır^{177,178}. Bizim çalışmamızda valproik aside lamotrijin eklendikten sonra 4 hastada kaşıntı yan etkisi, 2 hastada ise (1 hastada peteşi, 1 hastada sınıflandırılmayan) hafif döküntü, kollarda ve gövdede gözlenmiştir. Döküntü gözlenen hastaların plazma lamotrijin konsantrasyonları 2. ve 3. vizitlerde olmak üzere, birinci hasta için 1.65 ve 2.73 µg/ml, ikinci hasta için ise 1.72 ve 1.87 µg/ml olarak bulundu. Kaşıntısı olan hastaların ise plazma lamotrijin konsantrasyonları 2. ve 3. vizitlerde olmak üzere, üç hasta için 1.65 ve 2.73 µg/ml, 1.72 ve 1.87 µg/ml ve 1.58 ve 2.20 µg/ml, bir hasta için 3. vizitte 2.08 µg/ml idi. Döküntü başlayan hastalarda lamotrijin dozunda artış yapılmamış, 25 mg/g lamotrijin ile tedavilerine devam edilmiştir. Hafif döküntü yan etkisi başka bir tedaviye gerek kalmadan solarak geçmiştir. Valproik asid ile lamotrijin kombinasyonu alan hastalarımızda ciddi döküntü görülmemiştir. Çalışma süresince yan etkilerden dolayı, özellikle ilaçların kullanımında çekinilen kaşıntı ve döküntü açısından, çalışma dışı bırakılan hasta olmamıştır. Ayrıca hastaların tedaviye uyumunda herhangi bir sorun yaşanmamış; ilaçlarını düzgün kullanmışlardır.

Çalışmamızda tedavi boyunca 3 hastada saç dökülmesi yan etkisi görülmüştür. Valproik asid kullanan hastalarda saç dökülmesi gözlenen bir bulgudur^{88,226}. Lamotrijin eklenmesiyle valproik asid tedavisinde gözlenen sedasyon ve bulantı/kusma yan etkilerinde ise 2. haftada artış gözlenmiştir; ancak daha sonra yan etki sıklığı azalmıştır. Bulantı/ kusma ve sedasyon yan etkileri kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçların beklenen yan etkileridir^{95,169,170,226}.

Antiepileptik ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşmeler sıklıkla hepatik metabolizmanın indüklenmesiyle, inhibe edilmesiyle ve az olarak da plazma proteinlerine bağlanmadaki değişiklikler nedeniyle meydana gelir. Antiepileptik ilaçların metabolik reaksiyonlarını katalizleyen önemli enzim aileleri CYP ve UDPGT 'dir. Metabolik reaksiyonlar; ortamda enzim indüksiyonu ya da inhibisyonu yapan başka ilacın, yiyeceğin olmasından, çevresel etkiler ve kimyasal ajanların varlığından etkilenirler. Ayrıca hastanın genetik özellikleri, kullanılan ilacın dozu, hangi tip enzim üzerinden etki yaptığı, ilacın indüksiyon veya inhibisyon yapması farmakokinetik değişikliklerde etkenlerdir^{213,230}.

Bu tez çalışmasında valproik asid ve lamotrijin kombinasyonu dışında, dışlama kriterlerine dahil olmamak kaydı ile, başka ilaçlar kullanmakta olan hastalar çalışma dışında bırakılmamış ve Tablo 4' de almakta oldukları diğer ilaçlar belirtilmiştir. Birlikte kullanılan herhangi bir ilacın valproik asid veya lamotrijin ile olası etkileşim mekanizması, valproik asid veya lamotrijin metabolizmasının indüksiyonu ya da inhibisyonu yoluyla olmaktadır.

Lamotrijinin büyük bir kısmı (%65) konjugasyon ile metabolize olur^{157,158}. Lamotrijin glukronidasyonunda rol alan enzim UGT1A4'dür^{165,166}. Hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) beraber kullanıldığında lamotrijin yarı ömrü kısalır¹⁵⁴.

Valproik asid mitokondrial β oksidasyon, CYP2C9 ve glukuronidasyon enzimleri ile metabolize olur⁹⁴. Enzim indüksiyonu yapan antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) ve barbituratlar valproik asid metabolizmasını etkilerler, klerensini artırır^{121,122}.

Karaciğer sitokrom enzimlerinin aktivitesini değiştiren ilaçları kullanmakta olan hastaları çalışma öncesi taramalarımızda çalışma dışı bıraktık. Hastalarımızda bipolar bozukluk olduğu için tedavilerinde kullanmaları gereken bazı ek ilaçlar olmuştur. Tedavileri sırasında 3,4,7,8,10 numaralı hastalar ketiapin kullanıyorlardı.

Ketiapin bipolar bozuklukta akut mani ve akut depresyon tedavisinde kullanılabilen atipik antipsikotik ilatır^{231,232}. Ketiapin CYP3A4 enzimi ile metabolize olur. Valproik asidin CYP3A4'ü inhibe ederek ketiapin metabolizmasını inhibe ettiğini^{231,232}, konsantrasyonunu %77 artırdığını bildiren çalışmalar vardır^{233,234}.

Valproik asid ile ketiapinin beraber kullanıldığı bir çalışmanın sonucunda, valproik asid konsantrasyonunun %11 azaldığı gzlenmiřtir²³⁵. Konsantrasyon zaman grafiğinde C_{max} ve eğri altında kalan alan (EAA) azalmaktadır. Valproik asidin renal klerensi artmakta ama klinikte anlamlı olarak değişikliğe neden olmamaktadır^{235,236}. Ketiapin kullanan ve kullanmayan hastaların 28. günde valproik asid plazma konsantrasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ancak, aralarında bir etkileşim olmadığını söylemek için hasta sayısının artırılmasında fayda olacaktır.

Literatürde, lamotrijin ile ketiapin arasında ilaç etkileşimi bulunmadığı belirtilmiřtir²³⁷.

Bizim alışmamızda 9 ve 12 numaralı hastalar ek ilaç olarak olanzapin kullanmaktaydılar. Olanzapin, atipik antipsikotik ilaç grubundan bipolar bozukluğun akut mani ve depresyon tedavisi için kullanılabilen alternatif ilatır^{238,239}. Olanzapinin ana metabolizması CYP1A2 enzimi ve glukronidasyon

ile UGT1A4 enzimiyle olur. Az bir kısmı ise CYP2D6 üzerinden gerçekleşir^{213,237}. Valproik asid ve olanzapinin her ikisinin de metabolizmalarının bir kısmı glukronidasyon ile gerçekleşir²⁴⁰. Beraber kullanımlarında glukronidasyon için yarışacakları düşünüldüğünde birinin ya da her ikisinin plazma konsantrasyonlarının artacağı beklenebilir ancak aralarında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşme olduğuna dair çalışma bulunmamaktadır²⁴¹. Çalışmamızda olanzapin kullanan sadece 2 hastamız olduğu için, olası etkileşime yönelik bir istatistik yapılamamıştır. Daha fazla hasta sayısına ulaşılması durumunda bu konunun araştırılması uygun olacaktır. Diğer yandan, lamotrijin ile olanzapinin beraber kullanımında, lamotrijinin olanzapin metabolizmasında UGT1A4 üzerinden glukronidasyonunu inhibe ettiği ve olanzapin konsantrasyonunu artırabildiği bildirilmiştir²⁴⁰. Bu etkileşme kliniğe yansımamaktadır²³⁷. Lamotrijin ve olanzapinin farmakokinetik etkileşimini araştırmak için yapılan bir başka çalışmada olanzapinin lamotrijin konsantrasyon zaman grafiğinde eğri altında kalan alanı değiştirmedeği gözlenmiştir²⁴².

Bu tez çalışması, bipolar bozukluğu olan hastalarda kullanılan lamotrijin ile valproik asid ilaç kombinasyonu arasındaki farmakokinetik etkileşmeyi incelemeyi ve valproik asid ve lamotrijinin plazma konsantrasyonları ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı arasındaki olası ilişkileri araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısı az olmakla birlikte elde edilen ilk veriler, klinik testlerle (depresyon ve mani açısından) ölçülen ilaca yanıt verme oranları ve yan etkiler ile plazma ilaç konsantrasyonları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. Diğer yandan, valproik asid ve lamotrijinin birlikte kullanımı sonrasında valproik asid konsantrasyonlarında

anlamalı bir değişiklik olmamıştır. Gerek valproik asid gerekse lamotrijin plazma konsantrasyonları terapötik pencerede izlenmiştir ve böylece hastalar söz konusu ilaç kombinasyonunu güvenle kullanmışlardır. Birlikte kullanımdan dolayı herhangi bir toksisite bulgusu gözlenmemiştir. Valproik aside lamotrijin eklenmesiyle tedaviye yanıt veren hasta sayısı artmıştır ayrıca hastalarda meydana gelen yan etkiler şiddetli olmamıştır. Diğer yandan, söz konusu kombinasyonla birlikte ketiapin kullanımının, lamotrijin plazma düzeyinde bir değişiklik yapmadığı izlenmiştir.

Bipolar hastaların tedavisinin sürekli olduğunu da düşünürsek, özellikle kombinasyon tedavisi alan hastaların uzun dönem izlenmesi ve terapötik ilaç monitorizasyonunun gerekli olup olmayacağına karar verilmesi önemlidir. Daha geniş hasta gruplarında sürdürülecek olan analizler, bipolar bozukluk tedavisinde kullanabileceğimiz ilaç kombinasyonları hakkında bilgilerimizi artıracaktır. Kombinasyon tedavilerinde ilaçların başlangıç dozlarının ayarlanmasında ve ortaya çıkacak yan etkileri azaltmada yardımcı olacaktır.

Bu tez çalışmasının sonucunda, hasta sayısı az olmakla birlikte ilk veriler, genel popülasyonda %0.3-1.2 oranında görülmekte olan bipolar bozukluğun tedavisinde valproik asid ve lamotrijin kombinasyonun etkili ve güvenli olduğunu düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması, bipolar bozukluğu olan hastaların valproik asid tedavilerine lamotrijin eklenmesi sonrası klinik etkinlik ve yan etkiler ile plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasındaki ilişkinin ve olası ilaç-ilac etkileşiminin değerlendirildiği bir çalışmadır.

Bipolar bozukluğu olan hasta grubunda, valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrası, plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0-14, 14-28 ve 0-28. günler arasındaki farkı incelenmiş, yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Valproik asid ve lamotrijin tedavisine ek olarak ketiapin kullanan hastalar, 28. gündeki valproik asid konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde, ketiapin kullanmayan hastalarla aralarında fark izlenmemiştir.

Kombinasyon tedavisinin 28. gününde tedaviye yanıt veren /vermeyen hastalar (MADRS ve BECH-Rafaelson ölçeğine göre), plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastaların, Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne (CGI) göre, 0. gün, 14. gün ve 28. günlerdeki tedavi etkinlikleri (hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti) ile plazma valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastaların valproik asid ve lamotrijin konsantrasyonları ile yan etkiler arasındaki ilişki UKU yan etki ölçeğine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastaların tedavilerini uzun dönem alacaklarını göz önünde bulundurursak, valproik asid ve lamotrijin kombinasyonu, depresyon ve mani açısından etkili tedavi seçenekleri arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Yuksel N. Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara; 2007.
2. Bowden CL. Role of newer medications for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(2 Suppl 1): 48S-55S.
3. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918-24.
4. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11): 841-50.
5. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
6. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000;48:573-81.
7. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:185-9.
8. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28: 1374-82.
9. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 37-42.
10. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13 (Suppl 2): 57-66.
11. Bowden CL. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 1998;19: 194-9.
12. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153: 765-70.
13. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997;72: 145-8.
14. Morris RG, Black AB, Lam E, Westley IS. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit* 2000;22: 656-60.
15. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996;31: 309-24.
16. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25: 433-43.
17. Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33: 511-3.
18. Reimers A. Trends and changes in the clinical use of lamotrigine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; [Epub ahead of print]

19. Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46: 547-51.
20. Morris RG, Lee MY, Cleanthous X, Black AB. Long-term follow-up using a higher target range for lamotrigine monitoring. *Ther Drug Monit* 2004;26: 626-32.
21. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003;25: 347-63.
22. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18: 281-96
23. Curry WJ, Kulling DL. Newer antiepileptic drugs: gabapentin, lamotrigine, felbamate, topiramate and fosphenytoin. *Am Fam Physician* 1998;57:513-20.
24. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993;46: 152-76.
25. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):246-5
26. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Bakımından Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş; 2000.
27. Köroğlu E. DSM IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. 2. baskı. Ankara: HYB; 2005.
28. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;35: 121-7.
29. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2003;2: 136-46
30. Maes M, Meltzer HY, D'Hondt P, Cosyns P, Blockx P. Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic pituitary adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20: 149-67.
31. Garlow S, Musselman D, Nemeroff C. The neurochemistry of mood disorders. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press;1999.
32. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press;1999.
33. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disord* 2000;2: 77-92.
34. Zubieta JK, Huguelet P, Ohl LE, Koeppe RA, Kilbourn MR, Carr JM, et al. High vesicular monoamine transporter binding in asymptomatic bipolar I disorder: sex differences and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1619-28.
35. Zucker M, Weizman A, Harel D, Rehavi M. Changes in vesicular monoamine transporter (VMAT2) and synaptophysin in rat Substantia nigra and

prefrontal cortex induced by psychotropic drugs. *Neuropsychobiology* 2001;44: 187-91.

36. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Shiah IS, Lane C, Stoessl AJ, et al. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naïve patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry* 2002;159: 1718-23.

37. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001;62:77-91.

38. Clinton SM, Meador-Woodruff JH. Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 1353-62.

39. Farber NB, Jiang XP, Heinkel C, Nemmers B. Antiepileptic drugs and agents that inhibit voltage-gated sodium channels prevent NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2002;7: 726-33.

40. Zarate CA, Quiroz J, Payne J, Manji HK. Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 2002;36: 35-83.

41. Manji HK, Lenox RH. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 1999;46: 1328-51.

42. Suzuki K, Kusumi I, Akimoto T, Sasaki Y, Koyama T. Effects of lithium and valproate on agonist-induced platelet intracellular calcium mobilization: relevance to myosin light chain kinase. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28: 67-72.

43. Eickholt BJ, Towers GJ, Ryves WJ, Eikel D, Adley K, Ylinen LM. Effects of valproic acid derivatives on inositol trisphosphate depletion, teratogenicity, glycogen synthase kinase-3 β inhibition, and viral replication: a screening approach for new bipolar disorder drugs derived from the valproic acid core structure. *Mol Pharmacol* 2005;67: 1426-33.

44. Gould TD, Manji HK. The Wnt signaling pathway in bipolar disorder. *Neuroscientist* 2002;8: 497-511.

45. Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006;7: 1421-34.

46. Rowe MK, Wiest C, Chuang DM. GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31: 920-31.

47. Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Nall AH, Ferraro TN, Berrettini WH. Association between polymorphisms in the vesicle-associated membrane protein-associated protein A (VAPA) gene on chromosome 18p and bipolar disorder. *J Neural Transm* 2008;115: 1339-45.

48. Lohoff FW, Lautenschlager M, Mohr J, Ferraro TN, Sander T, Gallinat J. Association between variation in the vesicular monoamine transporter 1 gene on chromosome 8p and anxiety-related personality traits. *Neurosci Lett* 2008; 434(1): 41-5.

49. Muzina DJ, Calabrese JR. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39: 652-61.

50. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1264-6.
51. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999;1:17-24.
52. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1499-504.
53. Gao K, Calabrese JR. Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl)5: 13-23.
54. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 261-9.
55. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 530-7.
56. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1436-42.
57. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101: 374-81.
58. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry* 2000;48: 539-57.
59. Antai-Otong D. Treatment considerations for patients experiencing rapid-cycling bipolar disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2006;42: 55-8.
60. American Psychiatric Association. (US). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). Arlington:2002
61. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67: 257-65
62. American Psychiatric Association. (US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, Text revision). Washington:2000
63. Manning JS. Burden of illness in bipolar depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7: 259-67
64. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005;86: 1-10.
65. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48: 445-57.
66. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11: 227-40.
67. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000;48: 573-81.
68. Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161: 3-18.

69. Dunner DL. Drug interactions of lithium and other antimanic/ mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl)5: 38-43.
70. Dunner DL. Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7: 307-25.
71. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95: 13290-5.
72. Ding D, Greenberg ML. Lithium and valproate decrease the membrane phosphatidylinositol/ phosphatidylcholine ratio. *Mol Microbiol* 2003;47: 373-81.
73. Katsung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 9th Ed. Lange (Singapore): 2004.
74. Sokolski KN, DeMet EM. Cholinergic sensitivity predicts severity of mania. *Psychiatry Res* 2000;95: 195-200.
75. Sokolski KN, DeMet EM. Pupillary cholinergic sensitivity to pilocarpine increases in manic lithium responders. *Biol Psychiatry* 1999;45: 1580-4.
76. Goodwin G, Vieta E. Effective maintenance treatment--breaking the cycle of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2005;20: 365-71.
77. Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2000;48:558-72.
78. Gajwani P, Forsthoef A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 2005;46(Suppl)4: 38-44.
79. Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2005;20: 92-5.
80. Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH, et al. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005;30: 1932-9.
81. McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237: 1001-11
82. Tarnawa I, Bölcskei H, Kocsis P. Blockers of voltage-gated sodium channels for the treatment of central nervous system diseases. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2007;2: 57-78.
83. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15: 405-17.
84. Löscher W. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem Res* 1993;18: 485- 502.
85. Gean PW, Huang CC, Hung CR, Tsai JJ. Valproic acid suppresses the synaptic response mediated by the NMDA receptors in rat amygdalar slices. *Brain Res Bull* 1994;33: 333-6.
86. Shaltiel G, Shamir A, Shapiro J, Ding D, Dalton E, Bialer M, et al. Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol Psychiatry* 2004;56: 868-74.

87. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276: 31674-83.
88. Watson DG, Watterson JM, Lenox RH. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285: 307-16.
89. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994;47: 332-72.
90. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16: 695-714.
91. Gram L, Flachs H, Würtz-Jørgensen A, Parnas J, Andersen B. Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1979;20: 303-11.
92. Cramer JA, Mattson RH. Valproic acid: in vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. *Ther Drug Monit* 1979;1: 105-16.
93. Chapman A, Keane PE, Meldrum BS, Simiand J, Vernieres JC. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog Neurobiol* 1982;19: 315-59.
94. Ketter TA, Frye MA, Corá-Locatelli G, Kimbrell TA, Post RM. Metabolism and excretion of mood stabilizers and new anticonvulsants. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19: 511-32.
95. Wagner PG, Welton SR, Hammond CM. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 302-3.
96. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327: 765-71.
97. Rahman M, Haider N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome from addition of lamotrigine to divalproex. *Am J Psychiatry* 2005;162:1021.
98. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 682-7.
99. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984;70: 65-9.
100. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs* 2001;15: 701-18.
101. Chappell KA, Markowitz JS, Jackson CW. Is valproate pharmacotherapy associated with polycystic ovaries? *Ann Pharmacother* 1999;33: 1211-6.
102. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42:295-304.

103. Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättyä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111: 290-6.
104. Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43: 446-51.
105. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329: 1383-8.
106. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57: 445-9.
107. Pavlakis SG, Chusid RL, Roye DP, Nordli DR. Valproate therapy: predisposition to bone fracture? *Pediatr Neurol* 1998;19: 143-4.
108. Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23: 531-44.
109. Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid-1988. *Clin Pharmacokinet* 1988;15: 367-89.
110. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, Trevisan D, Torri W. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1990;31: 346-52.
111. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22: 62-5.
112. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25(Suppl)1: 44-9.
113. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993;34: 177-83.
114. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996;46: 465-9.
115. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989;39(2 Pt 1): 201-7.
116. König SA, Siemes H, Bläker F, Boenigk E, Gross-Selbeck G, Hanefeld F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994;35: 1005-15.
117. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344: 1132-8.
118. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl) 8: 26-31.
119. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338: 131-7.
120. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 193-8.

121. Hoffmann F, von Unruh GE, Jancik BC. Valproic acid disposition in epileptic patients during combined antiepileptic maintenance therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19: 383-5.
122. Levy RH, Koch KM. Drug interactions with valproic acid. *Drugs* 1982; 24(6): 543-56.
123. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(5) : 327-33.
124. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5): 481-9.
125. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001; 67(1-3): 207-12.
126. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1 Suppl): 53S-56S.
127. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(11): 2152-61.
128. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 5: S30-6.
129. Schapel GJ, Black AB, Lam EL, Robinson M, Dollman WB. Combination vigabatrin and lamotrigine therapy for intractable epilepsy. *Seizure*. 1996; 5(1): 51-6.
130. Tidwell A, Swims M. Review of the newer antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2003; 9(3): 253-76.
131. Gnanadesikan M, Freeman MP, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5(3): 203-16.
132. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63(19): 2029-50.
133. Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993; 34 Suppl 5: S31-5.
134. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50(4): 691-713.
135. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42(3): 223-86.
136. Stahl SM. Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6): 738-9.
137. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 2: S2-12.

138. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992;13(2):107-12.
139. Cunningham MO, Jones RS. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology* 2000; 39(11): 2139-46.
140. Teoh H, Fowler LJ, Bowery NG. Effect of lamotrigine on the electrically-evoked release of endogenous amino acids from slices of dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuropharmacology* 1995; 34(10): 1273-8.
141. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38(3): 119-30.
142. Waldmeier PC, Baumann PA, Wicki P, Feldtrauer JJ, Stierlin C, Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45(10): 1907-13.
143. Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi G. Lamotrigine inhibits Ca^{2+} currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996; 307(1): 113-6.
144. Wang SJ, Sihra TS, Gean PW. Lamotrigine inhibition of glutamate release from isolated cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) by suppression of voltage-activated calcium channel activity. *Neuroreport* 2001; 12(10): 2255-8.
145. Wang SJ, Tsai JJ, Gean PW. Lamotrigine inhibits depolarization-evoked Ca^{++} influx in dissociated amygdala neurons. *Synapse*. 1998; 29(4): 355-62.
146. Libíková H, Pogády J, Wiedermann V, Breier S. Search for herpetic antibodies in the cerebrospinal fluid in senile dementia and mental retardation. *Acta Virol* 1975; 19(6): 493-5.
147. May TW, Rambeck B, Jürgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1996;18(5): 523-31.
148. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 358(1): 19-24.
149. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15(6): 405-17.
150. Woo YS, Chae JH, Jun TY, Bahk WM. Lamotrigine added to valproate successfully treated a case of ultra-rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(1):130-1.
151. Hussein Z, Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43(5): 457-65.
152. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl 2: S9-12.

153. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(5): 535-41.
154. Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG, de Korte RA, Meijer JW, Meinardi H, et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27(3): 248-54.
155. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol* 1997; 12 Suppl 1: S10-5.
156. Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(4): 373-84.
157. Fillastre JP, Taburet AM, Fialaire A, Etienne I, Bidault R, Singlas E. Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19(1): 25-32.
158. Moshé SL. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. *Neurology* 2000; 55 (5 Suppl 1): S32-40.
159. Burstein AH. Lamotrigine. *Pharmacotherapy* 1995; 15(2): 129-43.
160. Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, Sanchez RM, Valakas AM, Wargin WA, et al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10(2-3): 191-200.
161. Sinz MW, Remmel RP. Isolation and characterization of a novel quaternary ammonium-linked glucuronide of lamotrigine. *Drug Metab Dispos* 1991; 9(1):149-53.
162. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005; 106(1): 97-132.
163. Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, Guillemette C, Ikushiro S, Iyanagi T, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(10): 677-85.
164. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32(5): 554-63.
165. Green MD, Tephly TR. Glucuronidation of amine substrates by purified and expressed UDP-glucuronosyltransferase proteins. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(9): 860-7.
166. Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(6): 1055-62.
167. Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(1):117-20.
168. Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, Sheung CT, Cooper JD, Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43(1): 23-7.
169. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *UK*

Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345(8948): 476-9.

170. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 23(2):149-55.

171. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2008; 80(2-3): 194-200.

172. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40(7): 985-91.

173. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(8): 881-6.

174. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155(21): 2285-90.

175. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007; 21(9): 727-40.

176. Betts T, Goodwin G, Withers RM, Yuen AW. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 2:S17-21.

177. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51(4): 1018-25.

178. Steinhoff BJ. How to replace lamotrigine with valproate. *Epilepsia* 2006; 47(11): 1943-4.

179. Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia* 1999; 40(8): 1135-40.

180. Loiseau P, Yuen AW, Duché B, Ménager T, Arné-Bès MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7(2): 136-45.

181. Armijo JA, Bravo J, Cuadrado A, Herranz JL. Lamotrigine serum concentration-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and dosage implications. *Ther Drug Monit* 1999; 21(2): 182-90.

182. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2): 151-4.

183. Mikati MA, Schachter SC, Schomer DL, Keally M, Osborne-Shafer P, Seaman CA, et al. Long-term tolerability, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(4): 312-21.

184. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine clearance. *Arch Neurol* 2005; 62(9): 1432-6.

185. May TW, Rambeck B, Jürgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21(2): 175-81.

186. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30(3): 356-63.
187. Jawad S, Yuen WC, Peck AW, Hamilton MJ, Oxley JR, Richens A. Lamotrigine: single-dose pharmacokinetics and initial 1 week experience in refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 1987; 1(3): 194-201.
188. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61(3): 246-55.
189. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62(8): 1252-60.
190. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res.* 2003; 57(2-3): 85-93.
191. Anderson GD, Yau MK, Gidal BE, Harris SJ, Levy RH, Lai AA, et al. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(2): 145-56.
192. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26(3): 423-32.
193. Mula M, Monaco F. Antiepileptic-antipsychotic drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(5): 280-9.
194. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55(4): 588-91.
195. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40(8): 1141-6.
196. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6(3): 221-6.
197. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993; 341(8842): 445.
198. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33(10): 1037-42.
199. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1013-24.
200. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R, et al. Recurrence in bipolar I disorder: a post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry* 2006; 59(11): 1061-4.

201. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(4): 392-400.
202. Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7(3): 205-15.
203. Da Rocha FF, Soares FM, Correa H, Teixeira AL. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(7): 1548-9.
204. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2): 79-88.
205. Calabrese JR, Woyshville MJ. Lithium therapy: limitations and alternatives in the treatment of bipolar disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7(2): 103-12.
206. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10(2): 323-33.
207. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1019-23.
208. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12(1): 5-10.
209. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE Jr, Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(8): 953-8.
210. Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC, Champion LM, Nam JY, Culver JL, et al. Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res*. 2008 Apr 16. [Epub ahead of print]
211. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(6): 929-39.
212. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239-76.
213. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 473-81.
214. Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2008; 30(2): 173-80.
215. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11): 1061-75.

216. Böttiger Y, Svensson JO, Ståhle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1999; 21(2):171-4.
217. Eriksson AS, Hoppu K, Nergårdh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(8): 769-73.
218. Johannessen SI. Can pharmacokinetic variability be controlled for the patient's benefit? The place of TDM for new AEDs. *Ther Drug Monit* 2005; 27(6): 710-3.
219. Søndergaard Khinchi M, Nielsen KA, Dahl M, Wolf P. Lamotrigine therapeutic thresholds. *Seizure* 2008; 17(5): 391-5.
220. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 5: S30-6.
221. Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration--effect and concentration--toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996; 37(6): 534-8.
222. Bartoli A, Guerrini R, Belmonte A, Alessandrì MG, Gatti G, Perucca E. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: a prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* 1997; 19(3): 252-60.
223. Chong E, Dupuis LL. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Ann Ann Pharmacother* 2002; 36(5): 917-20.
224. Matar KM, Nicholls PJ, Tekle A, Bawazir SA, Al-Hassan MI. Liquid chromatographic determination of six antiepileptic drugs and two metabolites in microsamples of human plasma. *Ther Drug Monit* 1999; 21(5): 559-66.
225. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43(4): 365-85.
226. Redmond JR, Jamison KL, Bowden CL. Lamotrigine combined with divalproex or lithium for bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006; 11(12): 915-8.
227. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85(3): 259-66.
228. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry* 2002; 47(8): 767-70.
229. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(11): 1012-9.
230. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6): 470-93.
231. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 2: 37-44.
232. Wen X, Wang JS, Kivistö KT, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(5): 547-53.

233. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(2): 81-5.
234. Habermeyer B, Rabovsky K, Jentzsch C, Pinhard K, Müller-Spahn F. Cervical dystonia due to interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4): 396-7.
235. Winter HR, DeVane CL, Figueroa C, Ennis DJ, Hamer-Maansson JE, Davis PC, et al. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22(7): 469-76.
236. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. On behalf of the Trial 126 Study Investigators. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109(3): 251-63.
237. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2006; 29(2): 95-118.
238. Keck PE Jr, Nelson EB, McElroy SL. Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2003 Apr 15;53(8):671-9.
239. Suppes T, Kelly DI, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, et al. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 376-81.
240. Linnet K. Glucuronidation of olanzapine by cDNA-expressed human UDP-glucuronosyltransferases and human liver microsomes. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(5): 233-8.
241. Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, Leichtner A, Mezzacappa E. Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(10): 1227-33.
242. Jann MW, Hon YY, Shamsi SA, Zheng J, Awad EA, Spratlin V. Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26(5): 627-33.

8. ÖZET

Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lamotrijin ile valproik asid ilaç kombinasyonu arasındaki etkileşmenin farmakokinetik ve ilaç efikasitesi yönünden değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasının amacı, (1) duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan lamotrijin ile valproik asid arasındaki farmakokinetik etkileşmeyi incelemek, (2) valproik asid ve lamotrijinin plazma konsantrasyonları ile klinik yanıt ve yan etki görülme sıklığı arasındaki olası ilişkileri araştırmaktır.

Çalışmaya bipolar bozukluk tanısı almış 12 hasta alındı. Hastaların plazma lamotrijin düzeyleri HPLC yöntemi ile, valproik asid düzeyleri floresan polarizasyon immünassay (FPIA) teknolojisi ile, klinik yanıt MADRS, BECH-Rafaelson, CGI ve IGD ile; yan etkiler ise UKU yan etki ölçeği ile değerlendirildi.

Bipolar bozukluğu olan hasta grubunda, valproik asid tedavisine lamotrijin eklenmesi sonrası, plazma valproik asid konsantrasyonlarının 0-14, 14-28 ve 0-28. günler arasındaki farkı incelenmiş, yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Kombinasyon tedavisine ek olarak ketiapin kullanan hastalar, 28. gündeki valproik asid konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde, ketiapin kullanmayan hastalarla aralarında fark izlenmemiştir.

Araştırma sonuçları klinik testlerle (depresyon ve mani açısından) ilaca yanıt veren ve vermeyenler ile yan etki görülen ve görülmeyen hastalarda, plazma ilaç konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını göstermektedir.

Bipolar bozukluğun tedavisinde valproik asid ve lamotrijin kombinasyonunun etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, lamotrijin, valproik asid

9. SUMMARY

Evaluation of efficacy and the pharmacokinetic interactions between valproic acid and lamotrigine as a combination therapy in bipolar disorder treatment.

The aims of the study are: (1) to investigate the pharmacokinetic interactions between valproic acid and lamotrigine drugs that are used as a new generation antiepileptics used in the treatment of bipolar disorder, (2) to examine the possible relationships between plasma concentrations of valproic acid/lamotrigine and the incidence of clinical response/adverse effects.

In this study 12 bipolar disorder patients have been studied. Plasma concentrations of lamotrigine were measured by HPLC and plasma concentrations of valproic acid were measured by FPIA technology in patients. Clinical response to lamotrigine and valproic acid were determined by MADRS, BECH- Rafaelson, CGI and IGD; adverse effects were determined by UKU side effect scale.

After adding lamotrigine in bipolar disorder patients who are treated with valproic acid, there was no statistically significant difference between the plasma valproic acid concentrations in 0-14, 14-28 and 0-28.days. There was no statistically significant difference in plasma valproic acid concentrations between the patients who did and did not use quetiapine in addition to combination treatment.

Our findings showed that there is no statistically significant difference among the patients responding and non-responding to drug therapy and patients in which adverse reactions were and were not observed with respect to plasma drug concentrations.

We think that valproic acid and lamotrigine combination is effective and safe in the treatment of bipolar disorder.

Key words: Bipolar disorder, lamotrigine, valproic acid.

10. EKLER

EK 1: DSM IV-TR TANI ÖLÇÜTLERİ (2000)

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar I Bozukluğu

Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Epizod

- A.** Tek bir manik epizodun varlığı ve geçmişte majör depresif epizodların olmaması
- B.** Manik epizod, şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Hipomanik

- A.** O sırada (ya da son zamanlar) bir hipomanik epizoddadır.
- B.** Daha önceden, en az bir manik epizod ya da mikst epizod geçirilmiştir.
- C.** Duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarda bozukluğa neden olur.
- D.** A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Manik

- A.** O sırada (ya da son zamanlar) bir manik epizoddadır.
- B.** Daha önceden, en az bir majör depresif epizod, manik epizod ya da mikst epizod geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Mikst

A. O sırada (ya da son zamanlar) bir mikst epizoddadır.

B. Daha önceden, en az bir majör depresif epizod, manik epizod ya da mikst epizod geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Depresif

A. O sırada (ya da son zamanlar) bir majör depresif epizoddadır.

B. Daha önceden, en az bir manik epizod ya da mikst epizod geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Belirlenememiş

A. O sırada (ya da en son epizodda) bir manik, bir hipomanik, bir mikst ya da bir majör depresif epizodun tanı ölçütleri, süre dışında kalmaktadır.

B. Daha önceden, en az bir manik epizod ya da mikst epizod geçirilmiştir

C. Bu duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmemiştir.

E. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları bir maddenin (örn: kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn: hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bipolar II Bozukluğu (Hipomanik Epizodlarla Giden Rekürren Majör Depresif Epizodlar)

A. Bir ya da birden fazla majör depresif epizodun varlığı (ya da öykünün alınması)

B. En az bir hipomanik epizodun varlığı (ya da öykünün alınması)

C. Hiçbir zaman bir manik epizod ya da bir mikst epizod geçirilmemiştir.

D. A ve B Tanı ölçütlerindeki duygudurum epizodları şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

E. Duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur.

Siklotimik Bozukluk

- A.** En az 2 yıl süreli olarak hipomanik semptomlarla giden birçok dönemin ve majör depresif epizodun tanı ölçütlerini karşılamayan depresif semptomlarla giden birçok dönemin bulunması
- B.** Yukarıda sözü edilen 2 yıllık dönem (çocuklarda ve ergenlerde 1 yıl) boyunca kişi A Tanı Ölçütünde sıralanan semptomların bulunmadığı, bir seferde 2 aydan daha uzun süren bir dönem geçirmemiştir.
- C.** Bu bozukluğun ilk 2 yılı boyunca majör depresif epizod, manik epizod ya da mikst epizod geçirilmemiştir.
- D.** A Tanı ölçütündeki semptomlar şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.
- E.** Bu semptomlar bir maddenin (örn: kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- F.** Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur.

Başka Türlü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk

1. Bir manik epizodun ya da bir majör depresif epizodun semptom eşiği tanı ölçütlerini karşılayan ancak geçmesi gereken en az süre tanı ölçütünü karşılamayan manik semptomlarla depresif semptomlar arasında çok hızlı değişme (günler içinde) olması.
2. Arada depresif semptomlar olmadan rekürren hipomanik epizodlar.

3. Hezeyanlı bozukluk, rezidüel şizofreni ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş bir manik epizod yada mikst epizod.
4. Kronik depresif semptomların yanı sıra, çok düşük sıklıkta olduğu için siklotimik bozukluk tanısı koydurmaya yetmeyen hipomanik epizodlar.
5. Klinisyenin bir bipolar bozukluk olduğu sonucuna vardığı ancak bunun primer mi, genel tıbbi bir duruma mı bağlı olduğunu ya da madde kullanımının mı buna yol açtığını belirleyemediği durumlar.

EK 2: KLİNİK ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRME TESTLERİ

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ(MADRS)

I. GÖRÜNEN KEDER Duruş, konuşma ve yüz ifadesin yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (Gelip geçici mutsuzluktan fazladır).	0	Kederli değil
	2	Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
	4	Çoğu zaman kederli ve mutsuz çekmeden neşelenebilir.
	6	Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizlidir.
II. İFADE EDİLEN KEDER Görünüşe yansısın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygu-durumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.	0	Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
	2	Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
	4	Yaygın keder ve hüznün. Duygudurumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
	6	Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.
III. İÇSEL GERGİNLİK İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan	0	Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
	2	Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilmeyen rahatsızlık duyguları vardır.

zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık süre ve yatırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.	4	Sürekli içsel gerginlik ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
	6	Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.
IV. UYKUDA AZALMA Bireyin iyi olduğu zamanki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.	0	Her zamanki gibi uyumaktadır.
	2	Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
	4	Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
	6	İki ya da üç saatten az uyumaktadır.
V. İŞTAH AZALMASI İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre değerlendirin.	0	Normal ya da artmış iştah.
	2	İştah biraz azalmıştır.
	4	İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
	6	Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.
VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK Kişinin düşüncelerini toplamasındaki	0	Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
	2	Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker

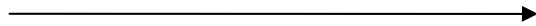
güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik dercesine göre değerlendirin.	4	Okumayı ya da konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
	6	Büyük güçlükte okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.
VII. BİTKİNLİK YORGUNLUK İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.	0	Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
	2	Faaliyetlere başlamada güçlük.
	4	Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
	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.
	2	Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
	4	Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
	6	Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da 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.
	2	Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
	4	Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak var olan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
	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 etkilememektedir.	0	Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
	2	Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
	4	Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
	6	Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.
TOPLAM PUAN:		

MANİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (BECH- Rafaelson 1978, 1986)

Puan		
1. MOTOR ETKİNLİK	(0-4)	
2. SÖZEL ETKİNLİK	(0-4)	
3. FİKİR UÇUŞMASI	(0-4)	
4. SES/ GÜRÜLTÜ DÜZEYİ	(0-4)	
5. DÜŞMANLIK/ TAHRİPKARLIK	(0-4)	
6. MİZAÇ (İYİ OLMA)	(0-4)	
7. BENLİK DEĞERİ	(0-4)	
8. İLİŞKİ (KARIŞMA)	(0-4)	
9. UYKU	(0-4)	
10. CİNSEL İLİŞKİ	(0-4)	
11. İŞ VE ÇALIŞMA	(0-4)	
TOPLAM		

GÖRSEL ANDIRMA ÖLÇEĞİ



Yok

Aşırı

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (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. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğinde 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. Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor.
3. Hastalığın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor.
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor.

İŞLEVSELLİĞİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ (İGD) ÖLÇEĞİ

Kod (Not: Uygun bulduğunuz ara kodları kullanınız.)

100-91	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
90-81	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması, tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönde etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması
80-71	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir; toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur.
70-61	Birtakım hafif semptomlar ya da toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevsellik sürdürülür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
60-51	Orta dereceli semptomlar ya da toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede zorluğu vardır.
50-41	Ağır semptomlar ya da toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır.
40-31	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır. Ya da iş/ okul aile ilişkileri, yargılama düşünme ya da duygu-durum gibi birçok

	alanda temel birtakım bozukluklar vardır.
30-21	Davranışları hezeyanlar ve halüsinasyonlardan oldukça etkilenir ya da iletişim ya da yargıda ciddi bozukluk vardır ya da hemen tüm alanlarda işlevsel değildir.
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır ya da ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez ya da iletişimde ileri derecede bozukluk vardır.
10-1	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi vardır ya da kişisel bakımın en temel gereklerini yerine getiremez ya da açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

EK 3: UKU YAN ETKİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel ilişki *		
						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 (ağızda kuruluk)								
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								
4. DİĞER YAN ETKİLER								
4.1. Döküntü								
4.1. a. Morbiliform								
4.1. b. Peteşi								
4.1. c. Ürtiker								
4.1. d. Psöriatik								
4.1. 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 istekte artma								
4.12. Cinsel istekte azalma								
4.13. Ereksiyon bozukluğu								
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu								
4.14.a. Prematür								
4.14.b. Geç								
4.15. Orgazm sorunları								
4.16. Vagende kuruluk								
4.17. Baş ağrısı								
4.17.a. Gerilim baş ağrısı								
4.17.b. Migren								
4.17.c. Diğer								
4.18. Fiziksel bağımlılık								
4.19. Psikolojik bağımlılık								
5. YAN ETKİLERİNDEN 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. DEĞERLENDİRMEYEN YAPAN
☐ 1 Hasta
☐ 2 Doktor
7. SONUÇ
☐ 0 Herhangi bir şey 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.

* Nedensel ilişki: 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

TEŞEKKÜR

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

Farmakoloji ihtisasım boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yusuf Sarioğlu'na ve Anabilim Dalı'nın hocalarına; Sayın Prof. Dr. Hakan Zengil, Sayın Prof. Dr. Sevim Ercan, Sayın Prof. Dr. Çimen Karasu, Sayın Doç. Dr. Süreyya Barun'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgisini ve desteğini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. H. Zafer Güney'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca bilgisini ve hastalarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nevzat Yüksel ve Sayın Doç. Dr. Selçuk Aslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini hissettiğim Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen hayatımın anlamı, sevgili eşim Dr. Muammer Yücel' e ve aileme teşekkür ederim.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Berna YÜCEL

Doğum yeri ve Tarihi: Ankara, 19.12.1972

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı' nda

Arş. Gör. Dr. 2004- 2009

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 1990- 1997

İzmir Bornova Anadolu Lisesi 1983- 1990

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Farmakoloji Derneği

Klinik Farmakoloji Derneği

Kronofarmakoloji Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Aldığı Ödüller: Gazi Üniversitesi Rektörlüğü yayın ödülü “2007”

Kurslar:

-“International Postgraduate Educational Course on Chronobiology and Chronomedicine; Medical Chronobiology and Its Applications”, 03- 06.05.2006, Cappadocia, Turkey

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

-“Akılcı Farmakoterapi Eğitici Eğitimi”, Gazi Üniversitesi, 19-28.06.2006, Ankara

-“4. European Summer School in Clinical Pharmacology & Therapeutics”, 16-20.09.2006, Serbia

-“Deney Hayvanları Uygulamave Etik Kursu IV”, Gazi Üniversitesi, Haziran 2007, Ankara

- “Introduction to Good Clinical Practice” (Basics of CPC Implementation in clinical trials), 01- 02.10.2007, Ankara

- The Vienna School of Clinical Research "Pharmacovigilance and Medical Product Safety", 22 - 23.12.2008, Ankara

Projeler:

- Venlafaksin farmakokinetiği ve efikasitesinde zaman bağımlı değişiklikler.
- Majör depresif bozukluk tanısı almış hastalarda plazma sitalopram/n-desmetilsitalopram konsantrasyonu, sitaloprama verilen yanıt ve taşıyıcı p-glikoprotein polimorfizmi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.
- Ratlarda tüm vücut ve abdominopelvik ışınlama sonrası çeşitli dokularda (pankreas, ince barsak) melatonin koruyucu etkisi.
- Ülkemizde evlerde ilaç tüketiminin bir anket formu aracılığı ile değerlendirildiği farmakoekonomik bir çalışma

Yayınlar:

1. Yurtcu E, Guney Y, Ergun MA, Guney Z, Uluoglu C, Hicsonmez A, **Yucel B**, Ozbey G, Zengil H. The Lack of Time-dependet Effect of Melatonin on Radiation induced apoptosis in cultured rat lymphocyte. Cell Biology International, 2007; 31(10): 1144-9.
2. Y. Guney, A. Hicsonmez, C.Uluoglu, H. Z. Guney, U. Ozel Turkcu, G. Take, **B. Yucel**, G. Caglar, A. Bilgihan, D.Erdogan, M. Nalca Andrieu, C. Kurtman, H. Zengil. Melatonin Prevents the Inflammation and Oxidative Stres in Rat Small Intestine Caused by Abdominopelvic and Total Body Irradation Depending on the Time of Administration. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2007, 40: 1305-14

Bildiriler:

1. **B.Yucel**, E.Yurtcu, C. Uluoglu, M.A Ergun, G. Ozbey, Y. Guney, A. Hicsonmez, H. Z. Guney, H. Zengil. The lack of time –dependent effect of melatonin on radiation-induced apoptosis in cultered rat lymphocytes; The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; 01.06.2005- 05.06.2005, Antalya, Turkey
2. Y.Guney, A. Hicsonmez, C.Uluoglu, U Ozel, **B.Yucel**, G Ozbey, A. Bilgihan, M. N. Andrieu, C. Kurtman, H. Z. Guney, H. Zengil. Evaluation of the time dependent protective effect of melatonin on radiation-induced damage of lung tissue; The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; 01.06.2005- 05.06.2005, Antalya, Turkey
3. Y.Guney, A. Hicsonmez, C.Uluoglu, U Ozel Türkçü, **B.Yucel**, A. Bilgihan, M. N. Andrieu, H. Z. Guney, C. Kurtman, H. Zengil. İki farklı zamanda uygulanan tüm vücut ve abdominopelvik ışınlama sonrası ince barsak dokusunda oluşan enflamasyona melatoninin etkisi. VII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 19.04.2006-23.04.2006, Fethiye.
4. **Yucel B**, Ozbey G, Eren N, Erdogan S, Yuksel N, Guzey IC, Uluoglu C. The lack of relationship between clinical response/adverse effects & plasma concentrations of citalopram/n-desmethy citalopram; 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 29.08.2007- 01.09. 2007, Amsterdam, the Netherlands
5. Ozbey G, **Yucel B**, Kan D, Erdogan S, Eren N, Percin F, Yuksel N, Uluoglu C

Gastrointestinal side effects of citalopram related with MDR1 gene G2677 polymorphism; 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 29.08.2007- 01.09. 2007, Amsterdam, the Netherlands

6. Güney Z, Uluoğlu C, **Yücel B**, Coskun O. The impact of rational pharmacotherapy education with prescription audit on the prescribing skills of fifth year medical students in gazi medical school Turkey; 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 29.08.2007- 01.09. 2007, Amsterdam, the Netherlands

7. Uluoğlu C, Güney Z, **Yücel B**, Coskun O. The short term impact of rational pharmacotherapy education in the fifth year medical students in gazi university medical school, Ankara Turkey; 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 29.08.2007- 01.09. 2007, Amsterdam, the Netherlands.

8. **Yücel B**, Özbey Gül, Eren Nurdan, Erdoğan Serap, Yüksel Nevzat, Güzey İsmail Cüneyt, Uluoğlu Canan. Plazma sitopram/ n-desmetilsitalopram konsantrasyonları ile sitoprama verilen klinik yanıt ve yan etkiler arasındaki ilişki. TFD 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24-27.10.2007, Trabzon.

9. Güney Z, Uluoğlu C, **Yücel B**, Coşkun O. Probleme dayalı akılcı ilaç kullanımı eğitimi içerisinde reçete değerlendirme uygulaması tıp fakültesi 5.sınıf öğrencilerinin reçete yazma becerilerini artırıyor. TFD 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24-27.10.2007, Trabzon.

10. Uluoğlu C, Güney Z, **Yücel B**, Coşkun O. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 5.sınıf tıp öğrencilerinde akılcı ilaç kullanımı staj eğitiminin kısa dönemdeki etkileri. TFD 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24- 27.10.2007, Trabzon.

11. Özbey Gül, **Yücel B**, Kan Derya, Erdoğan Serap, Eren Nurdan, Perçin Ferda, Yüksel Nevzat, Uluoğlu Canan. Sitopramın gastrointestinal yan etkileri ile MDR1 geninin G2677T polimorfizmi arasındaki ilişki. TFD 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24- 27.10.2007, Trabzon.

12. Ümmühanı Özel Türkcü, Ayşe Hiçsönmez, Canan Uluoğlu, Yıldız Güney, Ayşe Bilgihan, Berna Yücel, Meltem Nalça Andrieu, Hakan Zengil. Pankreas dokusunda tüm vücut ve abdominal pelvik ışınlama sonrası melatonin koruyucu etkisi. Multidisipliner Kanser Araştırma Sempozyumu, 24- 27.02.2008, Uludağ.

13. C.Uluoğlu, Z.Güney, **B.Yücel**, H. Colakoglu, M.İlhan. The Sources of Drug Information for General Practitioners in Turkey. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, 27.07.2008- 01.08.2008. Canada Quebec.

14. Z.Güney, C.Uluoğlu, **B.Yücel**, G.Özbey, H. Colakoglu, M.İlhan, T.Cekic, S.Aslan. Prescribing Behaviours of Psychiatrists in Turkey – A Survey Study. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, 27.07.2008- 01.08.2008, Canada Quebec.