



# Farmakovijilans ve Psikofarmakolojideki Önemi

Mesut Çetin<sup>1</sup>, Feyza Arıcıoğlu<sup>2</sup>

## ÖZET: Farmakovijilans ve psikofarmakolojideki önemi

İlaçlar doğru kullanılmasına rağmen advers etkilere neden olabildiklerinden, ilaçların pazarlama sonrası da izlenmeleri gereklidir. Advers ilaç etkisi, ilacın kullanımına bağlı olarak veya başka ilaçlarla beraber kullanılması sonucu normal koşullarda meydana gelen istenmeyen veya zararlı etkilere dir. Advers ilaç reaksiyonları genetik polimorfizm, farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler de dahil olmak üzere bireysel farklılıklar nedeniyle oluşabilmektedir. Psikotrop ilaçlarla ilgili advers etki bildirimleri giderek artmaktadır. İlaçların neden olduğu depresyon, psikoz, mani ve konfüzyon gibi psikiyatrik sorunlar sıklıkla görülebilir. Bazen de bir psikotrop ile bir diğer psikotropun veya başka ilaç gruplarının kombinasyonları sonucu advers reaksiyonlar gelişebilmektedir. Buna örnek olarak, antidepresan tedavi sırasında libido azalması başta olmak üzere cinsel işlev bozuklukları, çeşitli dermatolojik, kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik advers etkiler gösterilebilir. Trisiklik antidepresan (TSA)'la, bazen de seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ile yapılan kombinasyonların serotonin sendromuna neden olabileceği gösterilmiştir. Monoaminoksidad inhibitörleri (MAOI), TSA ve paroksetin, venlafaksin gibi bazı yeni antidepresanların birden kesilmesi ise yoksunluk tablosu oluşturabilir. Bildirimler yeni kuşak antipsikotik kullanımına bağlı olarak diyabet, serum leptin düzeylerinde artma, insülin direnci, lipid profili üzerine olumsuz etkiler, anjiyödem ve kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini göstermiştir.

Psikotrop ilaçlara bağlı advers ilaç etkilerinin bildirilebileceği tarafsız kuruluşların oluşturulması, dolayısıyla advers etki bildirimlerinin düzenli olarak izlenmesi tüm dünyada çok önem verilen bir konu haline gelmiştir. Bu bağlamda Türkiye'de farmakovijilans konusunda 1985 yılından beri T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı olarak "Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi"nde (TUFAM) faaliyetlerini sürdürülmektedir. Advers ilaç etkileri ile ilgili olarak biz sağlık profesyonellerine düşen görev, karşılaşılan advers olayları hiç vakit geçirmeden TUFAM'a bildirmenin yanında, literatüre de kazandırarak dünyadaki tüm meslektaşlarımızı bilgilendirmek ve böylece bu alandaki farkındalığımızı artırmaktır.

**Anahtar sözcükler:** ilaç güvenliliği, advers etki, farmakovijilans

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:335-339**

## ABSTRACT: Pharmacovigilance and its significance in psychopharmacology

Drugs may cause adverse effects even they are used correctly. Therefore, drugs need to be monitored during postmarketing period. An adverse drug reaction is an unwanted or harmful reaction experienced after the administration of a drug due to use of a drug or suspected relation to the use of drug or use of a drug in combination with other drugs under normal conditions. Adverse drug reactions can sometimes occur due to individual differences including genetic polymorphism and pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. Adverse effect reporting has been increasing. Drug-induced mental health problems, which occur somewhat commonly, include depression, psychosis, mania, and confusion. Sometimes psychotropic drugs or their combinations with other drugs can result in adverse reactions. It has been demonstrated that sexual side effects, especially decreased libido were the most frequent adverse effects during antidepressant treatment. Others included various dermatological, cardiovascular, hemotological, and neurological reactions. Serotonin reuptake inhibitors (SSRI) can cause bleeding and the risk may increase more in case of combination with non-steroidal antiinflammatory (NSAI) drugs. The combinations mostly with tricyclic antidepressants (TCA) and sometimes with SSRI may result in serotonin syndrome. A withdrawal syndrome can occur when Monoamine oxidase inhibitor (MAOI) drugs and tricyclic antidepressants are stopped suddenly. Reports have revealed that diabetes, increase in serum leptin, insulin resistance, negative effects on lipid profile, angioedema, and cardiovascular disease risk incidences have been higher in patients treated with new generation antipsychotics. Healthcare professionals have an important role to play in preventing adverse reactions due to prescribed or over-the-counter medicines.

Establishing unbiased organizations to monitor adverse drug effects of drugs and receive reports of adverse effect notices on a scheduled basis have been an important issue world-wide. In this regard, TUFAM (Turkish Center for Monitoring and Evaluating Adverse Drug Effects), a unit of Turkish Ministry of Health, was established and has been in operation since 1985 in the field of pharmacovigilance. On the adverse drug effects issue, we the healthcare professionals should report the noticed adverse effect incidences promptly to TUFAM. In addition we should share our experiences with global healthcare community by writing and submitting case reports and articles to scientific periodicals.

**Key words:** Drug safety, adverse effect, pharmacovigilance

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:335-339**

<sup>1</sup>Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, <sup>2</sup>Farmakoloji Profesörü, Marmara Üniversitesi Eczacılık fakültesi, Farmakoloji AD Öğretim Üyesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Öğretim Üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: editor@psikofarmakoloji.org

### Bağınıt beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.  
F.A.: yok.

### Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.  
F.A.: none.

İlaçlar doğru endikasyonda, doğru intervallerle ve uygun terapötik dozlarda kullanıldığında bile istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu nedenle bir ilaç ruhsatlandırıldık-

tan ve satışa sunulduktan sonra da izlenmesi gerekmektedir. Ancak yaşanan bir çok örnekten de bilindiği gibi ilaç güvenliğinin tam olarak ortaya konması her zaman bu

süreç içerisinde mümkün olamamaktadır. Nispeten nadir görülen ve önceden belirlenemeyen tüm olumsuzluklar ilacın satışa sunulmasından sonraki süreçte ortaya çıkar. Bu durum “Pazarlama Sonrası Denetim” (Postmarketing Surveillance) olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle farmakovijilans sistemine gerek duyulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün tanımına göre farmakovijilans, ilaçlarla ilgili beklenmeyen, öngörülmemiş, amaçlanmamış ve bazen zararlı etkilerin tanımlanması, toplanması, sınıflandırılması, incelenmesini amaçlar. Bu sistem en küçük belirtiden yola çıkarak en az insanda sorun çıktıktan sonra devreye girmek üzere geliştirilmiştir. Bu kapsamda yan etki, advers olay, advers etki sıklıkla karıştırılan kavramlardır. Yan etki, ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkili olarak normal dozlarda oluşan amaçlanmamış etkisini ifade eder. Advers olay, ilacın hastada veya gönüllüde istenmeyen etkiye neden olmasıdır. Herhangi bir beklenmeyen belirti, anormal laboratuvar bulgusu tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın advers olay olarak tanımlanır. Advers etki, bir ilacın kullanılma sebebi ne olursa olsun (korunma, teşhis veya tedavi) normal dozlarda kullanılmasına rağmen ortaya çıkan amaçlanmamış ve zararlı etkilerdir. İlaç doz aşımı, ilacın kesilmesi, ilacın kötüye kullanılması, ilacın yanlış kullanılması, ilaç etkileşimleri, ilaç bağımlılığı ve gebelik sırasında ilaca maruz kalınmasından kaynaklanan bulgulardır. Dolayısıyla ilaçla nedensellik ilişkisi vardır. Ciddi advers olay, bir ilacın hasta veya gönüllüde hayatı tehdit eden, hastaneye yatmasına neden olan, hatta ölüme sebebiyet verebilen veya sakatlık gibi kalıcı sonuçlara neden olan olaydır (1).

Advers ilaç reaksiyonları genel olarak 3 grupta incelenir. A tipi reaksiyonlar, ilacın normal dozlarda verilmesiyle ortaya çıkan, fakat istenmeyen farmakolojik etkilerine veya istenen farmakolojik etkisinin aşırı derecede olmasına bağlı olağan sayılan yanıtlardır. İlacın bağımlılık yapması, kötüye kullanıma yol açması veya ilacın kesilmesi durumunda yoksunluk sendromu da A tipi reaksiyonlar kapsamına girer. A tipi reaksiyonlar öngörülebilir ve doza bağımlıdır. Doz azaltıldığında azalacağından kaçınılması mümkün reaksiyonlardır. B tipi reaksiyonlar ise öngörülemeyen, doza bağımlı olmayan ve daha ciddi reaksiyonlardır. C tipi reaksiyonlar ise, bazı ilaçların uzun süre kullanılması sonucu toplumda sık görülen doğal hastalıkların ilaca maruz kalan popülasyonda sıklığının artmasıdır (1).

Ülkeler ve bölgeler arasında çok büyük farklılıklar olmakla birlikte, advers ilaç reaksiyonlarının mortalite neden-

leri arasında ilk altıda yer aldığı tahmin edilmektedir. Örneğin, ABD verilerine göre; yılda 1,5-2 milyon kişi advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastanelere başvurmakta, 100.000 kişi ise bu sebeplere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Oysa bu advers olayların yaklaşık %20-70’i önlenbilir kabul edilmektedir. İlaçların dışında bitkisel ilaçların ve diğer doğal ürünlerin kullanımı giderek artmakta üstelik doğal olma güvenli olmayla özdeş kabul edilmektedir. Bu ilaç/ürünlerin uzun süreli kullanımının etkinliğini ve güvenilirliliğini gösteren bilgiler sınırlıdır. Gözetimsiz ve yaygın kullanılan bu ürünlerin tek başlarına veya diğer ilaçlarla kombine kullanılmaları durumunda hastalar için ne gibi riskler oluşturabildiğini tahmin etmek son derece güçtür.

Türkiye’de farmakovijilans 1985 yılında “Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi”nin (TÜFAM) kurulması ile başlar. “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu” nun 22/03/2005 tarihinde resmi gazetede yayınlanması ve 30/06/2005 tarihinde yürürlüğe girmesinden sonra periyodik güvenlik güncelleme raporları ve her tür advers etki bildirimleri başta TÜFAM olmak üzere Sağlık Bakanlığı’nda “İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü”ne iletilmektedir. Komisyon iki farmakolog, bir toksikolog, bir epidemiyolog ve ilgili uzmanlık alanlarından olmak üzere toplam 12 üyeden oluşur (17). Psikotrop ilaçlarla ilgili advers etki bildirimleri tüm dünyada olduğu gibi özellikle TÜFAM kurulduktan sonra ülkemizde de giderek artmaktadır. Elbette bu bildirimler sadece TÜFAM arşivinde kalır ise pratikte çok yararı olmayacaktır. Bu güne kadar psikotrop ilaçlarla ilgili advers etki bildirimleri giderek artan bir biçimde literatüre rapor edilmiş (4,6,12-14,18,20,22-24) olsa da, bu konuda tıp profesyonellerine advers olayları yayınlama ve tıp literatürüne kazandırma konusunda daha fazla hassasiyet ve görev düşmektedir. Biraz da bu bilinci yeniden uyarmak amacıyla bu yazı kaleme alınmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları bazen temel olarak bireysel farklılıklar nedeniyle oluşabilir. Bireysel olarak tedaviye direnç gösteren hastalarda genetik faktörler, hücresel cevap yeteneği üzerine etkili faktörler ve hastalığın doğası gereği görülen yapısal değişikliklerin rolü vardır. Hastaneye başvuruların yaklaşık %5’i, yatan hastaların %10-20’si yan etkilerden yakınmaktadır. Hastanın tedavi uyumu ve tedavinin devamlılığını bozan ve yaşam kalitesini etkileyebilen yan etkiler tedavinin maliyetinin de artmasına neden olur. Bu yan etkilerin %6.5’i de ilaç etkileşme-

lerinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak psikiyatrik advers reaksiyonların gelişme riski büyük olasılıkla hem birden fazla yatkınlık faktörü hem de mental hastalığı olanlarda daha fazladır. Ayrıca unutulmamalıdır ki psikotropaların psikiyatrik bozukluklara yol açma potansiyeli vardır ve bu durumu daha da karmaşıklaştırabilir. Bunun dışındaki bazı durumlar mental hastalıkları taklid edebilir veya sebep olabilir. Bunlardan en iyi bilinenler: Cushing sendromu, pernisiyöz anemi, elektrolit dengesinin bozulması, renal disfonksiyon, bazı nörolojik hastalıklar, tiroid hastalıkları ve benzerleridir. Dolayısıyla fiziksel hastalığa bağlı ve psikiyatrik bozukluğu taklid eden tablolar ilaca bağlı advers etki bildirilmeden ve ona yönelik tedavi başlatılmadan önce dışlanmalıdır. Bir diğer önemli nokta da ilaçların birden fazla psikiyatrik advers etkiye sebep olabilmeleridir. Örneğin levodopa psikotik semptomlar, mani, depresyon ve deliryuma neden olabilir. Benzer şekilde kortikosteroidler ajitasyon, hiperaktivite, iritabilite, öfori ve depresif semptomlara neden olabilir (16,21).

Bilindiği gibi, psikiyatri pratiğinde SSGİ ve diğer anti-depresan ilaçlara ilişkin yoksunluk reaksiyonları (baş dönmesi, his kaybı, karıncalanma, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sorunlar, baş ağrısı, terleme, anksiyete ve uyku bozukluğu) ile çok sık karşılaşılmaktadır. SSGİ yoksunluk reaksiyonları SSGİ ve benzer antidepressanların dozunun aniden azaltılması veya ilacın birden kesilmesi ile oluşabilmektedir. Bu semptomlar hastanın yaşam kalitesini düşürecek kadar şiddetli seyredebilir. Klinisyenin söz konusu semptomlar konusunda hastasını uyarması son derece önemlidir. Bu reaksiyonların en fazla paroksetin ve venlafaksinle olduğu bilinmektedir (7). Gebelik sırasında SSGİ'nin kullanılmasının yenidoğanda tremor ve kardiyak aritmiler ve hiperaktivite ile REM uzamasına yol açtığı bildirilmiştir (25). SSGİ özellikle 65 yaş üzerindeki hastalarda TSA'a oranla 3-4 kat daha fazla kanamaya sebep olduğu bildirilmiştir. SSGİ ile beraber aspirin kullanılması durumunda riskin 7 kat artabileceğine, aspirin ve/diğer non-steroidal antiinflatuar (NSAİİ) ilaçları daha fazla kullanılan yaşlı popülasyonunda kullanıldığına ve risklerine dikkat çekilmiştir (5). Öngörülen kanama riskinin SSGİ kullanılanlarda 3.6 kat daha fazla olduğunun gösterildiği bir başka çalışmada bu ilaçların düşük doz aspirin/NSAİİ ile kullanılması durumunda riskin 12.2 kat artabileceği gösterilmiştir (26). Yaşlılarda komorbid hastalıklar nedeniyle antikoagülan ve antiromatizmal ilaçların sık kullanıldığı düşünülürse riskin ve tehlikenin büyüklüğü daha iyi anlaşılabilir.

Antidepresan tedavi sırasında hastaların %32.7'sinde cinsel işlevler açısından advers etkiler olduğu, bunlardan en yüksek oranda görülenin libido kaybı olduğu ve paroksetin, sertralin gibi ilaçlarla görülme sıklığının diğerlerine oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Özellikle SSGİ ejakülasyon bozuklukları ve orgazm bozuklukları gibi cinsel yan etkiler de gösterebilirler (20).

Bupropion'a bağlı eritema multiforme ve essitaloprama bağlı akut ürtiker vakaları örneğinde olduğu gibi antidepressanların dermatolojik yan etkilere neden olduğu, bildirilmiştir (18). Bunun dışında psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ekzantematöz döküntü, pruritus, fotosensitivite, pigmenter değişiklikler, ilaç erüpsiyonu, alopesi, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaca bağlı döküntü-eozinofili, eritrodermi, akne tipi döküntü, psoriasiform döküntü, likenoid döküntü, lupus eritematosus, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, psödolenfoma ve hiperhidrozis gelişebileceği de bildirilmiştir (24). Depresyon ve depresyona eşlik eden anksiyete durumunda kullanılan amitriptilin ve mirtazapinin taşikardi, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselme, kilo artışı, vertigo, somnolans, tremor, terleme, uyku terörü gibi ortak yan etkiler oluşturdukları, mirtazapinin diastolik kan basıncında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (14). Trisiklik antidepressanların ve MAOİ'nin aniden kesilmesi deliryum, görsel, işitsel halüsinasyonlar ve şizofreni benzeri psikozlarla seyreden yoksunluk tablosu oluşmasına sıklıkla (%32) neden olur. Bu tablo diğer bazı ilaçlarla nispeten hızlı oluşan yoksunluk sendromu semptomları (alkol, antikolinerjikler, antidepressanlar, barbitüratlar, benzodiazepinler ve semptomimetikler) ile karışabilir (8,10,19).

Serotonin sendromu nadir görülen fakat yaşamı tehdit eden bir advers etkidir ve özellikle TSA'nın çeşitli ilaçlarla kombinasyonu (klonazepam, alprazolam, lityum, SSGİ, trazodon) ile oluşur. Bu sendrom MAOİ ile L-triptofan, dekstrametorfan, SSGİ, petidin veya klonazepam kombinasyonunda da bildirilmiştir. Ayrıca, SSGİ ile venlafaksin, dekstrametorfan, buspiron, karbamazepin, mirtazapin, tramadol veya sumatriptan kombinasyonunda da görülebilir. Sendromun klasik özellikleri ileri derecede rijidite, ateş, otonomik ve mental değişkenliktir. En önemli risk faktörleri yüksek antipsikotik dozu, hızlı doz titresi ve psikomotor ajitasyondur. Bu tablo ne kadar erken tanımlanır ve tedavi edilirse ölüm de dahil olmak üzere hayati komplikasyonlar o oranda önlenmektedir (2,3,7,11).

Her geçen gün çeşitliliği artan antipsikotiklerin kulla-

nımına bağlı olarak oluşan yan etkiler ve şiddetini belirlemek amacıyla kullanılabilir bir ölçek oluşturulmuş (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale-LUNSERS) ve Türkçe formunun güvenilirliği gösterilmiştir (22). Günümüzde tipik ve atipik antipsikotikler için yapılan meta-analiz çalışmaları etkinlik, advers etkiler ve maliyet açısından önemli sonuçlar sunmaktadır (4). Yapılan araştırmalar ve olgu bildirimleri yeni kuşak antipsikotik kullanımına bağlı olarak diyabet gelişebileceğini, serum leptin düzeylerini arttırabileceklerini, insülin direncine, lipid profili üzerine olumsuz etkilere, anjiyodeme neden olabildiklerini ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdıklarını göstermiştir (6,13,23).

Toplum sağlığı açısından tehdit sayılabilecek sorunlara neden olan ilaçlar ile ilgili olumsuzlukların, olası zararların öngörülebilmesi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi

için bugün dünyada “kendiliğinden bildirim” yöntemi en önemli araç olarak kabul edilmektedir. Aynı yaklaşımla 27/03/2002 tarihinde itibaren “Farmakovijilans İrtibat Noktaları” faaliyetlerine başlamışlardır. Bu birimler advers etkilerin bildirilmesini teşvik etmek, farmakovijilans verilerini toplamak ve TÜFAM’a iletmekten, gerektiğinde eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan sorumludurlar. Şüphesiz farmakovijilans hem ulusal hem de uluslararası bir sorumluluktur ve bu bilincinin gelişmesi eğitimle mümkündür. Biz sağlık profesyonellerine bu konuda düşen görevin, özellikle risk gruplarında çok daha dikkatli olmak ve karşılaşılan advers etkilerin hiç vakit geçirmeden TÜFAM’a bildirmek ve bunun yanında bunları dünyadaki tüm meslektaşlarımızla paylaşabilmek için de bilimsel dergilerde yayınlanmasını sağlamak olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar:

1. Aydıncarhaliloğlu ND., Kayaalp O. Farmakovijilans. Klinik Farmakolojinin Esasları 4. baskı (Kayaalp O ed). Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık, 2008: 287-342.
2. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: the serotonin syndrome. N Eng J Med 2005; 352:1112-1120.
3. Carrof SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 1993; 77: 185-202.
4. Çetin M, Kılıç S. Tipik ve atipik antipsikotikler üzerine yapılan son meta-analizleri nasıl anlamalıyız? Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:1-4.
5. Dalton SO, Johansen C, Mellekjær L, Nørgård B, Sørensen TH, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med 2003; 163: 59-64.
6. Erken DD, Kılıço Ö, Okay İT, Dilbaz N. Risperidon kullanımı sonucu gelişen bir anjiyodeme olgusu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:198-202.
7. Fraser K. Mental health disorders. In Advers Drug Reaction, Lee A (editor). Second ed., Pharmaceutical Pres, 2006: 349-372.
8. Garner EM, Kelly mW, Thomas DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. Ann Pharmacother 1993; 27: 1068-1072.
9. Hall W, Farrell M. Comorbidity of mental disorders with substance abuse. Br. J Psychiatry 1997; 171: 4-5.
10. Johns AR. Management of withdrawal syndromes. In Oxford Textbook of Medicine, Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (editors). Third ed., Oxford University Pres, 1996: 4290-4294.
11. Keck PE, Arnold L. The serotonin syndrome. Psychiatr Ann 2000; 30: 333-343.
12. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan A. Antidepresan ilaçların Cinsel İşlev Üzerine Etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2000;10:97-102.
13. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical psychopharmacology 2004;14:168-177.
14. Özcankaya R, Acar A. Depresyon tedavisinde amitriptilin ve mirtazapinin etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology; 11:17-27.
15. Pattern SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. Psychother Psychosom 2004; 73: 207-215.
16. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AK. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. Neurology 1993; 43(suppl 6): 47-52.
17. Şardaş S, Akıcı A. Advers ilaç reaksiyonlarında farmakogenomiğin kliniğe yansması. İyi Klinik Uygulamalar 2007; 18: 34-38.
18. Şengül CB, Şengül C, Dilbaz N. Antidepresanlara bağlı dermatolojik yan etki gelişen iki olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:64-67.
19. Tyrer P. Clinical effects of abrupt withdrawal from tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors after long term treatment. J Affect Disord 1984; 6: 1-7.
20. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu BE, Çelikel FÇ, Parlaktaş BS. Erkeklerde antidepresan ilaç kullanımının orgazm ve ejakülasyona olan etkileri Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2006;16:104-108.
21. Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. Psychoneuroendocrinol 1994; 19: 233-255.

22. Yılmaz S, Buzlu S. Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe formunun güvenilirliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2006;16:147-154.
23. Yurtsever F, Esen-Danacı A, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabetin mekanizması Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:34-42.
24. Yücel A, Karakuş G, Günaştı S. Psikotrop ilaçların dermatolojik yan etkileri ve tedavi yaklaşımları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:235-244.
25. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use During Pregnancy and Newborn Neurobehavior. Pediatrics 2004; 113: 368-375.
26. Zito JM, Safer DJ. The efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in children and adolescents. In Pharmacovigilance, Mann RD, Andrews EB (editors). Second ed., John Wiley&Sons, 2007: 559-570.