



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**PRESİNAPTİK SEROTONİN GERİALIM BLOKAJININ PRESİNAPTİK
SEROTONİN VE NORADRENALİN GERİALIM BLOKAJI YAPAN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNE KİYASLA ANTİDEPRESAN CEVAP
KALİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Aysel ALKAN KÖSEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**PRESİNAPTİK SEROTONİN GERİALIM BLOKAJININ PRESİNAPTİK
SEROTONİN VE NORADRENALİN GERİALIM BLOKAJI YAPAN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNE KİYASLA ANTİDEPRESAN CEVAP
KALİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Aysel ALKAN KÖSEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**PRESİNAPTİK SEROTONİN GERİALIM BLOKAJININ PRESİNAPTİK
SEROTONİN VE NORADRENALİN GERİALIM BLOKAJI YAPAN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNE KIYASLA ANTİDEPRESAN CEVAP
KALİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Aysel Alkan Köseoğlu

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI

BURSA – 2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
EKLER.....	30
KAYNAKLAR.....	54
TEŞEKKÜR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, "Major Depresif Bozukluk" (MDB) tedavisinde presinaptik serotonin geri alım blokajının, presinaptik serotonin ve noradrenalin geri alım blokajı yapan kombinasyon tedavisine kıyasla antidepresan cevap kalitesine etkisinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla DSM IV MDB tanı kriterlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan toplam 42 kişiden bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu kişiler çalışma için presinaptik serotonin geri alım blokajı üzerinden etkili bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) ya da SSGI+presinaptik noradrenalin geri alım blokajı üzerinden etkili bir seçici noradrenalin geri alım inhibitörü (NGİ) kombinasyonu gruplarına dağıtılmıştır. Çalışmaya alınanların sosyodemografik özelliklerini, MDB öykülerini, tıbbi öykü ve fizik muayene ile ilgili bilgilerini almak için hazırlanan formlar doldurulmuştur. Çalışma süresi olan on bir hafta boyunca toplam altı kez değerlendirilen kişilere her değerlendirilme sırasında Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim- İyileşme (CGI-GI) ölçekleri doldurulmuştur.

Presinaptik serotonin ve noradrenalin geri alım blokajı yapan kombinasyon tedavisi ve presinaptik serotonin geri alım blokajı yapan monoterapi tedavisi ile 2. vizit itibarıyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmıştır. Bu iyileşme gerek cevap parametreleri açısından gereksede tam remisyona ulaşma ölçütü olarak tanımlanan $HAM-D \leq 7$, $HAM-D \leq 10$ parametreleri açısından geçerlidir. Tedaviye cevabın başlama süresi ve genel olarak ulaşılan remisyon kalitesi açısından CGI-GI ölçeği dışında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. CGI-I ölçeğinde ise vizit 5'deki değişim sertralin+reboksetin grubunda sertralin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($\%57.1 \pm 12.2$, $\%41.7 \pm 24.4$).

Anahtar kelimeler: Noradrenalin ve serotonin geri alım blokajı, Serotonin geri alım blokajı, Reboksetin ve Sertralin

SUMMARY

The aim of this study is to compare the quality of antidepressant treatment response to "presynaptic serotonin reuptake inhibition" (SSRI) and combination therapy of presynaptic serotonin and noradrenaline reuptake inhibition (SSRI+ NRI) in "Major Depressive Disorder" (MDD). Study subjects consisted of 42 patients, who met DSM-IV MDD diagnostic criterion. Patients were assigned to receive either SSRI or SSRI and NRI. Sociodemographic characteristics, medical and psychiatric history and physical examination findings of the patients were recorded. The duration of the study was 11 weeks. Antidepressant response was measured by Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MDRS), Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI) and Clinical Global Impressions- Global Improvement (CGI-GI), each scale repeated 6 times during the study.

At the second visit, there were significant improvement in both groups. These improvements were valid both aspect of response parameters and HAM-D \leq 7/ HAM-D \leq 10 as a total remission criterias. Except CGI-I scale there was no significant difference between two groups regarding the antidepressant response duration and quality of remission. Difference at CGI-I scale at 5. visit was significantly high in sertraline+reboxetine group than sertralin group.

Key words: Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition, Serotonin reuptake inhibition, Reboxetine, Sertraline.

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB) sık görülen, fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan, yüksek kronisite, depresme ve yineleme oranları gösteren bir bozukluktur. Depresyonun neden olduğu yeti kaybı; sosyal ve mesleki alanlarda olabilir ve kişinin aile düzeni ile ekonomik durumuna ciddi olumsuz etkiler yapabilir. Bununla birlikte depresyon birey kadar çevresi ve bakımını üstlenenler üzerinde de ciddi olumsuz etkiler yaratır (1,2,3,4). Avrupa Toplumunda Depresyon Araştırması (DEPRES) çalışması, MDB'si olan insanlarda hasta olmayan insanlara göre dört kat daha fazla iş gücü kaybı rapor etmiştir (5).

MDB'nin yaşam boyu prevalansı % 17 ve bir yıllık prevalansı ise %10 olarak bildirilmiştir. MDB olan hastalar genelde birden fazla atak geçirirler ve geçirilmiş atak sayısı ne kadar fazla ise yeni atak geçirme riskide o oranda artar (6). Bir atak geçirmiş olmak %50, iki atak geçirmiş olmak %75, üç ve daha fazla atak geçirmiş olmak ise en az %90 ömür boyu yeni atak geçirme riski getirmektedir. Bununla birlikte bir depresif atağı olan kişilerin yaklaşık üçte birinde depresyon kronikleşerek süreğen bir seyir gösterir ve bu kişiler genellikle depresif ataklar arasında da tam olarak düzelmezler. Araştırma sonuçları; MDB'de özkıyımın %30-50 arasında görüldüğünü, ölümlerle sonuçlananların oranının %15 olduğunu, ölümlerle sonuçlanan özkıyımlara bakıldığında ise %30-60'a varan oranlarda MDB birlikteliği olduğunu bildirmektedir (7). Bu nedenlerle MDB ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır.

Depresyon, kolayca tanınan ve tedavi edilen bir bozukluk olduğu yönündeki önyargıya rağmen yeterince tanısı konamayan ve tedavisi yapılamayan bir bozukluktur. Son yıllarda depresyonun süreğen ve tekrarlayıcı bir seyir gösterdiği üzerinde sık durulmaktadır ve son yılların en önemli yön değişimi MDB'nin, akut bir bozukluktan çok kronik bir rahatsızlık olarak kabul edilmesidir (1). Kısaca MDB, mortalite, morbidite ve komorbidite riskini büyük ölçüde arttıran ciddi bir rahatsızlıktır (1, 8).

Depresyon etyolojisinde rol oynayan etkenler her ne kadar genetik, biyolojik ve psikososyal olarak ayrılmaktaysa da, bu üçü arasındaki sıkı ilişkilerin varlığı hatta birbiri içine girmişliği göz önüne alındığında böyle bir ayrımın çok da sağlıklı olamayacağı ortaya çıkmaktadır. Günümüzde artık multifaktöriyel etkenlerden söz edilmektedir (9). Bir çok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu faktörler arasındaki etkileşimin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir (10).

MDB'nin ve diğer depresif bozuklukların etyolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır. 1950'lerde rastlantısal olarak keşfedilen iki ilaç, depresyonun ilaçlarla tedavi edilebileceği düşüncesinin temelini oluşturmuşlardır. Bu ilaçlardan biri, bir monoaminoksidaz inhibitörü olan iproniazidtir. Bu ilacın tuberkuloz tedavisinde etkisi sınırlanırken, mizacı yükseltici özellikleri dikkati çekmiş ve bunun üzerine depresyon tedavi yelpazesindeki yerini almıştır. Aynı dönemlerde klorpromazine benzer yapıdaki imipramin, etkili bir antidepresan olarak ortaya çıkmıştır. İproniazid ve imipraminin depresyon belirtilerini düzeltebilme yetenekleri, depresyonun tıbbi bir bozukluk olduğunu ve biyolojik yöntemlerle tedavi edilebilir olduğunu ortaya koyan en önemli kanıtlardır. Bu ilaçların etki düzenekleri ve depresyon belirtilerini düzeltme yönündeki yeteneklerinin öğrenilmesi, depresyonun biyolojik oluşumu açısından 1950'lerden bu yana bir takım değişikliklere uğramış olmasına karşın kabul görmeye devam eden "Monoamin Hipotezi"nin kurulmasına öncülük etmiştir. Monoamin hipotezi, üç biyogenik aminin (serotonin, noradrenalin, dopamin) birisinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıkta artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürer. Bu varsayım, ilk oluşturulduğunda özellikle fonksiyonel olarak önemli reseptör bölgelerinde noradrenalinin tam veya kısmi yetersizliğinin depresyonun nedeni olduğu düşünülmüştür. Ancak yaklaşık 35 yıl önce, rezepin ve tetrabenazinin serotonin depolarının tükenmesindeki rolü göz önünde bulundurularak, depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyindeki azalma sonucu geliştiği düşüncesini öne süren "Serotonin/İndolamin Hipotezi" ortaya

atılmıştır. Bu hipotez seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) depresyon tedavisindeki etkililiklerinin gözlenmesi ile destek bulmuştur (11,12). Ancak günümüzde yapılan ileri çalışmalardan elde edilen sonuçlar neticesinde; azalmış beyin serotonin işlevlerinin depresyona özgül olmadığı, bir çok değişik bozuklukta ortaya çıkabileceğinin gösterilmesi ve serotonerjik yolların beyinde izole yollar olmayıp bir çok diğer nörotransmitter yolları ile önemli kesişmelerinin saptanması, depresyonun etyolojisinin açıklanmasında serotoninin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Son yıllarda, depresyonda kapsanan nörotransmitter sistemleri hakkındaki görüşler, noradrenalin ve serotonin üzerine odaklanmıştır. Depresyonun fizyopatolojisi açısından serotonin ve noradrenalin sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve dopamin sisteminin de diğer iki sisteme göre göreceli olarak daha az etkili olmakla birlikte önemsenmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Ancak bunların dışında bir çok başka madde ile ilgili varsayımlar da bulunmaktadır (1,11,13).

MDB'nin fizyopatolojisi açısından çok önemli oldukları sık sık vurgulanan ve sayısız araştırmanın konusu olan serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Pek çok beyin işlevinde rol oynayan noradrenalin, tirozin ile başlayan enzimatik bir molekuler değişiklikler zinciri sonunda oluşur. Noradrenerjik nöronların yaklaşık %50'si lokus seruleus'dadır. Buradan kalkan pek çok projeksiyon talamus, korteks, amigdala, hipokampus ve hipotalamusu da içine alan bir çok bölgeyi innerve eder. Santral noradrenerjik nöronlar retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır ve uyanıklık ile uyarılmayı devam ettirmede önemli bir rol oynarlar. Ayrıca çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesi, dikkat, öğrenme, bellek, duygu durumunun düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon seviyeleri üzerine de etkilidirler. Depresyonda serebral korteks ve talamik-hipotalamik alanlar ve limbik sistemde noradrenerjik nöronların regülasyonunda sorun vardır. Hayvan modellerinde kronik stres altında lokus seruleus işlevlerinde bozulma

olduğu gözlenmiştir (14,15). Noradrenerjik nöronun işlevlerinin düzenlenmesine katkıda bulunan çok sayıda noradrenerjik nöroreseptör alt tipi vardır. Noradrenalin reseptörleri alfa (α) ve beta (β) gruplarına ayrılırlar. Bu iki temel grubun α_1 , α_2 ve β_1 , β_2 , β_3 olarak isimlendirilen alt grupları vardır. α_1 adrenerjik reseptörler eksitatör tabiatlıdır ve α_1 - adreno reseptör antagonistlerinin serotonin ateşleme hızını baskıladığı bilinmektedir. α_2 adrenerjik reseptörler genellikle inhibitör tabiatlı olup oto reseptör olarak bilinirler. Bu reseptörlerin uyarılması frenleyici bir mekanizma oluşturarak sinaptik aralığa gereğinden fazla noradrenalin saliverilmesini engeller. Sinapsa saliverilmiş olan noradrenalin algılayan ve postsinaptik noronda moleküler değişim silsilesini başlatarak, nöral iletinin presinaptik nörondan postsinaptik nörona geçmesine hizmet eden reseptörler ise, postsinaptik yerleşimli β_1 -adreno reseptörler'dir. Postsinaptik yerleşimli β -adrenerjik reseptörlerinin antidepresan kullanımı sonrası down-regulasyon gösterdikleri MDB'de antidepresan etkinliğin halen en yaygın olarak kabul edilen etki düzeneğidir (11).

- Serotonin (5-HT), esansiyel bir aminoasit olan triptofan öncül maddesinden üretilir. Bu güne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi birikimi bulunan nörotransmitterdir. Hatta bir dönem depresyonun biyolojik temelini açıklamak bakımından yeterli olabileceği iddia edilmiştir. Serotonerjik sistem çok geniş alanlara yayılan projeksiyonlara sahiptir. Noradrenerjik sistem yolaklarını çok yakından izleyen, anatomik olarak ayrı bir sistemdir ve dopaminerjik dağılımdan oldukça farklı bir dağılım gösterir. Pons ve medullada (örn. Dorsal ve medial raphe hücre gövdeleri) yerleşmiş çok sayıda hücre kümelerini içine alır. Dorsal raphe çekirdekleri korteks, hipokampus, limbik alanlar ve hipotalamusu innerve eder. Kaudat çekirdeklerin çoğunluğu medulla spinalis ve spinal kordu innerve ederler. Serotonerjik sistemin; duygu durumu düzenlenmesi, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve

yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranış düzenlenmesi, impulsivite ve irritabilite üzerine etkili olduğu bilinmektedir (1,11,13). Serotonerjik noral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenler. Şu anda bilinen 14 farklı serotonin reseptör alt tipi vardır. Ancak bu reseptör alt tiplerinin sadece bir kısmı beynin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Bu reseptörlerden 5-HT_{1A} somatodendritik bir otoreseptördür ve serotonin nöronu boyunca nöral uyarı akışının yavaşlamasına neden olur. 5-HT_{1B} inhibitör oto ve heteroreseptördür. Dolayısıyla bu reseptörlerin aktivitesinin azaltılması monoamin aktivitesini artırır. Antidepresanlar bu reseptörlerin duyarsızlaşmasını sağlayarak serotonerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır. 5HT_{-1D} ise terminal bir otoreseptördür ve sinaptik aralıkta serotoninin varlığı ile aktive olarak 5HT salınmasını bloke eder. 5HT_{2A} postsinaptik düzenleyici reseptördür, genellikle 5-HT₂ olarak ifade edilir ve 5-HT alıcılarının pratik olarak en önemlilerinden birisi ve antidepresan ilaçların etki düzenekleri açısından en fazla vurgulanmış olanıdır. Antidepresanlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltırlar (down regulasyon). Serotonin ile ilişkili davranışsal etkilerin çoğunluğu da 5-HT₂ reseptörleri yoluyla olur. 5-HT₃ ile ilgili çalışmalar, bu reseptörlerle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde ortaya koyamamıştır (11,13).

Dopaminin bu üç noral iletici arasına katılması daha sonraki dönemlere rastlar. Antidepresan ilaçların dopamin sistemi üzerine çok az etkileri olmasına karşın, depresyonun biyolojik oluşumunda bu sistemin de önemli olabileceğini düşündüren gözlemler şunlardır:

- Dopamin işlevinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan aktivite azalması ve inisiyatif kaybı gibi belirtiler depresyon belirtileri ile özdeş olabilir.
- Ön beyinde dopaminerjik ve serotonerjik sistemler arasında karmaşık anatomik ve fizyolojik ilişkiler vardır ve serotonin, dopaminerjik döngü

üzerinde inhibitör yönde düzenleyici etki gösterir. O halde depresyonda gözlenen özellikle kendiliğinden hareketlerde azalma gibi belirtilerde bu iki sistem arasındaki etkileşimler önemli olabilir.

- L-dopa ile tedavi girişimi, bir depresif belirti olabilen psikomotor gerilemeyi düzeltebilir.
- Dopamin fonksiyonundaki yetersizlikten kaynaklanan Parkinson hastalığına sıklıkla depresif belirtiler eşlik eder (11).

Depresyon etyolojisini açıklamada kullanılan son veriler depresyon tedavisinde kullanılan adrenerjik ve serotonerjik sistemleri manipule eden ilaçların iyi tanımlanmış etkilerine dayanmaktadır (1). Yapılan çalışmalar antidepresan ilaçların alınmasından sonra reseptörler ve/veya taşıyıcılarda değişiklikler olduğunu ve bunların sürekli olarak depresyonun düzelmesi ile paralellik gösterdiğini açığa çıkarmıştır (1,11). Pratik olarak bütün antidepresanlar sinaptik aralıktaki noradrenalin (NE) ve 5-HT miktarlarının arttırmırlar. Ancak bu değişikliğin antidepresan alındıktan hemen sonra gerçekleşmesine rağmen belirtilerdeki düzelmelerin başlaması 10-20 günü bulmaktadır. Bu fenomen depresyonun düzelmesinde tedrici olarak gelişen başka muhtemel hücre içi mekanizmaların söz konusu olabileceğini ortaya koyar. Normal duygu durumunu devam ettirmek için merkezi sinir sisteminin uygun gen sunumları ve muayyen sinaptik bağlantıları değiştirebilme veya devam ettirebilme kapasitesi sayesinde dıştan gelen uyarıların değişmelerine kendisini adapte edebildiği düşünülmektedir. Bu kapasite diğer açıklamalar arasında sinaptik taşınma için NE ve 5HT'nin miktarı ve ondan sonra gelen normal sinyal taşınması ile belirli nörotropik faktörlerin başarıyla üretilmesi çok daha güvenilir görünmektedir. Araştırılmış bir çok faktör vardır ancak en çok bilineni BDNF (Beyinden elde edilen nörotropik faktör)'dir. Özellikle BDNF olmak üzere bir çok nörotropik faktörün üretimi adenilat siklaz (AC), siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve cAMP- bağımlı protein kinazlar (PKs) sistemlerinin kontrolü altındadır. Postsinaptik $\beta_{1,2,3}$ adrenerjik ve 5HT_{5,6,7} serotonerjik reseptörlerin aktive ettiği AC-cAMP silsilesi CREB (cAMP cevap elementi bağlanma proteğini)'in üretimine

neden olur. CREB'in aynı zamanda Ca-bağımlı protein kinazlar ile de uyarıldığı tahmin edilmektedir. CREB'de BDNF'nin sunumuna neden olarak normal duygu durumunun korunmasını sağlar. BDNF ve depresyon arasındaki muhtemel bir bağlantı, strese maruz bırakılmış sıçanların hipokampuslarında BDNF eksikliği bulunması ve kronik antidepresan tedavisinin bu eksikliği önleyebildiğinin gösterilmesiyle ortaya çıkarılmıştır. Üstelik, tedavi edilen depresif epizodun düzelmesi için gerekli sürenin (yaklaşık 10-20 gün) CREB ve BDNF'nin indüksiyon süresi ile uyuşması da bunu desteklemektedir. Antidepresan tedavilerin çoğunun (trisikler, SSGI, MAO, elektrokonvulsif tedavi) uzun süreli kullanımda hipokampusta BDNF sunumunu arttırdıkları da bilinmektedir (16).

1950'li yıllardan önce etkili bir antidepresan yoktu, ancak antidepresanların keşfiyle ilk zamanlarda oluşan heyecan, zamanla yerini antidepresan tedaviden fayda görmeyen %30-40'lık grubun neden fayda görmedikleri kaygısına bırakmıştır. Antidepresan tedaviye cevap veren bir grubun olmasına rağmen, MDB'si olan kişilerin %40 ila %50 oranındaki bir kısmının tek bir ilaca cevap vermedikleri klinik çalışmalardan elde edilen verilerde görülmüştür (17,18). Depresyonda tedaviye yanıt, klinik çalışmalar sonucunda %70-80 oranında bulunurken, düzelmeye oranları %40-50 ve nüks oranları %50-80 arasındadır. Daha ileri bir analiz depresif bozukluklarının ancak %20 ila %25'inin seçilen ilaca bakılmaksızın ilk antidepresan tedavi ile tam bir düzelmeye ulaşabildiklerini göstermektedir (19).

Depresyonla ilgili olarak yayınlanmış tedavi çalışmaları, çoğunlukla TSA ve son yıllarda SSGI ile yapılanlardır. TSA'nın genel olarak hem serotonerjik hem noradrenerjik sistemler üzerine seçici olmayan etkileri vardır. Klinik olarak depresyon tedavisinde gösterdikleri yüz güldürücü sonuçlara rağmen göreceli olarak noradrenalin geri alım inhibitörü (NGİ) olan nortriptilin, desipramin ve maprotilin gibi bazı ajanların α 1.adrenerjik, muskarinik ve histaminerjik reseptörlere istenmeyen etkileri yüzünden oluşan yan etkileri bulunmaktadır. SSGİ'ler ise daha seçici olmaları nedeniyle TSA'nın gösterdikleri bazı yan etkileri göstermezler ve buna bağlı olarak ilaç uyum

oranları daha iyidir. Ancak bazı alt gruplarda etkili olmadıkları dikkati çekmiştir (12). Ayrıca gastrointestinal sistem yan etkileri ve sinirlilik gibi istenmeyen özelliklerinin olması nedeniyle uzun süreli kullanımlarıyla ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir (20). TSA'lar kadar etkili ancak daha kolay tolere edilebilen ve yüksek dozda alımlarda güvenli bir ajanın üretilmesi çalışmaları, daha hızlı etki ettiği ve daha iyi etki gösterdiği iddia edilen serotonin noradrenalin gerilim inhibitörlerinin (SNGI) kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. Presinaptik serotonin ve noradrenalin gerilimini inhibe eden ve β -noradrenerjik sistem üzerinde hızlı bir down-regulation yapan ikili etkili bileşiklerin (örn:venlafaksin) antidepresan olarak etkinliği prelinik (28,29) ve klinik çalışmalarda ispatlanmıştır (21-27). Depresyonda noradrenerjik sistemde aksama olduğunu vurgulayan birçok klinik ve deneysel çalışma vardır. Nitekim noradrenalin sistemi üzerinden tek noktadan etki eden antidepresanların (örn: reboksetin) diğer antidepresanlardan aşağı olmayan bir etkililik düzeylerinin olduğu araştırmalar sonucunda gösterilmiştir (30-43).

Son zamanlarda yoğunluk kazanan bazı görüşlere göre, antidepresan aktivitesini birden fazla mekanizma aracılığıyla gösteren ilaçların, tek bir etki mekanizmasına sahip ilaçlardan daha iyi etki sağladıklarına inanılmaktadır (1,3,44). İkili düzenek ile ortaya çıkan antidepresan etkinin, tek sistem üzerinden etki ile karşılaştırıldığı ve cevap/tam remisyon oranları açısından üstün olduğunun gösterildiği bir çok farklı çalışma vardır (3,21-27).

Dirençli depresyonda TCA'lara alternatif olarak ikili nörotransmitter mekanizmasının gerekli olduğu olgularda, SSGİ ile NGİ'nin kombine kullanımının gerektiği vurgulanmaktadır (45,46). SSGİ'ye yanıt alınamayan vakalarda Reboksetin ilavesinin tolerabilitesini ve etkililiğini destekleyen çalışmalar vardır (47,48-52).

Depresyon tedavisinde kombine ilaç kullanımı sık kullanılan ve tedaviye dirençli hastalarda kabul gören bir uygulamadır. Depresyon tedavisinde SSGİ ile kısmi yanıt alınan hastalarda bir NGİ ile kombinasyonun hem etkinliği artırma hem de zaman kazanma açısından önemli olduğu

vurgulanmaktadır (53). Bu güne kadar SNGI ile yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen SSRI ve NGI kombinasyon tedavisi ile yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Ancak tedavide ana amaç remisyon olduğuna göre ve remisyonun ulaşmamanın depresyonun kronikleşmesine neden olabileceği göz önünde bulundurulduğunda remisyonun giden en kısa yollardan birinin SSGİ+NGİ kombinasyonu olup olmadığı test edilmelidir.

İki sistem üzerinden etkinin tek sistem üzerinden etkiye üstünlüğünü gösteren çalışmaların ışığında ve SSGİ+NGİ kombinasyonunun dirençli depresyon tedavisinde gösterdiği başarıya dayanarak SSGİ+NGİ kombinasyon tedavisinin tek başına SSGİ monoterapisinden daha üstün bir etkililik göstereceğini hipoteze ettik.

Bütün bu bulguların ışığında bu çalışmanın amacı "Major Depresif Bozukluğun" tedavisinde, antidepresan tedaviye cevap kalitesi açısından presinaptik serotonin ve noradrenalin geri alım blokajı yapan kombinasyon tedavisinin presinaptik serotonin geri alım blokajıyla karşılaştırılması ve antidepresan etkinin kalitesi açısından tek ve çoklu sistem üzerinden etkili olmanın bir farklılık yaratıp yaratmayacağı sorusunun cevabına katkıda bulunmaktır. Bu amaçla SSGİ olan sertralin ve SSGI (sertralin)+NGİ (rebokserin) kombinasyonunun MDB'de etkililik ve güvenilirliğinin karşılaştırılmasına karar verilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 02.12.2004- 08.05.2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-IV, "Major Depresif Bozukluk" tanısı (54) alan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alma Kriterleri (Ek 1)

Çalışmaya; 18-65 yaş arasında olan, Hamilton Depresyon Dercelendirme Ölçeği- 17 itemlik (HAM-D) puanı en az 16 olan, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alınan, çalışma protokolünün gerekliliklerini kabul edebilecek ve çalışma süresince her değerlendirmeye düzenli olarak gelebilecek, DSM-IV (Ek 2) kriterlerine göre MDB tanısı alan kişiler alındı. Tarama vizitinde çalışmaya alınma kriterlerini karşılayanlar, 1. Vizit başında çalışmaya uygunlukları açısından tekrar değerlendirildiler (Ek 3); 1. Vizite toplam HAM-D skoru hala 16 ve üzerinde olanların, toplam HAM-D skoru tarama vizitindeki skordan %30'dan daha fazla azalmamış olanların, laboratuvar parametreleri ve diğer tetkikleri çalışmaya dahil edilmesine engel olmayanların ve hala tüm seçim kriterlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Ek 4)

Psikotik semptomları olanlar, daha önce uygulanmış olan SSGİ ya da NGİ tedavisine yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon hikayesi (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanılmasına rağmen şu andaki depresif epizodun devam etmesi durumu) olanlar, son altı ay içinde elektrokonvulsif tedavi yapılmış olanlar, DSM-IV kriterlerine göre, iki uçlu duygudurum bozukluğu/siklotimi/disitimi/kişilik bozukluğu/ikili depresyon tanılarından herhangi birisinin kriterlerini karşılıyor olanlar, fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu olanlar, gastrointestinal sistem/karaciğer/böbrek, klinik olarak önem arz eden hematolojik veya kardiyovasküler sistem hastalığı, idrar retansiyonu veya glokom, son altı ay

içerisinde kronik solunum yetersizliği, çalışmadan önceki dört hafta içerisinde herhangi bir ciddi klinik rahatsızlık, epileptik nöbet veya kafa travması hikayesi olanlar, etkili bir doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağında olan kadınlar, gebe yada emziriyor olanlar, uygulanacak olan ilacın emilimine/ dağılımına/ metabolize edilmesine veya salınımına engel olacak her hangi bir anomalisi olanlar, özellikle psikotrop ilaçlara olmak üzere ilaç hassasiyeti hikayesi olanlar, özkıyım riski olanlar ve endokrinolojik nedenlerle ilişkili bir depresyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan Formlar ve Ölçekler

Çalışmaya alınan tüm kişilerin; kimlik, sosyodemografik (Ek 5), MDB öykü (Ek 6), daha önce uygulanan psikotrop tedavi (Ek 7), daha önceki ve mevcut kontrasepsiyon dahil psikotrop olmayan tedavi (EK 8), hospitalizasyon (Ek 9), vital bulgu, tam klinik muayene, yaşam biçimi, psikiyatrik öykü (Ek 10), tıbbi öykü (Ek 11), DSM-IV'e göre; MDB ve mevcut atağın tanımlanması (Ek 12,13), laboratuvar ve diğer tetkiklerin sonuçlarının değerlendirilme (Ek 14) bilgilerinin saptanması amacıyla gerekli formlar dolduruldu. Bunların yanı sıra hastanın, depresyon düzeyini ölçmek için; Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) (Ek 15) ve Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) (Ek 16), MDB şiddetini ve seyrini değerlendirmek için ; Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) (Ek 17) ve Klinik Global İzlenim- Düzeltme (CGI-GI) (Ek 17) kullanıldı.

Tüm bu formlar ve ölçekler, aynı klinisyen tarafından, hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla dolduruldu.

A- Demografik Bilgiler

Bu formula MDB'si olan kişilerin; adı ve soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, boyu (cm cinsinden), ağırlığı (kg cinsinden) ve öğrenim durum (yıl cinsinden) ile ilgili bilgileri alındı.

B-Major depresif bozukluğun öyküsü

Bu formula MDB'si olan kişilerin; çalışmaya alınmasına neden olan, depresif epizodun başlama tarihi, depresif atağı başlatan stresör etmen varlığı,

depresif atak sayısı, ilk atak tarihi ve depresyona ilişkin aile öyküsü ile ilgili bilgileri alındı.

C-Daha Önceki Psikotrop Tedaviler

Bu formla MDB'si olan kişilerin; en yakın zamanda alınandan başlayarak daha önce aldığı psikotrop tedavileri ile ilgili bilgileri alındı.

D- Daha Önceki Psikotrop Olmayan Tedaviler

Bu formla MDB'si olan kişilerin; en yakın zamanda alınandan başlayarak daha önce ve kontrasepsiyon dahil olmak üzere halen aldığı psikotrop olmayan tedavileri ile ilgili bilgileri alındı.

E- Hospitalizasyon

Bu formla MDB'si olan kişilerin; çalışma amaçlı olarak hospitalize edilip edilmediği tespit edilmekte ve daha önce psikiyatrik nedenle hospitalizasyonunun olup olmadığı ve hospitalize edildiyse tarihi ile ilgili bilgileri alındı.

F- Fizik Muayene

Bu formla MDB'si olan kişilerin; Vital Bulguları (Ateş, Nabız/ dakika, Kan Basıncı- önce 5 dakika yatar durumda kaldıktan sonra ve bunu takiben 2 dakika ayakta kaldıktan sonra olmak üzere toplam 2 kez- ölçümleri), Tam Klinik Muayene Bulguları (Baş-Boyun; Kardiyovaskuler Sistem, Gastrointestinal Sistem, Genitoüriner Sistem, Alt Solunum yolları, Lokomotor sistem, Endokrin bulgu anormallikleri olup olmadığı araştırılmakta). Yaşam biçimi (Alkol ve Sigara alışkanlıkları sorgulanmakta) ve Psikiyatrik Öykü (Hastanın herhangi başka bir psikiyatrik bozukluğu olup olmadığının tespiti yapılmakta) ile ilgili bilgileri alındı.

G- Tıbbi Öykü

Bu formla MDB'si olan kişilerin; herhangi bir fiziksel hastalığı olup olmadığı ile ilgili bilgileri alındı.

H- “Major Depresif Bozukluk” Seyri ve Epizod Özellikleri

Bu formla, DSM-IV kriterlerine göre MDB seyri ve epizodun özelliği ile ilgili bilgi alındı.

İ- Laboratuvar Parametreleri ve Diğer Tetkik Sonuçları

Bu formla, kişiden çalışma protokolüne uygun olarak istenen; tam kan sayımı, geniş rutin, tam idrar tetkiki, EKG ve akciğer grafisi sonuçlarının çalışmaya dahil olmasına engel teşkil edecek ciddiyette bir anormallik taşıyıp taşımadığı ile ilgili bilgiler alındı.

J- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton ve ark. tarafından, her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir(55).

Klinisyen tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Çok sık kullanılan bir ölçektir. Dokuz madde 0-4, sekiz madde ise 0-2 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. 10/11 puanlık bir kesme noktasının depresyon tanısı için uygun olduğu kabul edilir.

Türkçe formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (56).

Bu çalışmada, ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanıldı.

K- Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Skalası (MADRS)

Montgomery ve ark. tarafından, özellikle tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla hazırlanmış, depresyon düzeyini ölçmeye yarayan bir ölçektir (57). 10 madde ve bu maddelerin tedaviyle değişime duyarlı olan depresyon özelliklerini içerir. Her bir madde belirtinin şiddetine göre 0-6 arasında değerlendirilir ve maddelerin puanları toplanarak toplam ölçek puanı hesaplanır.

L- Klinik Global İzlem- Hastalık Şiddeti (Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI)) ve Klinik Global İzlenim- İyileşme (Clinical Global Impressions- Global İmprovment (CGI-GI))

Guy ve ark. tarafından, her yaştaki tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ölçeklerdir (58). CGI, üç itemlik bir skaladır ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye cevaplarını değerlendirmek amacıyla klinisyen tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur:

a. CGI-SI: Toplam yedi puanlık bir skaladır ve psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeği dolduran klinisyenin o bozukluk ile ilişkili kendi toplam klinik deneyimleri dikkate alınarak, ölçeğin doldurulduğu sıradaki ruhsal açıdan rahatsızlığın şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2= Ruhsal hastalık sınırında, 3= Hafif derecede hasta, 4= Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7= En ağır şiddette hasta.

b. CGI-SI: Toplam yedi puanlık bir skaladır ve psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, ölçeği dolduran klinisyenin yargısına göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığı göz önünde bulundurularak, projeye girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Çok fazla iyileşti, 2=Oldukça iyileşti, 3=Minimal iyileşme, 4=Değişiklik yok, 5= Minimal kötüleşme, 6= oldukça kötüleşti, 7=Çok fazla kötüleşti.

c. CGI-Efficacy İndex: toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu skala bu çalışmada kullanılmamıştır.

CGI, değerlendiricilerin değerlendirilen bozuklukla ilişkili farklı tecrube birikimleri arasındaki fark nedeniyle subjektif veriler veren bir skaladır.

Çalışma Akış Çizelgesi (Ek 18)

Denekler, 02.12.2004-08.05.2007 tarihleri arasında, çalışma protokolüne uygun olmaları şartıyla, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri

Polikliniğine başvuran, DSM-IV MDB tanı kriterlerini karşılayan ve çalışma protokolü hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onayı alınanlar (Ek 20) arasından seçildi.

Çalışma süresince denekler toplam 6 kez değerlendirildi; tarama viziti (0. gün), vizit 1 (8.gün), vizit 2 (22.gün), vizit 3 (36. gün), vizit 4 (57.gün) ve vizit 5 (78. gün). Tarama vizitinde çalışma için uygun olduğu düşünülen kişinin, bir haftalık bir wash- out perioduna tabi tutularak, ilaçsız takibi yapıldı. Vizit 1'e gelen MDB'si olan kişi hali hazırda çalışma kriterlerini karşılıyorsa çalışmaya dahil edildi.

- Çalışmada 1. grupta (n=21) presinaptik serotonin geri alım blokajının sağlanması için seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) olan Sertralin kullanıldı. İlaç 1. vizitte 50 mg/ gün olarak başlandı ve çalışma süresi sonuna kadar bu miktarda devam edildi.

- Çalışmada 2. grupta (n=21) 1. vizitte SSGI olan Sertralin 50 mg/gün ve Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan Reboksetin 4mg/gün (SSGI+NGI) kombinasyon tedavisi başlandı. Vizit 2'de sertralin 50 mg/gün ve Reboksetin 8mg/gün şeklinde düzenlenip sonraki 8 hafta boyunca sabit tutuldu.

- İlaç kullanımları toplam 10 hafta sürdürüldü.

- Çalışma boyunca hastalara, tarama vizitinde ve vizit 5'te; tam bir fizik muayene, geniş rutin, tam idrar tetkiki ve tam kan sayımı, tarama vizitinde; EKG ve akciğer grafisi, tarama vizitinde, Vizit 1, 2, 3, 4 ve 5'de; Vital bulgular, HAM-D, MADRS ve CGI-SI ve Vizit 2, 3, 4 ve 5'de CGI-GI uygulandı.

Çalışma akış şeması ve çalışma boyunca çalışma ilacı ile birlikte kullanımına izin verilen (hipnotik ya da anksiyolitik etki amacıyla) ve verilmeyen ilaçlar listesi ektedir (Ek 19).

BULGULAR

02.12.2004-08.05.2007 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran MDB'si olan kişilerden 61 tanesinin çalışma kriterlerine uygun olduğu saptandı. Bu kişiler, çalışma için antidepressan tedaviye cevap kalitesi açısından karşılaştırılması kararlaştırılan sistemler olan, serotonin gerilim blokajı üzerinden etkili olan ya da hem serotonin hem de noradrenalin gerilim blokajı üzerinden etkili olan iki farklı antidepressif ajan grubuna dağıtıldı. SSGİ grubuna toplam 30, SSGİ+NGİ grubuna ise toplam 31 kişi dahil edildi. SSGİ grubuna dahil olan 9, SSGİ+NGİ grubuna dahil olan 10 kişi çalışmayı tamamlayamadı. Çalışma dışı kalanlar ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Her iki gruptan çalışma dışı kalan kişilerin ayrıntılı dökümü.

	Etki Yokluğu	İzleme Kaçağı	Tıbbi bir nedenle ilişkili olmayanlar	Yan Etki	Toplam Sayı
SSGI Grubu	1 (V4)	2(V2) 1(V4)	2(V2) 1(V3)	2(V2)	9
SSGI+NGİ Grubu	1(V2) 1(V3)	2(V2)	1(V2) 1(V3)	3(V2) 1(V3)	10

Parantez içi, hastanın hangi vizitte çalışmadan ayrıldığını göstermektedir.

Çalışma grubu; 21 kişi SSGİ, 21 kişi SSGİ+NGİ grubunda olmak üzere toplam 42 kişiden oluşmakta idi. Cinsiyetlere göre dağılım şu şekildeydi; SSGİ grubu 19 (%90.5) kadın, 2 (%9.5) erkekten, SSGİ+NGİ grubu 17 (%81) kadın, 4 (%19) erkekten oluşmakta idi. Grupların diğer sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri Tablo 2 de, başlangıç ölçek puan ortalamaları ise Tablo 3 de belirtilmiştir. Tablo 2 ve Tablo 3 de belirtilen değerler açısından her iki tedavi grubu birbirleriyle benzerdir ve aralarında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 2. SSGİ ve SSGİ+NGİ gruplarının demografik ve majör depresif bozukluk ile ilişkili özellikleri. Veriler n (%) ya da ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

	Sertralin (n=21)	Sertralin+Reboksetin (n=21)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	19 (%90.5)	17 (%81.0)	0.663
Erkek	2 (%9.5)	4 (%19.0)	
Yaş (yıl)	42.7±9.1 (20–52)	38.4±11.2 (20–53)	0.262
Mevcut atağın süresi (ay)	4.4±2.8 (1–12)	7.1±4.7 (1–18)	0.056
İlk atak kaç yıl önce yaşanmış (yıl)	5.9±7.3 (0.2–20)	5.6±7.1 (0.1–26)	0.990
Atak sayısı	2±1.1 (1–4)	2±1.2 (1–5)	0.904
Öğrenim durumu			
Okuryazar	0	2 (%9.5)	0.324
İlkokul	5 (%23.8)	4 (%19)	
Ortaokul	3 (%14.3)	3 (%14.3)	
Lise	5 (%23.8)	8 (%38.1)	
Yüksekokul	8 (%38.1)	4 (%19)	
Son atağı başlatan tetikleyici etmen			
Var	16 (%76.2)	18 (%85.7)	0.697
Yok	5 (%23.8)	3 (%14.3)	
Depresyon ile ilgili aile hikayesi			
Var	3 (%14.3)	3 (%14.3)	1.000
Yok	18 (%85.7)	18 (%85.7)	
Depresyon cinsi			
296.22 ^a	7 (%33.3)	5 (%23.8)	0.095
296.23 ^b	3 (%14.3)	10 (%47.6)	
296.32 ^c	8 (%38.1)	3 (%14.3)	
296.33 ^d	3 (%14.3)	3 (%14.3)	
Atak özelliği			
Kronik	8 (%38.1)	10 (%47.6)	0.110
Melankolik	9 (%42.9)	11 (%52.4)	
Atipik	4 (%19)	0	

^aDSM-IV 296.22: Majör depresif bozukluk, tek atak, orta şiddette,

^bDSM-IV 296.23: Majör depresif bozukluk, tek atak, şiddetli, psikotik özellikleri yok,

^cDSM-IV 296.32: Majör depresif bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) orta şiddette,

^dDSM-IV 296.33: Majör depresif bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) şiddetli, psikotik özellikleri yok.

Tablo 3. Gruplarının başlangıç ölçek puanları ortalamaları.

	SSGİ Grubu (n=21)	SSGİ+NGİ Grubu (n=21)
HAMD-D	20.3±3.3	22.0 ± 3.1
MADRS	25.9 ± 5.7	28.5±4.1
CGI-SI	4.6 ± 0.7	5.1 ± 0.7

SSGİ ve SSGİ+NGİ gruplarının kendi içlerinde ve gruplar arası değerlendirilmesi

HAM-D, CGI ve MADRS ölçeklerinin ortalama skorları çalışma süresince her iki çalışma grubunda da iyileşme yönünde değişim göstermiş ve bu değişim HAM-D, CGI-S ve MADRS ölçekleri için tarama viziti ile karşılaştırıldığında vizit 2'den, CGI-I ölçeği için ise vizit 2 ile karşılaştırıldığında vizit 3'den itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma grupları arasında ise çalışma süresince ölçek ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4 ve Tablo 5). Ölçeklerin her vizitte ortalama skorları ile gruplar arası ve grup içi değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir. Tablo 4'de görüldüğü üzere vizit 1 de uygulanan "çalışmaya en son dahil edilme" kriterlerinden biri olan "Bu vizitteki toplam HAM-D skoru, tarama vizitindeki skordan %30'dan daha fazla bir oranda azalmamıştır?" kriterini çalışmaya alınanların hepsi karşıladığı için vizit 1 de ölçeklerin kendi içlerinde değerlendirilmesinde herhangi birinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmamıştır.

HAM-D, MADRS, CGI-S ölçek skorlarının tarama vizitine göre, CGI-I skorunun vizit 2'ye göre yüzdeleri alınarak zamana göre değişimleri belirlenmiştir. Buna göre HAM-D, MADRS ve CGI-S ölçek skorlarında zamana göre değişim yönünden sertralin ve sertralin+reboksetin grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CGI-I ölçeğinde ise vizit 2'ye göre vizit 3 ve 4'de kaydedilen yüzde değişim yönünden gruplar arasında fark görülmezken vizit 5'deki değişim sertralin+reboksetin grubunda sertralin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%57.1±12.2, %41.7±24.4, p=0.033)(Tablo 6, Şekil 1).

Tablo 4. HAM-D ve MADRS ölçeklerinin her vizitte ortalama skorları ve gruplar arası ve grup içi değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri. Veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur.

	HAM-D			MADRS		
	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri
Tarama viziti	20.3±3.3	22.0±3.1	0.065	25.9±5.7	28.5±4.1	0.112
Vizit 1	20.0±3.3	21.4±2.8	0.053	25.5±5.6	28.0±4.0	0.114
Vizit 2	16.5±4.7 ^a	18.7±3.8 ^a	0.067	20.8±6.6 ^a	24.5±4.8 ^a	0.054
Vizit 3	12.3±5.6 ^a	14.3±4.3 ^a	0.073	15.8±7.6 ^a	18.3±5.8 ^a	0.120
Vizit 4	9.5±6.2 ^a	11.2±5.2 ^a	0.231	11.7±8.3 ^a	14.2±6.5 ^a	0.140
Vizit 5	8.2±5.7 ^a	8.7±4.9 ^a	0.640	9.8±7.3 ^a	10.9±5.8 ^a	0.337
p değeri	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	

a: p<0.001 vs. tarama viziti

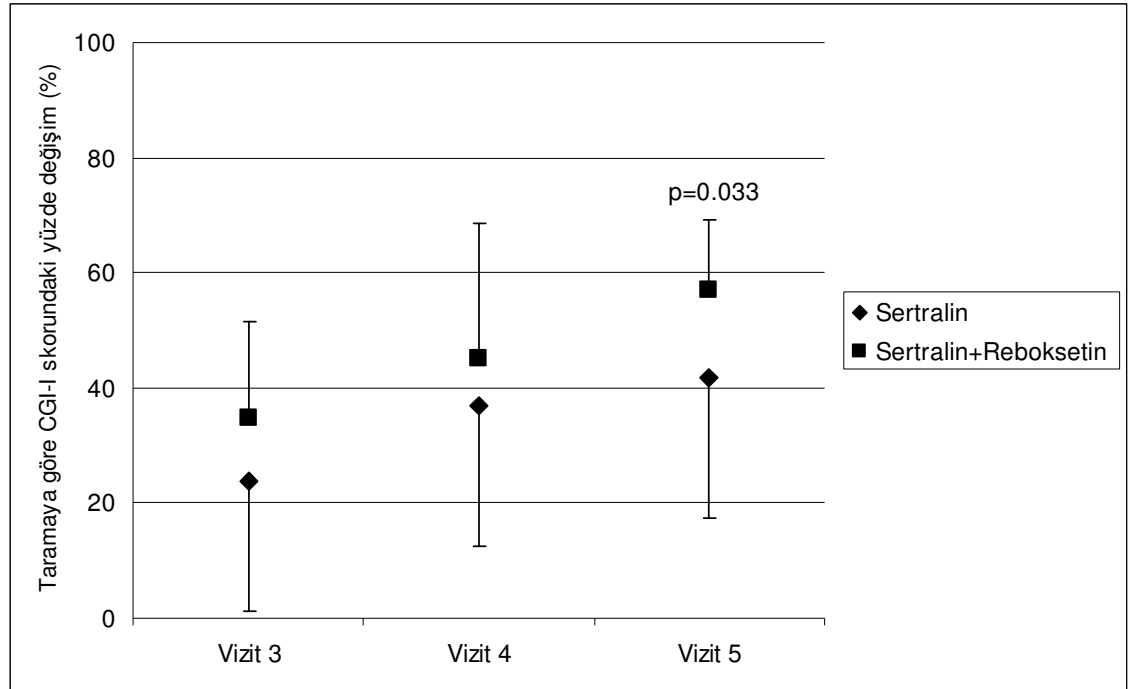
Tablo 5. CGI-S ve CGI-I ölçeklerinin her vizitte ortalama skorları ve gruplar arası ve grup içi değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri. Veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur.

	CGI-S			CGI-I		
	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri
Tarama viziti	4.6±0.7	5.1±0.7	0.063	-	-	-
Vizit 1	4.6±0.8	5.1±0.8	0.029	-	-	-
Vizit 2	4.0±0.9 ^a	4.4±0.9 ^a	0.083	2.4±0.8	2.7±0.7	0.425
Vizit 3	3.1±1.0 ^a	3.5±0.9 ^a	0.124	1.8±0.6 ^b	1.7±0.5 ^b	0.893
Vizit 4	2.2±1.2 ^a	2.6±1.2 ^a	0.255	1.4±0.6 ^b	1.4±0.5 ^b	0.905
Vizit 5	1.7±1.0 ^a	1.8±1.0 ^a	0.811	1.3±0.5 ^b	1.1±0.3 ^b	0.120
p değeri	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	

a: p<0.001 vs. tarama viziti, b: p<0.001 vs. vizit 2

Tablo 6. HAM-D, CGI-S ve MADRS ölçek skorlarının tarama vizitine, CGI-I skorunun vizit 2'ye göre yüzde değişimleri. Veriler % ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur.

		Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
HAM-D	Sertralin	1.9±4.2	18.9±17.3	40.8±20.8	55.1±25.4	61.3±22.9
	Sertralin+reboksetin	2.4±4.5	15.4±12.5	35.3±17.8	49.9±21.6	60.9±20.8
	p değeri	0.823	0.960	0.345	0.505	0.920
MADRS	Sertralin	1.2±4.0	20.1±15.0	40.6±20.5	56.4±26.9	63.9±23.0
	Sertralin+reboksetin	1.8±3.6	14.0±13.4	36.2±17.5	50.7±20.5	62.0±18.8
	p değeri	0.696	0.252	0.435	0.505	0.588
CGI-S	Sertralin	1.0±4.4	14.4±13.9	33.4±17.2	53.3±22.9	63.5±18.3
	Sertralin+reboksetin	-1.0±4.4	13.1±12.8	31.2±15.8	48.8±23.5	64.7±18.5
	p değeri	0.162	0.644	0.437	0.550	0.571
CGI-I	Sertralin	-	-	23.8±22.7	36.9±24.5	41.7±24.4
	Sertralin+reboksetin	-	-	34.9±16.6	45.2±23.5	57.1±12.2
	p değeri	-	-	0.098	0.250	0.033

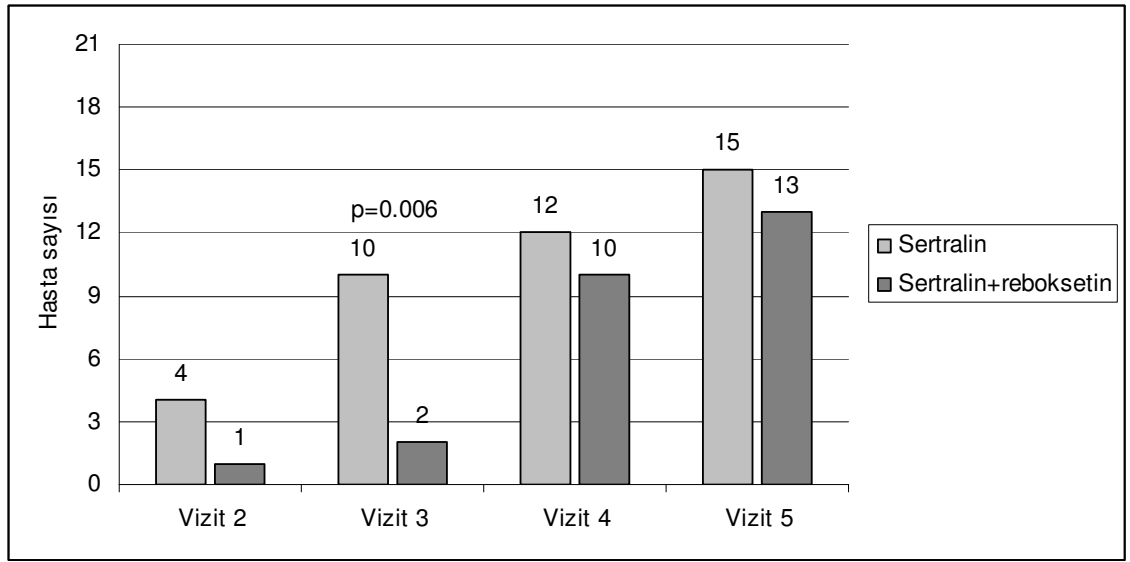


Şekil 1. Tarama vizitine göre CGI-I skorundaki ortalama % değişim. Dikey sapmalar standart sapmayı göstermektedir.

Cevap ve Remisyon oranları

Cevap ve remisyon, HAM-D ölçeği değerlerindeki değişikliklere göre tanımlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda bu konuda karar vermek için temel alınan değerler, değişiklik gösterebildiğinden dolayı bizim çalışmamızda cevap; HAM-D ölçeği başlangıç değerindeki \geq %50'lik bir azalma olarak, remisyon ise HAM-D ölçeği değerini ≤ 7 ya da ≤ 10 puana düşmesi olarak kabul edildi.

Major depresyonda düzelme HAM-D ≤ 10 olarak kabul edildiğinde vizit 3 de düzelme gösteren hastaların oranının tek başına sertralin ile tedavi edilen grupta reboksetin eklenen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [n=10 (%47.6) vs. n=2 (%9.5), p=0.006]. Diğer vizitlerde ise düzelme oranı yönünden gruplar arasında fark görülmemiştir (şekil2).



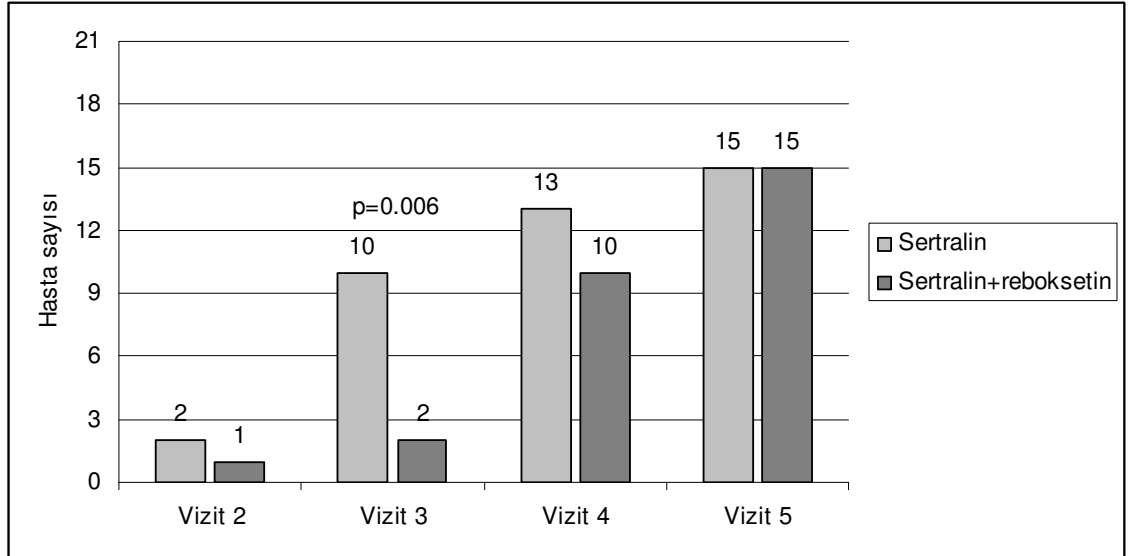
Şekil 2. Çalışma gruplarında (n=21) vizitlere göre düzelme (HAM-D ≤ 10) gösteren hasta sayıları.

Düzelme için daha sıkı bir kriter olarak HAM-D ≤ 7 kabul edildiğinde ise çalışma süresince gruplar arasında düzelme gösteren hasta sayısı yönünden fark görülmemiştir.

Tablo 7. Sertralin ve Sertralin + Reboksetin gruplarında grup içi HAM-D ≤ 7 skoruna göre düzelme oranları

	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri
HAM-D ≤ 7			
Vizit 2	0 (%0.0)	1 (%4.8)	1.000
Vizit 3	4 (%19.0)	2 (%9.5)	0.663
Vizit 4	10 (%47.6)	5 (%23.8)	0.107
Vizit 5	12 (%57.1)	11 (%52.4)	0.757

Tedaviye yanıt, taramaya göre HAM-D değerlerinde \geq %50'lik bir düşüş olarak kabul edildiğinde, vizit 3'te tedaviye yanıt gösteren hastaların oranının tek başına sertralin ile tedavi edilen grupta reboksetin eklenen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [n=10 (%47.6) vs. n=2 (%9.5), p=0.006]. Diğer vizitlerde ise yanıt oranı yönünden gruplar arasında fark görülmemiştir.



Şekil 3. Çalışma gruplarında (n=21) vizitlere göre tedaviye yanıt (HAM-D değerlerinde \geq %50'lik düşüş) veren hasta sayıları.

Güvenilirlik

Çalışma grupları terleme ve mide bulantısı dışında yan etki sıklığı açısından anlamlı fark göstermemiştir. Sertralin+reboksetin grubundaki hastalarda terleme daha sık bildirilirken ($p<0.001$), mide bulantısı sertralin grubunda daha sık olarak kaydedilmiştir ($p=0.021$). Her iki grupta görülen yan etkilerin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Sertralin ve sertralin+reboksetin gruplarında görülen yan etkilerin dağılımı. Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Yan etki	Sertralin (n=21)	Sertralin+reboksetin (n=21)	p değeri
Uykusuzluk	2 (%9.5)	5 (%23.8)	0.410
Ağız kuruluğu	3 (%14.3)	8 (%38.1)	0.079
Terleme	0 (%0)	11 (%52.4)	<0.001
Mide bulantısı	6 (%28.6)	0 (%0)	0.021
Baş ağrısı	4 (%19.0)	0 (%0)	0.107
Sıkıntı	4 (%19.0)	0 (%0)	0.107

SSGİ grubunda 2 hasta her ikiside vizit 2'de şiddetli bulantı, SSGİ+NGİ grubunda 2 hasta Vizit 2'de idrar retansiyonu, 1 hasta Vizit 2'de uykusuzluk ve çarpıntı ve 1 hasta da Vizit 3'de ağız kuruluğu ve terleme nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, her iki grubun vizit 5 de CGI-I ölçeğinin kombinasyon grubu lehine göstermiş olduğu fark dışında etkililik açısından belirgin bir fark göstermediği tespit edilmiştir.

Tanınması ve sağaltımındaki güçlükler ile genel toplum sağlığını tehdit eden ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan depresyonun sağaltımında önde gelen hedefler şöyle sıralanabilir:

- Depresif bozukluğun tüm belirtilerinin azaltılması ve giderilmesi (Düzelme).
- Mesleki ve sosyal işlevselliğin bozukluk öncesi durumuna döndürülmesi.
- Depreşme ve yineleme oranlarının düşürülmesi (2).

Daha önce de belirtildiği üzere depresyonda tedaviye yanıt klinik çalışmalar sonucunda %70-80 oranında bulunurken, düzelme oranları %40-50 ve nüks oranları % 50-80 arasındadır (19). Son on yılda, akut tedavi sonrasında geriye kalan kalıntı belirtilerin, depreşme ve yinelemeler için risk etmenleri olduklarının daha çok farkına varılmıştır. İlgi kaybı ve zevk alamama dışındaki sadece iki DSM-IV major depresyon belirtisinin varlığı ile tanımlanan tedavi sonrası subsendromal depresyonlar depreşme riski taşırlar. Paykel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada depresyonun kalıntı belirtilerinin varlığının (HAM-D skoru ≥ 8) hastaların %76'sında depreşme ile ilişkili olduğu ve kalıntı belirtileri olmayanlarda ise depreşme oranlarının %25 olduğu tespit edilmiştir. Epidemiyolojik ve uzun vadeli klinik veriler bir araya getirildiğinde klinik uygulamada depreşmeyi önlemenin yolunun akut düzelmeyi sağlamak ve kalıntı belirtileri temizlemek olduğu görülmektedir (59).

Günümüzde antidepresanların depresyon tedavisindeki etkililiklerini araştıran pek çok çalışmada, tedaviye yanıtı değerlendirmek için en sık "yanıt" ve "remisyon" parametreleri kullanılmaktadır. Yanıt, HAM-D ölçeği başlangıç değerinden %50 ya da daha fazla bir azalma olarak

tanımlanmaktadır. Ancak, başlangıçtaki toplam belirti şiddetine dayanarak, düzelmenin bu parametre ile değerlendirilmesi, kişiyi halen MDB tanısı koyabilecek düzey de dahil olmak üzere, depresif semptomatoloji ile baş başa bırakabilmektedir. Remisyon ise HAM-D (17- itemlik) ölçeği değerinin ≤ 7 ya da ≤ 10 puana düşmesi olarak kabul edilmektedir (60-63). Ancak farklı puan aralıklarını remisyon olarak tanımlayan araştırmacılar da vardır; örneğin Prien ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 5-15 arası HAM-D (17 itemlik) puanının remisyonu işaret ettiğini vurgulamaktadır (64). Bununla birlikte, antidepresan etkiyi değerlendirmede altın standartın tam remisyon olduğu vurgulanmakta ve HAM-D ≤ 7 (17 itemlik) değerinin daha öne çıktığı görülmektedir. HAM-D ≤ 7 remisyon değerinin daha düşük oranlı yinleme ve depresme ile ilişkili olduğu, önceki tam psikososyal işlevselliğe dönüş için remisyonun antidepresan tedavinin ana hedefi olması gerektiği belirtilmektedir (65,66).

Major depresyonu olanların yaklaşık % 30-40'ının optimum doz ve sürede antidepresan kullanılmasına rağmen tedaviye yanıt vermezler. Antidepresan tedaviye kısmi yanıt ya da yanıt alamama durumlarında; antidepresan tedaviyi değiştirmek, SSGI+TCA ya da SSGI+Bupropion gibi kombinasyonlar yaparak farklı nörotransmitterleri etkilemek kullanılan diğer alternatiflerdir (47). Dirençli depresyonda SSGI ve TCA kombine tedavileri ile yapılan önceki klinik çalışmalar başarılı bulunmuştur (42,43). Trisiklik antidepresanlar ile SSGI'lerin yalnız ve kombine kullanımlarının karşılaştırıldığı bir prelinik çalışmada hem serotonerjik hem noradrenerjik sistemlerinin aktivasyonunun, tek sistemi etkileyen tedavilere göre öncelikle beta reseptörlerde daha fazla down-regulasyon oluşturduğu tespit edilmiştir (68).

Reboksetin ilk seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olup bu ilacın kullanımından elde edilen veriler etkisinin en az TCA ve SSGI'ler ile karşılaştırılabilecek ölçüde olduğunu göstermiştir (30-43,62,69-72). Yapılan çalışmalarda reboksetinin buna ek olarak özellikle sosyal işlevleri, enerji, ilgi ve motivasyonu arttırdığı da gösterilmiştir (2,4,6). Bu nedenle dirençli

depresyonda TCA'lara alternatif olarak ikili nörotransmitter mekanizmasının gerekli olduğu olgularda, SSGİ ile kombine kullanımının gerektiği vurgulanmaktadır (45,46). SSGİ'ye yanıt alınamayan vakalarda Reboksetin ilavesinin iyi tolere edildiğini ve etkililiğini destekleyen çalışmalar vardır (47,48-52).

Bu çalışmada; HAM-D ölçek puanlarındaki düşüşün Vizit 2'den itibaren her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0.001$), Aguglia ve ark. ile Lydiad ve ark.'nın HAM-D skorlarında sertralinin birinci haftadan itibaren anlamlı düşüş sağladığını göstermeleriyle benzerlik göstermektedir (12,73). Ancak sertralin ile Sechter ve ark. ile Stahl'ın yaptıkları, sırasıyla 4. ve 12. haftalarda HAM-D skorlarında anlamlı düşüş olduğunu gösteren çalışmalarla uyumsuzdur (74,75). Sertralin ve reboksetin kombinasyonu için elde ettiğimiz sonuçlar Yazıcıoğlu ve ark. ile Akkaya ve ark.'nın çalışmalarında; 2. haftadan itibaren HAM-D skorlarında anlamlı düşüş saptamaları ile uyumludur ($p<0.001$) (76,77).

Her iki grupta MDRS ve CGI-SI ölçek puanlarında Vizit 2'den itibaren anlamlı düşüş ($p<0.001$) başlamış ve 3., 4. ve 5. vizitlerde de aynı anlamlılık düzeyinde düşüş devam etmiştir. CGI-GI ölçeğinde vizit 2 ile kıyaslandığında vizit 3'den itibaren her iki grupta $p<0.001$ düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Her iki grup için çalışma sonu MADRS, CGI-SI ve CGI-GI puanlarındaki istatistiksel düşüş literatür verileri ile uyumludur (37,56,60,76).

Her iki grubun HAM-D, MDRS ve CGI-SI ölçek skorlarındaki düşüş cevap parametresi açısından birbiriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. CGI-GI ölçeğinde ise vizit 2'ye göre vizit 3 ve 4'de kaydedilen yüzde değişim yönünden gruplar arasında fark görülmezken vizit 5'deki değişim sertralin+reboksetin grubunda sertralin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($\%57.1\pm12.2$, $\%41.7\pm24.4$, $p=0.033$).

Tedaviye yanıt, taramaya göre HAM-D değerlerinde $\geq\%50$ 'lik düşüş olarak kabul edildiğinde, vizit 3'de tedaviye yanıt veren hastaların oranının tek

başına sertralin ile tedavi edilen grupta reboksetin eklenen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (n=10 (%47.6), n=2 (%9.5), p=0.006). Diğer vizitlerde ise yanıt oranı yönünden gruplar arasında fark görülmemiştir.

Major depresyonda düzelme HAM-D≤10 olarak kabul edildiğinde vizit 3'de düzelme gösteren hastaların oranının tek başına sertralin ile tedavi edilen grupta reboksetin eklenen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (n=10 (%47.6), n=2 (%9.5), p=0.006). Diğer vizitlerde ise yanıt oranı yönünden gruplar arasında fark görülmemiştir.

Düzelme için daha çok kabul gören ve daha güvenilir bir kriter olarak HAM-D≤7 kabul edildiğinde ise çalışma süresince gruplar arasında düzelme gösteren hasta sayısı yönünden fark görülmemiştir.

Çalışmamızda 5. vizit itibarıyla SSGI grubu için elde edilen yanıt ve remisyon oranları literatür ile uyumludur (12,63,74,78,79). SSGI ve NGI kombinasyonu ile yapılan kısıtlı sayıda çalışma vardır. Sertralin ve reboksetin kombinasyonu ile yapılan ilk çalışma Yazıcıoğlu ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada sertralin reboksetin kombinasyonu ile bir SNRI olan venlafaksin etkinliğini karşılaştırmışlar. Sertralin+reboksetin grubunda yanıt oranı %85, remisyon (HAM-D≤10) % 95 ve remisyon (HAM-D≤7) ise %75 bulunmuştur. Bu oranlar bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Dursun ve Deverajan yüksek dozlarda (225-375mg/gün) venlafaksin kullanan, ancak düzelme görülmeyen dirençli depresyonlu 4 hastaya citalopram (60mg/gün) ve reboksetin (8mg/gün) kombinasyon tedavisi vermişler ve belirgin düzelme elde ettiklerini bildirmişlerdir. SSRI ve NGI ile yapılan diğer bir çalışmada Münoz F.L. ve ark. SSGI (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram)'ya 6 hafta içinde kısmi yanıt veren ya da yanıtız olan hastalara reboksetin verip 12 hafta boyunca takip etmişler. 12. hafta sonunda HAM-D skorlarında sertralin kombinasyonunda % 55, totalde ise %46 başlangıç HAM-D skorlarına göre azalma saptanmıştır. Bu değerlerin çalışmamızdaki değerlere yakın olduğu

görülmüştür. Son iki çalışmada hasta sayılarının azlığı sonuçların yorumu için önemli bir sınırlılıktır.

Yan etki profillerine bakıldığında çalışma grupları arasında terleme ve mide bulantısı dışında anlamlı fark görülmemiştir. Sertralin+reboksetin grubundaki hastalarda terleme daha sık bildirilirken ($p<0.001$), mide bulantısı sertralin grubunda daha sık olarak kaydedilmiştir ($p=0.021$). Yan etki nedeniyle sertralin grubunda 2 hasta, sertralin+reboksetin grubunda 4 hasta çalışmadan ayrılmak zorunda kalmıştır. Reboksetin+sertralin grubunda yan etki sıklığı Yazıcıoğlu ve ark.'ının çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Bu yan etki oranları reboksetinin tek başına kullanılması sırasında ortaya çıkan yan etki oranları ile benzerdir (80,81).

Bu çalışma açık uçlu olması nedeniyle bazı kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir. Çift kör yapılmamış olması araştırmacı yanılına neden olabilir. Dolayısıyla çalışma verilerinin bu doğrultuda değerlendirilmesi gerekmektedir. Hasta sayısının artırılarak istatistiksel anlamlılık vermeyen ancak anlamlılık eğilimi gösteren karşılaştırmaların daha tutarlı olması ve verilerin farklı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi sağlanabilir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Presinaptik serotonin gerilim blokajı veya presinaptik serotonin gerilim blokajı ve noradrenalin gerilim blokajı oluşturan kombinasyon tedavileri MDB'de başlangıcındakine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlamıştır. Bu iyileşme gerek cevap parametreleri açısından gerekse de tam remisyona ulaşma ölçütü olarak tanımlanan $HAM-D\leq 10$, $HAM-D\leq 7$ parametreleri açısından geçerlidir.
2. Tedaviye cevabın başlama süresi ve genel olarak ulaşılan remisyon kalitesi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Oysa son çalışmalar kombinasyon tedavisinin tek başına SSGI

tedavisine göre daha hızlı etki ve daha yüksek remisyon oranları sağladığı belirtilmektedir.

3. Çalışma sonuçları MDB'de her iki grubunda kolay tolere edilebilir ve güvenli tedavi seçenekleri olduğunu açığa çıkartmaktadır.
4. SSGİ+NGİ kombinasyon tedavisini tek başına SSGİ monoterapisinden daha üstün bir etkililik sağlayacağı yönündeki hipotezimiz gerçekleşmemiştir. Ancak subjektif yalnızca hekimin, gözlemine ve klinik deneyimine dayanması nedeniyle CGI-GI ölçeğinde meydana gelen farklılıkçalışma hastalarının takibini devam ettiren hekimin kombinasyon tedavisi alan hastadaki düzelmeyi daha olumlu gözlemlediğini açığa çıkartmaktadır. Ancak çalışmanın açık uçlu olmasının getirdiği kısıtlılıkların burada karıştırıcı bir etmen olmuş olabileceği de unutulmamalıdır. Depresyon kronikleşme eğilimi gösteren ve ciddi işlev kaybına neden olan bir hastalıktır, tedavisinde bu riskler göz önünde bulundurularak gerektiğinde radikal tedavi stratejileri ile remisyon hedeflenmelidir. Hasta sayısının arttırılması diğer ölçeklerde de (CGI-GI'de olduğu gibi) anlamlı bir farkın doğmasına neden olabilir.

EK 1. ÇALIŞMAYA ALMA KRİTERLERİ

ÇALIŞMAYA ALMA KRİTERLERİ

	EVET	HAYIR
Hasta 18-65 yaş aralığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HAM-D (17-İtemlik) skoru 16 ve üzeri mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta DSM IV kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı almakta mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta protokolün gerekliliklerini kabul edebilecek mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta çalışma süresince her değerlendirmeye düzenli olarak gelebilecek mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bu sütunda herhangi bir işaret hastayı çalışma dışı bırakır

EK 2. DSM-IV “MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK” İÇİN TANI KRİTERLERİ

DSM-IV'E GÖRE MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İÇİN TANI KRİTERLERİ

- A.** İki haftalık bir dönem boyunca, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunması; semptomların en az birinin (1) depresif duygu durumu ya da (2) ilgi kaybı veya artık zevk alamama olması gerekmektedir.
- Not:** Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da halüsinasyon semptomlarını katmayınız.
- (1) Hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. Ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durumu. **Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygu durumu bulunabilir.
 - (2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere ya da etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma veya artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkaları tarafından gözlenmesiyle belirlendiği üzere.).
 - (3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. Ayda vücut ağırlığının %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.
 - (4) Hemen hemen her gün insomnia ya da hipersomnia olması.
 - (5) Hemen hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (Yalnızca huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunlar başkaları tarafından da gözleniyor olmalıdır.).
 - (6) Hemen hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
 - (7) Hemen hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (Sanrısız olabilir) olması (Yalnızca hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
 - (8) Hemen hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir.).
 - (9) Yineleyen ölüm düşünceleri (Yalnızca ölmekten korkma olarak değil), spesifik bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere spesifik bir tasarının olması.
- B.** Bu semptomlar bir Mikst Epizodun tanı kriterlerini karşılamamaktadır.
- C.** Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. Hipotirodizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E.** Bu semptomlar yas ile daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyon ile belirlidir.

EK 3. EN SON DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

EN SON DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

EVET HAYIR

Bu vizitteki toplam HAM-D skoru hala 16 ve üzeri mi?

Bu vizitteki toplam HAM-D skoru, tarama vizitindeki skordan %30' dan daha fazla bir oranda azalmamıştır?

Laboratuvar parametreleri ve diğer tetkikler hastanın çalışmaya dahil edilmesine engel olmamaktadır?

Tüm seçim kriterleri hala karşılanıyor mu?

Bu sütunda herhangi bir işaret hastayı çalışma dışı bırakır

EK 4. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

	EVET	HAYIR
Hastanın psikotik semptomları var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta daha önce Reboxetin/Venlafaxin tedavisine yanıtız kalmış mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastanın farmakoterapiye dirençli depresyon hikayesi (uygun doz ve sürede 2 antidepresan kullanmasına rağmen şu anda ki depresif epizodun devam etmesi durumu) var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Son 6 ay içinde EKT uygulanmış mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta İki Uçlu Duygu Durumu Bozukluk/Siklotimi/Distimi/Kişilik Bozukluğu/Double Depresyon tanısı alabilir mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmasını engelleyecek ciddiyyette anormal bir bulgusu var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIS, KC ve Bb hastalığı hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinik olarak önem arz eden hematolojik veya KVS hastalığı hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İdrar retansiyonu veya Glokom hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kronik Solunum Yetersizliği (Son 6 ay içerisinde) hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çalışmadan önceki 4 hafta içerisinde her hangi bir ciddi klinik rahatsızlık hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta etkili bir doğum kontrolü uygulamayan, doğurganlık çağındaki bir kadın mı, gebe mi ya da emziriyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İlacın emilimine, dağılımına, metabolize edilmesine veya salınımına engel olacak herhangi bir anomalisi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epileptik nöbet veya Kafa travması hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İlaç hassasiyeti hikayesi (Özellikle Psikotrop ilaçlara) var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İntihar riski var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endokrinolojik nedenle ilişkili bir depresyon öyküsü var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bu sütunda herhangi bir işaret hastayı çalışma dışı bırakır

EK 5. DEMOGRAFİK BİLGİLER

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastanın Adı Soyadı:

Doğum Tarihi: / /

Cinsiyeti: E K

Boy(cm):

Ağırlık (kg):

Öğrenim Durumu (yıl):

EK 6. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

Şu andaki depresif epizodun başlama tarihi: / /

Şu anki depresif epizodu başlatan stresör etmen var mı: E H

Bu ilk depresif epizod mu?: E H

Yanıt "Hayır" ise: *Daha önceki depresif epizodların sayısı:

*İlk depresif epizodun tarihi: / /

Hastada depresyona ilişkin herhangi bir aile öyküsü var mı: E H

Yanıt "Evet" ise yakınlık derecesi:

EK 7. DAHA ÖNCEKİ PSİKOTROP TEDAVİLER

DAHA ÖNCEKİ PSİKOTROP TEDAVİLER

Hasta daha önce herhangi bir psikotrop tedavi almış mıdır: E H

Yanıt "Evet" ise alınan ilaçları aşağıda belirtiniz (En yakın zamanda alınandan başlayarak).

İlaç Adı (Molekül)	Günlük Toplam Doz (mg)	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	Etkinlik 0: Çok iyi 1: İyi 2: Kötü 3: Yok	İstenmeyen Olay 0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Ciddi	Endikasyon

EK 8. DAHA ÖNCEKİ PSİKOTROP OLMAYAN TEDAVİLER

DAHA ÖNCEKİ PSİKOTROP OLMAYAN TEDAVİLER

Hasta psikotrop olmayan (Kontrasepsiyon dahil) bir tedavi alıyor mu: E H

Yanıt "Evet" ise alınan ilaçları aşağıda belirtiniz (En yakın zamanda alınandan başlayarak).

İlaç Adı (Molekül)	Günlük Toplam Doz (mg)	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	Endikasyon

EK 9. HOSPİTALİZASYON

HOSPİTALİZASYON

Hasta çalışma amaçlı hospitalize edilmiş midir: E H

Hasta daha önce psikiyatrik nedenle hospitalize edilmiş midir: E H

Yanıt "Evet" ise neden ve tarih belirtiniz:

EK 10. FİZİK MUAYENE

FİZİK MUAYENE

Vital Bulgular: Ateş (°C): Nabız/dk.:
Kan Basıncı SKB(mmHg) DKB(mmHg)
Yatar Durumda: _____
(5 dk. Sonra) _____
Ayakta: _____
(2 dk. sonra) _____

Tam Klinik Muayene:

Aşağıdaki sistemlerde herhangi bir anormallik var mı?

Baş-Boyun	1. Var	0.Yok
CVS	1. Var	0.Yok
GIS	1. Var	0.Yok
GÜS	1. Var	0.Yok
Alt Solunum Yolları	1. Var	0.Yok
Lokomotor Sistem	1. Var	0.Yok
Endokrin bulgu	1. Var	0.Yok

Yaşam Biçimi:

Hasta alkol kullanıyor mu: E H

Bırakmış (Bırakmış ise tarihi: / /)

Yanıt "Evet" ise bu bir kötüye kullanım veya bağımlılık mı: E H

(Yanıt "Evet" ise hasta çalışmaya dahil edilemez)

Hasta sigara kullanıyor mu: E H

Bırakmış (Bırakmış ise tarihi: / /)

Yanıt "evet" ise miktarı (adet/gün):

Psikiyatrik Öykü:

Hastanın başka herhangi bir psikiyatrik bozukluğu var mı: E H

(Yanıt "Evet" ise hasta çalışmaya dahil edilemez)

EK 11. TIBBİ ÖYKÜ

TIBBİ ÖYKÜ

Hastanın herhangi bir fiziksel hastalığı var mı: E H

Yanıt "Evet" ise belirtiniz:

	Var	Yok	Aldığı Tedaviler (İlaç, cerrahi girişim ve diğerleri)
KVS			
GIS			
GÜS			
Hepatik			
Endokrin / Metabolik			
Hematolojik			
Nörolojik			
Respiratuar			
İmmünolojik			
Kas / İskelet			
Neoplastik			
Madde Kötüye Kullanımı			
Madde Bağımlılığı			
Dermatolojik			
Diğer			

EK 12. "MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK" SEYRİ VE EPİZOD ÖZELLİKLERİ

DEPRESYON (bir kutuyu işaretleyiniz):

- Major Depresif Bozukluk, tek epizod:

Orta şiddette 296.22

Şiddetli, psikotik özellikler yok 296.23

- Major Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı (şimdiki epizod):

Orta şiddette 296.32

Şiddetli, psikotik özellikler yok 296.33

Şu andaki epizodu belirtiniz

Kronik E H

Katatonik özellikler gösteren E H

Melankolik özellikler gösteren E H

Atipik özellikler gösteren E H

Postpartum başlangıçlı E H

EK 13. DSM-IV “MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK” SEYRİNİN VE EPİZOD ÖZELLİKLERİN TANIMLANMASI

296.2 x Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod için tanı kriterleri

A. Tek bir Majör Depresif Epizodun varlığı.

Bu Majör Depresif Epizod, Şizoafektif bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Sanrısız Bozukluk ya da Başka Türlü Adlandırılmayan Psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

B. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir Hipomanik Epizod geçirilmemiştir. **Not:** Tüm manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama kriteri uygulanmaz.

Belirtiniz (O sıradaki ya da en son epizod):

- **Şiddet/Psikotik/Remisyon Belirleyicileri**
- **Kronik**
- **Katotonik Özellikler Gösteren**
- **Melankolik Özellikler Gösteren**
- **Atipik Özellikler Gösteren**
- **Postpartum Başlangıçlı**

296.3 x Majör Depresif Bozukluk, Rekürren

A. İki ya da daha fazla Majör Depresif Epizodun olması. **Not:** Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için Majör Depresif Epizod tanı kriterlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir ara dönem bulunmalıdır.

B. Bu Majör Depresif Epizodlar Şizoafektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamazlar ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Sanrısız Bozukluk ya da Başka Türlü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildirler.

C. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir Hipomanik Epizod geçirilmemiştir. **Not:** Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmış epizodlara veya genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanamaz.

Belirtiniz (O sıradaki ya da en son epizod)

- **Şiddet/Psikotik/Remisyon Belirleyicileri**
- **Kronik**
- **Katotonik Özellikler Gösteren**
- **Melankolik Özellikler Gösteren**
- **Atipik Özellikler Gösteren**
- **Postpartum Başlangıçlı**

Belirtiniz:

- **Longitudinal Gidiş Belirleyicileri (Epizodlar Arasında Düzelleme Olan ve Olmayan)**
- **Mevsimsel Yapı Gösteren**

**ŞU ANDAKİ (YA DA EN YAKIN ZAMANDAKİ) MAJÖR DEPRESİF
EPİZOD İÇİN ŞİDDET/PSİKOTİK/REMİSYON BELİRLEYİCİLERİ**

Not: Majör Depresif Bozuklukta en son Majör Depresif Epizoda uygulanır.

.x1-Hafif

Olsa bile, tanı koymak için gerekli semptomlardan biraz fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevsellikte, olağan sosyal aktivitelerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde yalnızca hafif bir bozulmaya yol açar.

.x2-Orta

Semptomlar ya da işlevsellikte bozulma “hafif” ve “ağır” dereceler arasındadır.

.x3-Psikotik özellikleri olmayan-ağır

Tanı koymak için gerekli semptomlardan çok daha fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevselliği, olağan sosyal aktiviteleri ya da başkalarıyla olan ilişkileri önemli derecede olumsuz etkilemektedir.

.x4-Psikotik özellikleri olan-ağır

Hezeyanlar ya da halüsinasyonlar. Mümkünse, psikotik özelliklerin duygu durumuna uygun olup olmadıklarını belirtiniz:

Duygu durumuna uygun psikotik özellikler.

İçeriği, kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif temalar ile tamamen uyumlu hezeyanlar ya da halüsinasyonlar.

Duygu durumuna uygun olmayan psikotik özellikler.

İçeriği, kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif temalar taşımayan hezeyanlar ya da halüsinasyonlar. Bunlar arasında perseküsyon hezeyanları (Depresif temalarla doğrudan ilişkili olmayan), düşünce sokulması, düşünce yayılması etkilenme (Kontrol edilme) hezeyanları gibi semptomlar vardır.

.x5-Parsiyel remisyonda:

Majör Depresif Epizod semptomları vardır, ancak tanı kriterleri tam karşılanmamaktadır ya da Majör Depresif Epizodun sonlanmasından sonra bir Majör Depresif Epizodun herhangi bir önemli semptomunun görülmediği 2 aydan daha kısa süren bir dönem olmuştur. (Majör Depresif Epizodun Distimik Bozukluğun üzerine bindiği durumlarda, hasta Majör Depresif Epizodun tanı kriterlerini artık karşılamaz hale gelince tek başına Distimik Bozukluk tanısı konur).

.x6-Tam remisyonda

Son 2 ay boyunca hastalığın belirgin belirti ya da semptomları olmamıştır.

.x0-Belirlenmemiş

KRONİK BELİRLEYİCİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

Kronik

Bir Majör Depresif Epizod için tanı kriterleri en azından son 2 yıldır sürekli olarak tamamen karşılanmaktadır.

KATATONİK ÖZELLİKLER BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

Aşağıdakilerden en az ikisi klinik tabloya hakimdir;

- (1) Katalepsi (Balmumu esnekliği içinde olmak üzere) ya da stuporun olması ile belirli motor hareketsizlik
- (2) Aşırı motor etkinlik (Açıkça amaçsızdır ve dış uyarılardan etkilenmemektedir).
- (3) Aşırı negativizm (Tüm yönergelere açık bir biçimde amaçsız olarak direnç gösterme ya da hareket ettirmek için gösterilen çabalara karşı rijid postürü sürdürme) ya da mutizm.
- (4) Postür alma (İstemli olarak uygunsuz ya da bizar postürleri kabullenme), stereotipik davranışlar, belirgin manevrizmler (olağandışı tavırlar) ya da belirgin grimas (surat buruşturma) ile belirli, istemli davranışlarda acayıplıklar olması.
Ekolali ya da ekopraksi.

MELANKOLİK ÖZELLİKLER BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

- A.** Şu andaki epizodun en ağır dönemi sırasında, aşağıdakilerden birinin ortaya çıkması:
- (1) Tüm etkinliklerden ya da bu etkinliklerin çoğundan artık hiç zevk alamıyor olma.
 - (2) Genelde hoşta gidecek uyarılara karşı tepkisiz kalma (İyi bir şey olduğunda geçici olarak bile olsa, kendini çok daha iyi hissetmeme).
- B.** Aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) olması:
- (1) Depresif duygu durumunun ayrı bir niteliğinin olması (Yani, depresif duygu durumu, sevilen birinin ölümünden sonra yaşanan duygudan çok daha değişik olarak yaşanır)
 - (2) Depresyon düzenli olarak sabahları kötüdür.
 - (3) Sabah erken uyanma (Olağan uyanma saatinden en az 2 saat önce olmak üzere)
 - (4) Belirgin psikomotor retardasyon ya da ajitasyon.
 - (5) Belirgin bir iştahsızlık ya da kilo kaybı.
 - (6) Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları

ATIPIK ÖZELLİKLER BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

- A.** Duygu durumunda tepkiselliğin görülmesi (Yani, gerçekten olumlu olan ya da olumlu olduğu düşünülen olaylara tepki olarak duygu durumunda düzelmeler olur).
- B.** Aşağıdakilerden ikisi (ya da daha fazlası) bulunur:
- (1) Belirgin bir kilo alımı ya da iştahta belirgin bir artış
 - (2) Hipersomnia
 - (3) Kurşun paralizisi (Yani, kollar ya da bacaklarda ağırlık, kurşun gibi olma duygusu).
 - (4) Belirgin bir toplumsal ya da mesleki bozulma ile sonuçlanan kişilerarası ilişkilerde süregiden reddedilmeye duyarlılık (Duygu durumu bozukluğu epizodları ile sınırlı değildir)
- C.** Aynı epizod sırasında Melankolik özellikler gösteren ve Katatonik özellikler gösteren depresif duygu durumu için tanı kriterleri karşılanmamaktadır.

POSTPARTUM BAŞLANGIÇ BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

Postpartum 4 hafta içinde epizodun başlaması.

LONGİTÜDİNAL GİDİŞ BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

Epizodlar arasında tam düzelme olan

En son iki Duygu durumu Epizodu arasında tam remisyon sağlanmışsa.

Epizodlar arasında tam düzelme olmayan

En son iki Duygu durumu Epizodu arasında tam remisyon sağlanmamışsa.

MEVSİMSEL YAPI BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

- A.** Tekrarlayıcı Majör Depresif Epizodların başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli bir ilişki vardır (örn. Majör Depresif Epizodun düzenli olarak sonbaharda ya da kışın ortaya çıkması).
Not: Mevsimlerle ilişkili psikososyal stres etkenlerinin açık bir etkisinin olduğu olguları katmayınız (örn. Düzenli olarak her kış işsiz kalma)
- B.** Yılın belirli bir zamanında tam remisyonlar (Ya da depresyondan maniye ya da hipomaniye olan değişim) olmaktadır (örn. Depresyon ilkbaharda ortadan kalkar).
- C.** Son 2 yıl içinde A ve B maddelerinde tanımlanan mevsimlik ilişkiyi gösteren iki Majör Depresif Epizod ortaya çıkmıştır ve aynı dönemde mevsimsel ilişki göstermeyen bir epizod olmamıştır.
- D.** Mevsimsel Majör Depresif Epizodlar (Yukarıda tanımlanan) böyle bir bozukluğun, kişinin yaşamı boyunca görülmüş olan mevsimsel olmayan Majör Depresif Epizodlardan çok daha fazla sayıda olmuştur.

ATİPİK ÖZELLİKLER BELİRLEYİCİSİ İÇİN KRİTERLER

Varsa belirtiniz:

Hızlı döngülü

Bir duygu durumu bozukluğunun önceki 12 ayında Majör Depresif, Manik, Mikst ya da Hipomanik epizodun tanı kriterlerini karşılayan en az dört epizod olmuştur.

Not: Epizodlar ya en az 2 ay süren kısmi ya da tam bir remisyonda veya diğer uçtaki bir epizoda dönme (Örn. Majör Depresif Epizodun Manik Epizoda dönmesi) yoluyla birbirlerinden ayrılırlar.

EK 14. LABORATUAR PARAMETRELERİ VE DİĞER TETKİKLER

LABORATUAR PARAMETRELERİ

Laboratuar Parametreleri:

- Normal sınırlarda veya klinik anlam taşımayacak derecede anormallik
 Klinik anlam taşıyacak derecede anormal

EKG:

- Normal Patolojik

AC Grafisi:

- Normal Patolojik

EK 15. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

- 1. Depresif ruh hali**
(Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 0. Yok
 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor
 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor
 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
- 2. Suçluluk duyguları**
 0. Yok
 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
 4. Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor
- 3. İntihar**
 0. Yok
 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
 3. İntiharını düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
 4. İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)
- 4. Uykuya dalamamak**
 0. Bu konuda zorluk çekmiyor
 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi
 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor
- 5. Gece yarısı uyanmak**
 0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi
 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
- 6. Sabah erken uyanmak**
 0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor
 2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor
- 7. Çalışma ve aktiviteler**
 0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
 2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayırsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)
 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir
 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiç bir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir
- 8. Retardasyon**
(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
 0. Düşünceleri ve konuşmaları normal
 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor
 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor
 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
 4. Tam stuporda
- 9. Ajitasyon**
 0. Yok
 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor
- 10. Psikik anksiyete**
 0. Herhangi bir sorun yok
 1. Subjektif gerilim ve iritabilite
 2. Küçük şeylere üzülüyor
 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
 4. Korkularının daha sorulmadan anlatıyor

- 11. Somatik anksiyete**
0. Yok
 1. Hafif
 2. İlimli
 3. Şiddetli
 4. Çok şiddetli
- 12. Somatik semptomlar**
Gastrointestinal
0. Yok
 1. İştahsız ancak personelin ısrarıyla yiyor
 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barçırırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor
- 13. Somatik semptomlar**
Genel
0. Yok
 1. Ekstremitelerde, sırtında veya başında ağırlık hissi. Sırt ağırları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı kolayca yorulma
 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir
- 14. Genital semptomlar**
(Libido kaybı, adet bozukluk-ları vb.)
0. Yok
 1. Hafif
 2. Şiddetli
 3. Anlaşılamadı
- 15. Hipokondriyaklık**
0. Yok
 1. Kuruntulu
 2. Aklını sağlık konuların atakmış durumda
 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor
 4. Hipokondriyaklık delüzyonları
- 16. Zayıflama**
(A veya B yi doldurunuz)
- A. Tedavi Öncesi (Anamnez bulguları)**
0. Kilo kaybı yok
 1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
- B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerde**
0. Haftada 0.5 Kg'dan daha az zayıflama
 1. Haftada 0.5Kg'dan daha fazla zayıflama
- 17. Durumu hakkında görüşü**
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor
 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor
- Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:**
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla İlgili: Hiperventilasyon, iç çekme
Sık idrara çıkma, terleme

Ek 16. MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (MADRS)

I. Görünen Mutsuzluk

Konuşma, yüz ifadesi ve vücut postürüne keder, hüznün ve mutsuzluğun yansıması (Yalnızca geçici mutsuzluktan fazladır). Derinlik ve neşelenmeme derecesine göre değerlendirilir.

0. Mutsuzluk yok
- 1.
2. Mutsuz görünür, fakat zorluk çekmeden neşelenebilir
- 3.
4. Çoğu zaman mutsuz ve üzüntülü görülür
- 5.
6. Her zaman çok mutsuz görülür. İleri derecede kederlidir

II. Bildirilen Mutsuzluk

Görünüşe yansımaya bile depresif mizaç bildirilir.
Bunlara neşesizlik, kederlilik veya yardım edilemeyeceği ve mutsuzluk duyguları da dahildir.
Yoğunluk süre ve mizacın olaylardan ne dereceye kadar etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

0. Çevre koşullarına göre zaman zaman mutsuzluk bildirilmesi
- 1.
2. Mutsuz ve neşesizdir ancak kolayca neşelenebilir
- 3.
4. Yaygın mutsuzluk ve kederlilik. Mizaç dış koşullardan yine de etkilenebilmektedir.
- 5.
6. Sürekli ve değişmeyen mutsuzluk , keder veya hüznün.

III. İçsel Gerginlik

İyi tanımlanamayan rahatsızlık, huzursuzluk, içsel çalkantı, panik, korku veya ızdırap
Yoğunluk, sıklık ve güven arayışı derecesine göre değerlendirin

0. Sakindir, yalnızca gelip geçici bir içsel gerginlik vardır
- 1.
2. Zaman zaman huzursuzluk ve iyi tanımlanamayan rahatsızlık
- 3.
4. Sürekli içsel gerginlik duyguları veya hastanın yalnızca az bir zorlukla başa çıkabildiği aralıklı panik duyguları mevcuttur
- 5.
6. Dinmeyen bir korku veya ızdırap. Kapsayıcı bir panik hali

IV. Uyku Azalması

Bireyin iyi olduğu zamandaki uyku paternine göre uyku süresinde veya derinliğinde azalma bildirilmesi

0. Her zamanki gibi uyumaktadır
- 1.
2. Uykuya dalmakta biraz güçlük veya azalma, hafif veya dinlendirmeyen uyku mevcuttur
- 3.
4. uyku en az iki saat kadar azalmış veya bölünmüştür
- 5.

6. İki veya üç saatten az uyumaktadır

V. İştah Azalması

İyi olduğu zamana göre iştah kaybı duygusunun bildirilmesi. Yemeğe karşı istek kaybı veya yemek için kendisini zorlama gerekliliğine göre değerlendirin

0. Normal veya artmış iştah
- 1.
2. İştah biraz azalmıştır
- 3.
4. İştah yoktur. Yemekler lezzetsiz gelir
- 5.
6. Yemek yemesi için ikna edilmesi gerekmektedir

VI. Konsantrasyon Güçlükleri

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden tam bir konsantrasyon kaybına kadar uzanan güçlükler. Yoğunluk, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

0. Konsantrasyon güçlüğü yoktur
- 1.
2. Kişi düşüncelerini toplamada zaman zaman güçlük çeker
- 3.
4. Okuma veya konuşmayı sürdürmede azalmalar ortaya çıkaran, konsantrasyonda ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlükler
- 5.
6. Büyük güçlük yaşanmaksızın konuşma sürdürülemez veya okunmaz

VII. Yorgunluk

Herhangi bir şeye başlarken büyük bir güçlüğün varlığı veya günlük aktivitelere başlarken ya da bu işleri yaparken ortaya çıkan yavaşlık.

0. Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde yavaşlama bulunmamaktadır
- 1.
2. Aktivitelere başlarken güçlük yaşanmaktadır
- 3.
4. Günlük rutin aktivitelere başlama güçlüğü vardır ve bu işler efor harcanarak yürütülür
- 5.
6. Tam bir yorgunluk içindedir ve hiçbir şeyi yardımsız yapamaz

VIII. Hissetme Yetersizliği

Çevreye ilginin azalmasıyla ilgili subjektif yaşantı veya normal koşullarda zevk veren aktivitelere karşı ilgi kaybının bildirilmesi. Koşullara veya insanlara yeterli duygu ile reaksiyon gösterme yeteneği azalmıştır.

0. Başka kişilere ve çevreye normal ilgi
- 1.
2. Her zamanki ilgilerden zevk alma yeteneğinde azalma
- 3.
4. Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı
- 5.
6. Duygusal olarak felç olma, kızgınlık, yas veya zevk hissetme yeteneğinin kaybı ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı verici bir duygu kaybı

IX. Karamsar Düşünceler

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duygularının belirmesi.

0. Karamsar düşünceler yoktur
- 1.
2. Başarısızlık, kendini kınama veya kendini aşağılama ile ilgili dalgalanan düşünceler
- 3.
4. Müphem kendini suçlama veya kesin ama hala mantıklı suçluluk veya günahkarlık düşünceleri. Geleceğe ilişkin artan karamsar düşünceler
- 5.
6. Yıkılmışlık, pişmanlık veya affedilmez günahkarlık hezeyanları

X. İntihar Düşünceleri

Hayatın yaşamaya değmediğine ilişkin duygular, doğal ölümü arzulamak, intihar düşünceleri ve intihar için hazırlanma. İntihar girişimi tek başına değerlendirmeyi etkilememelidir.

0. Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder
- 1.
2. Yaşamdan yorgun düşmüştür. Gelip geçici intihar düşünceleri mevcuttur
- 3.
4. Ölse daha iyi olacağını düşünür. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak spesifik plan ya da eğilim içinde değildir
- 5.
6. fırsat bulduğu zaman intihar etmek için planları vardır. İntihar etmek için aktif bir hazırlık içindedir

TOPLAM SKOR: _____

EK 17. KLİNİK GLOBAL İZLENİMLER

KLİNİK GLOBAL İZLENİMLER

Tarih: / /

Hastalığın Şiddeti Bu özel popülasyonla ilişkili kendi toplam klinik deneyiminizi dikkate alarak, hastanın <u>o sırada</u> ruhsal açıdan ne kadar hasta olduğunu değerlendirin.		Global İyileşme Kendi yargınıza göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığını değerlendirin. <u>Hastanın durumunu projeye girdiği zamanki duruma göre değerlendirin.</u> Hasta ne kadar değişmiştir.	
0	Değerlendirilemedi	0	Değerlendirilemedi
1	Normal, hasta değil	1	Çok fazla iyileşti
2	Ruhsal hastalık sınırda	2	Oldukça iyileşti
3	Hafif derecede hasta	3	Minimal iyileşme
4	Orta derecede hasta	4	Değişiklik yok
5	Belirgin derecede hasta	5	Minimal kötüleşme
6	Şiddetli derecede hasta	6	Oldukça kötüleşti
7	En ağır şiddette hasta	7	Çok fazla kötüleşti

Tarama viziti ve Vizit 1 için "Global İyileşme", "**Değerlendirilemedi**" biçiminde işaretlenir

EK 18. ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

	Tarama (0-7 gün)	Vizit 1 (8. gün)	Vizit 2 (22. gün)	Vizit 3 (36. gün)	Vizit 4 (57. gün)	Vizit 5 (78.gün)
Yazılı Onay	X					
Fizik Muayene	X					X
Laboratuvar	X					X
EKG	X					
AC Grafi	X					
HAM-D	X	X	X	X	X	X
MADRS	X	X	X	X	X	X
CGI-SI	X	X	X	X	X	X
CGI-GI			X	X	X	X
Yan Etki Skalası			X	X	X	X
Vital Bulgular	X	X				X

EK 19. BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLEN VE VERİLMİYEN İLAÇLAR

BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLEN İLAÇLAR

- **Extrait fluid de passiflora (Passiflora şurup):** Maksimum doz 1X2 ölçek.
- **Opipramol HCL (İnsomin dj.):** Maksimum doz 50 mg./gün.

BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLMİYEN İLAÇLAR

Psikotrop tedaviler, örneğin:

- Barbitüratlar, lorazepam, alprazolam, klonazepam, diazepam.
- Buspiron, nöroleptikler, antidepresanlar.
- Lityum, karbamazepin, valpromide.

Depresyonda etkili olduğu bilinen somatik tedaviler, örneğin:

- Merkezi alfa bileşikleri (Klonidin)
- Rezerpin
- Metildopa
- Kortikosteroidler
- ACTH
- Tiroid hormonları

Güvenilirlik nedeniyle:

- Antidiyabetikler, diüretikler, antiepileptik tedaviler, fenfluramin, simetidin, warfarin.

EK 20. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME METNİ VE BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

FORMU

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME METNİ

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Presinaptik Serotonin Gerilim Blokajının Presinaptik Serotonin Noradrenalin Gerilim Blokajı Yapan Kombinasyon Tedavisine Kıyasla Antidepresan Cevap Kalitesine Etkisi

GÖNÜLLÜNÜN ADI: -----

1. BU ÇALIŞMANIN İÇERİK VE AMACI

Majör Depresif Bozukluk; en az iki hafta hemen her gün ve yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durumu (Ümitsizlik, Keder, Çaresizlik) ya da ilgi kaybının/artık zevk alamamanın yanı sıra şu belirtilerden (Enerji düzeyinde azalma, Durgunluk ya da Huzursuzluk, Düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma zorluğu, iştahın azalması ya da Artması, Uykusuzluk ya da Aşırı uyku, Değersizlik, aşırı ya da Uygun olmayan suçluluk duyguları, Yineleyen ölüm düşünceleri) en az dördünün bulunduğu (Belirtilerin ya hastanın kendisi tarafından bildirilmesi ya da başkalarınca gözlenmesi gerekmektedir.) hastalık öncesi işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile karakterize bir hastalıktır.

Bu hastalıkta, şu anda kullanılan iki farklı etki mekanizmasının etkililiğini karşılaştırmayı amaçlamaktayız. Bu çalışmada sertralin ve reboksetin etken maddeli iki ilaç kullanılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları bize, farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların etkilerini daha iyi anlamamızı sağlayacak ve hastaya yardımcı olmamızı kolaylaştıracaktır.

2. İZLENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI

A. DENEYSEL İŞLEMLER VE TEDAVİ

Bu çalışma kapsamında sizden sadece çeşitli soruları içeren psikolojik testleri yanıtlamanız ve gerekli laboratuvar testleri yaptırmanız istenecek, psikiyatrik muayeneleriniz yapılacak, tedaviniz düzenlenecek ve yukarıda sözü edilen bilgiler toplanacaktır. Bu bilgilerin ışığında gerekli tıbbi bakım ve tedaviniz düzenlenecektir.

B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Çalışma 11 hafta sürecek ve 20 kişiden oluşan 2 hasta grubu olmak üzere toplam 40 kişi alınacaktır

3. YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İŞLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE RAHATSIZLIKLAR

Bu çalışmaya katılmanın size getireceği ek risk ve rahatsızlık yoktur

4. BU ÇALIŞMANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR

Bu araştırma kapsamına giren testlerin uygulanması için sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada kullanılan ilaçlarla tedaviniz sağlanmış olacak ve çalışma sonuçları ile başka depresyon hastalarının tedavisi daha sağlıklı düzenlenebilecektir

5. KATILMA VE ÇIKMA

Çalışmaya katılmak sadece sizin gönüllülüğünüz esasına dayanır. Çalışmaya katılmanız ve sürdürmenii bizi sevindirecektir ancak istediğiniz herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz. Gerekli gördüğü durumlarda hekiminiz tarafından da çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Çalışmayı bırakmanız veya çalışma dışı bırakılmanız durumunda, size gösterilen olağan tıbbi bakım ve özende hiçbir değişiklik olmayacaktır .

6.MASRAFLAR

Bu çalışmaya katılmakla ek bir gideriniz olmayacak ve size bir ödeme yapılmayacaktır.

7.GİZLİLİK

Çalışmaya katıldığınız, hekiminiz dışında hiç kimse tarafından bilinmeyecektir. Bununla birlikte kanuni zorunluluklar ortaya çıktığında size ait kayıtlar yetkili kurum ve kuruluşlar tarafından incelenebilecek, bu belgeyi imzalamakla bu incelemeye olur vermiş kabul edileceksiniz.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Ben, (gönüllünün adı)....., yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı- Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi (varsa Telefon No, Faks No):.....

.....

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin Veli veya Vasinin

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Açıklamaları Yapan Araştıracının (Doktorun) Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Onay Alma İşleminde Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

KAYNAKLAR

1. Akkaya C. Depresyon etiyolojisinde serotonin ve noradrenalin, Yeni Symposium 2005;43(3):91-96.
2. Akkaya C, Sarandöl A, Sivrioğlu Y, akmak S, Altıntaş B, Kırılı S. Reboksetin'in major depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtilerine etkisi, Yeni Symposium 2005;43(4):142-147.
3. Akkaya C, Sivrioğlu Y, Sarandöl A, Kırılı S, Major Depresif Bozukluk'ta Venlafaksin XR ve Reboksetin'in etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. Yeni Symposium 2003;41 (4):170-177.
4. Akkaya C, Sivrioğlu Y, Sarandöl A, Eker S, Kırılı S, Major Depresif Bozukluk'ta Sertralin ve Reboksetin'in sosyal işlev kaybı üzerine etkilerinin karşılaştırılması: Randomize Açık Etiketli Bir Çalışma. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2006;19(1):5-13.
5. Montgomery S, Racagni G, Nutt D, Schatzberg A, Kapser S, Thase M. Understanding depression: a long-term, recurring disorder. J Clin Psychiatry 2001;62:5.
6. Akkaya C, Depresyon sosyal işlevsellik ve farklı kimyasal ileticilerle ilişkileri, Birinci Basamak İçin Psikiyatri 2004;1(3):1-13.
7. Alper Y, Parıldar Ş, İntihar, Ege Psikiyatri Yayınları 2002, Meta basım, 47-60.
8. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zho S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12- month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.
9. Işık E, Depresyon ve Bipolar bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık. Şubat 2003.
10. Herkon H. Depresyonun etyolojisinde genetik kanıtlar. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; cilt 5, Ek 4,11-18.
11. Kırılı S. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi; F. Özsan Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti. Bursa, 2000.
12. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, plasebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. J Clin Psychiatry 1997 Nov;58(11):484-491.

13. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;cilt 5 (4):5-10.
14. Leonard BE. Noradrenaline of basic models of depression, European Neuropsychopharmacology 1997; 7(1):11-16.
15. Scates A C, Doraiswamy P M, Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression, Ann Pharmacother. 2000 Nov; 34 (11): 1302-1312.
16. .Shiloh R, Nutt D, Weizman A, Türkçe baskının editörü Kırılı S, Psikiyatrik Farmakoterapi Atlası, Yelkovan Yayıncılık 2001.
17. Bakish D, New standart of depression treatment: remission and full recovery. J Clin Psychiatry 2001; 62(26): 5-9.
18. Ferrier IN, Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. J Clin Psychiatry: 2001, 62 (26): 10-15.
19. Nemeroff CB, Norepinephrine: neurotransmitter for the millenium. J Cln Psychiatry 2000;61(10):3-4.
20. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry 2000;61(1):5-12.
21. Silverstone PH, Ravindran A. For the venlafaxine XR 360 study group, Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety; J Clin Psychiatry, 59, 502-508, 1999.
22. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, plasebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression; J Affect Disord, 56, 171-181, 1999.
23. Clerc GE, Rulmy P, Verdeau-Pailles, et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia; İnt Clin Psychopharmacol, 9, 139-143, 1994.
24. Dierick M, Ravizza L, Resilni R et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depressions in outpatients; Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry, 20, 57-71, 1996.
25. Costa de Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression; J Clin Psychiatry, 59: 352-357, 1998.
26. Tylee A, Beaumont G, Bowden M, et al. A double-blind, randomised, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and

fluoxetine in moderate to severe depression in general practice; *Prim Care Psychiatry*, 3:51-58, 1997.

27. Salinas E. For the venlafaxine XR 367 study group, Once daily extended release (XR) venlafaxine versus paroxetine in outpatients with major depression; *Biol Psychiatry*, 42 (suppl 1), 2445, 1997

29. Mitchell PJ, Fletcher A. Venlafaxine exhibits pre-clinical antidepressant activity in the resident-intruder social interaction paradigm; *Neuropharmacology*, 32:1001-1009, 1993.

30. Muth FA, Mayer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GEM. Biochemical, Neurophysiological and behavioural effects of the antidepressant venlafaxine; *Drug Dev Res*, 23: 191-199, 1991.

31. Maio DD, Johnson FN. The clinical efficacy of reboxetine in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother* 2000;11:303-320.

31. Berzewski H, Moffaert MV, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *European Neuropsychopharmacol* 1997;7(1):37-47.

32. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tock P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affective Disord* 1999;55:203-213.

33. Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol* 1997;11(4):17-23.

34. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 1998;59.

35. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients; *Int Clin Psychopharmacol* Jan 2003;18(1):9-14.

36. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A, Amcher J-P, Torres-Ruiz A, Vergara L. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations; *Human Psychopharmacol* 1998;13:29-39.

37. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:400-406.

38. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GF. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression; *J Clin Psychopharmacol*, Feb 2003;23(1):45-50.
39. Szabo ST, Blier P. Effect of selective noradrenergic reuptake inhibitor reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *Eur J Neuroscience* 2001;13:2077-2087.
40. Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59.
41. Aguglia E. Reboxetine in the maintenance therapy of depressive disorder in the elderly: A long-term open study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:784-793.
42. Hindmarch I. The effects of antidepressants on psychomotor function with particular reference to reboxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(1):17-21.
43. Wong EHF, Sonders MS, Amara SG. Reboxetine: A pharmacologically potent, selective and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol psychiatry* 2000;47:818-829.
44. Stahl SM. Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry* 1997; 58:339-340.
45. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson Craig J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology* 2002;12(5):461-475.
46. Prof. Dr. Bilgen Taneli, Yrd. Doç. Dr. Yeşim Taneli. *Temel Psikofarmakoloji*. Yelkovan Yayıncılık 2003.
47. Rubio G, San L, Lopez-Munoz F, Alamo C. Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant. *Journal of Affective Disorders*. 2004;81: 67-72.
48. Dursun MS, Deverajan S. Reboxetine plus citalopram for refractory depression not responding to venlafaxine: possible mechanisms. *Psychopharmacology* 2004;153:497-498.
49. Lucca A, Serretti A, Smeraldi E. Letter to the Editor. Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Human Psychopharmacology. Clin Exp*. 2000;15:143-145.

50. Lopez Munoz F, Alamo C, Garcia-Garcia P, Pardo A. Reboxetin combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:14-19.
51. Lopez Munoz F, Rubio G, Alamo C, Garcia-Garcia P, Pardo A. Reboxetine addition in patients with mirtazapine-resistant depression: a case series. *Clinical Neuropharmacology* 2006;29:192-196.
52. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *C Clin Psychiatry* 2001;62(18):4-11.
53. Kırılı S. Depresyon: Tanı, ayırıcı tanı, komorbidite. *Psikiyatri ve sanat yayınevi* 2005.
54. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı 4. baskı (DSM-IV). Washington DC. 1994. Çeviren Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996.
55. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.
56. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H, Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji dergisi* 1996;4:251-259.
57. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatr* 1979;134:382-389.
58. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, Revised US Dept Health. Education and Welfare publication (ADM) 76-338, Rockville, MD, National Institute of Mental Health;1976.
59. Nierenberg AA, Sussman N, Trivedi M, Çevirenler: Kırılı S, Sivrioğlu Y, Depresyonda Depreşmenin Yönetimi, 2003.
60. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;22(4):393-399.
61. Möller H-J, Gailland J, Hegerl U, Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with Major Depression. *Pharmacopsychiat* 1998;31:170-177.
62. Lorrin M, Koran, Alan J, Gelenberg, Susan G, Kornstein, Robert H, Howland. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *Journal of Affective Disorders* 2001;65:27-36.

63. Paykel E S. Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(415):12-17.
64. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder: a review of the current research literature; *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:796-800.
65. Lecrubier Y, How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (415):7-11.
66. Baca E, Chavez M G, Garcia-Toro M, Perez-Amau F, Sertraline is more effective than imipramine in the treatment of non-melancholic depression: Results from a multicentre, randomized study, *Progress in Neuropharmacology & Biological Psychiatry* 2003;(27):493-500.
67. Nelson CJ, Mazure MC, Jatliw IP, Bowres BM, Price HL. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:296-300.
68. Kelsey JE. Treatment strategies achieving remission in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(415):18-23.
69. Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram, a double-blind study in patient with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:121-127.
70. Ferguson JM, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating scale factors from randomized, placebo – controlled trials in major depression. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17:45-51.
71. Camarasa X, Lopez- Martinez E, Duboc A, Khazaal Y, Zullino DF. Essitalopram/ reboxetine combination in depressed patients with substance use disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:65-168.
72. Taner E, Demir EY, Coşar B. Comparison of the Effectiveness of reboxetine versus fluoxetine in patients with atypical depression: a single-blind, randomized clinical trial. *Advances Therapy* 2006;23(6).
73. Auguglia E, Casacchia M, Cassano G.B, Faravelli C, Ferrari G, Giordano P, Pancheri P, Ravizza L, Trabucchi M, Bolino F. Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(3):197-202.
74. Sechter D, Troy S, Patenetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients, *Eur Psychiatry* 1999;14:41-48.

75. Sthal SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000;48:894-901.

76. Yazıcıoğlu B, Akkaya C, Sarandöl A, Akgöz S, Eker S.S, Kırılı S, A comparison of the efficacy and tolerability of reboxetine and sertraline versus venlafaxine in major depressive disorder: A randomized, open-labeled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30:1271-1276.

77. Akkaya C, Sarandöl A, Sivrioğlu E.Y, Yazıcıoğlu B, Kırılı S. Major depresif bozuklukta sertralin-reboksetin kombinasyonu ile venlafaksinin sosyal işlev kaybı üzerine etkilerinin karşılaştırılması: Randomize açık etiketli bir çalışma. *New/Yeni Symposium Journal Ocak* 2007;45(1):28-35.

78. Moffaert MV, Bartholome F, Cosyns P, Denayer A.R, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Human Psychopharmacology* 1995;10:393-405.

79. Eker SS, Akaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kırılı S, Major depresif bozuklukta sertralin ve reboksetin'in etkinli ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(3):153-163.

80. fdgt

81. fthjuk

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof.Dr. Selçuk Kırılı, Yrd.Doç.Dr. Aslı Sarandöl, Yrd.Doç.Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Yrd.Doç.Dr. Cengiz Akkaya ve Uzm.Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresi boyunca eğitimimde katkısı bulunan ocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı đretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği hemŐire ve personeline teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Kırcaali'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Eğridere Lisesi'nde tamamladım. 1990 yılında Türkiye'ye ailemle göç ederek Bursa'ya yerleştim. 1994 yılında Yenişehir Sağlık Meslek Lisesi'nden mezun oldum. 1994-2000 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimini tamamladım. Haziran 2002'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.