



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARININ
TEDAVİSİNDE DULOKSETİN ve ESSİTALOPRAMİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hatice Gülbağ BAHÇIVAN

**RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2010**



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARININ
TEDAVİSİNDE DULOKSETİN ve ESSİTALOPRAMİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hatice Gülbağ BAHÇIVAN

**RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr.Salih BATTAL**

**ANKARA
2010**



EK-4

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi
.....PSİKIYATRİ.....ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN

ADI

: Hatice Gübeş

SOYADI

: Baharın

ANABİLİM / BİLİM DALI

: Psikiyatri

Tıp FakültesiPsikiyatri..... Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden
Dr. H. Gübeş Baharın..... tez değerlendirme jürisi toplandı. tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi
ve sözlü savunması yaptırıldı.

Dr. H. Gübeş Baharın " Major Depresif bozukluk hastalarının
tedavisinde Duloksetin ve Escitalopram
Etkinliklerinin Karşılaştırılması.....
uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı
Anabilim Dalı
İmzası

Prof. Dr. Ali Rıza
Dip. No: 134/14000 Uz. İm. No: 134/14000

JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. M. Zülküf
Dip. No: 134/14000 Uz. İm. No: 134/14000
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi

JÜRİ ÜYESİ

Dr. Rıdvan Ege
Dip. No: 612/55663 Uz. İm. No: 612/55663

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her zaman yol gösterici olan, sadece psikiyatri adına değil aynı zamanda insan olmak adına da çok şey öğrendiğim, üzerimde çok büyük emeği olan ve asistanı olmaktan gurur duyduğum çok saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Salih BATTAL'a , çalışmalarımın başlangıcından itibaren yardımlarını esirgemeyen, gereksinebileceğim her türlü olanağı ve desteği sağlayan, üstelik bunları büyük bir tevazu ile gerçekleştiren, çok daha önce asistanı olmayı dilemiş olduğum çok saygıdeğer hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Nurper Erberk ÖZEN'e en derin teşekkürlerimi sunarım. Her zaman yanımda olan ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocam Sn. Prof. Dr. Refia Palabıyıkoglu'na tüm destek ve yardımları için içten teşekkür ederim

Rotasyon eğitimlerimi yanlarında tamamladığım, deneyimlerini ve bilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen Ufuk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Zülküf Önal'a, Ufuk Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Doç. Dr. Tümer TÜRK BAY'a saygılarımı sunar, teşekkürlerimi borç bilirim.

Hayatım boyunca her zaman beni destekleyen, her zaman yanımda olan ve benden hiçbir zaman sevgilerini esirgemeyen annem Gönül BAHÇIVAN'a, babam Ahmet BAHÇIVAN'a, ablam Feriha BAHÇIVAN'a, kardeşim Fırat BAHÇIVAN'a, dedem Hüseyin ATEŞER'e ve rahmetli anneannem Hatice ATEŞER'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak da hekimlik mesleğinin zorlu sürecinde bir tebesümleriyle yorgunluğumu azaltan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarımın teşekkür ederim.

Dr. Hatice Gülbağ BAHÇIVAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK.....	3
2.2. ESSİTALOPRAM	25
2.3. DULOKSETİN	33
2.4. ESSİTALOPRAM VE DULOKSETİN.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ	42
3.2 DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ	43
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	68
7. ÖZET	70
8. SUMMARY.....	71
9. KAYNAKLAR.....	72
10. EKLER	87

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HT	:	Serotonin
5HTR2A	:	Serotonin 2A reseptör
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
CCK	:	Kolesistokinin
CGI	:	Klinik Global İzlenim
C _{max}	:	Doruk plazma konsantrasyonu
COMT	:	Katekol-o-metiltransferaz
CRH	:	Kortikotropin serbestleştirici hormon
DA	:	Dopamin
DSM	:	Diagnostical and Statistical Manual
ED50	:	Medyan etkin doz
H	:	Histamin
HAM-A	:	Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAM-D	:	Hamilton depresyon ölçeği
HIAA	:	5Hidroksi indol Asetik Asit
HPA	:	Hipotalamo-pituiter-adrenal
HPG	:	Hipotalamo- pituiter growth
HPGH	:	Hipotalamo- pituiter-growth
HPPRL	:	Hipotalamo- pituiter-prolaktin
HPPTH	:	Hipotalamo- pituiter-paratiroid
HPT	:	Hipotalamo- pituiter-tiroid
ICD	:	International Classification of Diseases
INR	:	International Normalized Ratio
K _i	:	Essitalopramın bağlanma afinite katsayısının
M	:	Muskarinik
MADRS	:	Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MAOI	:	Monoamin oksidaz inhibitörleri
MDB	:	Majör Depresif Bozukluk
MHPG	:	3-metoksi-4-hidroksifenilglükol

NA	:	Noradrenalin
PRL	:	Bazal prolaktin
PT	:	Protrombin zamanı
PTT	:	Parsiyel tromboplastin zamanı
RSS	:	RS-sitalopramın
SCID-I	:	DSM-IV TR Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Görüşme Formu
S-DCT	:	S-demetilsitalopram
S-DDCT	:	S-didemethylsitalopram
SERT	:	Serotonin taşıyıcısı
SGA	:	Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SLC6A4	:	Serotonin transporter geni
SNGİ	:	Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SPECT	:	Single photon emission tomography
SS	:	Standart sapma
SSGİ	:	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSRI	:	Serotonin geri alım inhibitörü
T _{1/2}	:	Plazma yarılanma ömrü
TPH 1	:	Triptofan hidroksilaz 1
TRH	:	Tiroid serbestleştirici hormon
TSA	:	Trisiklik Antidepresanlar
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Essitalopram ve R-sitalopramın moleküler yapısı	24
Şekil 2.2.	Essitalopramın ikili serotonin etkisi: S (Essitalopram).....	25
Şekil 2.3	Duloksetinin moleküler yapısı.	34
Şekil 2.4.	Duloksetinin ikili etkisi: MAO, monoamin oksidaz; KOMT, katekolamin transferaz; SNGİ, serotonin noradrenalin geri-alım inhibitörleri.....	34
Şekil 4.1.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D düzeyleri	49
Şekil 4.2.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D skorlarının zamana göre değişimi.	51
Şekil 4.3.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Toplam} skorlarının zamana göre değişimi.	54
Şekil 4.4.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Psşik} düzeyleri.	55
Şekil 4.5.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Psşik} skorlarının zamana göre değişimi.	56
Şekil 4.6.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Somatik} düzeyleri.	57
Şekil 4.7.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Somatik} skorlarının zamana göre değişimi.	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Katılımcıların yaş ortalamalarının karşılaştırılması; medeni durum, cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve aylık gelir dağılımları.	46
Tablo 4.2.	Grupların psikiyatrik öykü, ailede psikiyatrik öykü ve depresyon şiddeti dağılımları.	48
Tablo 4.3.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D düzeyleri	49
Tablo 4.4.	Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-D skorları.	50
Tablo 4.5.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-D skor düzeyleri	50
Tablo 4.6.	İki tedavi grubunda onikinci haftadaki yanıt ve yirmidördüncü haftadaki düzelme oranı.	51
Tablo 4.7.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Toplam} düzeyleri.	52
Tablo 4.8.	Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Toplam} skorları.	53
Tablo 4.9.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Toplam} skor düzeyleri.	53
Tablo 4.10.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A _{Psşik} düzeyleri.	55
Tablo 4.11.	Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Psşik} skorları.	55
Tablo 4.12.	Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Psşik} skor düzeyleri.	56

Tablo 4.13. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM- A _{Somatik} düzeyleri.....	57
Tablo 4.14. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Somatik} skorları.....	58
Tablo 4.15. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A _{Somatik} skor düzeyleri.	58
Tablo 4.16. İki tedavi grubundaki bireylerin dördüncü hafta değerlendirmesinde bildirilen yan etkileri.....	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresif bozukluklar hem ülkemizde, hem de dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu konumundadır. Yüksek yaygınlık oranları göstermesi, kronikleşme riskinin ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçları nedeniyle depresyon araştırmaları giderek önem kazanmaktadır [1, 2]. Buna paralel olarak, özellikle farmakoterapi alanında, daha hızlı/yeterli etkinlik sağlayan ve tolerabilite açısından avantajları olan ajanların saptanması amacıyla yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarının sayısı da artmıştır.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SGAİler), majör depresif bozukluk (MDB) tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. SGAİler, serotonin geri alım inhibisyonu açısından seçici olan (seçici serotonin geri alım inhibitörleri-SSGİ) ve hem serotonin hem de noradrenalin geri alım inhibisyonu yapan (serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri-SNGİ) ilaçlardan oluşan iki ayrı sınıfa barındırmaktadır [3]. Hem serotonerjik, hem de noradrenerjik etkinliğe sahip antidepressanların, MDB tedavisinde sadece serotonerjik etkinliğe sahip olanlardan daha iyi sonuçlar sağlaması akla uygun görünmektedir. Ancak, bazı araştırmacılar tarafından SNGİlerin MDB tedavisinde SSGİlerden daha etkin olduğu savunulmasına karşın [4-7], diğer bazı araştırmacılar bu iki antidepressan grubunun etkinlik açısından farklı olmadığını ileri sürmektedirler [8, 9]. SNGİlerle ilgili çalışmaların bulguları genel olarak çelişkili olmakla birlikte, bir gözden geçirmede duloksetinin depresyondaki etkinliğinin çeşitli SSGİlerden üstün olduğu bildirilmiştir [10].

Essitalopram ile SSGİlerin etkinliğini karşılaştıran çalışmaları içeren bir meta-analizin sonuçları, essitalopram ile sağlanan yanıt ve remisyon oranlarının SSGİlerle (sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin vs.) sağlanan oranlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir [11]. Essitalopramın bu gücünün, serotonin taşıyıcısı (SERT) üzerindeki allosterik bağlanma bölgesi aracılığıyla SERT inhibisyonunu potansiyalize etmesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir [12, 13]. Bu bağlamda,

essitalopramın etkinlik açısından diğer SSGİlerden farklı, SNGİlerin en azından bazılarına daha yakın olarak konumlandırılması uygun olabilir.

Essitalopram ve duloksetinin etkinliğini karşılaştıran dört çalışma yapılmıştır [14-17]. Bu çalışmalardan ikisinde essitalopram tedavisi alan hastaların Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) skorlarında daha belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir [14, 17]. Söz edilen son iki çalışmanın ilkinde, 8. haftada değerlendirilen essitalopram etkinliğinin duloksetinden daha üstün olduğu bulunmuştur [14]. İkinci çalışmada, MADRS skorlarında çalışma başlangıcından hafta-8'e kadar olan azalmanın essitalopram grubunda duloksetin grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [17]. Duloksetinin etkinliğinin essitalopram kadar erken bir dönemde başladığını ileri süren diğer bir çalışmada, bu iki ilacın hafta-8'deki etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur [15]. Çeşitli antidepresanları karşılaştıran bir meta-analizde, MDB tedavisinde uygulanan essitalopramın, duloksetinden daha etkin olduğu belirlenmiştir [18].

Bu çalışmanın amacı, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve MDB tanısı koyulan hastalarda, duloksetin ve essitalopram tedavilerinin birinci, üçüncü ve altıncı aydaki etkinliklerini karşılaştırmaktır. Çalışmada iki antidepresanın MDB tedavisinde belli zaman noktalarında ölçülen etkinliklerinin farklı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1. Depresyonun Tanımı ve Tarihçesi

Genel anlamda depresyon, derin üzüntülü bir duygudurumla birlikte; düşünce, konuşma ve harekette yavaşlama, durgunluk, değersizlik, suçluluk, yorgunluk; dikkat ve konsantrasyonun azalması; isteksizlik, motivasyon azalması, karamsar duygu ve düşünceler ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirti ve bulguları içeren bir sendromdur [19].

Depresyon, tanımlanan ilk ruhsal rahatsızlıklardandır. Tıp literatüründe depresyonu ilk olarak tanımlayan M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat olmuştur. Hipokrat bu tabloyu kara safra fazlalığıyla açıklamış ve melankoli olarak adlandırmıştır [20]. On dokuzuncu yüzyılda Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları günümüzdekilere benzer şekilde formüle edilmiştir. Depresyon terimi, bir hastalığı tanımlamak amacıyla 19. yüzyılda Delasiavve tarafından kullanılmıştır [21]. J.Pierre Falret, 1854'de "folie circulaire" terimini kullanarak depresyon ve maninin birbiri ile ilişkili iki rahatsızlık olduğunu belirtmiştir. Emil Kraepelin (1856-1929), mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu vurgulayarak bu rahatsızlığa manik depresif psikoz adını vermiştir. Depresyonun tekrarlayan biçimlerini Leonhard ve arkadaşları tarafından 1962 yılında, monopolar depresyon ve bipolar depresyon olarak ikiye ayrılmıştır [22]. "Monopolar" deyimini 1966 yılında yerini "unipolar"a bırakmıştır. Bu adlandırmalar DSM-IV-TR (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision-DSM-IV-TR) ve ICD-10 (International Classification of Diseases-ICD-10) tanı sistemlerinde de benzer şekilde yer alarak güncelliklerini sürdürmektedir [23].

2.1.2. Depresyonun Sınıflandırılması

Depresyonun modern çağdaki sınıflandırılması ile ilgili çalışmalar 19. yy 'da, aralarında Esquirol, Meyer ve Kraepelin'in de bulunduğu kişiler tarafından başlatılmıştır. Kraepelin 1896'da, melankoli ve mani tiplerini manik depresif psikoz adı altında toplayarak tüm bu görünümünün, özgün nöropatolojik bir bozukluğun ayrı görünümü olduğunu savunmuştur [24]. Etiyolojiyi temel alan bu modern sınıflamanın ardından, depresyonun etiolojisi ile ilgili tartışmalar şiddetlenmiştir (biyolojik kökenli veya çevre/yaşam zorluklarına bağlı) [25, 26]. Yirminci yüzyılın başında, depresyon tiplerinin klinik ayrımı ile ilgili çabalar devam ederken, bazı bilim adamları da endojen depresyonun tedaviye yanıtızsızlığından (o zamanki tedavi yöntemi psikoterapi) yola çıkarak, bu depresyon durumunu ayrı bir tip olarak değerlendirmişlerdir [27]. Amerikan Psikiyatri Birliğinin 1952 yılında ilk kez yayınlandığı resmi sınıflandırma sistemi DSM-I'de depresyonla bağlantılı dört rahatsızlık yer almaktaydı: Psikozlar ana grubu altında sınıflanan manik-depresif tepki- depresif tip; psikotik depresif tepki; involusyonel psikotik tepki ve psikonevrotik bozukluklar grubunda bulunan depresif tepki. DSM-II'deki tanıların bir kısmının adlarında da bulunan "teпки" sözcüğü, o dönemde ruhsal hastalıkların tümünün (veya çoğunun) nedenini çevresel etkenlere bağlayan bilim çevrelerinin gücünü yansıtmaktadır [28]. DSM-III ve DSM-IV oluşturulurken devam eden tartışmaların temelinde, depresyon grubundan rahatsızlıkları bir spektrum içinde değerlendiren "çizgisel görüş" ile depresyon alttiplerini depresyonun sadece şiddeti açısından değil, belirti kümesi ve etioloji yönünden de ayırdıklarını savunan "kategorik görüş" yaklaşımları bulunmaktadır [29].

Günümüz psikiyatrik tanılarının ve tanı sistemlerinin önemli bir özelliği etiyolojiye değil, belirtileri tanımlayan ölçütlere dayalı olmalarıdır. Ölçütlerde tanı için gerekli olan çeşitli davranış ve belirtilerin tipi, yoğunluğu, süresi ve yarattığı etkileri belirlenir [30]. Ölçütlerin belirlenmesinde klinik gözlemler ve araştırmalar belirleyici rol oynar, fakat etiyojik bir temele dayanmayan ölçütlerde deneysel verilere göre zamanla değişiklikler olmaktadır. Depresyon etiolojisinin zamanla berraklaşması, tanı gruplarının sınırlarının daha iyi çizilebilmesine ve daha uygun tedavi stratejileri için araştırmaların yürütülmesine olanak sağlayacaktır.

2.1.3. Depresyonun Epidemiyolojisi

Yaygınlığı değişkenlik göstermekle birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan geniş ölçekli ulusal bir çalışmada, MDB'un 12 aylık ve yaşam boyu yaygınlığı sırasıyla % 5.28 ve % 3.23 olarak saptanmıştır [31]. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasının verilerine göre, genel popülasyonda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5.4, erkeklerde % 2.3, tüm nüfusta % 4 olarak bulunmuştur [32]. Türkiye'de 900 kişilik örnekleme kapsayan bir araştırmada, MDB'un bir aylık yaygınlığının % 18.8 (kadınlarda % 22.5, erkeklerde % 11.6) olduğu saptanmıştır [33]. Epidemiyolojik çalışmalara topluca bakıldığında MDB'nin yaşam boyu ortalama sıklığı kadınlarda % 10-25, erkeklerde % 5-12 olarak bildirilmiştir.

Majör depresyonun sıklık ve yaygınlığı üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen en tutarlı bulgu, depresyonun kadınlarda yaklaşık iki kat fazla görülmesidir. Bu farklılık erken erişkinlik döneminde başlar, 35-45 yaşları arasında en belirgindir ve yaşlılıkta azalarak devam eder [34]. Erkek ve kadın için ergenlik öncesi depresyon riski aynı hatta erkeklerde çok hafif yüksek olmasına karşın, kadın puberteye eriştikçe bu oranda değişiklik ortaya çıkmaktadır. İngiltere'de 10.000 bireyin katılımıyla ve depresyon gelişme riskinini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, 16 yaş civarında kadınlarda depresyon riskinin çok daha yüksek olduğu ve erken erişkinliğe doğru bu farkta bir artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, menopoza ve geç erişkinlikte kadın ve erkeklerde riskin benzer olduğu, fakat kadınlarda menopoza sonrasında yeni başlangıçlı depresyon riskinin azaldığı bulunmuştur [35].

Kadınlarda depresyona yatkınlığı ile ilgili en yaygın kabul gören kuram ovarian hormonların (östrojen ve progesteron) disregülasyonu üzerinedir. Östrojenin bilişsel işlevler, bellek ve öğrenmedeki cinsiyet farklılıklarından sorumlu olduğu; progesteronun ise norepinefrin, serotonin, dopamin ve asetilkolin üzerinden duygudurum ve davranışı etkilediği ileri sürülmektedir. Bu bağlamda, cinsiyet hormonlarının kadınlarda ruhsal durumu üzerine belirgin bir etkisi olabileceği akla gelmektedir [36].

Genellikle kadınların sosyoekonomik düzeyinin düşük olması, stresli yaşam olaylarına karşı artmış duyarlılıklarının olması ve bu olaylara uyum kapasitesindeki yetersizlikler nedeniyle depresyon açısından daha yüksek riske sahip oldukları ileri sürülmektedir [34]. Yapılan uzunlamasına çalışmalar, kadınların depresyon ataklarının daha uzun sürdüğünü ve hastalığın kronik ve yineleyen bir süreç dönüşme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [37]. Ayrıca, depresyondaki kadınların erkeklerden daha yüksek oranda komorbid psikiyatrik rahatsızlıkları olduğu saptanmıştır [38].

2.1.4. Depresyonun Etyopatogenezi

Depresif bozuklukların etyolojisinde; biyolojik, genetik ve psikososyal etkenler rol oynamaktadır.

2.1.4.1. Biyojenik Aminler

Majör depresif bozukluk ve diğer depresif bozuklukların etiyolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin çeşitli kuramlar ortaya konmuştur. 1950'lerde monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte "monoamin hipotezi" ortaya atılmıştır. Monoamin hipotezi, üç biyojenik aminden (serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA) birinin eksikliğinin, işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzeneklerden olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak, yaklaşık 40 yıl önce, depresif bozuklukların beyinde 5-HT düzeyindeki azalma sonucu değiştiği düşüncesini öne süren "serotonin/indolamin hipotezi" ortaya atılmıştır [39, 40].

Beyin nörokimyası üzerinde yapılan araştırmaların ilerlemesiyle 5-HT ve NA sistemlerinin tek başına çalışmadığı ve hatta bu sistemlerin çalışma düzeninin DA sisteminden bağımsız olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle günümüzde, depresyonun

fizyopatolojisinde 5-HT ve NA sistemlerinin eş derecede önemli oldukları ve DA sisteminin de diğer iki sisteme göre ikincil olmakla birlikte depresyonda rolü olduğu düşünülmektedir [41].

Noradrenerjik sistem

Merkezi sinir sistemindeki noradrenerjik nöronlar retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır ve uyanıklık ile uyarılmayı devam ettirmede önemli rol oynarlar. Ayrıca çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesi, dikkat, öğrenme, bellek, duygudurumun düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon düzeylerine de etkilidirler [42].

Biyolojik aminlerden NA, mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biridir [43]. Çok sayıda araştırmada, depresyonlu hastaların bir bölümünde noradrenerjik fonksiyonların değiştiği gösterilmiştir. Noradrenerjik fonksiyonlardaki bu değişiklikler şöyle özetlenebilir:

- Plazma NA konsantrasyonlarında azalma,
- NA reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığında artma,
- Beta adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler,
- Beyin omurilik sıvısında (BOS), plazma ve idrarda ana NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarında azalma [44].

Yapılan çalışmalarda, depresyonun melankolik alt tipi, en sık olarak NA düzeyinde azalma ile ilişkilendirilmektedir. Atipik depresyon alt tipi, azalmış NA ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks aktivitesi ile ilişkilendirilir [45]. Tüm duygudurum bozukluklarında olduğu gibi, MDB'da da fizyopatolojik sorunların ortaya çıkmasından NA'nın tek başına sorumlu olduğu söylenemez. NA sistemin diğer nöral taşıyıcı sistemleri serotonin ve dopaminle de etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir [46].

Serotonerjik sistem

Serotonerjik sistemin duygudurum düzenlenmesi, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranışın düzenlenmesi, dürtüsellik ve irritabilite üzerine etkili olduğu düşünülmektedir [47].

5-HT, depresyonun biyolojik oluşumunu ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda araştırılan monoaminlerin en başında gelen nörotransmitterdir. 5-HT sisteminin MDB ile ilişkisini açıklamaya yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar, BOS, nöroendokrin test çalışmaları, platelet 5-HT düzey çalışmaları, postmortem çalışmalar ve beyin görüntüleme çalışmaları başlıkları altında toplanabilir [48, 49].

Akut triptofan azaltarak santral 5-HT ve 5-hidroksi indol asetik asit (HIAA) düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan perklofenilalanin gibi ajanların depresyon oluşturabilmesi, depresyondaki 5-HT işlevi için güçlü bir kanıt olarak ortaya sunulmuştur. Çünkü depresif hastalarda, plazma triptofan/nöral aminoasit oranının azalması, SSS'ne giren triptofan miktarıyla, 5-HT sentezinin azaldığını göstermektedir. Benzer biçimde, SSGİ tedavisine yanıt veren hastalarda akut 5-HT ya da triptofan azalması oluşturulduğunda depresif belirtilerin tekrar ortaya çıktığı gözlenmiştir [49].

Sürekli kortizol yüksekliğinin 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ serotonin reseptörlerinde değişmeye yol açtığı bilinmektedir ve antidepresanlar da etkinliklerini 5-HT reseptörleri aracılığıyla HPA eksen hiperaktivitesini etkileyerek gösteriyor olabilirler [50, 51].

Dopaminerjik sistem

NA ve 5-HT depresyon fizyopatolojisinde en çok anılan biyolojik aminler olmalarına karşın, DA'nın da depresyonda rolü olduğu düşünülmektedir.

Beyinde dört farklı DA yolundan (tuberoinfundibular yol, nigrostriatal yol, mezolimbik yol ve mezokortikal yol) biri olan mezokortikal yol, ventral

tegmentumdan çıkan ve orbito-frontal ve prefrontal kortikal bölgelere yayılan bir yoldur. Motivasyon, konsantrasyon, amaca yönelik ve karmaşık yüksek bilişsel işlevlerin başlatılmasına ve düzenlenmesine yardım eder. Mezokortikal ve mezolimbik DA aktivitesinin azalması, depresyonda belirgin olan bilişsel, motor ve ödül sistemi ile ilgili bozukluklara neden olur [34].

DA konsantrasyonunu azaltan ilaçlarla (reserpin gibi) ve DA konsantrasyonunu azaltan hastalıklarda (Parkinson hastalığı gibi) depresif belirtiler gözlenir. Aksine, DA konsantrasyonunu artıran tirozin, amfetamin ve bupropiyon gibi ilaçlar depresyon belirtilerini azaltır [52].

Depresyon Etiyolojisinde Diğer Nörokimyasal Faktörler

Yapılan çalışmaların bulguları ışığında elde edilen veriler henüz apaçık sonuçlar sunabilecek noktada olmasa da, aminoasit nörotransmitterler (özellikle γ -aminobütirikasit-GABA) ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine katıldığı düşünülmektedir. Depresyonda kolinerjik etkinliğin arttığı, kolinerjik ilaçların (rezerpin) depresyona neden olduğu bulunmuştur. Kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolinin, motor tonus ve koordinasyon, uyku ve rüya, analjezi, biliş, bellek ve hormonal düzenleme gibi birçok beyin işlevinin düzenlenmesine aracılık ettiği saptanmıştır. Opiat sisteminin duygudurum düzenlenmesinde rol aldığı, olumsuz olayların psikolojik etkisinin azaltılması ve ödül mekanizmasında aracı rolü üstlendiğini düşündüren kanıtlar elde edilmiştir [53].

Bazı araştırmacılar, duygudurum bozukluklarının, ikincil mesaj taşıyıcı sistemlerin (adenilat siklaz, fosfotidilinositol ve hücre içi kalsiyum), işlevleri ile depresyon arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir [34].

2.1.4.2. Nöroendokrinolojik Etkenler

Nöroendokrin sistem beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerinin açıklığa kavuşmasına yardımcı olabilir [54].

Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde rol oynayan temel beyin yapısıdır. Farklı biyojenik amin nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi hipotalamusa ulaşır. Hipotalamik anormallikler olasılıkla iştahta, libido ve otonom işlevlerle ilişkili bozukluklara yol açmaktadır [55].

Depresyonda etkilenen sistemler:

- a) Hipotalamo-pitiuiter-adrenal eksen (HPA)
- b) Hipotalamo- pitiuiter-tiroit eksen (HPT)
- c) Hipotalamo- pitiuiter-gonadal eksen (HPG)
- d) Hipotalamo- pitiuiter-büyüme hormonu (growth hormon) eksen (HPGH)
- e) Hipotalamo- pitiuiter-prolaktin eksen (HPPRL)
- f) Hipotalamo- pitiuiter-paratiroid eksen değişiklikleri (HPPTH)

Bu eksenlerin dışında; endojen opiatlar, kolesistokinin, somatostatin, melatonin depresyonun patogenezinde önemli, etiyolojisinde de araştırılan hormonlardır [56].

Hipotalamo-pitiuiter-adrenal eksen değişiklikleri

HPA eksen anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş biyolojik belirleyicilerdir [54, 57]. Bazı depresyon olgularında kortizol hipersekresyonunun varlığının depresyona bağlı bir fenomen veya strese bir yanıt olup olmadığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat, hiperkortikolizmin uykuda da devam etmesi, sedatif ilaçlarla bu durumun düzelmemesi depresyona özgü bir gösterge olduğu görüşünü desteklemektedir [56].

Depresyonda glukokortikoidlerin işe karışmış olabileceğinin ilk işareti, Cushing hastalığı ve dışarıdan verilen sentetik glukokortikoidlerle depresyon ortaya

çıkması ve depresyon rahatsızlığı olanlarla yapılan çalışmalarda HPA sisteminin hiperaktif olduğunun gösterilmesidir [58-61]. Aslında, depresyonda bulunan uyku bozuklukları, azalmış libido, kardiyovasküler değişiklikler, bilişsel bozukluklar gibi semptomlar da HPA ekseninin depresyon oluşumunda rola aldığını göstermektedir [61]. MDB hastalarının çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiş, kortizol metabolitlerinin düzeyleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir [62]. Ayrıca, depresyonlu bireylerde kortizolün sirkadiyen ritmi de bozulmuştur. Artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir, yani kortizol düzeyi bir durum belirleyicisi niteliğindedir. Bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve yaşlı depresyon olgularında genellikle daha belirgindir [63].

Hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) eksen

Standart antidepresan tedaviye cevap vermeyen dirençli depresyon hastalarının bir kısmında direnç sebebinin subklinik hipotiroidizm olduğu bildirilmektedir. Dirençli depresyonlulardaki subklinik hipotiroidizm oranlarının (%29-100), genel olarak depresyonlu hastalarda rastlanan orandan (%8-17) yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu subklinik hipotiroidizm tabloları, yüksek bazal tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri veya tiroid serbestleştirici hormon (TRH) uyarımına artmış TSH cevabı şeklinde kendini gösterir. Bu hastalarda normal sınırlar içinde olmakla birlikte serum TSH düzeylerinin hafif yüksekliklerinin depresyonun şiddeti ve rekürrens sayısının artması ile birlikte olduğu bildirilmiştir [64]. Bunun dışında depresyon olgularının % 9-20'sinde yine subklinik tiroid disfonksiyonu ile uyumlu antitiroid antikolar saptanmıştır. Depresyonlu hastalarda tutarlı olarak bildirilen bulgulardan biri de, hastaların yaklaşık % 25'inde TRH'ye TSH yanıtının yetersiz olduğunun saptanmasıdır [65].

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda saptanan diğer nöroendokrin anormallikler, azalmış noktürnal ve artmış diürnal büyüme hormonu sekresyonu, azalmış noktürnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon düzeyleridir. Lüteinizan hormon, bazal prolaktin (PRL) düzeyleri değişmemekle

birlikte, bu hormonların sirkadiyen ritimleri değişmiştir. Ayrıca, sadece erkeklerde testosteron düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [34, 66, 67].

2.1.4.3. Depresyonda Rolü Olan Nöropeptidler

Kolesistokininin MDB ile ilişkisine dayanan araştırmalar, kolesistokinin (CCK)-B reseptörleri üzerinden opioidlerin antidepresan benzeri aktivitelerinin düzenlenmesi üzerinedir. CCK-B reseptörlerinin bloke edilmesinin opioidlerin antidepresan aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir. CCK-A reseptörlerinin blokajı ile benzer bulgular elde edilememiştir [68].

Depresif olguların serebrospinal sıvılarında, Nöropeptid Y (NPY) konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir [69]. Öte yandan, SSS'de kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ile NPY etkileşimindeki dengesizliğin depresyona aracılık eden santral mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür [70].

2.1.4.4. Depresyonda Nöroanatomik ve Fonksiyonel Değişiklikler

Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları, yineleyen depresif epizodları olan bireylerin hipokampuslarının görece daha küçük olduğunu göstermiştir. Yineleme veya direnç ve antidepresan tedavi alınmamasının, hipokampus hacminin ilerleyici bir şekilde azalmasına neden olduğu ve bu durumun diğer belirtileri olduğu kadar bu rahatsızlıktaki bellek sorunlarını da açıklayabileceği düşünülmektedir [71]. Ayrıca, amigdala ve ventral striatum gibi subkortikal yapılarda; anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve prefrontal korteks gibi kortikal bölgelerde de hacimsel anormallikler saptanmıştır [71, 72].

Depresyonlu hastalardaki SPECT (Single Photon Emission Tomography) çalışmalarında istirahat halinde özellikle solda prefrontal korteks aktivitesinde azalmayla ilgili bulgular saptanmıştır. Depresyonun şiddeti, sıklıkla frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalarda tedavi

sonrasında hastanın duygudurumu düzeldikten sonra bu hipometabolizmanın düzeldiği gösterilmektedir. Araştırmacılar aynı zamanda depresyonda limbik sistem (talamus, amigdala, singulat girus ve derin temporal yapılar) aktivitesinde artıştan söz etmektedirler. Limbik-neokortikal bağlantı, üzerinde önemle durulan diğer bir durumdur [73].

Prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte derin limbik sistem aktivitesinde artış gözlenen olgularda motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama, uyku ve iştah sorunları, konsantrasyon ve bellekte bozulma gibi belirtilerin şiddetinin arttığı; söz edilen bölgelerin dopaminerjik ve noradrenerjik yolların yoğun olarak bulunduğu bölgeler olması nedeniyle de antidepresan tedavide bu nörotransmitter sistemlerin dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle limbik sistemin bir parçası olan amigdala aktivitesindeki artış olduğu bildirilmektedir. Bu aktivite artışının, ailevi bir yatkınlık belirtisi olduğunu bildirenler çalışmalar bulunmaktadır [73-75].

Serotonerjik sinir lifleriyle yoğun olarak inerve olan anterior singulat bölge, talamus ve basal ganglia aktivitesinde azalma görülen olgularda, üzüntü, keder, negatiftik, irritabilite, endişe, bilişsel katılık, olumsuz düşünce örüntüsü gibi belirtilerin yoğunlaştığı ve bu belirtilerin serotonerjik modülasyon yapan antidepresanlara genellikle yanıt verdiği bildirilmektedir [73].

Prefrontal korteks aktivitesinde (özellikle solda) azalma ile birlikte temporal lop aktivitesinde artış gözlenen durumlarda üzüntü, irritabilite, ölüm düşünceleri, özkıyım girişimleri, paranoid düşünceler, atipik ağrılar ve uykusuzluk gibi belirtilerin sıklıkla görüldüğü ve bu grup olguların daha çok antikonvülsanlardan (valproat ya da gabapentin) yarar gördükleri düşünülmektedir [73, 76].

2.1.4.5. Depresyon ve Genetik

Aile ve genetik çalışmaları, duygudurum bozukluklarının gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Duygudurum bozukluğu olan

bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski belirgin ölçüde yüksektir. Unipolar depresyon olgularının birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski genel popülasyondan iki üç kat yüksektir. İkiz çalışmalarında eş hastalanma oranı % 40-50 arasında bulunmuştur [77]. Monozigot ikizlerde unipolar depresyon konkordansı, 3 veya daha çok nöbet geçirmiş hastalarda % 59 iken, 3'ten az nöbet geçirenlerde bu oran % 33 olarak bulunmuştur. Tek yumurta ikizleri ile yapılan farklı çalışmalarda, eş hastalanma oranı (ortalama % 69) dizigot ikizlerin (ortalama % 20) 3.6 katı olarak bulunmuştur. Çalışmalar, unipolar depresyonda soyaçekimin bipolar hastalıktaki kadar olmasa bile, önemli oranda rol oynadığını düşündürmektedir. Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar hastaların akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil, unipolar depresyon olmasıdır [78].

Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalar yapılmıştır, fakat depresyona neden olan herhangi bir gen dizisi veya gen tanımlanmamıştır. Genlerde polimorfizm adı verilen belli varyasyonlar, depresyon riskini artırıyor olabilir. Genler, nörotransmitterlerin ve reseptörlerin metabolizmasının, nöronların özel tiplerinin sayısının ve bu nöronların sinaptik bağlantılarının, nöronal sinyallerin intrasellüler transdüksiyonunun ve tüm bunların çevresel stresörlere yanıtının ve yanıt hızının değiştirilmesine aracılık eder [79]. Serotonin transporter geni (SLC6A4), majör depresif bozuklukta en çok çalışılan gendir [77]. SLC6A4 geni ile ilgilenilmesinin nedeni, 2 farklı alleli (uzun/Long ve kısa/Short) için polimorfizminin olmasıdır. Kısa allel, serotonin transporter sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlamanın, serotonin nöronlarının, bu nöronları stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir [80]. Akut stresörlerin serotonin salımını artırdığı düşünülürse, polimorfizm bireyin strese duyarlılığını etkileyebilir [81]. SLC6A4 geninde kısa allel varlığının bireyi depresyona yatkınlaştırdığı ile ilgili veriler çelişkili olmakla birlikte, psikososyal etkenler ve çoklu gen etkileşimleri bireyin depresyona yatkınlığını belirliyor olabilir. SLC6A4 geni dışında, 5HT2A reseptör (5HTR2A) geni, tirozin hidroksilaz (TH-dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki enzim) geni, triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) (serotonin sentezi) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) (dopamin katabolizması) geni ile ilgili de çalışmalar yürütülmüştür [77].

2.1.4.6. Psikososyal faktörler

Yaşam Olayları ve Çevresel Zorlanmalar

Çevresel streslerle karşılaşan pek çok bireyde depresyon gelişmediği halde, yatkınlığı olanlarda yaşam olaylarının tetikleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Depresyonu olan hastaların yaşam olaylarına karşı duyarlı olmasının altında genetik etkenlerin bulunduğu işaret edilmektedir [36]. Erken yaşta ebeveyn kaybı, daha sonra depresyon gelişebileceğinin öngörülmesini sağlayan en önemli yaşam olayıdır. Bir kişinin çocuğunu ya da eşini kaybetmesi ise depresyonun başlamasına neden olabilecek en önemli çevresel stres kaynağıdır. Depresyonun başlamasına en sık eşlik eden çevresel stresör ise eş kaybıdır. Bir diğer önemli faktör ise işsizliktir [82].

Ev değiştirme, iş kaybı, sevilen birinin kaybı, bir ilişkinin bitmesi, aile/diğer insanlarla çatışma, işten memnuniyetsizlik, tükenme, yalnızlık, çocuk doğumu, alkol/ilaç kullanımı, mevsim değişikliği, bedensel hastalıklar olası tetikleyicilerdir. Çeşitli çalışmalarda ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar MDB için temel risk etkenleri olarak ileri sürülmüştür [52, 83].

2.1.5. Depresyon ve Psikolojik Modeller

2.1.5.1. Psikodinamik ve Psikoanalitik Modeller

Saldırganlığın İçe Yönelmesi Modeli: Bu modelde, depresyonlu bireyin temelde “insanlardan nefret ediyorum,” diye hissettiği, ancak bilinç dışında bu duyguyu başkalarına yansıttığı ve “onlar benden nefret ediyor” sonucuna vardığı ileri sürülmüştür [84]. Saldırganlığın içe yönelmesi modeli, depresif hastalardaki kendine güvensizlik ve öfkenin dışarıya yöneltilmesindeki yetersizliği açıklamakla birlikte, depresyonun tedavisinde öfkenin dışarıya yöneltilmesinin tedavi edici değeri olduğunu destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır [85].

Nesne Kaybı Modeli: Nesne kaybı, bağlanılmış önemli nesnelerle yaşanan örseleyici ayrılıkları ifade etmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde sevgi bağlarının

kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocuklukta örselleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür [84].

Benlik Saygısının Kaybı Modeli: Fenichel, depresyonlu bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik örselenmeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür [84, 86].

2.1.5.2. Depresyonun Bilişsel Modeli

Beck'in klinik gözlemleri ve depresyonu olan hastaların bildirimlerine dayanarak geliştirdiği kuramına göre bu bireylerin düşünceleri olumsuz yönde yanlılık taşır. Beck depresyonu olan bireylerin kendilerini (hepsi benim hatam, yetersizim, suçluyum), çevrelerini ve dünyayı (hayatım berbat durumda, her şey çok kötü, kimse bana yardımcı olamaz) ve geleceği (bu hiç düzelmeyecek) olumsuz gördüklerini öne sürmüştür [87].

Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli: Bu model, depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Yapılan deneylerde, köpeklerin hoş gitmeyen elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardır. Martin Seligman bu çalışmalar sonucunda "öğrenilmiş çaresizlik" kavramını oluşturmuştur. Buna göre, depresyon geçmişte yaşanmış kontrol edilemeyen çaresizlik dönemlerinin birikimi sonucu oluşan bir özellik (istenmeyen durumlardan kurtulmak için kişisel olarak eyleme geçmenin yetersiz olacağı inancı) olarak önermiştir. Çaresizlik üzerinde odaklanan çoğu formülasyon bunun öğrenme ile edinildiğini vurgulamış olsa da hayvanlarda yapılan son deneyler çaresiz davranmayı öğrenmekle ilgili kalıtsal etkenlerin olduğuna işaret etmektedir [84, 86].

Pekiştirme Modeli: Lewinsohn ve diğer davranışçı araştırmacılara göre, depresif davranışlar uygun ödüllerin eksikliğine bağlıdır. Bireyi ödüllendirilme fırsatından sürekli yoksun bırakan çevreler, bireyde umutsuzluğa yol açmaktadır. Bununla birlikte, kişiye eylemlerinin karşılığı olmayan ödüller verilmesi veya kişinin hak etmediğini düşündüğü ödülleri kolaylıkla elde etmesi de kendilik değerinde düşmeyle sonuçlanabilir. Bu modelde, kişinin ödüllendirilme olasılığı bulunan durumlara uygun yanıt veremediği ve sosyal becerilerindeki yetersizliğin bireyde depresyona yatkınlık sağladığı varsayılmaktadır. Bu varsayımdan hareketle, hastanın sosyal becerilerini geliştirmeye yönelik yaklaşımların depresyonun önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir [84, 86].

2.1.6. Majör Depresyon Tanı Ölçütleri

Günümüzde, MDB'nin en geçerli ve yaygın olarak kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ve ICD-10 sınıflama sistemlerinin her ikisinde de yer almaktadır.

2.1.6.1. DSM-IV-TR tanı ölçütleri [88]

Majör Depresif Atak

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

(1) Hastanın kendi bildirmesi (örn. 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 durum olması. Not: çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygu durum bulunabilir.

(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendi bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlenir).

(3) Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (ör. Bir ayda beden ağırlığında % 5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: çocuklarda beklenen kilo artışının olmaması

(4) Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması

(5) Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından gözleniyor olması gerekir)

(6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması

(7) Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)

(8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmesi gerekir)

(9) Yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihal düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması.

B.Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamamaktadır.

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

D.Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. hipotiroidizm) bağlı değildir.

E.Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybından sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin

bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Alt tipler:

Melankolik özellikli

Atipik özellikli

Postpartum başlangıçlı

Mevsimsel özellikli

Katatonik özellikli

Psikotik özellikli

2.1.6.2. ICD-10 tanı ölçütleri [89]

Depresif Nöbet

Tipik depresif nöbetin şiddeti, hafif, orta şiddetli ve ağır olarak karşımıza çıkabilir. Hasta, çökkün duygu durumu, ilgisizlik, haz alamama ve enerji azlığından yakını; enerji azlığı çabuk yorulmaya ve etkinliklerin azalmasına yol açar. Hastanın biraz güç harcamasından sonra ortaya çıkan belirgin yorgunluk sık görülür. Sık görülen diğer belirtiler şunlardır;

- a) dikkatin azalması ve dikkati toplayamama;
- b) benlik saygısında düşüş ve kendine güvenin azalması;
- c) suçluluk ve değersizlik düşünceleri (bu hafif nöbetlerde bile görülebilir);
- d) geleceğe ilişkin karamsarlık ve güvensizlik;
- e) kendine zarar verme yada özkıyım düşünceleri veya eylemleri;
- f) uyku bozukluğu;
- g) iştah azalması.

Hafif Depresif Epizod:

-Aşağıdaki 3 belirtiden en az ikisi;

▪ Birey için kesinlikle anormal olacak derecede, büyük ölçüde çevre şartlarından etkilenmeyen hemen hemen günün tamamına hakim ve en az iki hafta boyunca süren deprese duygudurum.

- Normalde hoşlanılan etkinliklere karşı ilgi kaybı
- Enerji azalması veya kolay yorulma

-Toplam Belirti sayısı 4'e tamamlanacak şekilde aşağıdaki belirtilerin eşlik etmesi.

- Kendine güven ya da özsaygının azalması
- Makul olmayan bir şekilde aşırı pişmanlık veya suçluluk
- Tekrarlayan ölüm veya intihar düşünceleri ya da her tür intihar girişimi
- Düşünme kabiliyetinde dikkat toplamada azalma kararsızlık bocalama
- Psikomotor aktivitede değişme
- Her tür uyku bozukluğu
- İştahta değişme buna eşlik eden biçimde kiloda değişme.

Orta şiddette depresyon: 6 ölçüt karşılanıyorsa.

Şiddetli depresif atak: İlk 3 belirtiyeye eşlik eden toplam 8 belirti varsa.

2.1.7. Depresyonun Klinik Özellikleri

Depresyon genellikle geç yirmili yaşlarda başlamakla birlikte, ilk depresif nöbet hemen her yaşta ortaya çıkabilir. Belirtiler sıklıkla günler haftalar içinde gelişir. Depresif duygudurum, ilgi kaybı ve anhedoni depresyonun ana belirtileridir. Depresif duygudurum; yaşamaktan zevk alamama, karamsarlık, kendini kederli hissetme, umutsuzluk, mutsuzluk, kendini boşlukta hissetme ve sıkıntıyla karakterize olup devamlılık gösteren bir durumdur. İlgi kaybı ve anhedoni çoğunlukla depresif duygudurumla birlikte bildirilir. Hastalar işlerine ve çevrelerine rahatsızlık öncesindeki kadar ilgi gösteremezler ve daha önce yapmaktan zevk aldıkları etkinliklerden zevk alamazlar. Anksiyete, depresyonun sık görülen bir belirtisidir ve depresyonu olan hastaların % 90'ına yakını etkiler. Anksiyeteye genellikle sempatik sistemin aşırı aktivitesine bağlı bedensel belirtiler de eşlik eder [67]. Hemen tüm depresif hastalar belirgin bir enerji azalması (anergi), alışılmadık bir yorgunluk ve bitkinlik hali tanımlarlar. Basit görevleri yerine getirmek bile büyük bir çaba gerektirir [90]. Birçok hastanın iştahı azdır ve kilo kaybı vardır, ancak artmış iştah ve kilo alımı da gözlenebilir. Hastalar sıklıkla, uykuya dalmada güçlük, uyku bölünmeleri ve sabah erken uyanma biçiminde kendini gösteren uyku sorunlarından yakınır. Küçük bir kısım hastada ise uyku süresinde artış gözlenir [91]. Psikomotor ajitasyon görülebilir ve hastalar bunu yerinde duramama, tedirginlik ve devamlı gezinme şeklinde dışa yansıtırlar. Psikomotor retardasyon, çoğu depresif hastada izlenen bir tablodur. Belirgin hale geldiğinde hastanın mimiklerinde, jestlerinde, konuşma hızında ve hareketlerinde yavaşlama izlenebilir [67]. Tüm hastaların yaklaşık % 50'si, belirtilerinde sabahları artış ve akşamları azalma biçiminde bildirdikleri diüurnal bir değişim tanımlarlar. Depresyonu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinin intihar düşünceleri vardır ve % 10-15'i intihar girişiminde bulunur [91].

Bazı depresyon olgularında, kimi belirtiler hafif derecede sürmekte, ancak çoğu hasta normal işlevsellik düzeyine geri dönmektedir. Bazı bireyler, yaşam boyunca bir depresyon nöbeti yaşarlar. Depresyon olgularının % 50-85'i yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde başka bir depresif nöbet yaşarlar. Tekrarlayan depresyonu olan kişiler yaşam boyu ortalama 4-5 atak geçirirler. Sık tekrarlayan

epizodlar kronikleşmeye işaret eder. Şiddetli semptomlar, kendine zarar verme davranışı ve intihar girişimleriyle birlikte olabilir ve sıklıkla hastaneye yatışı gerektirir. Epidemiyolojik çalışmalar, depresif epizodun süresi uzadıkça düzelme olasılığının azaldığını göstermiştir. Bu nedenle, depresif nöbetin süresinin uzaması tedavi gerekliliğini gösteren önemli bir değişkendir [92].

2.1.8. Majör Depresyonun Alt Tipleri

2.1.8.1. Melankolik tip depresyon

Melankolik özellikli MDB, genellikle şiddetli klinik belirtiler gösterir. Melankolinin ayırt ettirici özelliği reaktif olmayan depresif duygudurum ve anhedonidir. Sadece alışılmış aktivitelerine ilgilerini kaybetmekle kalmaz, haz duygusunu yaşayamaz duruma gelirler. Melankoliyi tanımlayan diğer depresif özellikler, depresif duygudurumun bir kayıp sonrası yaşanandan farklı olması, duygudurumun sabah kötüleşmesi, sabah çok erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon veya ajitasyon, belirgin iştah azalması veya kilo kaybı ve uygun olmayan şiddet ve içerikte suçluluk düşünceleridir. Hastanelere yatırılan MDB hastalarının yaklaşık % 70'i melankolik özellik göstermektedir [34, 93].

2.1.8.2. Atipik depresyon

Atipik özellik gösteren depresyon, melankolinin tersine reaktif duygudurum ile karakterizedir. Atipik depresyon, melankolik depresyona göre daha erken yaşlarda başlamakta ve kronik gidiş göstermektedir. Hastalar, melankolik tipin tersine iyi yaşam olayları ile kendilerini iyi hissedebilirler. Ek olarak, uyku ve iştahdaki değişiklikler, melankolik depresyonda gözlenen tersi yönündedir. Ters nörovegetatif belirtiler olarak adlandırılan bu belirtiler, uyku, iştah ve libido artışı şeklindedir. Bu hastalar kendini özellikle akşam kötü hissetmektedirler ve ağır letarji gözlenebilir. Bazı hastalar, reddedilme ve eleştiriye aşırı duyarlılıktan (histeroid disfori)

yakınabilirler. Bu depresyon tipinin MAO inhibitörlerine daha iyi cevap verdiği de sıklıkla belirtilen bir özelliktir. [34, 93].

2.1.8.3. Psikotik özellikli depresyon

Psikotik özellikli depresyon, major depresyona varsanı ve/veya sanrılarının eşlik ettiği durum olarak tanımlanır. Eşlik eden sanrılar, depresif duygudurumla uyumlu veya uyumsuz olabilirler. Bu alt kategori, DSM-IV’de depresif atağın bazı farklı niteliklerini belirlemektedir. Psikotik özellikli depresyon, sıklıkla psikotik olmayan depresyondan daha şiddetlidir. Psikotik depresyonda intihar riski, psikotik olmayanlara göre daha yüksektir. Hastalar, intihar riski nedeniyle yatırılarak izlenmeli ve medikal tedavide antidepresan ve antipsikotikler birlikte uygulanmalıdır [34, 93].

2.1.8.4. Katotonik özellik gösteren

Katotonik özellikle giden depresyon nadirdir. Balmumu esnekliğine motor hareketsizlik veya amaçsız artmış motor aktivite, aşırı negativizm veya stereotipik hareketlerin eşlik ettiği, tuhaf görünümlü istemli hareketler ve ekolali-ekopraksi ile giden bir klinik tablodur [34].

2.1.8.5. Mevsimsel özellikli depresyon

Mevsimsel duygulanım bozukluğunun bir alt tipi olarak kabul edilen bu kategori, birbirini izleyen iki yıl veya daha uzun bir süresi içinde yineleyen biçimde sonbahar ve kış aylarında depresif atağın ortaya çıktığı ve atakların arasındaki bahar ve yaz aylarında depresyonun olmadığı durumları tanımlar. Bu tanı kategorisi DSM-IV’de depresif atak belirleyicisi olarak yerini almıştır. Nadir olarak yazın, fakat kış aylarında daha sık görülen bu bozukluk, soğuk iklimlerde yaşayan genç kadınlar

arasında daha yaygındır. Mevsimsel duygulanım bozukluğu, klinik olarak hipersomni, anergi ve tatlılara aşırı düşkünlük ile karakterizedir. Tedavide özellikle ışık tedavisi ve SSGİ grubu antidepresanlar etkilidir [34, 94].

2.1.8.6. Postpartum depresyon

Postpartum dönem önemli biyolojik değişikliklerin yaşandığı fizyolojik bir süreç olduğu kadar, erken gelişim dönemlerine ilişkin bastırılmış ve çözülmemiş çatışmaların yeniden gündeme geldiği karmaşık bir psikolojik süreçtir. Bu dönemde depresyon başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklar sık olarak ortaya çıkmaktadır [95, 96]. Postpartum depresyonun sıklığı %8-15 arasındadır. Ailede veya gebede duygudurum bozukluğu öyküsü, gebelik süresince var olan depresyon veya anksiyete ve annelik hüznünün varlığı doğum sonrası depresyon gelişimine olan duyarlılığı artırdığı saptanmıştır. Ayrıca psikososyal sorunlar, evlilikle ilgili uyuşmazlıklar, infantın tıbbi sorunları, istenmeyen veya planlanmamış gebelikler, gebelik süresince yaşanan stresli yaşam olayları doğum sonrası depresyon riskini artırmaktadır [97].

2.1.9. Depresyon Tedavisi

Depresyon tedavisi hem psikolojik, hem de farmakolojik girişimleri kapsamaktadır [98]. Sürdürüm tedavisi, depresyonu olan birçok hastada remisyon ve relapslarla kendini gösteren kronik döngüye ilerleyişi ve relaps oranlarını azaltmaktadır [99, 100]. Psikolojik yaklaşımlar da göz ardı edilmemekle birlikte, depresyonun akut fazında klinik klavuzların öncelikli olarak önerdiği tedavi yaklaşımı farmakoterapidir [101, 102].

Antidepresan ilaçların tümü göz önüne alındığında, orta-ağır şiddetteki depresyon tedavisinde % 60-70 oranında etkili oldukları bildirilmektedir. Ayrıca, hastaların % 30-40'ı plasebo ile iyileşir [103]. Yani, hastaların üçte biri özgül bir

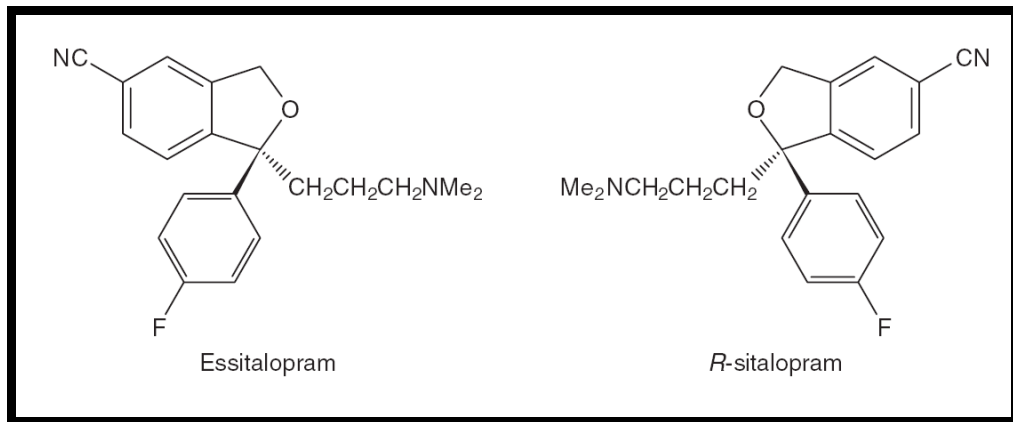
ilaca, üçte biri özgül olmayan bir tedaviye yanıt vermektedir. Hastaların geri kalan üçte biri ise tedavide kullanılan ilaca yanıt vermemektedir [104].

Antidepresan ilaçların temel sınıfları, MAOI, SGAİ, noradrenerjik geri alım inhibitörleri ve SNGİlerdir [105, 106]. Antidepresan ilaçların çoğu, depresyonun akut dönem tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak, tolerabilite profilleri farklı olduğu ileri sürülmektedir [98].

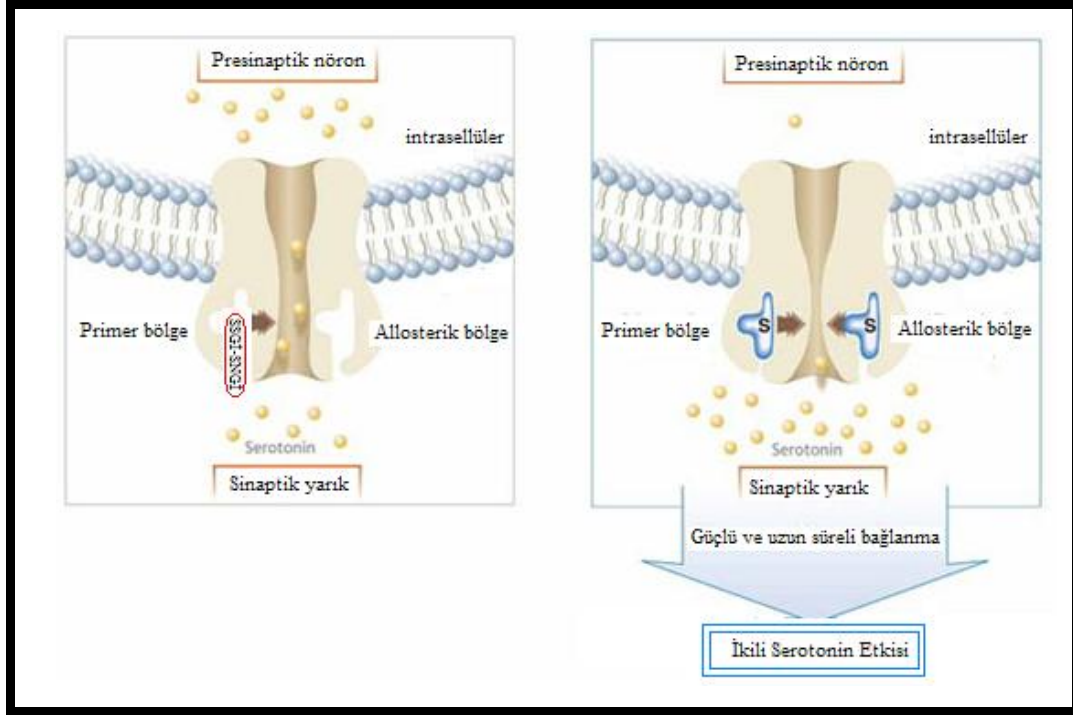
2.2. ESSİTALOPRAM

SGAİler, depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında moleküler hedef belirlenerek geliştirilmiş ilk ilaç grubudur [107]. Bu ilaç grubu, serotonin taşıyıcı proteine bağlanarak serotoninin hücre içine alınmasını inhibe etmektedir. Sonuçta, sinapslardaki serotonin miktarında/tüketiminde ve SSS'nin serotonerjik işlevinde artış olmaktadır [108].

RS-sitalopram, SSGİ olarak değerlendirilmektedir. RS-sitalopram, aktif S-enantiomer ve inaktif R-enantiomer bileşenleri ile diğer SSGİlerden yapısal olarak farklılık gösteren rasemik bir ilaçtır [109, 110] (**Şekil 2.**). Aktif S-enantiomer olarak bilinen essitalopram, MDB tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [111, 112]. Essitalopramın, SERT üzerindeki allosterik bağlanma bölgesi aracılığıyla SERT inhibisyonunu potansiyalize ettiği ileri sürülmektedir [12, 13] (**Şekil 2.**).



Şekil 2.1. Essitalopram ve R-sitalopramın moleküler yapısı.



Şekil 2.2. Essitalopramın ikili serotonin etkisi: S (Essitalopram).

2.2.1. Essitalopramın Farmakodinamiği

Essitalopram, RS-sitalopramın (RSS) SSGİ olarak etki gösteren S-enantiomeridir [111, 113, 114]. Essitalopramın kimyasal yapısı diğer SSGİlerden farklıdır. Essitalopramın antidepresan etkisinin, SSS'nde serotonerjik sinir iletim stimülasyon yolu ile olduğu kabul edilmektedir [109, 115]. Essitalopram serotonin taşıyıcısı için yüksek seçiciliğe sahip ve potent bir ligandır [113, 116]. Rat beynindeki sinaptozomlarda, essitalopramın RS-sitalopramın yaklaşık iki katı kadar potent olduğu gösterilmiştir [117]. İnsan serotonin taşıyıcılarının kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada, essitalopramın bağlanma afinite katsayısının (K_i) 1.1 nmol/L olduğu gösterilmiştir (RS-sitalopram için 1.6 nmol/L) [113]. Essitalopramın serotonin geri alım için K_i değeri noradrenalin için olandan 5900 kat düşüktür [113]. Essitalopramın serotonin geri alım bölgesi için seçiciliğinin diğer bölgeler için seçiciliğinden 100 kat yüksek olduğu da *in vitro* çalışmalarda saptanmıştır. Yani, essitalopramın serotonin (5-HT)₁₋₇, dopamin D₁₋₅, α - ve β -adrenerjik, histamin (H)₁₋₃, muskarinik (M)₁₋₅, ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi yoktur veya çok düşük

bir afinitesi vardır [111]. Essitalopram, hem serotonin geri alım inhibisyonunda *in vitro* olarak hem de dorsal rafe nukleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme hızının inhibisyonunda *in vivo* olarak R-enantiomerden 30-100 kat daha potenttir [111, 116, 118-121]. Ratların frontal korteksindeki serotonin düzeylerinin 2mg/kg essitalopramın subkutan enjeksiyonundan sonra 20 dk içinde 4 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. 4mg/kg RS-sitalopram verilen ratlarda da yaklaşık 2 kat artış olduğu bulunmuştur. Bu iki uygulama karşılaştırıldığında, essitalopramın etkinliğinin RS-sitalopramın etkinliğinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [122].

2.2.2. Essitalopramın Farmakokinetiği

Yirmi dört sağlıklı erkeğin katılımı ile yapılan bir çalışmada essitalopram 20 mg tek oral dozun biyoeşdeğerinin RS-sitalopram için 40 mg olduğu belirlenmiştir [123]. RS-sitalopram oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızlıca emilen lipofilik bir bileşiktir [109]. Kan beyin bariyerinden stereoselektivite olmaksızın iki yönlü ve aktif taşıyıcı mekanizmalardan ve mona amin oksidazlardan bağımsız olarak taşınmaktadır [110]. Tek doz 20 mg essitalopram uygulamasından sonra, doruk plazma konsantrasyonunun (C_{max}) oluşmasına kadar geçen süre 4-5 saattir ve bu süre besin alımından etkilenmemektedir. RS-sitalopramın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir ve essitalopramın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 56'dır [109, 111, 124]. RS-sitalopramın oral uygulama sonrası gözlenen dağılım hacmi 12-26 L/kg'dır [124].

Essitalopram 10-30 mg/gün dozlarının, tek ve çoklu doz için farmakokinetik profili doğrusaldır ve dozla birlikte artmaktadır [111, 123]. Essitalopram 10 mg/gün uygulanan bireylerdeki kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi yaklaşık 1 haftadır. S-enantiomerin 24 saatlik plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) essitalopram 20 mg/gün ve RS-sitalopram 40 mg/gün uygulaması ile oluşan AUC ile benzerdir [111].

Essitalopram, karaciğerde S-demetilsitalopram (S-DCT), S-didemethylsitalopram (S-DDCT) ve daha az olarak N-oksite metabolize olur. İnsandaki baskın plazma bileşeni essitalopramdır [111, 124]. Çoklu doz uygulamasından sonra, S-DCT ve S-DDCT konsantrasyonları, ana ilacın (kullanılan ilacın) plazma konsantrasyonunun % 33'ü ve % 5'inden azı olduğu bulunmuştur [111, 124]. Essitalopram, serotonin geri alım inhibisyonu açısından S-DCT ve S-DDCT'den sırasıyla 7 ve 27 kat potenttir. Bu bilgiye dayanarak, essitalopramın antidepresan etkisine metabolitlerin katkısının minimal olduğu söylenebilir [111].

İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre, essitalopram'ın N-demetilasyonuna katılan primer izoenzimler (bu enzimlerin intrinsik klirens katkıları yüzde olarak), sitokrom P450 (CYP) 2C19 (% 37), CYP3A4 (%35) ve CYP2D6 (%28) olarak belirlenmiştir [120], 34-36. RS-sitalopram uygulanan ve CYP2C19 zayıf metabolizasyonuna sahip bireylerde, hızlı metabolizasyonuna bireylerden anlamlı derecede daha yüksek kararlı durum plazma konsantrasyonları ve eğri altı alan saptanmıştır [125].

Essitalopram ve metabolitlerinin hepatik ve renal aracılı olarak elimine edildiği kabul edilmektedir. İlacın önemli bir kısmı metabolit olarak böbrekler tarafından atılmaktadır [124]. Oral uygulamanın ardından essitalopram dozunun % 8'i ana ilaç (parent drug), % 10'u S-DCT olarak idrarda saptanır. Essitalopramın oral klirensi 36 L/saattir [111, 124]. Bu ilacın yarı-ömrü ($t_{1/2}$) 27-32 saat arasında değişmektedir [111].

Erkek ve kadınlar arasında AUC, C_{max} veya $t_{1/2}$ açısından fark yoktur ve cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmemektedir [111, 124]. C_{max} değişmemekle birlikte, essitalopram yaşlı hastalarda gençlerden daha yavaş bir şekilde elimine edilmektedir [111]. RS-sitalopramın oral klirensi, hepatik yetmezliği olan hastalarda % 37 azalmakta ve $t_{1/2}$ iki kat artmaktadır. Yaşlı ve/veya hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir [111, 124].

Bir hafta boyunca 20 mg/gün ve ardından 3 hafta boyunca 40 mg/gün RS-sitalopram uygulanan sağlıklı çocuklar ile sağlıklı erişkinlerin katıldığı çok merkezli ve açık etiketli bir çalışmada, değerlendirilen herhangi bir farmakokinetik parametre

açısından iki grubun farklılık göstermediği saptanmıştır [123]. RS-sitalopramın oral klirensinde % 17 oranında hafif bir azalma olmasına karşın, hafif veya orta şiddette renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır renal yetmezliği olan bireyler ile ilgili farmakokinetik veri yoktur [111].

2.2.3. İlaç Etkileşimleri

In vitro enzim inhibisyonu çalışmalarından elde edilen veriler, essitalopram'ın CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2E1 üzerine inhibitör etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bu sitokrom enzimlerinin aracılık ettiği *in vivo* metabolizma süreçlerinde çok az inhibitör bir etkinlik beklenebilir [111]. RS-sitalopram ile yapılan ilaç etkileşimi çalışmalarının sonuçları, RS-sitalopramın CYP3A4 üzerine inhibitör etkisinin olmadığını ve CYP2D6 üzerine hafif bir inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir [111, 126].

In vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, essitalopramın CYP2D6'yı inhibe etmediğini düşündürmesine karşın, CYP2D6'nın substratı olan trisiklik antidepresan desipramin ile 21 gün boyunca birlikte uygulanan essitalopramın, desipraminin C_{max} 'ını % 40, EAA'yı % 100 artırdığı bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemekle birlikte, CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçları kullanan ve essitalopram tedavisi başlanacak bireylerde dikkatli olunması önerilmektedir. Metoprolol ve essitalopramın birlikte kullanımı sırasında da benzer sonuçlar gözlenmiştir [111].

2.2.4. Essitalopramın Terapötik Etkinliği

Essitalopram ile plasebo

Essitalopramın etkinliğini plasebo etkinliği ile karşılaştıran çok sayıda çalışma vardır [15, 127-132]. Bu çalışmaların beşinde, essitalopramın, MADRS,

HAM-D ve CGI gibi ölçeklerde sağladığı düzelme plasebodan üstün bulunmuştur [15, 128-131].

MDB tedavisinin uzmanlar ve pratisyen hekimler tarafından yürütüldüğü bazı plasebo kontrollü çalışmalarda da essitalopramın terapötik etkinliği araştırılmıştır [128, 131, 133, 134]. Yapılan çalışmalar, randomize ve çift kör olup, essitalopramın RS-sitalopram ile karşılaştırıldığı 24 hafta süren bir çalışma [135] dışında 8 hafta boyunca sürmüştür [128, 131, 133]. Bu çalışmalardaki etkinlik parametresi, MADRS skorunda başlangıca göre elde edilen değişiklik olarak kabul edilmiştir [128, 131, 133]. Üç çalışmada, Klinik Global İzlenim (Clinical Global Impression-CGI) düzelme ve/veya hastalık şiddeti (CGI-I ve CGI-S), depresyon için ikincil bir değerlendirme aracı olarak kullanılmıştır [128, 131, 135].

Wade ve Friis Andersen (2006), Llorca ve arkadaşları (2005), Leopola ve arkadaşları (2004) ve Gorman ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmaların havuz analizinde, essitalopram tedavisinin 1. haftasında MADRS skorlarında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Tedavinin 2.haftasında yanıt alınan hastalarda, 8 haftalık sürdürüm tedavisi sonunda hastaların % 63'ü remisyona girmiştir [136]. Essitalopramın etkinliğini hastalığın şiddeti bağlamında değerlendiren iki ayrı analizin sonuçları çelişkilidir. Bu analizlerden birinde, ağır depresyonu olan hastalarda essitalopramın plaseboya belirgin üstünlük gösterdiği bildirilmiştir [137]. Diğer analizde ise, essitalopram 10 mg/gün uygulamasının orta şiddette depresyonu olan hastalarda, essitalopram 20 mg/gün uygulamasının ağır depresyonu olan hastalarda plaseboya üstün olduğu belirlenmiştir [138]. Kennedy ve arkadaşları tarafından (2009) yapılan bir meta-analizde, estalopramın MADRS skorlarında 2.3 puanlık tedavi etkisi farkı ile plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir [139].

Essitalopram ile Citalopram

Essitalopram (10-20 mg/gün) ile sitalopramın (10-40 mg/gün) etkinliğini karşılaştıran ve 1700'den fazla hastanın değerlendirmesini yapan randomize çift kör 5 çalışma vardır. Essitalopram alan hastaların MADRS skorlarındaki ortalama değişiklik 6.haftada [140] ve 8.haftada [128, 129, 141, 142] sitalopramdan

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Ancak, hafta 24 te sitalopram ve essitalopram arasında etkinlik açısından herhangi bir fark bulunmamıştır [141]. Sitalopramın aktif karşılaştırıcı ajan olarak kullanıldığı iki plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmada, essitalopram 10-20 mg/gün tedavisinin 1. ve 2. haftasında, tüm değerlendirme ölçeklerinde plasebodan anlamlı şekilde farklılık gösterdiği, hafta-6-8’de ise sitalopram 20-40 mg/gün tedavisinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur [128, 129]. Ayrıca, essitalporam tedavisinin depresif semptomları daha erken dönemde yatıştırdığı, sitalopramla karşılaştırıldığı hem klinik [143] hem de prelinik çalışmalarda gösterilmiştir [144]. Sadece bir çalışmada sitalopramın yan etkilerinin essitalopramın yan etkilerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [140]. Tüm diğer çalışmalarda bu iki tedavi seçeneğinin eşit güvenilirlik ve tolarebilite profiline sahip olduğu gösterilmiştir [128, 129, 141, 142]. Üç havuz analizi çalışmasının sonuçları ,essitalopramın etkinliğinin sitalopramın etkinliği ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir [145-147]. Bu üç çalışmada, essitalopramın sitaloprama göre MADRS skorlarında belirgin bir düzelme sağladığı bulunmuştur [145-147]. Lepola ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan çalışmada, essitalopram tedavisi ile MADRS toplam puanında sağlanan ortalama azalmanın ağır depresyonu olan hastalarda bile sitalopram tedavisi ile sağlanandan daha belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir [146]. İki havuz analizinde essitalopramın etkinliğinin citalopramin etkinliğinden daha hızlı başladığı ve citalopramın etkinliğine üstün olduğu gösterilmiştir [145, 146].

Essitalopram ile SSGİler

Essitalopram tedavisinin 8.haftasında MADRS, HAM-D ve CG-I hastalık şiddeti skorlarında paroksetine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu bulunmuştur [148]. Ağır depresyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise, essitalopram tedavisinin 27. haftasında saptanan MADRS skorlarında paroksetinle oluşandan daha belirgin bir düzelme olduğu saptanmıştır [149].

Essitalopram ve fluoksetinin etkinliklerinin değerlendirildiği iki çalışmanın sonuçları ise çelişkilidir. Mao ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan çalışmada, iki tedavinin 8. haftadaki etkinlikleri arasında fark olmadığı bulunmuştur. Kasper ve

arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada ise, fluoksetinin etkinliğinin essitalopramın etkinliğinden daha düşük olduğu saptanmıştır [150, 151].

Essitalopram ile sertralinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu iki ilacın etkinlikleri arasında herhangi bir fark olmadığı bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada essitalopram dozu 10 mg/gün olarak fiske edilmiştir. Sertralin ise 50-200 mg/gün arasında esnek dozlarda uygulanmıştır [152].

Essitalopram ile SNGİ ler

Essitalopram ile venlafaksin XR'in etkinliklerini karşılaştıran iki randomize çift kör çalışmada bu iki ilacın etkinliklerinin benzer düzeyde olduğu saptanmıştır [153, 154]. Ancak ağır MDB'si olan hastalarda essitalopramın bazı avantajları olduğu bildirilmiştir [155]. Essitalopram ve duloksetinin karşılaştırıldığı çalışmalar ayrı olarak ele alınmıştır.

2.2.5. Essitalopram ve Tolerabilite

Essitalopram kullanan hastalarda istenmeyen olaylara bağlı ilacı bırakma oranları plasebo kullananlardan farklı değildir [126, 132, 134, 156]. İstenmeyen olaylar genellikle hafif ve geçicidir. Yani, essitalopram neredeyse tamamen RS-sitaloprama benzer bir tolerabilite profili çizmektedir.

Sekiz haftalık iki izlem çalışmasında, essitalopram 10 veya 20 mg/gün kullanan hastalarda bulantı ve ejakülasyon sorunları olduğu bildirilmiştir [128, 131]. Bu çalışmalardan birinde, essitalopram ve plasebo arasında bulantı dışında anlamlı fark saptanmamıştır [131]. Diğer bir çalışmada ise, essitalopram tedavisi uygulanan bireylerde diare, insomnia ve ağız kuruluğu bildirilmiştir [128]. Ek olarak, baş ağrısı, nezle benzeri belirtiler gibi yan etkiler; sırt ağrısı ve üst solunum yolları enfeksiyonları essitalopram kullanımı sırasında ortaya çıkabilmektedir. Ancak, bu olaylar plasebo uygulanan hastalardan daha sık değildir [131]. Her iki çalışmada da bulantı insidansının 2. haftadan sonra azaldığı gözlenmiştir. Çoğu istenmeyen olay hafif [128] veya hafif-orta şiddettedir [131].

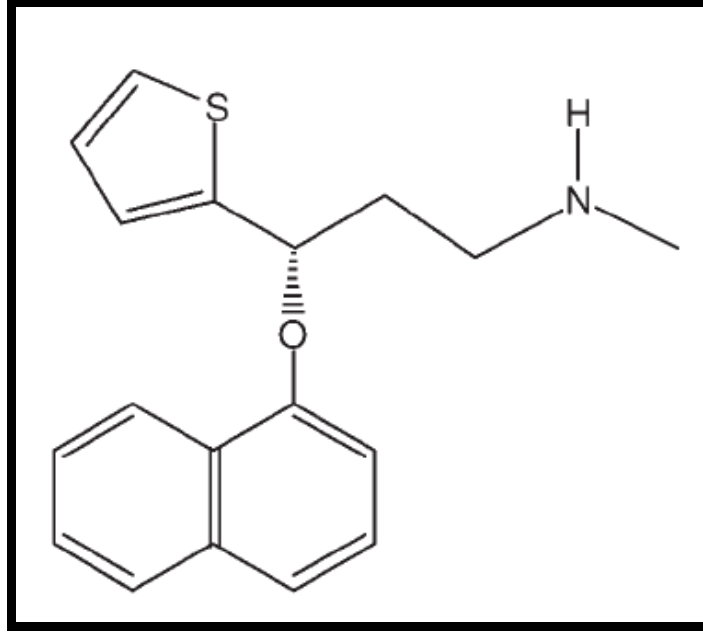
Yukarıda söz edilen iki çalışmada, essitalopram 10 mg/gün ve plasebo uygulaması sırasında karşılaşılan istenmeyen olayların insidansları arasında ve istenmeyen olaylara bağlı ilaç bırakma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [128, 131]. Ancak, essitalopram 20 mg/gün tedavisi alan hastalarda istenmeyen olaylar ve ilaç bırakma plasebo grubundan daha yüksektir [128]. Tedaviyi bırakma ve istenmeyen olay insidansının essitalopram 20 mg/gün ve RS-sitalopram 40 mg/gün tedavisi alan gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır [128].

MDB'i olan 588 hastanın katıldığı 52 haftalık izlem çalışmasında hastaların yaklaşık 3/4'ü (n=437) çalışmayı tamamlamıştır [157]. Bu çalışmada istenmeyen olaylar (% 8.8) ilaç bırakmada temel neden olarak saptanmıştır. Karşılaşılan istenmeyen olaylar hafif ve orta şiddettedir.

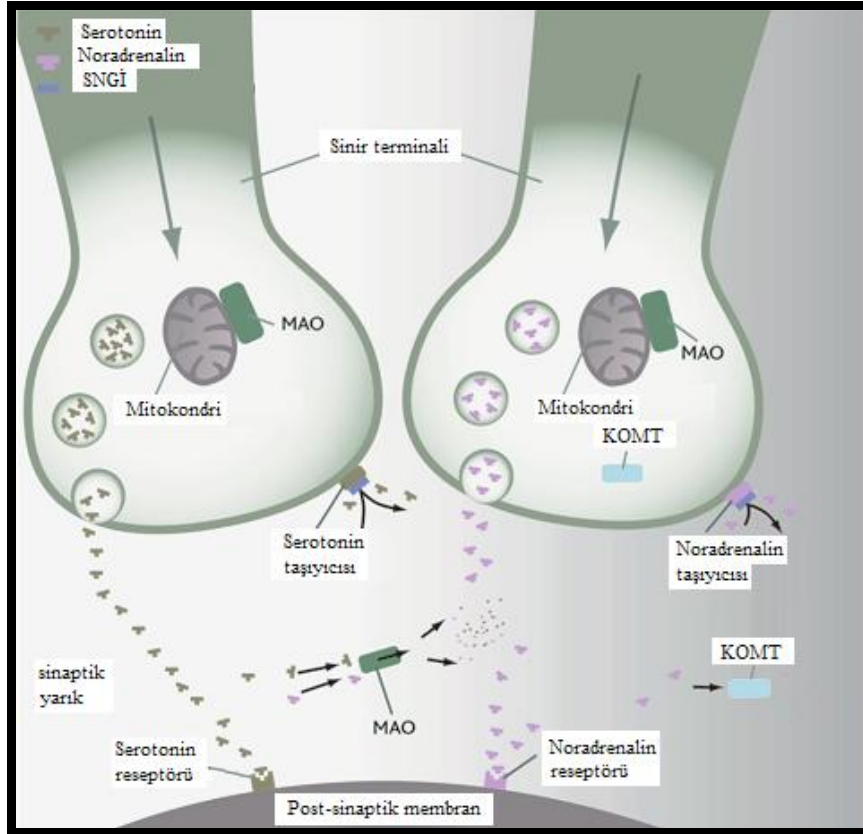
Essitalopramın güvenilirliği ile ilgili çift kör plasebo kontrollü randomize 24 çalışmanın sonuçları essitalopram tedavisinin ilk 8 haftasında plasebo grubundan daha sık olarak bildirilen yan etkilerin bulantı, insomnia, yorgunluk, ishal, baş dönmesi, ağız kuruluğu, uyku hali ve ejakülasyon yetmezliği olduğunu bildirmiştir. Bu olayların çoğunluğu hafif veya orta şiddettedir [158]. Tedavinin 8.haftasından 24.haftasına kadar sadece nazofarenjit ve baş ağrısının insidansı % 2'nin üzerinde kalmıştır [158].

2.3. DULOKSETİN

Duloksetine hidroklorid [LY248686, (+)-N-mety-3-(1-naphthalenyloxy)-(2-thiophene)-propanamine] hem 5-HT, hem de NA için potent ikili bir geri alım inhibitörüdür. H₁, α_1 -adrenerjik, D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve opioid reseptörlerine afinitesi yoktur [159-161]. Çalışmalar, duloksetinin 5-HT ve NA geri alım taşıyıcılarına eşit afinitesinin olduğunu göstermektedir [159-161] (Şekil 2.3, Şekil 2.4).



Şekil 2.3. Duloksetinin moleküler yapısı.



Şekil 2.4. Duloksetinin ikili etkisi: MAO, monoamin oksidaz; KOMT, katekolamin transferaz; SNGİ, serotonin noradrenalin geri-alım inhibitörleri.

2.3.1. Duloksetinin farmakodinamiği

In vitro çalışmalar duloksetinin NA için K_i değerinin 0.8 nM, 5-HT için 7.5 nM olduğunu göstermektedir [159-162]. Potent bir serotonin geri alım inhibitörü olan sitolopramın K_i 'si 5-HT için 9.5 Nm ve NA için >1000 Nm dir. Venlafaksinın NA için K_i si 2480 Nm, 5-HT için K_i si 82 Nm dir. Duloksetin dopamin geri alımının zayıf bir inhibitörüdür. Adrenerjik, histaminik ve muskarinik reseptörlere düşük afiniteye sahiptir [159].

Hayvan çalışmalarında duloksetinin BOS daki 5-HT ve NA düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Mikrodiyaliz yönteminin kullanıldığı çalışmalarda, duloksetinin rat beyinde 5-HT ve NA düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Rat beyindeki 5-HT ve NA düzeylerindeki bu artış doz bağımlıdır. Duloksetinin rat beyindeki 5-HT taşıyıcıları ve NA taşıyıcılarını inhibe etmesi için gerekli etkin medyan doz (ED50) sırasıyla, 0.3 ve 0.7 mg/kg dır. Venlafaksin için aynı ED50 değerleri sırasıyla, 2 ve 54 mg/kg dır [159]. Rat beyinde p-kloramfetamin tarafından oluşturulan 5-HT depresyonu duloksetin 2.3 mg/kg lık ED50 düzeyi ile bloke edilebilmektedir. 6-hidroksidopamin tarafından oluşturulan hipotalamik NA depresyonu ise, duloksetinin 12 mg/kg'lık ED50 düzeyi ile bloke edilebilir. Venlafaksin için ED50 düzeyleri sırasıyla, 5.9 ve 94 mg/kg dır [159].

2.3.2. Duloksetinin Farmakokinetiği

Duloksetin, oral uygulamanın ardından hızlıca absorbe edilmektedir. Absorbsiyon başlayana kadar iki saatlik bir gecikme olduğu gözlenmiştir. Duloksetinin C_{max} 'a ilaç alımından 6 saat sonra ulaşır. Gıdalarla birlikte alımı duloksetinin absorpsiyon hızını yaklaşık % 10 oranında azaltmaktadır. Ancak, bu azalmanın klinik bir önemi yoktur. Duloksetinin sanal dağılım hacmi ortalama 1640 L dir. Duloksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 96), primer olarak albumine ve alfa1-asit glukoproteine bağlanmaktadır. Duloksetinin plazma proteinlerine bağlanması renal veya hepatik yetmezlikten etkilenmez. Bir ilacın plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, plazma proteinlerine yüksek oranda

bağlanan diğer ilaçlarla (varfarin, karbamazepin) etkileşim açısından önemlidir. Hepatik hastalığı olan bireylerde, albümin düzeylerinin düşüklüğüne bağlı olarak ilacın serbest plazma düzeyleri artar. Bu nedenle, başlangıç dozunun düşük tutulması gerekir. Varfarin kullanan hastalarda doz ayarlaması sırasında protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve “International Normalized Ratio”nun (INR) monitörizasyonu gerekebilir. Ayrıca, karbamazepin kullanan hastalarda kan düzeyi monitörizasyonu yararlı olabilir [163].

2.3.3. İlaç Etkileşimleri

Duloksetin karaciğerde sitokrom enzimi CYP450 2D6 ve 1A2 izoenzimleri ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Plazmadaki metabolitler, 4-hidroksi duloksetin glikuronid ve 5-hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfattır. Bu iki metabolit de büyük oranda idrarla atılır. Duloksetin CYP450 2D6’yı inhibe eder, CYP450 3A4, 2C9 ve 2C19 izoenzimleri üzerine herhangi bir etkisi yoktur. CYP450 2D6 ilaç etkileşimleri çoğunlukla trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, tip 1C antiaritmikler, beta blokörler, kodein ve dekstrometorfan gibi, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla ilişkilidir ve duloksetinle beraber kullanılırlarsa dozları toksik düzeye erişebilir. Duloksetin gibi CYP1A2 ile metabolize olan kafein veya teofilin arasında klinik açıdan önemli bir etkileşim olmamaktadır [163].

CYP450 2D6’nın potent inhibitörleri (paroksetin, fluoksetin) ile birlikte duloksetin kullanımı sırasında duloksetinin yüksek konsantrasyonlara ulaşması olasıdır [163]. Duloksetinin, fluvoksamin ve bazı kinolon grubu antibiyotikler (CYP450 1A2 inhibitörleri) ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır [163]. Duloksetinin herhangi bir aktif metaboliti olmadığı akılda tutulmalıdır. Sigara içenlerde duloksetinin biyoyararlanımı CYP1A2 enzimi üzerinden 1/3 oranında azalmaktadır. Ancak, sigara içenlerde doz ayarlaması gerekli görülmemektedir [163].

Duloksetinin ortalama plazma yarı ömrü oniki saattir. İlacın SSS yarı ömrünün plazma yarı ömründen farklı olabileceği düşünülmeyle birlikte, ilaç günlük tek doz şeklinde uygulanabilir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki veriler

sınırlı olmakla birlikte, C_{max} ve AUC parametrelerinin %100 arttığını düşündürmektedir. Hafif renal işlev bozukluğu, duloksetin klirensinde önemli herhangi bir etkiye neden olmaz. Son dönem böbrek hastalığı olan bireylerde duloksetin kullanımı önerilmemektedir [163]. Hepatik yetmezliği olan hastalarda, duloksetinin atılımı kadar metabolizması da azalmaktadır. Bu nedenle ilacın plazma düzeyleri artış göstermektedir. Sirotik 6 hastadan oluşan bir seride duloksetinin yarı ömrünün 34 saat olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, duloksetinin hepatic yetmezliği olan hastalarda da uygulanmaması önerilmektedir [163].

2.3.4. Duloksetinin Terapötik Etkinliği

Duloksetin (40-120 mg/gün), fluoksetin (20 mg/gün) ve plasebo tedavisi verilen 178 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, duloksetin ve fluoksetinin etkinliği çerçevesinde yanıt ve remisyon oranları açısından herhangi bir fark saptanmamıştır [164].

Duloksetin (40-120 mg/gün) ile paroksetin (20 mg/gün) tedavi rejimlerinin etkinliklerini karşılaştıran üç ayrı çalışmanın sonuçları tutarlı bir şekilde anlamlı fark saptamamıştır [165-167]. Bu çalışmaların en büyük ölçekli olanında, yanıt oranları sırasıyla % 60 ve % 65, remisyon oranları sırasıyla % 49 ve % 50 olarak bulunmuştur [167]. Ancak, söz edilen bu üç çalışmada da, paroksetin dozları orta düzeydeyken, duloksetin dozları yüksek tutulduğu için sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Bir havuz analizi sonuçları, duloksetin ile fluoksetin ve paroksetinin sağladığı remisyon oranlarının benzer olduğunu göstermektedir [168].

İki ayrı randomize kontrollü çalışmanın havuz analizinde, duloksetin (60-120 mg/gün) ile venlafaksin uzamış salınım [extended release (XR; 150-225 mg/gün)] tedavilerinin hafta 12'de sağladığı etkinlik düzeyi ölçümlerinin çoğunda fark olmadığı bulunmuştur [169].

2.3.5. Duloksetin ve Tolerabilite

En sık karşılaşılan yan etkiler insomnia ve bulantıdır. “Physicians’ Desk Reference”den elde edilen bilgilere dayanarak, venlafaksin XR (75-225 mg/gün) ile gözlenen bulantı oranı % 31 iken duloksetin (40-120 mg/gün) ile gözlenen bulantı % 22’dir. Duloksetinin 60 mg/gün başlangıç dozu ile uygulandığı çalışmalardan oluşturulan havuz verilerinde tedaviyi bırakma oranlarının % 0.8 kadar düşük olduğu saptanmıştır. Genellikle ilk hafta içinde görülen bulantı, hafif ve geçicidir. İlk haftadan sonra bulantı oranları plasebodan farklı değildir [163].

Duloksetinin hematolojik veya diğer organ sistemleri üzerine hasar oluşturacak bir etkisi gözlenmemiştir [164, 170-176]. Aynı şekilde, vital bulgularda da anlamlı değişikliklere neden olmamaktadır [164, 170-176]. Klinik önemi olmayan non-ikterik transaminaz yükselmeleri (ALT, AST gibi) hastaların küçük bir kısmında gözlenmiştir. İzlemede, ilaç kesimi veya doz ayarlaması ile transaminazların normal sınırlara döndüğü izlenmiştir [177]. Öyküsünde karaciğer fonksiyon parametreleri daha önce yüksek olarak saptanan hepatit C ve ağır alkolizm hastalarında duloksetin kullanımı karaciğer fonksiyon parametrelerini daha da yükseltebilir. Ağır karaciğer problemleri ve alkolizmi olan hastalarda bu ilacın kullanımı önerilmemektedir. Bu ilacın yani, duloksetinin QT aralığı üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur [164, 170-176, 178]. Bazı klinik çalışmalarda, üriner hezitensi ve/veya idrar retansiyonu durumu ile nadir olarak karşılaşıldığı gözlenmiştir. Hastaların % 2’sinden azında idrar retansiyonu veya üriner hezitansi ile karşılaşmıştır. Bu hastaların hiçbirinin kateterize edilmesi gerekmemiştir [177].

Duloksetin tedavisi 8-9 hafta uygulanan olgularda ağırlık artışının 500 gr plasebo grubunda ise, 680 gr olduğu saptanmıştır [164, 170-176]. Duloksetin tedavisini 1 yıl boyunca alan hastalarda ortalama ağırlık artışının 1158 gr olduğunu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmanın plasebo ayağı yoktur [177].

Hastaların kendiliğinden bildirdikleri cinsel yan etkiler, duloksetin kullanan hastalarda plasebo kullananlardan daha siktir. Cinsel işlevselliği değerlendiren kısa süreli çalışmalarda, duloksetin grubu ile plasebo grubu arasında cinsel işlevler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır [164, 170-172, 174, 175].

Altıncı ayda yapılan değerlendirmede, cinsel yan etkiler açısından duloksetin ve plasebo grubu arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur [177]. Havuz analizleri, duloksetin ile sürdürölen akut tedavinin plasebodan anlamlı derecede yüksek düzeyde cinsel işlev bozukluğına neden olduğunu göstermiştir. Uzun süreli duloksetin kullanımı sırasında bildirilen cinsel işlev bozukluğu insidansı ise plasebodan farklı değildir [179].

Klinik alışmalar, duloksetinin aşırı dozunun (>240 olarak tanımlanır) güvenli olduğunu göstermektedir [164, 170-172, 174, 175]. Maksimum 1400 mg olmak üzere akut aşırı doza maruz kalan 4 olgunun hiçbirinde gidiş fatal olarak sonuçlanmamıştır [177].

Duloksetinin yarı ömrünün kısa olması nedeni ile ilacın doz azaltımı yapılarak kesilmesi önerilmektedir. Bir yıl boyunca sürdürölen duloksetin tedavisinden sonra ani ilaç kesilmesine bağlı olarak baş dönmesi (% 8.3), anksiyete (% 4.3), bulantı (% 4.2) ve baş ağrısı (% 3.1) gibi istenmeyen olaylarla karşılaşılmıştır. Bu istenmeyen olayların sıklığı plaseboda karşılaşılandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir [177].

Duloksetin kullanan hastalarda, hipomani, mani ve hipmani benzeri belirtilerin insidansı düşüktür [180]. Duloksetin tedavisi uygulanacak hastalarda mani öyküsü veya bipolar bozukluk aile öyküsü olduğunda dikkatli davranılmalıdır. Böyle olgularda duygu durum düzenleyici ilaçların tedavi planına dahil edilmesi önemlidir.

Hayvan alışmaları duloksetin ve duloksetinin metabolitlerinin plasentayı geçtiğini ve anne sütünden salgılandığını göstermektedir. Ratlarda veya tavşanlarda teratojenite ile karşılaşılmamıştır. Duloksetinin doğum eylemi üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Emzikli kadınlarda duloksetin kullanımı önerilmemektedir. Duloksetin gebelik kategori C içinde sınıflandırılan bir ilaçtır. Gebelik sırasında duloksetin tedavisi başlanması uygun görüldüğünde risk yarar analizi yapılması önemlidir [163].

Bu ilaca aşırı duyarlılığı olan bireylerde ve mona amin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Kontrol edilemeyen dar açılı glokomu olan hastalara kesinlikle reçete edilmemelidir. Depresyonun kötüleşmesi veya intihar düşüncelerinin gelişmesi açısından hem erişkinler hem de çocuk hastalar monitörize edilmelidir [163].

2.4. ESSİTALOPRAM VE DULOKSETİN

Duloksetin ve Essitalopramın Etkinlik Açısından Karşılaştırılması

Essitalopram ve duloksetinin etkinliğini karşılaştıran dört çalışmanın [14-17] ikisinde, essitalopram tedavisi alan hastaların MADRS skorlarında daha belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir [14, 17]. Bu çalışmalardan birinde, 8. haftada değerlendirilen essitalopram etkinliğinin duloksetinden daha yüksek olduğu bulunmuştur [14]. Diğer çalışmada, çalışma başlangıcından 8. haftaya kadar MADRS skorlarında gerçekleşen azalmanın essitalopram grubunda duloksetin grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [17]. Duloksetinin etkinliğinin essitalopram kadar erken bir dönemde başladığını ileri süren bir çalışmada, bu iki ilacın 8. hafta sonundaki etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur [15]. Söz edilen çalışmada 8. haftadaki etkinlik değerlendirmesi, HAM-D'nin Maier alt ölçeği skorlarında % 20 oranında azalma olan hastaların oranı ile saptanmıştır. Bu oran duloksetin için % 42.6 iken, essitalopram için % 35.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca, her iki tedavi yöntemi de plasebodan üstün bulunmuştur [15]. Altı aylık bir izlem çalışmasının sonuçları, essitalopram ve duloksetin arasında etkinlik açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak, essitalopramın uyku üzerine daha belirgin düzeltici bir etkisi olduğu belirlenmiştir [16]. İki klinik çalışmanın havuz analizinde bulantı, insomnia, baş dönmesi ve kusma insidanslarının duloksetin ile tedavi edilen hasta grubunda, essitalopram grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı essitalopram grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [181]. Bu iki çalışmanın sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde essitalopram'ın tolerabilite açısından daha üstün olduğu ve istenmeyen olaylara bağlı ilaç bırakma oranlarının

daha düşük olduğu sonucu çıkarılabilir [181]. Bu bulgular essitalopram ve duloksetini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarını da yansıtmaktadır [14-17].

Duloksetin ve Essitalopramın Tolarebilite Açısından Karşılaştırılması

Essitalopram ile duloksetinin karşılaştırıldığı 3 randomize çift kör çalışma vardır. Duloksetin özellikle insomnia ve kabızlık gibi yan etkilere neden olmakla birlikte [15, 17], bulantı, ağız kuruluğu, esneme ve kusma gibi yan etkilere neden olmaktadır [15]. İki ayrı çalışmada, tedaviye bağlı istenmeyen olaylar nedeni ile tedaviyi kesen hasta oranlarının duloksetin grubunda essitalopran grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir [14, 17]. Diğer bir çalışmada, essitalopram tedavisi alan grupta 4. haftada tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğu insidansının duloksetinle oluşan cinsel işlev bozukluğu insidansından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, 12. haftada bu fark ortadan kalkmaktadır. Ayrıca, cinsel işlev bozukluğuna bağlı ilaç bırakma oranları arasında da fark yoktur [182].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Aralık 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında başvurarak DSM-IV-TR Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Görüşme Formu (SCID-I) ölçütlerine göre depresyon tanısı alan 18 ile 65 yaş arasındaki hastalardan tedavi gereksinimi olan ve yapılan değerlendirmeleri sonucunda; duloksetin veya essitalopram başlanması uygun görülen ve çalışmaya dahil edilebilme ölçütlerini karşılayan 122 hasta [duloksetin 60 mg/gün (n=64) ve essitalopram 10 mg/gün (n=58)] dahil edildi. Ayrıntılı öykü, psikiyatrik muayene, laboratuvar incelemeleri sonrasında çalışmaya dahil edilme ölçütlerini halen karşılayan gönüllü hastalara tedavi başlanmadan önce Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A; pisişik ve somatik alt ölçekler) uygulanarak bazal değerler elde edildi.

Hastalara ilaç tedavisi başlandıktan sonra rutin izlemlerine devam edildi ve bu izlem sırasında tedavinin dördüncü, on ikinci ve yirmidördüncü haftalarında söz edilen ölçekler yeniden uygulandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

-Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde SCID-1 ölçütlerine göre MDB tanısı almış olmak.

-Depresyon için tedavi gereksinimi olmak ve tedavide duloksetin veya essitalopram kullanabilmesi tıbben uygun bulunmak.

-18 yaş üstünde ve 65 yaş altında olmak.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

-Antidepresan veya nöroleptik ilaç kullanıyor olmak.

-Gebelik şüphesi veya varlığı.

-İlaç-madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı öyküsü olmak.

3.2. DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ

Hasta Takip Formu (EK I)

Tarafımızdan geliştirilen bu form, katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, aylık gelir, sistemik ve/veya psikiyatrik hastalık açısından özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini, alkol-madde ve sigara kullanım durumunu belirlemek amacıyla kullanıldı.

DSM-IV TR Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme Formu (SCID I / Klinik Versiyon)

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından, 1994 yılında major DSM-IV Eksen-I tanılarının konması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Hem psikiyatri hem de genel tıp hastalarına uygulanabilir. Dil ve tanı kapsamı nedeniyle erişkinler için kullanımı uygundur. Altı modülden oluşmaktadır. Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [183].

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği [(Hamilton depression rating scale (HAM-D)] (EK II)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini değerlendiren bu ölçek, tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır ancak, tanı koydurmaz. Klinisyen tarafından, depresif belirtileri olan kişilere uygulanır. Toplam 17 soru içerir ve bir yanıt formuna işaretleme yapılarak toplanır. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyon'un derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir [184]. Sorular yapılandırılmıştır, ancak ek soru mümkündür. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4

arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. En yüksek puan 53'tür. Uygulayıcının psikopatoloji bilmesi ve ölçeği bilen birinin yardımı ile uygulamalara başlaması gereklidir. Ölçeğin özgün adı "Hamilton Depression Rating Scale" (HDRS) dir. Ölçeğin yapılandırılmış formu Hamilton ve Williams tarafından oluşturulmuştur [185].

Türkçe formunun adı "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği"dir. Test-tekrar test korelasyonu 0.85'dir. İç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.75, Spearman-Brown güvenilirlik katsayısı 0.76 olarak bulunmuştur. Dört psikiyatristin bağımsız derecelendirmesine dayanan derecelendiriciler arası güvenilirlik katsayıları 0.87 ile 0.98 değerleri arasındadır. Benzer ölçek geçerliliği yapılmış olup Beck depresyon ölçeği ile korelasyon katsayısı 0.48, klinik global izleme ile korelasyon katsayısı 0.56'dır [186].

HAM-D'de % 50 veya daha fazla azalma yanıt, HAM-D skorunun ≤ 7 olması düzelme ölçütü olarak kabul edilmiştir.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği [(Hamilton anxiety rating scale (HAM-A)] (EK III)

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır [187]. HAM-A, yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Psişik ve somatik anksiyete belirtilerini, uyku düzenini, dikkati değerlendiren 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Güvenirlik çalışmasında, ölçeğin değerlendiriciler arası güvenilirliği hesaplanmış ve tek tek maddeler için 0.51-0.97 arasında bulunmuştur. Ortalama değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0.72, toplam puan için ise 0.94 olarak elde edilmiştir. Değerlendiriciler arası tanı korelasyonuna bakıldığında 3 değerlendirici ölçeği doldurmuş ve korelasyon katsayıları 0.94-0.95 arasında hesaplanmıştır. Birlikte geçerlilik yönteminde, HAM-A ile Durumluk Kaygı Ölçeği arasındaki korelasyon

katsayısı $r=0.67$ olarak hesaplanmıştır ve anlamlı düzeydedir ($p<0.01$) [188]. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasında değişmektedir.

Yan Etki Değerlendirme Formu (EK IV)

Karşılaştırılan iki ilacın mide bulantısı, sersemlik hissi, terleme, uyku hali ve iştahsızlık gibi sık görülen 18 yan etkisi var/yok şeklinde kaydedildi. Hastaların yan etkiler veya etkisizliğe bağlı tedaviyi bırakma (çalışmadan ayrılma) veya devam durumları da bu forma not edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler (kategorik ve sürekli) Statistical Package for Social Science (SPSS) Windows version 11.5 (Chicago IL,USA version) yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Yaş değişkeni karşılaştırılırken, her iki grubun yaş dağılımları normal dağılıma uyduğu (*Kolmogorov Smirnov testi*) ve olgu sayıları 30'un üzerinde olduğu için *Student t testi* kullanıldı. Gruplar kategorik değişkenler için karşılaştırılırken "*Pearson Ki-kare testi*", "*Yates Ki-kare testi*" ve "*Fisher Exact Test*" kullanıldı. HAM-D, HAM-A ve HAM-A alt ölçek puanlarının analizinde "*Tek Değişkenli İki Yönlü Varyans Analizi*" [grup ($df=1$) ve hafta ($df=3$); grup, hafta, grup*hafta etkileşimi] kullanıldı. df değeri 1'den büyük olan kategoriler için grupların sürekli değişkene ait hata varyansları "*Levene'nin hata varyanslarının eşitliği testi*" ile değerlendirildi. Varyans analizi ile değerlendirilen tüm değişkenler için grupların hata varyansları eşit değildi. Bu nedenle ikili karşılaştırmalarda "*Post hoc Tamhane 2T testi*" kullanıldı.

p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Duloksetin ve essitalopram grubundaki olguların yaş (sırasıyla $p=0.545$, $p=0.602$) değerleri normal dağılıma uymaktaydı (*Kolmogorov Smirnov Testi*).

Tablo 4.1. Katılımcıların yaş ortalamalarının karşılaştırılması; medeni durum, cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve aylık gelir dağılımları.

	GRUPLAR				P	
	DULOKSETİN GRUBU		ESSİTALOPRAM GRUBU			
	Ort.±SS		Ort.±SS			
Yaş	36.38±11.50		36.38±11.37		0.767*	
	N	Sütun % N	N	Sütun % N		
Cinsiyet	Erkek	27	42.2	19	32.8	0.376**
	Kadın	37	57.8	39	67.2	
Medeni Durum	Bekar	29	45.3	21	36.2	0.403**
	Evlü	35	54.7	37	63.8	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim veya Daha Düşük	13	20.3	8	13.8	0.476**
	Lise veya Daha Yüksek	51	79.7	50	86.2	
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	12	18.8	15	25.9	0.684***
	Devlet Memuru	19	29.7	18	31	
	İşçi	10	15.6	5	8.6	
	Serbest Meslek	10	15.6	6	10.3	
	Öğrenci	6	9.4	8	13.8	
	Diğer Meslekler	7	10.9	6	10.3	
Aylık Gelir	≤1000 TL	10	15.6	8	13.8	0.977**
	≥1001 TL	54	84.4	50	86.2	

*Student T Testi

** Yates Ki-kare

***Pearson Ki-kare

Duloksetin ve essitalopram gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Levene varyansların eşitliği testi, $p=0.969$; Student t testi, $p=0.767$) (**Tablo 4.1**).

Duloksetin grubundaki olguların 27'si (% 42.2) erkek, 37'si (% 57.8) kadındı. Essitalopram grubundaki olguların 19'u (% 32.8) erkek, 39'u (% 67.2) kadındı. İki grubun cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.376$). Duloksetin grubundaki 64 hastanın 29'u (% 45.3) bekar, 35'i (% 54.7) evliydi. Essitalopram grubundaki 58 hastadan 21'i (% 36.2) bekar, 37'si (% 63.8) evliydi. İki grubun medeni durum dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p=0.403$). Duloksetin grubundaki olguların 13'ünün (% 20.3) eğitim düzeyi ilköğretim ve daha düşük, 51'inin (% 79.7) ise lise ve daha yüksekti. Essitalopram grubundaki olguların 8'inin (% 13.8) eğitim düzeyi ilköğretim ve daha düşük, 50'sinin (86.2) ise lise ve daha yüksekti. İki grubun eğitim düzeyi dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.476$). Duloksetin grubundaki olguların 12'si (% 18.8) çalışmıyorken, 19'u (% 29.7) devlet memuru, 10'u (% 15.6) işçi, 10'u (% 15.6) serbest meslek sahibi, 6'sı (% 9.4) öğrenciydi. Bugrupta diğer mesleklere sahip 7 kişi (% 10.9) vardı. Essitalporam grubundaki olguların 15'i (% 25.9) çalışmıyorken, 18'i (% 31) devlet memuru, 5'i (% 8.6) işçi, 6'sı (% 10.3) serbest meslek sahibi, 8'i (% 13.8) öğrenciydi. Bu grubutakilerin 6'sı (% 10.3) diğer mesleklere sahipti. İki grubun çalışma durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.684$). Duloksetin grubundaki olguların 10'unun (% 15.6) aylık geliri 1000 TL ve daha düşük, 54'ünün (% 84.4) 1001 TL ve daha yüksekti. Essitalporam grubundaki olguların 8'inin (% 13.8) aylık geliri 1000 TL ve daha yüksek, 50'sinin (% 86.2) 1001 TL ve üzeriydi. İki grubun aylık gelir dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.977$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.2. Grupların psikiyatrik öykü, ailede psikiyatrik öykü ve depresyon şiddeti dağılımları.

	GRUPLAR				P
	DULOKSETİN GRUBU		ESSİTALOPRAM GRUBU		
	N	Sütun % N	N	Sütun % N	
Psikiyatrik Öykü Yok	34	53.1	37	63.8	0.488*
Depresyon	19	29.7	13	22.4	
Anksiyete Bozukluğu	11	17.2	8	13.8	
Ailede Psikiyatrik Öykü Yok	17	26.6	20	34.5	0.451**
Var	47	73.4	38	65.5	
Depresyon Şiddeti Orta Derecede (16-28)	37	57.8	30	51.7	0.622**
Ağır (>29)	27	42.2	28	48.3	

*Pearson Ki-kare

**Yates Ki-kare

Duloksetin grubundaki olguların 34'ünün (% 53.1) psikiyatrik rahatsızlık öyküsü yoktu. Bu gruptaki 19 olgunun (% 29.7) depresyon, 11 olgunun (% 17.2) anksiyete bozukluğu öyküsü vardı. Essitalporam grubundaki olguların 37'si (% 63.8) psikiyatrik öykü bildirmezken, 13'ünde (% 22.4) depresyon öyküsü, 8'inde (% 13.8) anksiyete bozukluğu öyküsü pozitif. İki grubun psikiyatrik öykü varlığına göre dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı (p=0.488). Duloksetin grubundaki olguların 17'sinin (% 26.6) ailesinde psikiyatrik öykü yoktu. Bu gruptakilerin 47'sinin (% 73.4) ailesinde psikiyatrik öykü vardı. Essitalporam grubundaki olguların 20'sinin (% 34.5) ailesinde psikiyatrik öykü yoktu. Bu gruptakilerin 38'inin (% 65.5) ailesinde psikiyatrik öykü vardı. İki grubun ailede psikiyatrik öykü varlığına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.451). HAM-D skorlarına göre iki grubun depresyon şiddetleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0.622) (**Tablo 4.2**).

4.2. TEK DEĞİŞKENLİ VARYANS ANALİZİ SONUÇLARI

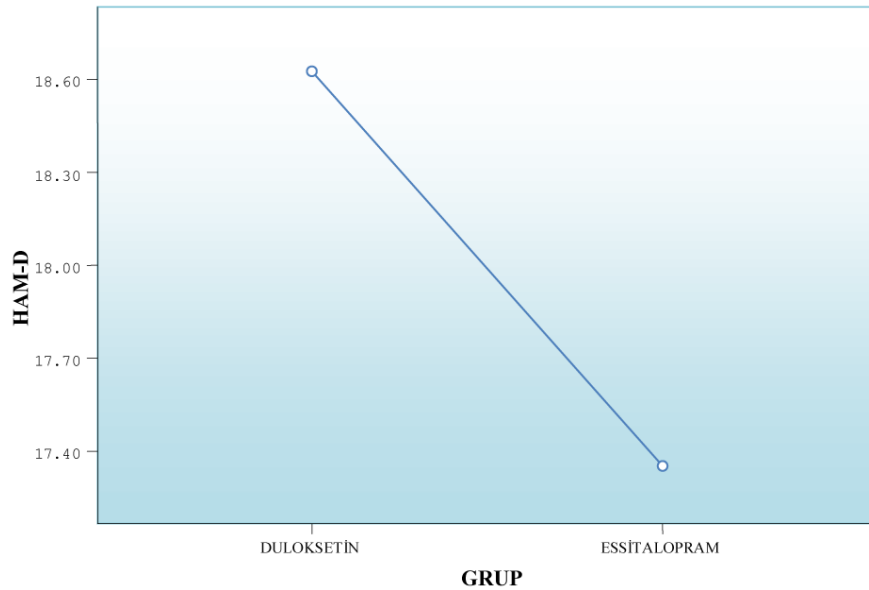
[(Grup, Başlangıç, Dördüncü, Onikinci ve Yirmidördüncü hafta, Grup*Hafta (Bağımlı Değişkenler: HAM-D, HAM-A_{psişik} ve HAM-A_{somatik} HAM-A_{toplam})]

4.2.1. HAM-D skorları

“Tek Değişkenli Varyans Analizi” sonuçlarına göre, grup (F (1)=12.615, $p<0.001$, $\eta^2=0.027$) değişkeninin modele katkısının anlamlı olduğunu bulduk. Hafta (F (3)=707.735, $p<0.001$, $\eta^2=0.823$) değişkeninin modele katkısı anlamlıydı. Grup ile hafta arasındaki etkileşimin (F (3)=0.373, $p=0.773$, $\eta^2=0.002$) model üzerine etkisi yoktu.

Tablo 4.3. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D düzeyleri.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	18.626	0.248	18.138	19.113
Essitalopram	17.353	0.259	16.844	17.861



Şekil 4.1. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D düzeyleri.

Duloksetin grubunun tüm HAM-D skorlarının ortalamasının essitalopram grubununkinden yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$) (**Tablo 4.3, Şekil 4.1**).

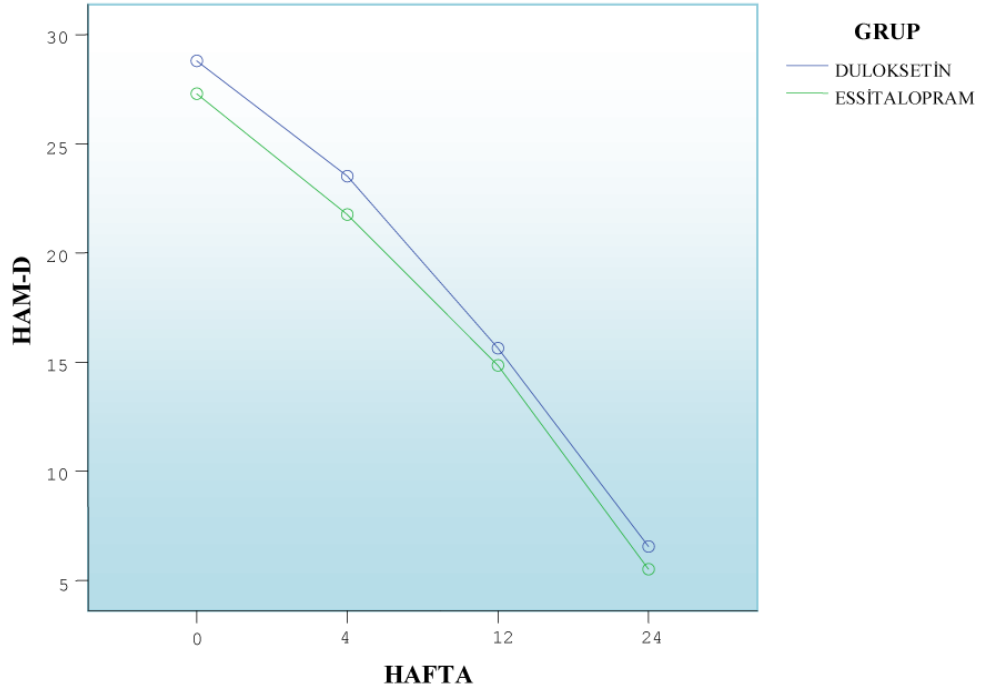
Tablo 4.4. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-D skorları.

HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0	28.045	0.349	27.359	28.731
4	22.637	0.352	21.946	23.329
12	15.243	0.366	14.524	15.963
24	6.031	0.366	5.311	6.750

HAM-D skorlarının hata varyansları eşit değildi ($p<0.001$, *Levene'nin Hata Varyanslarının Eşitliği Testi*). Tüm haftalara ait HAM-D skor ortalamalarının ikili karşılaştırmalarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı (her bir karşılaştırma için $p<0.001$, Tamhane_{post hoc}) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.5. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-D skor düzeyleri.

GRUP	HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	0	28.797	0.482	27.850	29.743
	4	23.516	0.489	22.554	24.478
	12	15.638	0.506	14.644	16.632
	24	6.552	0.506	5.557	7.546
Essitalopram	0	27.293	0.506	26.299	28.287
	4	21.759	0.506	20.764	22.753
	12	14.849	0.529	13.809	15.889
	24	5.509	0.529	4.469	6.550



Şekil 4.2. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-D skorlarının zamana göre değişimi.

Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin grup*hafta etkileşimine göre başlangıç HAM-D skor düzeyleri arasında fark yoktu ve dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü haftalarda da HAM-D skorları arasında anlamlı bir farklılık oluşmadı ($p=0.773$) (Tablo 4.5, Şekil 4.2).

HAM-D, Yanıt ve Düzeltme

Tablo 4.6. İki tedavi grubunda onikinci haftadaki yanıt ve yirmidördüncü haftadaki düzeltme oranı.

HAFTA	GRUPLAR				P
	DULOKSETİN GRUBU		ESSİTALOPRAM GRUBU		
	N	Sütun % N	N	Sütun % N	
12 Yanıt Yok	29	50	34	70.8	0.048
Yanıt Var	29	50	14	29.2	
24 Düzeltme Yok	15	25.9	8	16.7	0.365
Düzeltme Var	43	74.1	40	83.3	

Yates Ki-kare

Dördüncü haftada iki tedavi grubundaki hiçbir olguda yanıt (HAM-D skorlarında % 50 veya daha fazla azalma) oluşmadı. Onikinci haftada, essitalopram grubunda yanıt verenlerin oranı, duloksetin grubunda yanıt verenlerin oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.048$). Yirmidördüncü haftada tedaviye devam eden olguların tümünde (duloksetin, $n=58$; essitalopram, $n=48$) yanıt oluştu. Dördüncü ve onikinci haftada hiçbir olguda düzelme ($HAM-D \leq 7$) gözlenmedi. İki tedavi grubunun yirmidördüncü haftada gözlenen düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (**Tablo 4.6**).

Hastalardan öznel etkisizlik kararına ve diğer nedenlere bağlı olarak ilaç bırakanlar, essitalopram grubunda 9 kişiyken, duloksetin grubunda 2 kişiydi ($p=0.001$, *Fisher-Exact test*).

4.2.2. HAM-A skorları

HAM-A_{Toplam}

“Tek Değişkenli Varyans Analizi” sonuçlarına göre, grup ($F(1)=0.060$, $p=0.806$, $\eta^2 < 0.001$) değişkeninin modele katkısı yoktu. Hafta ($F(3)=647.945$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.810$) değişkeninin modele katkısı anlamlıydı. Grup ile hafta arasındaki etkileşimin ($F(3)=0.466$, $p=0.706$, $\eta^2 = 0.003$) model üzerine etkisi yoktu.

Tablo 4.7. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Toplam} düzeyleri.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	17.367	0.243	16.889	17.845
Essitalopram	17.281	0.254	16.782	17.780

Duloksetin grubunun tüm HAM-A_{Toplam} skorlarının ortalamasının essitalopram grubununkinden farklı olmadığı bulundu ($p=0.806$) (**Tablo 4.7**).

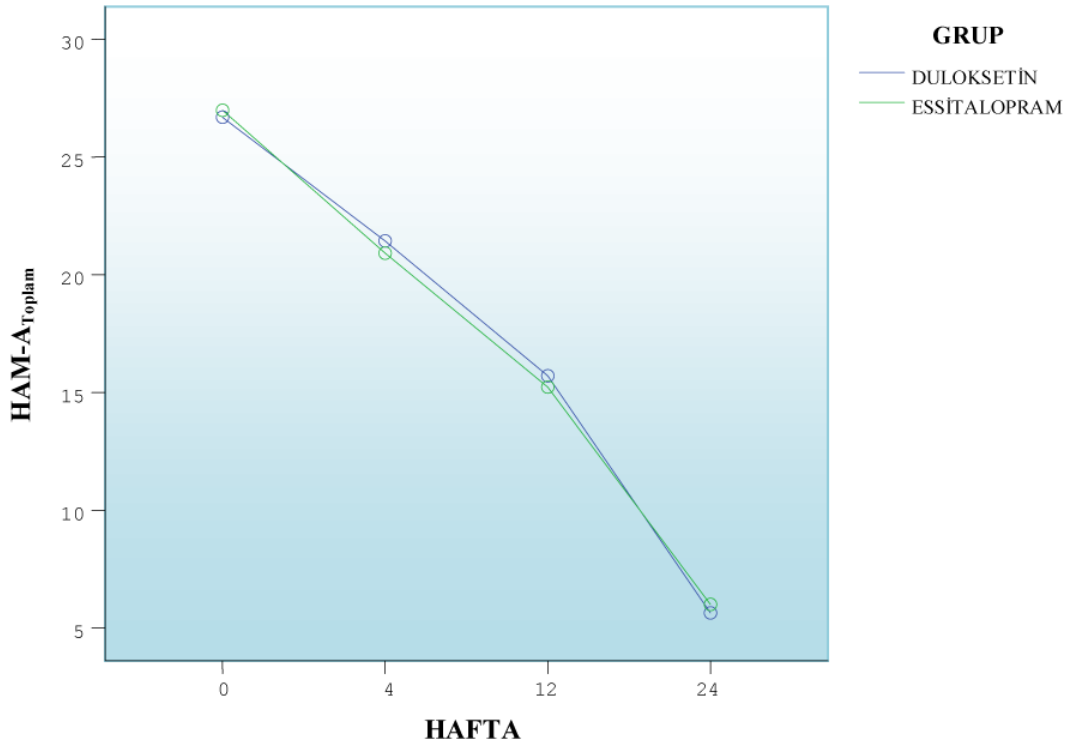
Tablo 4.8. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Toplam} skorları.

HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0	26.835	0.343	26.162	27.509
4	21.175	0.345	20.496	21.853
12	15.467	0.359	14.761	16.173
24	5.819	0.359	5.113	6.525

HAM-A_{Toplam} skorlarının hata varyansları eşit değildi ($p < 0.001$, *Levene'nin Hata Varyanslarının Eşitliği Testi*). Tüm haftalara ait HAM-A_{Toplam} skor ortalamalarının ikili karşılaştırmalarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı (her bir karşılaştırma için $p < 0.001$, Tamhane_{post hoc}) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.9. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Toplam} skor düzeyleri.

GRUP	HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	0	26.688	0.473	25.759	27.616
	4	21.435	0.480	20.492	22.379
	12	15.707	0.496	14.731	16.683
	24	5.638	0.496	4.662	6.614
Essitalopram	0	26.983	0.496	26.007	27.958
	4	20.914	0.496	19.938	21.889
	12	15.226	0.519	14.206	16.247
	24	6.000	0.519	4.979	7.021



Şekil 4.3. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Toplam} skorlarının zamana göre değişimi.

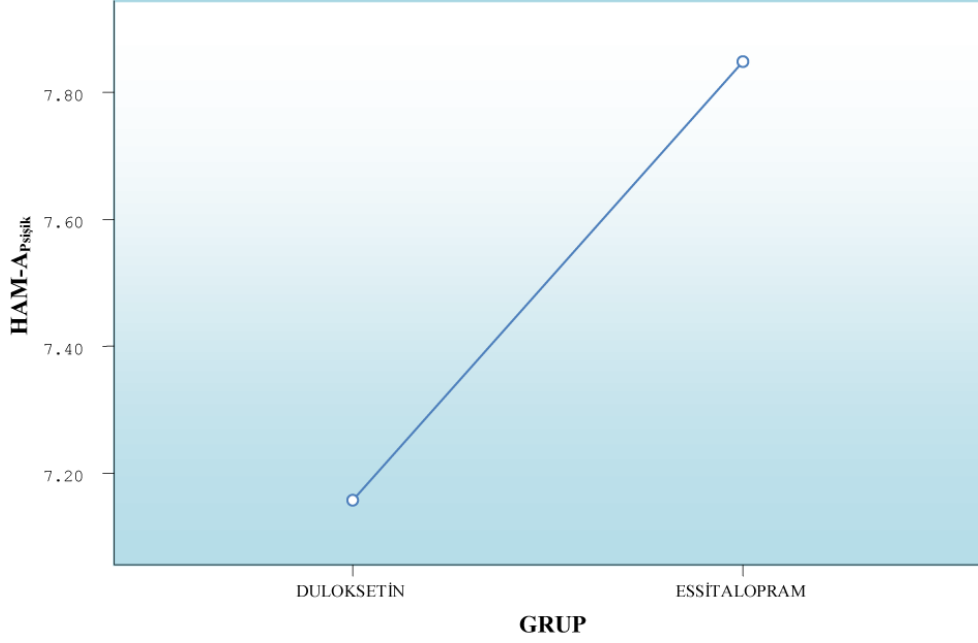
Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin grup*hafta etkileşimine göre başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Toplam} skor düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0.706$) (**Tablo 4.9**, **Şekil 4.3**).

HAM-A_{Psişik}

“Tek Değişkenli Varyans Analizi” sonuçlarına göre, grup ($F(1)=21.743$, $p<0.001$, $\eta^2=0.046$) değişkeninin modele katkısının anlamlı olduğunu bulduk. Hafta ($F(3)=706.451$, $p<0.001$, $\eta^2=0.823$) değişkeninin modele katkısı anlamlıydı. Grup ile hafta arasındaki etkileşimin ($F(3)=2.588$, $p=0.052$, $\eta^2=0.017$) model üzerine etkisi anlamlılığa eğilimliydi.

Tablo 4.10. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Psikişik} düzeyleri.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	7.157	0.103	6.956	7.359
Essitalopram	7.848	0.107	7.638	8.059



Şekil 4.4. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Psikişik} düzeyleri.

Duloksetin grubunun tüm HAM-A_{Psikişik} skorlarının ortalamasının essitalopram grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulduk ($p<0.001$) (Tablo 4.10, Şekil 4.4).

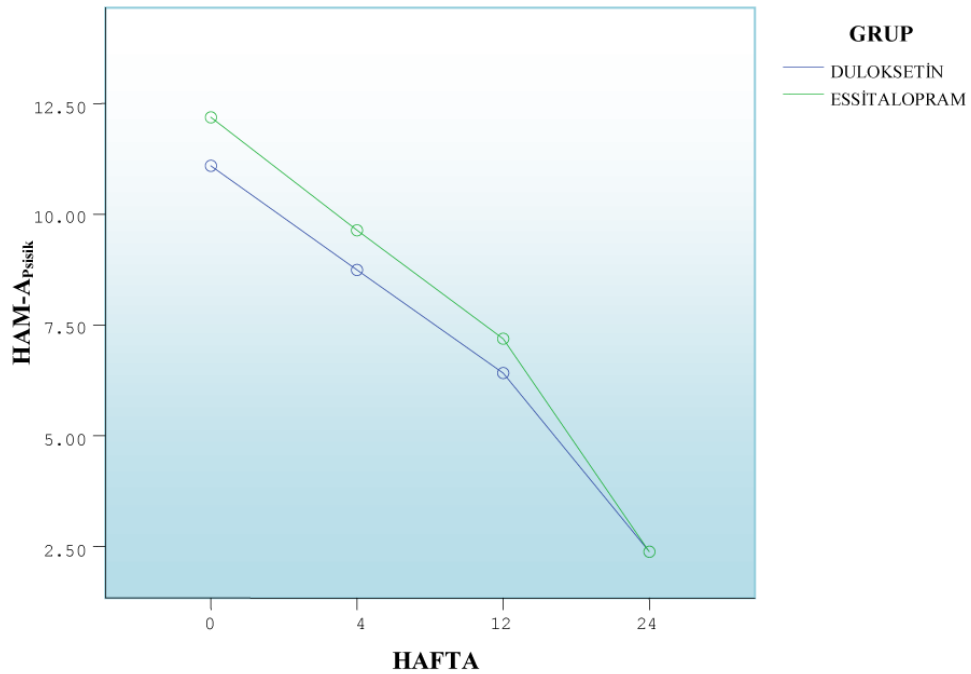
Tablo 4.11. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Psikişik} skorları.

HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0	11.642	0.144	11.358	11.926
4	9.190	0.146	8.904	9.476
12	6.801	0.151	6.504	7.099
24	2.378	0.151	2.081	2.676

HAM-A_{Psşik} skorlarının hata varyansları eşit değildi ($p < 0.001$, *Levene'nin Hata Varyanslarının Eşitliği Testi*). Tüm haftalara ait HAM-A_{Psşik} skor ortalamalarının ikili karşılaştırmalarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı (her bir karşılaştırma için $p < 0.001$, Tamhane_{post hoc}) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.12. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Psşik} skor düzeyleri.

GRUP	HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	0	11.094	0.199	10.702	11.485
	4	8.742	0.202	8.344	9.140
	12	6.414	0.209	6.003	6.825
	24	2.379	0.209	1.968	2.791
Essitalopram	0	12.190	0.209	11.778	12.601
	4	9.638	0.209	9.227	10.049
	12	7.189	0.219	6.759	7.619
	24	2.377	0.219	1.947	2.808



Şekil 4.5. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Psşik} skorlarının zamana göre değişimi.

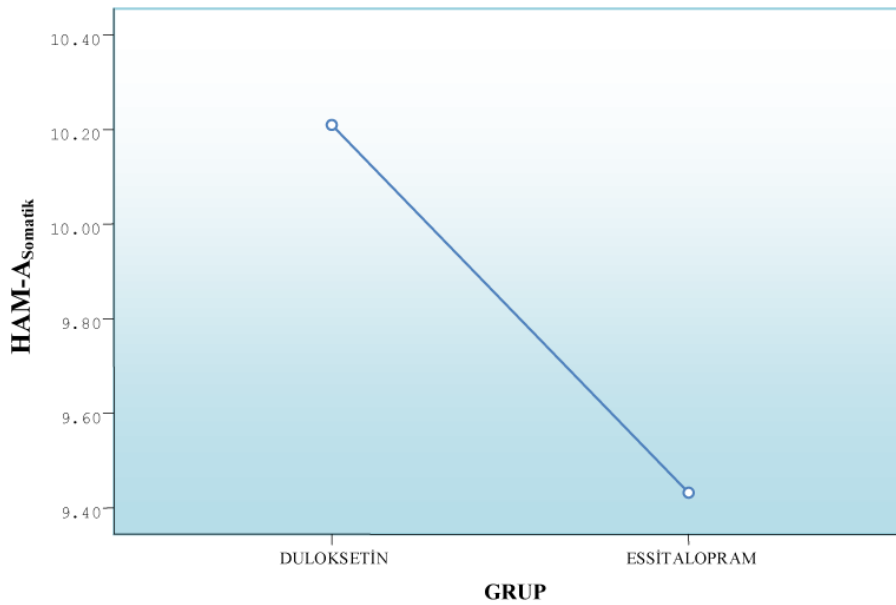
Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin grup*hafta etkileşimine göre başlangıç, dördüncü, onikinci hafta HAM-A_{Psşik} skor düzeyleri arasındaki fark yirmidördüncü haftada kapanma eğilimindeydi (p=0.052) (Tablo 4.12, Şekil 4.5).

HAM-A_{Somatik}

“Tek Değişkenli Varyans Analizi” sonuçlarına göre, grup (F (1)=11.610, p=0.001, $\eta^2=0.025$) değişkeninin modele katkısının anlamlı olduğunu bulduk. Hafta (F (3)=483.063, p<0.001, $\eta^2=0.761$) değişkeninin modele katkısı anlamlıydı. Grup ile hafta arasındaki etkileşimin (F (3)=3.030, p=0.029, $\eta^2=0.020$) model üzerine anlamlı etkisi vardı.

Tablo 4.13. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Somatik} düzeyleri.

GRUP	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	10.210	0.158	9.900	10.520
Essitalopram	9.432	0.165	9.109	9.756



Şekil 4.6. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Somatik} düzeyleri.

Duloksetin grubunun tüm HAM-A_{Somatik} skorlarının ortalamasının essitalopram grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk (p=0.001) (**Tablo 4.13**, **Şekil 4.6**).

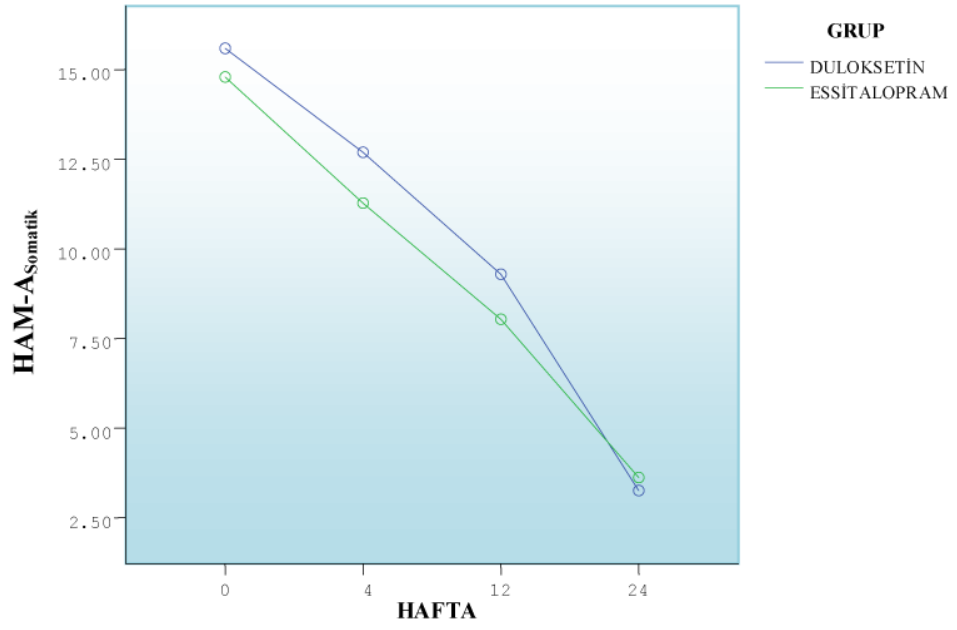
Tablo 4.14. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Somatik} skorları.

HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0	15.193	0.222	14.757	15.630
4	11.985	0.224	11.544	12.425
12	8.665	0.233	8.207	9.123
24	3.441	0.233	2.983	3.899

HAM-A_{Somatik} skorlarının hata varyansları eşit değildi (p<0.001, *Levene'nin Hata Varyanslarının Eşitliği Testi*). Tüm haftalara ait HAM-A_{Somatik} skor ortalamalarının ikili karşılaştırmalarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı (her bir karşılaştırma için p<0.001, Tamhane_{post hoc}) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.15. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin başlangıç, dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü hafta HAM-A_{Somatik} skor düzeyleri.

GRUP	HAFTA	Ortalama	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Duloksetin	0	15.594	0.307	14.991	16.196
	4	12.694	0.311	12.081	13.306
	12	9.293	0.322	8.660	9.926
	24	3.259	0.322	2.626	3.892
Essitalopram	0	14.793	0.322	14.160	15.426
	4	11.276	0.322	10.643	11.909
	12	8.038	0.337	7.376	8.700
	24	3.623	0.337	2.961	4.285



Şekil 4.7. Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin HAM-A_{Somatik} skorlarının zamana göre değişimi.

Duloksetin ve essitalopram grubundaki bireylerin grup*hafta etkileşimine göre dördüncü hafta HAM-A_{Somatik} skor düzeyleri arasındaki fark, yirmidördüncü haftada kapanmıştı ($p=0.029$) (Tablo 4.15, Şekil 4.7).

Tablo 4.16. İki tedavi grubundaki bireylerin dördüncü hafta değerlendirilmesinde bildirilen yan etkileri.

		GRUP				p
		DULOKSETİN		ESSİTALOPRAM		
		N	SÜTUN % N	N	SÜTUN % N	
İŞTAHSIZLIK	YOK	55	85.9	54	93.1	0.324*
	VAR	9	14.1	4	6.9	
MİDE BULANTISI	YOK	50	78.1	50	86.2	0.356*
	VAR	14	21.9	8	13.8	
KUSMA	YOK	59	92.2	58	100	0.059**
	VAR	5	7.8	0	0	
KARIN AĞRISI	YOK	63	98.4	58	100	1.000**
	VAR	1	1.6	0	0	
KABIZLIK	YOK	56	87.5	58	100	0.007**
	VAR	8	12.5	0	0	
DİYARE	YOK	64	100	57	98.3	0.475**
	VAR	0	0	1	1.7	
HAZIMSIZLIK	YOK	60	93.8	58	100	0.121**
	VAR	4	6.3	0	0	
EREKSİYON GÜÇLÜĞÜ	YOK	58	90.6	58	100	0.029**
	VAR	6	9.4	0	0	
CİNSEL İSTEKSİZLİK	YOK	47	73.4	46	79.3	0.584*
	VAR	17	26.6	12	20.7	
ANORGAZMİ	YOK	64	100	57	98.3	0.475**
	VAR	0	0	1	1.7	
SERSEMLİK HİSSİ	YOK	55	85.9	51	87.9	0.954*
	VAR	9	14.1	7	12.1	
UYKUSUZLUK	YOK	60	93.8	54	93.1	1.000**
	VAR	4	6.3	4	6.9	
ESNEME	YOK	64	100	49	84.5	0.001**
	VAR	0	0	9	15.5	
UYKU HALİ	YOK	61	95.3	53	91.4	0.476**
	VAR	3	4.7	5	8.6	
YORGUNLUK	YOK	64	100	54	93.1	0.048**
	VAR	0	0	4	6.9	
GÖZ KURULUĞU	YOK	63	98.4	58	100	1.000**
	VAR	1	1.6	0	0	
BULANIK GÖRME	YOK	63	98.4	58	100	1.000**
	VAR	1	1.6	0	0	
BAŞ AĞRISI	YOK	63	98.4	57	98.3	1.000**
	VAR	1	1.6	1	1.7	
BAŞ DÖNMESİ	YOK	57	89.1	53	91.4	0.901*
	VAR	7	10.9	5	8.6	
TERLEME	YOK	49	76.6	58	100	<0.001*
	VAR	15	23.4	0	0	
AĞIZ KURULUĞU	YOK	55	85.9	58	100	0.003**
	VAR	9	14.1	0	0	
EL VE AYAKTA UYUŞMA	YOK	62	96.9	58	100	0.497**
	VAR	2	3.1	0	0	

* Yates Ki-kare

**Fisher's Exact Ki-kare

Duloksetin kullanan 5 (% 7.8) birey kusması, 8 (% 12.5) birey kabızlığı olduğunu bildirdi. Essitalopram kullanan bireylerin hiçbiri kusma ve kabızlık bildirmedi. Duloksetin kullanan bireylerden kabızlık bildirenlerin oranı, essitalopram kullanan bireylerdekinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.007$). Duloksetin grubunda kusma yan etkisi bildiren bireylerin oranı, essitalopram kullanan bireylerdekinden anlamlılığa eğilimli düzeyde yüksekti ($p=0.059$). Gruplar arasında iştahsızlık ($p=0.324$), mide bulantısı ($p=0.359$), karın ağrısı ($p=1.000$), diyare ($p=0.475$) ve hazımsızlık (0.121) yan etkilerinin dağılımı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu. İki grubun cinsel yan etkileri değerlendirildiğinde; duloksetin kullanan 6 (% 9.4) birey ereksiyon güçlüğü olduğunu bildirirken, essitalopram kullanan bireylerden ereksiyon güçlüğü bildiren olmadı. Duloksetin grubunun ereksiyon güçlüğü bildirimi, essitalopram grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.029$). Gruplar arasında cinsel isteksizlik ($p=0.584$) ve anorgazmi ($p=0.474$) yan etkilerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı. Essitalopram grubunda esneme yan etkisi bildiren 9 (% 15.5) birey ve yorgunluğu olduğunu bildiren 4 (% 6.9) birey vardı. Duloksetin grubundaki bireylerden hiçbiri esneme ve yorgunluk yan etkisi bildirmedi. Essitalopram kullanan bireylerin esneme ($p=0.001$) ve yorgunluk ($p=0.048$) yan etki bildirenlerin oranı duloksetin kullanan bireylerdekinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. İki grup arasında, sersemlik hissi ($p=0.954$), uykusuzluk ($p=1.000$) ve uyku hali ($p=0.476$) yan etkilerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Duloksetin kullanan 15 (% 23.4) birey terleme ve 9 (% 14.1) birey ağız kuruluğu olduğunu bildirdi. Essitalopram kullanan bireylerde terleme ve ağız kuruluğu yan etki bildirimi olmadı. Duloksetin kullanan bireylerin terleme ($p<0.001$) ve ağız kuruluğu ($p=0.003$) yan etki bildirimi, essitalopram kullanan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. İki grup arasında göz kuruluğu ($p=1.000$), bulanık görme ($p=1.000$), baş ağrısı ($p=1.000$), baş dönmesi ($p=0.901$) ve el ve ayaklarda uyuşma ($p=0.497$) yan etkilerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (**Tablo 4.16**). İki gruptaki hastaların herhangi bir nedenle tedaviyi bırakma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.309$) (*Yates Ki-kare testi*). Tedaviyi bırakma gerekçesi saptanabilen hastalardan; tedaviyi yan etkiye bağlı olarak bırakanların

sayısı duloksetin grubunda 4, essitalopram grubunda 1 kişiydi. İki grupta yan etki nedeniyle tedavinin bırakılma oranları arasında fark yoktu ($p=0.368$) (*Fisher-Exact test*).

5. TARTIŞMA

MDB tedavisinde essitalopram ile sağlanan yanıt ve düzelme oranlarının çeşitli SSGİlerle sağlanan oranlardan daha yüksektir [11]. Bu etki üstünlüğü, essitalopramın etki mekanizmasındaki moleküler farklılığa dayandırılmaktadır [12, 13]. Ayrıca, bu etki mekanizması farklılığına bağlı olarak essitalopramın, etkinliği SNGİler ile karşılaştırılabilir bir antidepresan olabileceği ileri sürülmektedir. Essitalopram ile duloksetinin MDBdeki etkinlikleri açısından karşılaştırıldığı az sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmalardan ikisinde essitalopramın MDBdeki etkinliğinin duloksetinden daha yüksek olduğu [14, 17], bir diğerinde bu iki ilacın etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir [15]. Biz çalışmamızda, essitalopram ile duloksetinin belli zaman noktalarında saptanan HAM-D skorlarında sağladığı azalma açısından farklı olmadığını bulduk. Ancak, onikinci haftada essitalopram grubunda HAM-D skorları yanıt düzeyine ulaşan olguların oranı duloksetin grubunda ulaşılan orandan daha düşüktü. Dördüncü ve onikinci haftada iki gruptaki hiçbir olgunun HAM-D skorları düzelme ölçütlerini karşılayacak düzeye ulaşmadı. Yirmidördüncü haftada, iki grubun düzelme ölçütlerini karşılayan olgu oranları arasında fark yoktu.

Duloksetin ve essitalopram gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve aylık gelir dağılımları arasında anlamlı fark yoktu. İki grubun depresyon şiddeti, psikiyatrik öykü ve ailede psikiyatrik öykü varlığına göre dağılımları arasında fark saptanmadı.

Essitalopramın diğer SSGİlerden farklı bir biçimde konumlandırılması gerektiği ileri sürülmektedir. Ancak, essitalopram ile diğer SSGİlerin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Essitalopram tedavisi verilen hastalarda, altıncı [140] ve sekizinci haftada [128, 129, 141, 142] MADRS skorlarındaki gözlenen ortalama azalmanın, sitalopram ile sağlanandan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, yirmidördüncü haftada sitalopram ve essitalopram arasında etkinlik açısından herhangi bir fark bulunmamıştır [141]. Essitalopramın etkinliğinin sitalopramın etkinliğinden daha hızlı başladığı ve

citalopramın etkinliğine üstün olduğunu bildiren yayınlar vardır [145, 146]. Essitalopram ile tedavinin sekizinci haftasında MADRS, HAM-D ve CG-I hastalık şiddeti skorlarında paroksetine göre anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir [148]. Ağır depresyonu olan hastalarda da essitalopram tedavisinin 27. haftasında değerlendirilen MADRS skorlarında paroksetinle oluşandan daha belirgin bir azalma olmuştur [149]. Essitalopram ve fluoksetinin etkinliklerinin değerlendirildiği iki çalışmadan birinde, iki tedavinin sekizinci haftadaki etkinlikleri arasında fark olmadığı belirlenirken, diğer çalışmada fluoksetinin etkinliğinin essitalopramın etkinliğinden daha düşük olduğu bulunmuştur [150, 151]. Essitalopram ile sertralinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu iki ilacın etkinlikleri arasında herhangi bir fark olmadığı bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada essitalopram dozu 10 mg/gün olarak fiske edilmiştir. Sertralin ise 50-200 mg/gün arasında esnek dozlarda uygulanmıştır [152]. Essitalopram ile venlafaksin XR'ın etkinliklerini karşılaştıran iki randomize çift kör çalışmada bu iki ilacın etkinliklerinin benzer düzeyde olduğu saptanmıştır [153, 154]. İki ayrı randomize kontrollü çalışmanın havuz analizinde, duloksetin (60-120 mg/gün) ile venlafaksin uzamış salınım [extended release (XR; 150-225 mg/gün)] tedavilerinin onikinci haftada sağladığı etkinlik düzeyleri benzer bulunmuştur [169]. Yukarıda söz edilen çalışmaların sonuçları, SSGİler ve SNGİlerin MDBdeki etkinlik karşılaştırmaları için hem farmakolojik grup içinde hem de farmakolojik gruplar arasında oldukça farklı tablolar sunmaktadır. Essitalopramın moleküler mekanizmasındaki farklılığına dayandırılan etkinlik düzeyinin genel olarak SSGİler ile SNGİlerin etkinlikleri arasındaki konumlandırılışı yanıltıcı olabilir. Essitalopram ve duloksetinin MDBdeki etkinliğini karşılaştıran dört çalışmanın [14-17] ikisinde, essitalopram tedavisi alan hastaların MADRS skorlarında daha belirgin bir düzelme olduğu bildirilmiştir [14, 17]. Bu çalışmalardan birinde, sekizinci haftada değerlendirilen essitalopram etkinliğinin duloksetinden daha yüksek olduğu bulunmuştur [14]. Diğer çalışmada, çalışma başlangıcından sekizinci haftaya kadar MADRS skorlarında gerçekleşen azalmanın essitalopram grubunda duloksetin grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [17]. Duloksetinin etkinliğinin essitalopram kadar erken bir dönemde başladığını ileri süren bir çalışmada, bu iki ilacın sekizinci hafta sonundaki etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur [15]. Cipriani ve arkadaşları (2009) tarafından yayınlanan, 117

randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, essitalopram, venlafaksin, mirtazapin ve sertralinin MDBdeki yanıt bağlamında duloksetin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin ve reboksetinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır [18]. Bu meta-analize dahil edilen çalışmaların hiçbiri, planlanışından yayınlanma sürecinin sonuna kadar herhangi bir ilaç şirketi tarafından desteklenmemiştir. Hem dahil edilen çalışmaların nitelikleri ve sayısı, hem de sadece ilaç şirketlerinden destek almayan çalışmaları kapsaması nedeniyle bu metanalizin sonuçlarının daha güvenilir olduğu söylenebilir. Yanıt açısından bakıldığında, çalışmamızın sonuçları onikinci haftada duloksetin lehine görünmekle birlikte, HAM-D skorlarında belli zaman noktalarında sağlanan azalma açısından iki ilacın farklı olmadığını gösterdi. Onikinci haftada duloksetin ile elde edilen yanıt oranlarının essitalopram ile elde edilenden yüksek olması ne essitalopramın sekizinci haftadaki üstünlüğünü saptayan önceki çalışmaların [14, 17], ne de Cipriani ve arkadaşları [18] tarafından yayınlanan meta-analizin sonuçları ile uyumlu değildir. Ancak, HAM-D skorlarında belli zaman noktalarında sağlanan azalma açısından bakıldığında, çalışmamızda sekizinci hafta değerlendirmesi yapılmamakla birlikte dördüncü ve onikinci hafta değerlendirmelerinde elde edilen benzer etkinlik sonuçlarının, Nirenberg ve arkadaşlarının elde ettiği sekizinci hafta sonuçları ile uyumlu olduğu söylenebilir [15]. Ayrıca, bu araştırmacılar duloksetin ve essitalopramın yirmidördüncü haftadaki düzelme oranları arasında da fark bulmamışlardır. Bizim, yirmidördüncü hafta sonuçlarımız da bu çalışmanın bulguları ile uyumludur.

Duloksetin ve essitalopramın çalışmamızdaki dozları ile kullanılarak karşılaştırıldığı yukarıda söz edilen çalışmada HAM-A_{Toplam} skorlarındaki azalma açısından fark olmadığı bulunmuştur [15]. Essitalopramın 10-20 mg/gün dozlarında duloksetinin 60 mg/gün dozlarında kullanıldığı bir çalışmada, iki ilacın HAM-A_{Toplam} skorlarında benzer düzeyde düzelme sağladığı saptanmıştır [14]. Bizim çalışmamızda da iki tedavi grubunun HAM-A_{Toplam} skorlarının azalması açısından belli zaman noktalarında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Duloksetinin psikişik anksiyeteyi tedavinin ilk haftası içinde belirgin düzeyde azalttığı, somatik anksiyete açısından plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir [189]. Essitalopram ile yapılan bir çalışmada, çoklu somatofrom bozukluk olgularında HAM-A_{Somatik} ve

HAM-A_{Psikişik} skorları üzerine etkisinin plaseboya göre belirgin olduğu bulunmuştur [190]. Literatürde, duloksetin ve essitalopramın MDB olgularındaki HAM-A_{Somatik} ve HAM-A_{Psikişik} skorları üzerine etkisilerini karşılaştıran herhangi bir çalışma ile karşılaşmadık. Çalışmamızın 0 noktasında iki grubun HAM-A_{Somatik} skorları arasında fark yokken dördüncü haftada duloksetin grubunun HAM-A_{Somatik} alt ölçek skorlarının essitalopram grubuninkinden yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, duloksetinin somatik anksiyete üzerine plasebodan farksız olan etkisinden [189] kaynaklanabileceği gibi, duloksetine bağlı yan etkilerden de kaynaklanabilir. Ancak, yirmidördüncü haftada iki tedavi grubunun somatik anksiyete puanlarının anlamlı farklılık göstermemesi, dördüncü haftada gözlenen tablonun duloksetine bağlı yan etkilerden kaynaklanma olasılığını artırmaktadır. Bu farkın, essitalopramın somatik anksiyete üzerine daha etkili olmasından kaynaklanması da olasıdır. Biz, çalışmamızdaki iki tedavi grubunun HAM-A_{Psikişik} skorlarının çalışmanın başında anlamlı farklılık gösterirken, yirmidördüncü haftada bu farkın ortadan kaktığını bulduk. Başlangıçta, essitalopram grubunun HAM-A_{Psikişik} skorları duloksetin grubundan anlamlılığa eğilim düzeyinde yüksekken, yirmidördüncü haftada iki grubun skorları arasında anlamlı fark olmadığı gözlendi.

Essitalopram kullanan hastalarda istenmeyen olaylara bağlı ilacı bırakma oranları plasebo kullananlardan farklı değildir [126, 132, 134, 156]. İstenmeyen olaylar genellikle hafif ve geçicidir. Bizim çalışmamızda da, essitalopram grubunda yan etkiye bağlı olarak tedaviyi bırakan sadece bir kişi vardı. Ancak, essitalopram 20 mg/gün tedavisi alan hastalarda istenmeyen olaylar ve ilaç bırakma plasebo grubundan daha yüksektir [128].

Cipriani ve arkadaşları (2009) tarafından yayınlanan meta-analizinin sonuçları, essitalopramın tolerabilite açısından duloksetinden daha iyi bir profile sahip olduğunu göstermiştir [18]. Çalışmamızdaki duloksetin tedavisi verilen bireylerde kusma, kabızlık, ereksiyon güçlüğü, terleme ve ağız kuruluğu yan etkileri essitalopram tedavisi verilenlerden daha sıklı. Yorgunluk ve esneme yan etkileri ise essitalopram grubundaki bireylerde daha sıklı.

Nierenberg ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir çalışmada essitalopram ve duloksetin gruplarındaki olgular tarafından bildirilen iştahsızlık oranları sırasıyla % 4.7 ve % 8 dir [15]. Bizim çalışmamızdaki oranlar ise, % 6.9 ve % 14.1 olup söz edilen çalışmanın sonuçlarından yüksek gibi görünmektedir. “Physicians’ Desk Reference”dan elde edilen bilgilere dayanarak duloksetin (40-120 mg/gün) ile gözlenen bulantı oranı % 22’dir [163]. Çalışmamızdaki duloksetin grubunda bu oran % 21.9 iken, essitalopram grubunda % 13.8 idi. İki grupta iştahsızlık ve bulantı bildiren olguların oranı anlamlı farklılık göstermiyordu. Kusma ise, duloksetin grubunda % 7.8 oranında bildirilirken, essitalopram grubundaki hiçbir olgu tarafından bildirilmedi. Erektile disfonksiyon, duloksetin kullanan olguların % 4’ü tarafından bildirilen bir yan etkidir. Bizim çalışmamızda, duloksetin grubunda erkesiyon güçlüğü bildiren olguların oranı % 9.4 olarak bulundu. Khan ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, essitalopram ve duloksetine bağlı cinsel yan etki oranları sırasıyla % 8.9 ve % 14.6 olarak bildirilmiştir [14]. Biz, essitalopram ve duloksetin gruplarında sadece cinsel isteksizlik oranlarını sırasıyla % 20.7 ve % 26.6 olarak bulduk. Tedavi sürecinde karşılaşılan cinsel işlev ile ilgili sorunları sadece tedaviye bağlı yan etkiler çerçevesinde değerlendirmem ve psikiyatrik bozukluğun bir sonucu olabileceğini akılda tutmak gereklidir. Khan ve arkadaşları (2007), Nierenberg ve arkadaşları (2007) ve Wade ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan üç ayrı çalışmanın kümülatif sonuçlarına göre essitalopram ve duloksetin grubunda baş dönmesi bildirenlerin oranı sırasıyla % 7 ve % 11 olarak bulunmuştur [14, 15, 136]. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla % 8.6 ve % 10.9 bulundu.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Duloksetin ve essitalopram gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve aylık gelir dağılımları arasında anlamlı fark yoktu.
2. İki grubun depresyon şiddeti, psikiyatrik öykü ve ailede psikiyatrik öykü varlığına göre dağılımları arasında fark saptanmadı.
3. Essitalopram ile duloksetin, belli zaman noktalarında saptanan HAM-D skorlarında sağladığı azalma açısından farklı değildi.
4. Onikinci haftada essitalopram grubunda HAM-D skorları yanıt düzeyine ulaşan olguların oranı duloksetin grubunda ulaşılan orandan daha düşüktü.
5. Dördüncü ve onikinci haftada iki gruptaki hiçbir olgunun HAM-D skorları düzelme ölçütlerini karşılayacak düzeye ulaşmadı.
6. Yirmidördüncü haftada, iki grubun düzelme ölçütlerini karşılayan olgu oranları arasında fark yoktu.
7. İki tedavi grubunun HAM-A_{Toplam} skorlarında sağlanan azalma açısından belli zaman noktalarında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Dördüncü haftada duloksetin grubunun HAM-A_{Somatik} alt ölçek skorlarının essitalopram grubuninkinden yüksek olduğu bulundu.
9. Essitalopram grubunun HAM-A_{Psşik} skorları çalışmanın başında duloksetin grubunun skorlarına göre anlamlı yükseklik gösterirken, yirmidördüncü haftada bu fark ortadan kalktı.
10. Duloksetin tedavisi verilen bireylerde kusma, kabızlık, ereksiyon güçlüğü, terleme ve ağız kuruluğunu kapsayan yan etkiler, essitalopram tedavisi verilenlerden daha sıklıkla görüldü. Yorgunluk ve esneme yan etkileri ise essitalopram grubundaki bireylerde daha sıklıkla görüldü.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, karşılaştırdığımız iki ilacın HAM-D skorları üzerine etkilerinin benzer olduğunu, essitalopram grubunda onikinci haftada yanıt düzeyine ulaşan olgu oranlarının duloksetin tedavisi ile elde edilenden yüksek olduğu bulundu. Çalışmamızın sonuçları, bazı çalışmaların sonuçları ile tutarlılık göstermekteyken, diğer bazı çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir. Önceki çalışmalar ve çalışmamız desen açısından oldukça benzerdir. Yapılan çalışmalarda HAM-D skorlarının değerlendirildiği zaman noktaları, başlangıç, dördüncü, sekizinci, onikinci ve yirmidördüncü hafta olarak belirlenmiştir. Ancak, bu zaman noktalarının seyrekliği yanıt veya düzelmeyi sağlandığı görece kesin sürenin saptanmasını olanaksızlaştırmaktadır. Yanıt, kısmi ve tam düzelmeye ile ilgili ölçütlerin gerçekleşip gerçekleşmediğinin ve ne zaman gerçekleştiğinin açık olarak ortaya konması için, çalışmanın maliyet-etkinlik niteliklerini de dikkate alarak optimal bir sıklıkta HAM-D değerlendirmesi yapmak ve çalışmaya katılan sayısını artırmak amacıyla çok merkezli ve uzun tedavi planını değerlendiren desenler oluşturmak daha yararlı olacaktır.

7. ÖZET

Bahçivan H. G. Major Depresif Bozukluk Hastalarının Tedavisinde Duloksetin ve Essitalopramın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

Bu çalışmanın amacı, duloksetin ve essitalopramın majör depresif bozukluk (MDB) tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

DSM-IV MDB ölçütlerini karşılayan 18 ile 65 yaşları arasındaki toplam 122 hastaya, duloksetin 60 mg (n=64) veya essitalopram 10 mg (n=58) günde tek doz tedavisi verildi. Belirtiler, önerilen tedavilere başlamadan hemen önce, tedavinin dördüncü, onikinci ve yirmidördüncü haftalarında Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılarak değerlendirildi.

Duloksetin ve essitalopram gruplarının depresyon şiddetlerinin dağılımı benzerdi ($p=0.622$). İki grup arasında başlangıç HAM-D skor düzeyleri ve 4., 12. ve 24. haftalarda da HAM-D skorlarındaki azalma açısından anlamlı fark yoktu ($F(3)=0.373$, $p=0.773$, $\eta^2=0.002$). Onikinci haftada duloksetin grubundaki yanıt oranı essitalopram grubundaki orandan daha yüksekti ($p=0.048$). Yirmidördüncü haftada, iki grubun düzelme (kısmi) ölçütlerini karşılayan olgu oranları arasında fark yoktu ($p=0.365$). Duloksetin tedavisi verilen bireylerde kusma, kabızlık, ereksiyon güçlüğü, terleme ve ağız kuruluğunu kapsayan yan etkiler, essitalopram tedavisi verilenlerden daha sıklıkla yaşandı. Yorgunluk ve esneme yan etkileri ise essitalopram grubundaki bireylerde daha sıklıkla yaşandı.

Çalışmamızın bulguları, HAM-D skorlarında belli zaman noktalarında sağlanan azalma açısından duloksetin ile essitalopramın benzer olduğunu gösterdi. On ikinci haftada essitalopram grubundaki yanıt oranlarının duloksetin grubundakinden daha düşük olduğunu gösterdi. Essitalopram duloksetinden genel olarak daha iyi bir şekilde tolere edildi.

Anahtar Sözcükler: Duloksetin, essitalopram, majör depresif bozukluk.

8. SUMMARY

Bahçivan H. G. Efficacy Comparison of Duloxetine and Escitalopram in The Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry. Thesis of Speciality, Ankara, 2010.

Aim of this study was to compare the efficacy of duloxetine with that of escitalopram in the treatment of major depressive disorder (MDD).

A total of 122 patients aged between 18 and 65 years meeting DSM-IV criteria for MDD received duloxetine 60 mg once daily (QD; n = 64) or escitalopram 10 mg QD (n = 58) for 24 weeks. Symptoms were assessed at baseline and at week 4, 12 and 24 using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D).

Distribution of depression severity categories among two treatment groups were similar ($p=0.622$). There were no significant difference between HAM-D scores of the groups at baseline and in terms of reducing HAM-D scores at week 4, 12, 24 ($F(3)=0.373$, $p=0.773$, $\eta^2=0.002$). Response rate of duloxetine group was higher than that of escitalopram group at week 12 ($p=0.048$). there was no difference between partial remission rates of the groups ($p=0.365$). Frequencies of adverse events including nausea, constipation, erectile dysfunction, perspiration and dry mouth were higher in the duloxetine group from the escitalopram group. Fatigue and yawning were more frequently experienced by the patients receiving escitalopram.

Our findings have shown that duloxetine and escitalopram have similar efficacy in reducing depression symptoms, but duloxetine was superior to escitalopram in providing response rate at week 12. Duloxetine 60 mg/day was generally well tolerated than escitalopram.

Key Words: Duloxetine, escitalopram, major depressive disorder.

9. KAYNAKLAR

1. Goodwin, R.D., F. Jacobi, and A. Bittner, Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı, ed. D.J. Stein, D.J. Kupfer, and A.F. Schatzberg. 2007, İstanbul: The American Psychiatric Publishing.
2. Küey, L., Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme. Psikiyatri Dünyası, 1998. 1: p. 5-12.
3. Kornstein, S.G., et al., Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectr*, 2009. 14(6): p. 326-33.
4. Nemeroff, C.B., et al., Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(4): p. 424-34.
5. Papakostas, G.I., M. Fava, and M.E. Thase, Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(7): p. 699-704.
6. Thase, M.E., A.R. Entsuah, and R.L. Rudolph, Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 2001. 178: p. 234-41.
7. Stahl, S.M., R. Entsuah, and R.L. Rudolph, Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry*, 2002. 52(12): p. 1166-74.
8. Hansen, R.A., et al., Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*, 2005. 143(6): p. 415-26.
9. American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(4 Suppl): p. 1-45.
10. Mallinckrodt, C.H., et al., Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology*, 2007. 56(2-3): p. 73-85.
11. Kennedy, S.H., H.F. Andersen, and R.W. Lam, Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin

- reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 2006. 31(2): p. 122-31.
12. Plenge, P., U. Gether, and S.G. Rasmussen, Allosteric effects of R- and S-citalopram on the human 5-HT transporter: evidence for distinct high- and low-affinity binding sites. *Eur J Pharmacol*, 2007. 567(1-2): p. 1-9.
 13. Leonard, B. and D. Taylor, Escitalopram--translating molecular properties into clinical benefit: reviewing the evidence in major depression. *J Psychopharmacol*, 2010.
 14. Khan, A., et al., Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*, 2007. 27(7): p. 481-92.
 15. Nierenberg, A.A., et al., Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(2): p. 401-16.
 16. Pigott, T.A., et al., Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(6): p. 1303-18.
 17. Wade, A., K. Gembert, and I. Florea, A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(7): p. 1605-14.
 18. Cipriani, A., et al., Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9665): p. 746-58.
 19. Preskorn, S.H., *Depresyonun Ayaktan Tedavisi*. 2nd ed. 1999, Bursa.
 20. Georgotas, A., Evolution of the concepts of depression and mania, in *Depression and mania*, A. Georgotas and R. Cancro, Editors. 1988, Elsevier Science Publishing Co, Inc: New York. p. 3-12.
 21. Berrios, G.A., Depressive and Manic States During the Nineteenth Century, in *Depression and mania*, A. Georgotas and R. Cancro, Editors. 1988, Elsevier Science Publishing Co, Inc: New York.
 22. Klerman, G.L., Overview of affective disorders, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, H.I. Kaplan, A.M. Freedman, and B.J. Sadock, Editors. 1980, Williams & Wilkins Company: Baltimore.

23. Hamilton, M., Mood disorders: clinical features, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, H.I. Kaplan, A.M. Freedman, and B.J. Sadock, Editors. 1980, Williams & Wilkins Company: Baltimore.
24. Mendelson, M., Neurotic depressive reaction, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, A.M. Freedman and H.I. Kaplan, Editors. 1967, Williams & Wilkins Company: Baltimore.
25. Nemiah, J.C., Depressive Neurosis, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, A.M. Freedman, H.I. Kaplan, and B.J. Sadock, Editors. 1975, Williams & Wilkins Company: Baltimore.
26. Bell, J.A., Mood disorders, in *Psychiatry 2nd*, J.H. Scully, et al., Editors. 1989, John Wiley & Sons, Inc: New York.
27. Zimmerman, M., et al., The validity of four definitions of endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1986. 43: p. 234-244.
28. Spitzer, R.L. and P.T. Wilson, Classification in psychiatry, A.M. Freedman and H.I. Kaplan, Editors. 1967, Williams & Wilkins Company: Baltimore.
29. Andraesen, N.C., W. Scheftner, and T. Reich, The validation of concept of endogenous depression: a family study approach. *Arch Gen Psychiatry*, 1986. 43: p. 246-251.
30. Fauman, M.A., *Study Guide to DSM-IV*. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.
31. Elkitabı, A.P.B.M.B.T.v.S. 4th ed. 1994, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
32. Kılıç, C., Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. 1998, Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı.
33. Doğan, O., et al., *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi*. 1995, Sivas: Dilek Matbaası.
34. Sadock, B. and V.A. Sadock, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. 2007: Lippincott Williams& Wilkins Companies.
35. Kuehner, C., Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta psychiatr Scand*, 2003. 108: p. 163-74.
36. Kendler, K.S., et al., Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*, 1995. 152(6): p. 833-42.

37. Kornstein, S.G., Gender differences in depressions: implications for treatment. *J Clin psychiatry*, 1997. 58: p. 12-8.
38. Hamilton, J.A., M. Grant, and M.F. Jensvold, Sex and treatment of depressions: when does it matter?, in *Psychopharmacology and Women*, M.F. Jensvold, U. Halbreich, and J.A. Hamilton, Editors. 1996, American Psychiatry Press: Washington, DC. p. 241-57.
39. Racagni, G. and N. Brunella, Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychofarmacol*, 1999. 14(Suppl 1): p. 3-7.
40. Stahl, S.M., Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 1998. 59(Suppl 4): p. 5-14.
41. Ceylan, M.E. and E.T. Oral, *Duygudurum Bozuklukları Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*. 1st ed. Vol. 4. 2001, Istanbul.
42. Leonard, B.E., Noradrenaline in basis models of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997. 1: p. 11-16.
43. Tarhan, N. and M. Çetin, *Depresyonda Biyolojik Göstergeler*. Depresyon Monografaları Serisi 4, ed. E. Köroğlu. 1993, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
44. Dalery, J.M. and N. Kopp, *An introduction to neurotransmission in health and disease*. 1990, Oxford: Oxford University Press.
45. Gold, P.W. and G.P. Chrousos, The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999. 111(1): p. 23-24.
46. Soysal, A.Ş. and İ.T. Uzbay, Beyin Ödüllendirme Sistemi Majör Depresyon Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir mi? *Yeni Symposium*, 2006. 44(1): p. 3-13.
47. Uğuz, Ş. and E. Yurdağul, Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002. 5(Ek 4): p. 19-23.
48. Blich-Glover, W., et al., The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression. *Biol Psychiatry*, 2000. 47(12): p. 1015-24.
49. Akkaya, C., *Depresyon Etiyolojisinde Serotonin ve Noradrenalin*. *Yeni Symposium*, 2005. 43(3): p. 91-96.
50. Lanfumey, L., C. Mannoury La Cour, and N. Froger, 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochem Res*, 2000. 25(9-10): p. 1119-1206.

51. Pitchot, W., C. Herrera, and M. Ansseau, HPA axis dysfunction in major depression: Relationship to 5-HT_{1A} receptor activity. *Neuropsychobiology*, 2001. 44(2): p. 74-77.
52. Sadock, B. and V.A. Sadock, *Klinik Psikiyatri*. 9th ed. 2005: Lippincott Williams& Wilkins Companies.
53. Kırılı, S., *Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi*. 2000, İstanbul: Özsan matbaacılık.
54. Eşel, E., Depresyonda Nöroendokrinolojik Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002. 5(Ek 4): p. 35-50.
55. Ressler, K.J. and C.B. Nemeroff, *The molecular and genetic basic of neurology and psychiatric diseases*, R.N. Rosenberg, et al., Editors. 2003, Dr. Emory Universty School of Medicine: Atlanta.
56. Balcıoğlu, İ., *Endokrinoloji ve Psikoloji İlişkisi*. 1st ed. 2006: Yüce Yayın.
57. Holsboer, F., The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(5): p. 477-501.
58. Nemeroff, C.B., The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry*, 1988. 21(2): p. 76-82.
59. Nemeroff, C.B., The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*, 1996. 1(4): p. 336-42.
60. Nemeroff, C.B., et al., Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 1984. 226(4680): p. 1342-4.
61. Hatzinge, r.M., Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*, 2000. 1(2): p. 105-111.
62. McIsaac, S.A. and A.H. Young, The role of hypothalamic pituitary-adrenal axis dysfunction in the etiology of depressive disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2009. 45(2): p. 127-33.
63. Beck- Friis, J., J.G. Ljunggren, and M. Thoren, Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder ang healthy human with speciel referance to the outcome of dexamethasone supression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985. 10(2): p. 173-186.

64. Berlin, I., C. Payan, and E. Corruble, Serum thyroid-stimulating hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1999. 2(2): p. 105-110.
65. Musselman, D.L. and C.B. Nemeroff, Depression and endocrine disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*, 1996. 168(Suppl 30): p. 123-128.
66. Meller, W.H., et al., Hypothalamic pituitary gonadal axis dysregulation in depressed women. *Psychoneuroendocrinology*, 2001. 26(3): p. 253-9.
67. Işık, E., *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. 2003, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık.
68. Smadja, C., et al., Opposite role of CCKA and CCKB receptors in the modulation of endogenous enkephalin antidepressant-like effects. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995. 120(4): p. 400-8.
69. Gjerris, A., et al., Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *J Psychiatry Neurosci*, 1992. 17(1): p. 23-7.
70. Heilig, M., et al., Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci*, 1994. 17(2): p. 80-5.
71. Campbell, S. and G. MacQueen, An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2006. 19(1): p. 25-33.
72. Hajek, T., et al., Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 2008. 33(2): p. 91-9.
73. Özpoyraz, N., *Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar*. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002. Ek 4: p. 68-72.
74. Drevets, W.C., T.O. Videen, and J.L. Price, A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 1992. 12: p. 3628-3641.
75. Mayberg, H.S., M. Liotti, and S.K. Brannan, Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 1999. 156: p. 675-682.
76. Baxter, L.R., M.C. Phelps, and J.C. Mazziotta, Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG). *Arch Gen Psychiatry*, 1985. 42: p. 441-447.

77. Levinson, D.F., The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*, 2006. 60(2): p. 84-92.
78. Aşkın, R., Depresyonun genetiği, in *Depresyon El Kitabı*. 1999: Konya. p. 71.
79. Wurtman, R.J., Genes, stress, and depression. *Metabolism*, 2005. 54(5 Suppl 1): p. 16-9.
80. Lesch, K.P., et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996. 274(5292): p. 1527-31.
81. Munafo, M.R., S.M. Brown, and A.R. Hariri, Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(9): p. 852-7.
82. Sadock, B.J., A. M.D. Virginia, and M.D. Sadock, *Klinik Psikiyatri*. 2 ed. 2005, Ankara: Güneş Kitapevi. 174-176.
83. Ünal, S., et al., Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2002. 8: p. 5-15.
84. Aşkın, R., *Depresyon El Kitabı*. 2nd ed. 1999, Konya.
85. Akiskal, H.S., Mood Disorders: Introduction and Overview, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, H.I. Kaplan and B.J. Sadock, Editors. 2000, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 1284-98.
86. Özmen, M., Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum Dizisi*, 2001. 6(283-7).
87. Beck, A.T., *From Psychoanalysis to Cognitive Therapy*. 2001, Beck Institute Newsletter. p. 3.
88. (DSM-IV), A.P.B.M.B.T.v.S.E. 4th ed. 1994, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
89. DSÖ, ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, ed. M.O. Öztürk and B. Uluğ. 1993, Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını.
90. Lusen, P.T., et al., Duygudurum Bozuklukları, in *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*, M.H. Ebert, P.T. Loosen, and B. Nurcombe, Editors. 2003, Güneş Kitabevi: Ankara.
91. Pedro, L., M.D. Delgado, and A. Francisco, Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası, in *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, D.J. Stain, D.J. Kupfer, and A.F. Schatzberg, Editors. 2007, Sigma Publishing: İstanbul. p. 101-116.

92. Türkçapar, M.H., Klinik Uygulamada Bilişsel Davranışçı Terapi: Depresyon. 2009, Ankara: HYB Basım Yayın.
93. Sheldon, H.P., Depresyonun Ayaktan Tedavisi. 2nd ed. 1999, Bursa.
94. Elbert, M., P.T. Loosen, and B. Nurcombe, Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi 2003, Ankara: Güneş Kitapevi. 467-484.
95. Landy, S., J. Montgomery, and S. Walsh, Postpartum depression: A clinical view. *Matern Child Nurs J*, 1989. 18: p. 1-27.
96. Morris-Rush, J.K., M.C. Freda, and P.S. Bernstein, Screening for postpartum depression in an inner-city population. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188: p. 1217-1219.
97. Gotlib, I., V.E. Whiffen, and P.M. Wallece, Prospective investigation of postpartum; depression: Factors involved in onset an recovery. *J Abnorm Psychol*, 1991. 100: p. 122-32.
98. Ballenger, J.C., et al., Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 1999. 60 Suppl 7: p. 54-61.
99. Thase, M.E., Long-term nature of depression. *J Clin Psychiatry*, 1999. 14(60 Suppl): p. 3-9.
100. Rush, A.J., Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 1999. 14(60 Suppl): p. 21-6.
101. Rush, A.J., et al., Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 1998. 20(59 Suppl): p. 73-84.
102. Schulberg, H.C., et al., Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry*, 1998. 55(12): p. 1121-7.
103. Schneider, L.S., Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness. *Psychopharmacol Bull*, 1993. 29: p. 501-524.
104. Stahl, S.M., *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applicat.* 3rd ed. 2008, New York: Cambridge University Press.
105. Broquet, K.E., Status of treatment of depression. *South Med J*, 1999. 92(9): p. 846-56.
106. Hirschfeld, R.M., Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry*, 1999. 60(5): p. 326-35.

107. Boerner, R.J. and H.J. Moller, The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, 1999. 32(4): p. 119-26.
108. Owens, M.J., D.L. Knight, and C.B. Nemeroff, Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry*, 2001. 50(5): p. 345-50.
109. Tan, J.Y. and G.M. Levin, Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry. *Pharmacotherapy*, 1999. 19(6): p. 675-89.
110. Rochat, B., P. Baumann, and K.L. Audus, Transport mechanisms for the antidepressant RS-citalopram in brain microvessel endothelium. *Brain Res*, 1999. 831: p. 229-36.
111. Forest, P., Escitalopram (Lexapro) prescribing information [online]. 2002.
112. Lundbeck, Escitalopram prescribing information [online]. 2002. p. 1-4.
113. Owens, M.J., D.L. Knight, and C.B. Nemeroff, Second-generation SS- RIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry*, 2001. 50(5): p. 345-50.
114. Sanchez, C., A.K. Larsen, and L.T. Brennum, Escitalopram, an extremely selective serotonin reuptake inhibitor [abstract no.P.1.E.053]. *J Neuropsychopharmacol*, 2002. 5(1 suppl): p. 66.
115. Noble, S. and P. Benfield, RS-citalopram: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 1997. 8(5): p. 410-31.
116. Sanchez, C. and S. Hogg, The antidepressant activity of RS-citalopram resides in the S-enantiomer (Lu 26-054) [abstract no.292]. *Biol Psychiatry* 2000 15(47 Suppl): p. 88-9.
117. Sanchez, C. and L.T. Brennum, The S-enantiomer of RS-citalopram (Lu 26-054) is a highly selective and potent serotonin reuptakeinhibitor [abstract no. 291]. *Biol Psychiatry*, 2000. 15(47Suppl): p. 88.
118. Hyttel, J., et al., The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect*, 1992. 88(2): p. 157-60.
119. Sanchez, C. and L.T. Brennum, The S-enantiomer of RS-citalopram (Lu 26-054) is a highly selective and potent serotonin reuptakeinhibitor [abstract no. 291]. *Biol Psychiatry*, 2000. 15(47Suppl): p. 88.

120. Olesen, O.V. and K. Linnet, Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Pharmacology*, 1999. 59(6): p. 298-309.
121. Mitchell, P.J. and S. Hogg, Behavioral effects of escitalopram predict potent antidepressant activity [abstract no. 401]. *Biol Psychiatry* 2001(49 Suppl): p. 115.
122. Mork, A., M. Kreilgaard, and C. Sanchez, In vitro and in vivo effects of citalopram and its enantiomers on the serotonin uptake transporter [abstract no. P.1.135]. *J Eur Neuropsychopharmacol* 2002. 3(12 Suppl): p. 224
123. Gutierrez, M. and H. Mengel, Pharmacokinetics of escitalopram [poster]. Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting, 2002.
124. Lundbeck., Escitalopram prescribing information [online].
. 2002, Available from. p. 1-4.
125. Sindrup, S.H., et al., Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Ther Drug Monit*, 1993. 15(1): p. 11-7.
126. Gutierrez, M. and W. Abramowitz, Lack of a pharmacokinetic interaction between escitalopram and the CYP3A4 inhibitor ritonavir [abstract no. 181]. *Biol Psychiatry*, 2001(49 Suppl): p. 51.
127. Bose, A., D. Li, and C. Gandhi, Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008. 16(1): p. 14-20.
128. Burke, W.J., I. Gergel, and A. Bose, Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(4): p. 331-6.
129. Lepola, U.M., H. Loft, and E.H. Reines, Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003. 18(4): p. 211-7.
130. Rapaport, M.H., A. Bose, and H. Zheng, Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65(1): p. 44-9.
131. Wade, A., O. Michael Lemming, and K. Bang Hedegaard, Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002. 17(3): p. 95-102.
132. Kasper, S., H. Loft, and J.R. Smith, Escitalopram is efficacious and well tolerated in the treatment of SAD [abstract]. *J Neuropsychopharmacol*, 2002. 1(5 Suppl): p. 131.

133. Montgomery, S.A., H. Loft, and E.H. Reines. Escitalopram 10mg/day:effective antidepressants in primary care patients [abstract]. in American Psychiatric Association Annual Meeting. 2001. New Orleans.
134. Lepola, U., H. Loft, and E.H. Reines, Escitalopram is efficacious and well tolerated for the treatment of depression in primary care [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001. 11(3): p. 232.
135. Colonna, L., E.H. Reines, and H.F.I.p.p.p.a.t.I.t.F.o.M.a.A.D. Andersen, 2002 Nov 27-30, Monte Carlo, Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment of moderately depressed patients. *J Psych Clin Prac*, 2002. 6: p. 243-4.
136. Wade, A. and H. Friis Andersen, The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin*, 2006. 22(11): p. 2101-10.
137. Lam, R.W. and H.F. Andersen, The influence of baseline severity on efficacy of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: an extended analysis. *Pharmacopsychiatry*, 2006. 39(5): p. 180-4.
138. Bech, P., H.F. Andersen, and A. Wade, Effective dose of escitalopram in moderate versus severe DSM-IV major depression. *Pharmacopsychiatry*, 2006. 39(4): p. 128-34.
139. Kennedy, S.H., H.F. Andersen, and M.E. Thase, Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(1): p. 161-75.
140. Yevtushenko, V.Y., et al., Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther*, 2007. 29(11): p. 2319-32.
141. Colonna, L., H.F. Andersen, and E.H. Reines, A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 2005. 21(10): p. 1659-68.
142. Moore, N., H. Verdoux, and B. Fantino, Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005. 20(3): p. 131-7.
143. Kasper, S., et al., Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. 21(2): p. 105-10.

144. Sanchez, C., The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006. 99(2): p. 91-5.
145. Gorman, J.M., A. Korotzer, and G. Su, Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr*, 2002. 7(4 Suppl 1): p. 40-4.
146. Lepola, U., A. Wade, and H.F. Andersen, Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004. 19(3): p. 149-55.
147. Llorca, P.M., et al., Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract*, 2005. 59(3): p. 268-75.
148. Boulenger, J.P., et al., A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin*, 2006. 22(7): p. 1331-41.
149. Baldwin, D.S., et al., A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. 21(3): p. 159-69.
150. Mao, P.X., et al., Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a Chinese population. *Depress Anxiety*, 2008. 25(1): p. 46-54.
151. Kasper, S., H. de Swart, and H. Friis Andersen, Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(10): p. 884-91.
152. Ventura, D., et al., Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(2): p. 245-50.
153. Bielski, R.J., D. Ventura, and C.C. Chang, A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65(9): p. 1190-6.
154. Montgomery, S.A., A.K. Huusom, and J. Bothmer, A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004. 50(1): p. 57-64.

155. Montgomery, S.A. and H.F. Andersen, Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. 21(5): p. 297-309.
156. Stahl, S. and I. Gergel, Escitalopram in the treatment of panic disorder. *J Neuropsychopharmacol*, 2002. 1(5 Suppl): p. 217.
157. Wade, A., N. Despiegel, and E. Reines, Depression in primary care patients: improvement during long-term escitalopram treatment [abstract no. P.1.156]. *J Eur Neuropsychopharmacol*, 2002 3(12 Suppl): p. 224.
158. Baldwin, D.S., et al., Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(10): p. 1583-92.
159. Bymaster, F.P., et al., Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*, 2001. 25(6): p. 871-80.
160. Kihara, T. and M. Ikeda, Duloxetine-induced dose dependent increase of extracellular monoamine in frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995. 272: p. 1-183.
161. Nemeroff, C.B., et al., Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 2002. 36(4): p. 106-32.
162. Karpa, K.D., J.E. Cavanaugh, and J.M. Lakoski, Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev*, 2002. 8(4): p. 361-76.
163. Cymbalta, Cymbalta, product monograph. Eli Lilly and Company. 2004.
164. Goldstein, D.J., et al., Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(3): p. 225-31.
165. Goldstein, D.J., et al., Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 2004. 24(4): p. 389-99.
166. Perahia, D.G., et al., Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry*, 2006. 21(6): p. 367-78.
167. Lee, P., et al., Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007. 61(3): p. 295-307.

168. Thase, M.E., et al., Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. 27(6): p. 672-6.
169. Perahia, D.G., et al., A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2008. 42(1): p. 22-34.
170. Detke, M.J., et al., Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(4): p. 308-15.
171. Detke, M.J., et al., Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res*, 2002. 36(6): p. 383-90.
172. Detke, M.J., et al., Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004. 14(6): p. 457-70.
173. Guy, D.R., Duloxetine for the management of stress urinary incontinence. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005. 3: p. 25-28.
174. Mallinckrodt, C.H., et al., Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. *BMC Psychiatry*, 2005. 5: p. 1.
175. Mallinckrodt, C.H., et al., Duloxetine: A new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. . *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003. 5: p. 19–28.
176. Norton, P.A., et al., Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(1): p. 40-8.
177. Sanjay, G., N. Nikhil, and M. Prakash, Duloxetine: Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depression and Other Psychiatric Disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2007. 19(2): p. 125-132.
178. Thase, M.E., et al., Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol*, 2005. 25(2): p. 132-40.
179. Delgado, P.L., et al., Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005. 66(6): p. 686-92.

180. Dunner, D.L., et al., Is treatment-associated hypomania rare with duloxetine: secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *J Affect Disord*, 2005. 87(1): p. 115-9.
181. Lam, R.W., H.F. Andersen, and A.G. Wade, Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008. 23(4): p. 181-7.
182. Clayton, A., et al., Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med*, 2007. 4(4 Pt 1): p. 917-29.
183. Özkürkçügil, A., Ö. Aydemir, and M. Yıldız, DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999. 12: p. 233-6.
184. Hamilton, M., A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. 23: p. 56-62.
185. Williams, B.W., A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 1978. 45: p. 742-747.
186. Akdemir, A., et al., Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin Geçerliliği-Güvenilirliği ve Klinikte Kullanımı. *3P Dergisi*, 1996. 4(4): p. 251-259.
187. Hamilton, M., The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 1959. 32: p. 50-55.
188. Yazıcı, M.K., B. Demir, and N. Tanrıverdi, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*, 1998. 9: p. 114-7.
189. Hirschfeld, R.M., et al., Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*, 2005. 21(4): p. 170-7.
190. Muller, J.E., et al., Escitalopram in the treatment of multisomatoform disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008. 23(1): p. 43-8.

10. EKLER

EK I:

HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:
DOĞUM TARİHİ VE YERİ:
CİNSİYETİ: K E

TARİH:
DOSYA NO:
TELEFON
Ev:
Mobil:

ADRES:
e-MAIL:

ÖĞRENİM DÜZEYİ:
MESLEĞİ:
AYLIK GELİR:
MEDENİ DURUMU:
VARSA ÇOCUK SAYISI:

ÖZGEÇMİŞ:
Sistemik Hastalıklar:
Psikiyatrik Rahatsızlıklar:
Düzenli Olarak Kullandığı İlaçlar:
Alkol/Sigara Kullanımı:

SOYGEÇMİŞ:
Sistemik Hastalıklar:
Psikiyatrik Rahatsızlıklar:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

EK II:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(0-4)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(0-2)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(0-2)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(0-2)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(0-2)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(0-2)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(0-2)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(0-2)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(0-2)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(0-4)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(0-4)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(0-4)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(0-4)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(0-2)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(0-4)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(0-4)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

EK III:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU

	YAN ETKİ ŞİDDETİ			
	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
CİNSELİSTEKSİZLİK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
AĞIZ KURULUĞU	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
SERSEMLİK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
EREKSİYON GÜÇLÜĞÜ	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
MİDE BULANTISI	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
UYKU HALİ	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
TERLEME	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
İŞTAHSIZLIK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
ESNEME	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
BAŞ DÖNMESİ	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
ANORGAZM	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
UYKUSUZLUK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
YORGUNLUK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
DİYARE	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
KABIZLIK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
AŞIRI TERLEME	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
BAŞ AĞRISI	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
AŞIRI MİDE BULANTISI	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
HAZIMSIZLIK	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ

Yan etkiye bağlı tedaviyi bırakma

.....

Etkisizliğe bağlı tedaviyi bırakma

.....
