

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı

Danışman:
Prof.Dr.Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU

11588

DEPRESİF HASTALARDA KISA SÜRELİ BELLEĞE
ANTİDEPRESANLARIN ETKİLERİ

(Doktora Tezi)

111588

Dr.Asiye NURTEN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM AKADEMİK
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul-1993

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
I. GİRİŞ	1
A. GENEL BİLGİLER	1
1. Bellek	1
2. Ruhsal yaşamda bilişsel ve duygusal süreçler	8
3. Bu çalışmada kullanılan antidepresanların etki mekanizmaları	12
B. TEZİN AMACI	14
II. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
III. BULGULAR	23
IV. TARTIŞMA	38
V. ÖZET	43
VI. SUMMARY	45
VII. KAYNAKLAR	47
VIII. KISALTMALAR	55
ÖZGEÇMİŞ	56

I. G İ R İ Ő

A. GENEL B İ L G İ L E R

1. Bellek

Bilinçli veya bilinçsiz düzeydeki geçmiş deneyimleri yeniden hatırlama yeteneği olarak tanımlanabilen bellek kısa süreli ve uzun süreli olmak üzere ikiye ayrılabilir. Belleğin oluşumunun kodlama, depolama ve arayıp-bulup-geri getirme olmak üzere üç aşaması vardır. Kodlama, dış dünyadaki uyaranların belleğe kaydedilebilecek biçime dönüşmesine; depolama, kodlanan bilginin tutulmasına ve ara-bul-geriye getir işlemi de depolanan bir bilginin gerektiği zaman aranıp bulunup çıkartılmasına verilen addır.

Kısa süreli bellek olayların, sözcüklerin, sayıların, harflerin veya diğer bilgilerin her defasında birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar uzayan bir süre bellekte tutulmasıdır.

Kısa süreli belleğin en önemli özelliklerinden biri bu bilginin o an için bellek deposunda tutulması, eğer uzun süreli bellek deposuna konulmamışsa, kişinin bunu hatırlayamayışdır. Kısa süreli belleğin bir başka yönü de kapasitesinin küçük olmasıdır. Yeni bilgi bit'leri depoya konurken eskilerinin yerini alır.

Uzun süreli bellek ise beyinde bilginin saatler, günler, aylar hatta yıllar sonra bile hatırlanacak şekilde tutulmasıdır.

Uygun bir tetanik elektriksel uyarı, bir saniye kadar doğrudan serebral korteksin yüzeyine uygulandıktan sonra kaldırılırsa, uyarılan bölge kısa bir süre daha ritmik aksiyon potansiyelleri yaymaya devam eder. Bu etkinin lokal yansıyan devrelerin sonucu olduğu, sinyallerin direkt korteksin kendisinde lokal olarak veya korteksle talamus veya öteki subkortikal alanlar arasında ileri geri, çok aşamalı yansıyan devrelerde dolaştığı kabul edilmektedir.

Serebral kortekse ulaşan sinyallerdeki yansıyan osilasyonların kısa süreli belleğin temeli olduğu kabul edilmektedir. Yansıyan devre yorulur veya yeni sinyaller yansımaya bozarsa kısa süreli bellek kaybolur.

Bir sinapsın birkaç saniye tetanik uyarılmasından sonra, birkaç saniyelik sinaps yorgunluğunu izleyerek, sinapsın uyarılabilirliği birkaç saniyeden birkaç saate kadar uzayabilen bir süre için çok artar. Sinapsın uyarılabilirliğinin arttığı süre içinde sinaps tekrar uyarılırsa nöron normalden çok daha kuvvetli yanıt verir. Bu olaya "post-tetanik potansiyasyon" denir. Bunun sinaps duyarlılığındaki değişmeye bağlı bir bellek tipi olduğu açıktır ve kısa süreli belleğin temelini oluşturabilir. Post-tetanik potansiyasyonunun presinaptik terminalde kalsiyum birikimine bağlı olduğu ve terminalde transmitter maddesini artırdığı gösterilmiştir.

Uzun süreli bellek sinapslardaki fiziksel veya kimyasal değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Soğutma, genel anestezi, hipoksi, iskemi veya başka bir yöntemle beyin total olarak inaktive edildik-

ten sonra, önceden biriktirilen anılar, beyin tekrar aktif hale geçtiği zaman hatırlanabilir.

Serebral korteksteeki nöron hücrelerinin ve dendritlerin üzerindeki sinir sonlanmalarının yaşla çoğaldığı yapılan çalışmada saptanmıştır (1).

Beyin korteksinde aktivite kaybına uğrayan bölgenin incelendiği gösterilmiştir. Aynı şekilde korteksin herhangi bir bölümünde aktivite artışı da, kabuğun bölgesel olarak kalınlaşmasına neden olmaktadır.

Elektronmikroskopik çalışmalar sinapslardaki anatomik değişikliklerin anıların tespitinden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Presinaptik terminallerin sayıları, terminallerin büyüklüğü, dendritlerin çapları ve iletkenlikleri değişmektedir. Bu anatomik değişiklikler, özgün nöronal devrelerde fasilitasyon derecesini kalıcı veya yarı kalıcı olarak değiştirerek anılar ne kadar çok tekrarlanırsa sinyallerin o kadar kolay geçmesini sağlayabilir.

Yaşamın başlangıcında var olan sinaptik bağlantıların sürekli kullanılanlarının fonksiyonları devam ettiği halde, kullanılmayanların dejenerasyona uğradığı saptanmıştır.

Kandel (2) *Aplysia*'da bellek mekanizmalarının presinaptik terminallerde, hatta presinaptik nörondaki fiziksel ve kimyasal değişikliklerle ilgili olduğunu göstermiştir.

Duysal terminal denen presinaptik terminal, uyarılacak nöron yüzeyinde sonlanan ve primer girişi sağlayan duysal nörondan oluşur. İkinci presinaptik terminal ise duysal terminalin üzerinde bulunur ve kolaylaştırıcı terminal adını alır.

Kolaylaştırıcı terminal uyarılmadan duysal terminal tekrar tekrar uyarılırsa, sinyal iletisi başlangıçta çok büyük olduğu halde, daha sonra şiddeti gittikçe azalır ve nihayet tamamen kesilir. Bu olaya "alışkanlık" denir.

Duysal terminal uyarılırken, aynı zamanda zararlı bir uyaran kolaylaştırıcı terminali uyarırsa, iletilen sinyal gittikçe kuvvetlenir, kolaylaştırıcı terminal artık uyarılmasa bile saatler, günler hatta haftalarca aynı düzeyi koruduğu görülür.

Moleküler düzeyde alışma etkisi duysal terminalde bulunan terminal membranındaki kalsiyum kanallarının gittikçe kapanmasına bağlıdır. Bunun sonucunda aksiyon potansiyeli olduğu zaman terminale daha az miktarda kalsiyum difüzyona uğrar ve daha az miktarda trans-miteri serbestletir.

Kolaylaştırıcı nöron duysal nöronla aynı zamanda uyarılırsa, duysal presinaptik terminal üzerindeki kolaylaştırıcı sinapsta serotonin serbestler, Serotonin duysal terminal membranındaki serotonin reseptörlerine etki yaparak membranın içindeki adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bu da duysal presinaptik ucun içindeki siklik AMP oluşumunu sağlar. Siklik AMP'nin bir protein kinaz

aktive ederek duysal terminal membranında potasyum kanallarının yüzeyinde fosforilasyona neden olduğu düşünülmektedir. Bu da kanallardaki potasyum iletisini duraklatır. Potasyum kanallarındaki bu blokajın günler ve haftalarca sürdüğü düşünülmektedir. Potasyum iletkenliğinin kalkması presinaptik terminalde aksiyon potansiyelinin çok uzamasına neden olur. Çünkü aksiyon potansiyelinden iyileşmenin normal mekanizması potasyum iyonlarının terminalden dışarı çıkmasına dayanır.

Uzayan aksiyon potansiyeli, kalsiyum kanallarının aktivasyonunu uyararak, çok büyük miktardaki kalsiyum iyonlarının, duysal terminale girmesini sağlar. Bu kalsiyum iyonları da transmitter serbestlemesini artırarak sinaptik iletimi kolaylaştırır. Böylece, kolaylaştırıcı nöronun duysal nöron ile birlikte uyarılması duysal terminaldeki değişiklikleri uzatmakta ve bellekte uzun süreli iz yaratmaktadır.

Kısa süreli bellek, çeşitli nörolojik hastalıklar ve yaralanmalarla bozulur, fakat uzun süreli bellek ciddi beyin hasarlarının varlığında bile bozulmayabilir.

Kodlama sürecinin hipokampus veya onun bağlantılarında olduğunu gösteren önemli bulgular vardır. İnsanda ventral hipokampusun bilateral haraplanması veya oradaki CA1 nöronlarını bozan hastalık süreçleri kısa süreli bellekte kalıcı defektlere neden olurken uzun süreli bellek sağlamdır.

Hipokampusun diensefalon bağlantıları da bellekle ilişkilidir. Forniks yoluyla hipokampus bağlantılarına uzayıp gelen mamiller cisimciklerde patolojik değişikliklerin varlığı ile bellek kaybı arasında ilişkiler vardır (3).

Mamiller cisimcikler, mamillotalamik yolla anterior talamusa iletiyi sağlar ve maymunlarda talamus lezyonları kısa süreli belleğin kaybına neden olur.

Lifçikler, talamustan prefrontal kortekse ve buradan bazal ön beyine belleği iletmekle görevlidir. Bazal ön beyinden bütün neokortekse, Maynert'in nükleus Basalisinden amigdala ve hipokampusa karışık bir kolinerjik yansıma vardır. Bellek, lifçikler yardımıyla talamustan prefrontal kortekse ve buradan bazal ön beyine iletilir (4).

Amigdala lezyonu hipokampus lezyonu ile birlikteyse, amnezi yalnız hipokampus lezyonunda olduğundan daha ciddidir. Amigdala içinde farklı duyularla şekillenmiş olan hatıralar birarada yer alabilir. Ayrıca amigdalanın hipotalamusla uzun bağlantıları vardır ve hipotalamusun emosyonla ilişkisi olduğu bilindiğinden beri hatıralara emosyonel çeşitlilik veren kısmın amigdala - hipotalamik yolak olduğu düşünülebilir.

Bellek ve öğrenme beynin büyük bir kısmının fonksiyonlarıdır. En üst düzeyde konuşma ve diğer entellektüel fonksiyonları gelişmiş hayvan türü olan insanda neokortikal kabuğun özellikle iyi gelişmiş olması ilginçtir.

İnsanda konuşma fonksiyonunda bir serebral hemisferin diğerinden daha fazla baskın olması en yaygın kanıdır. Bu hemisfer

kategorizasyon ve sembolizasyonla ilgilidir ve sıklıkla "dominant hemisfer" olarak adlandırılır. Diğer hemisferin "non - dominant" olarak adlandırılması daha az geliştiği anlamına gelmez. Bu hemisfer yüzleri tanımayla, objelerin şekliyle identifikasyonu ve müzik temalarının tanınmasıyla ilgilidir. Bu nedenle konuşma fonksiyonları ve seri analitik proseslerle ilgili olan kategorikal hemisfer-dominant hemisfer, görsel-uzaysal ilişkilerle ilgili olan simgeleyen hemisfer-non-dominant hemisferdir.

Kategorikal hemisferdeki lezyon konuşma bozukluğu yapar, halbuki simgeleyen yapmaz. Simgeleyen hemisfer lezyonu astereognosis yapar (dokunma ile objeleri tanıma mümkün değildir).

Hemisferik uzmanlaşma korteksin diğer kısımlarına da oldukça iyi bir şekilde yayılmıştır. Kategorikal hemisferde lezyonu olan hastalar yetersizliklerinin farkında olup sıklıkla depresedirler. Halbuki simgeleyen hemisferde lezyonu olan hastalar bazen ilgisiz ve hatta öforiktir. Ayrıca simgeleyen hemisfer lezyonlu hastalar geçerli genel yargıları da tanımadıklarından, diğer insanları rahatsız ederler.

Kategorikal hemisferin temporal lobunda lezyon olan hastalarda yakın verbal bellek kaybı vardır. Oysa simgeleyen hemisferin temporal lobunda lezyon olan hastalarda görsel ve uzaysal materyalde yakın bellek kaybı vardır (5).

2. Ruhsal yaşamda bilişsel ve duygusal süreçler

İnsanın ruhsal yaşamında bilişsel ve duygusal süreçler birbirinden ayrılamaz. Bilişsel denilince, algılamak, tanımak, değerlendirmek, zaman ve yere oturtmak, neden-sonuç bağlantıları kurmak, belleğe yerleştirmek gibi zihinsel yetiler anlaşılır. Duygulanım ise bireyin uyaranlara, olaylara, anılara, düşüncelere duygusal tepki ile katılabilme yetisidir (6,7).

Olağan etkinliklere ve eğlenceye karşı ilginin kaybolması ya da bunlardan zevk alamama durumu başta olmak üzere çeşitli belirtiler içeren majör depresyonda, ruhsal durum muayene bulguları çok önemlidir.

Elem, keder, karamsarlık, ilgi azalması, alışıl gelmiş etkinliklerden zevk alamama durumu, ağlama, bunaltı hemen her depresyonda görülen ortak belirtilerdir. Genel bir enerji azalması, toplumsal geri çekilme, fiziksel etkinlikte azalma depresif hastalarda sıklıkla izlenen bulgulardır. İştah genellikle azalmış olup belirgin kilo kayıplarına yol açar.

Cinsel istekte azalma ve menstrüel işlev bozukluklarına da sık rastlanır. Uyku düzensizlikleri depresif hastalarda sık rastlanan bulgulardır (6).

Sözel anlatım düşünce sürecinde yavaşlamıştır ve sanki büyük bir çabayı gerektiriyor gibidir. Fikirler arası mantık bağlantısı var olmakla beraber, birim zamanda ortaya çıkan sözel tepkiler oran olarak azalmıştır. Bu durum düşünce yoksunluğunun konuşmaya yansımaları olarak değerlendirilir (8).

Depresyonda duygulanım bozukluğu ön planda olmasına rağmen, bilişsel fonksiyonlarda da bozulma görülür. Bellek ve konsantrasyonla ilgili problemler depresyonda yaygındır ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R) sınıflandırmasında Majör Depresyon için tanı kriteri olarak bulunmaktadır (9).

Depresif hastalarda yapılan bilişsel fonksiyon çalışmaları dikkat ve kısa süreli bellekte bozulma olduğunu göstermektedir. Depresyonun şiddeti bellek bozukluğu ile orantılıdır ve klinik durumdaki düzelme bellek performansındaki düzelmeye eşlik eder. Depresyonda kısa süreli bellekte, bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçirilmesinde ve kodlama sürecinde bozulma olduğu bütün literatürlerde bildirilmekte ve depresyonda bellekteki bozulmanın düşük performans nedeniyle olabileceği öne sürülmektedir (10).

Bu değişikliğe uğramış bellekle ilgili işlevlerin ayrıntılı çalışmaları henüz tamamlanmamıştır. **Calev** ve ark. (11) verbal bellekte hafif bir bozulma olduğunu, geometrik şekil belleğinde bozulma olmadığını göstermiştir. **Wolfe** ve ark. (12) hatırlama ve verbal bellek işlevinde bozulma olduğunu göstermiştir. Bu zıtlığı açıklayan birçok faktör vardır. Belleği değerlendirmek için kullanılan metodlar, depresyon mekanizmasının heterojenliği, bu bilişsel problemlerin görülmesinde yaşın önemli etkisi ve bilişsel fonksiyonların değişik etkileri olan antidepresanların rolü bu faktörler arasında sayılabilir (13-15).

Antidepresanlar depresif bozuklukları düzeltirken bilişsel parametreleri de düzeltir. Ancak farmakolojik yapısına bağlı olarak

bellek ile ilgili fonksiyonlara olumlu veya olumsuz etkide bulunabilirler. Böylece sedatif ve/veya antikolinergik etkili antidepresanlar bilişsel fonksiyonları değiştirirler (16-18). Yapılan bazı çalışmalarda antikolinergik etkisi olmayan antidepresanların bilişsel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (15,19,20).

Henry ve ark. (21) depresif hastalarda yeniden hatırlamada ve seri öğrenmede bozulma olduğunu, Stenberg ve Jorvik (22) ise depresif hastalarda uzun süreli bellekte herhangi bir bozulma olmaksızın kısa süreli bellekte bozulma olduğunu göstermişlerdir.

Depresif hastalarda algı bozuklukları da hastalık süresince görülür ve iyileşmeyle beraber kaybolur. Spontan dikkatte daha fazla olmak üzere, dikkat de genel olarak azalmıştır (23).

Depresyonun biyokimyasal açıklamasında monoamin hipotezi öne sürülmektedir. Bu hipotez, indirekt nitelikte ve genellikle farmakolojik tipte olan deneysel kanıtlara dayanır.

Noradrenalin'in beyinde oluşturduğu majör metabolit 3-metoksi 4-hidroksifeniletanlikol (MHPG)'dir. Bu fazla lipofilik bir bileşiktir ve beyin dokusundan kapiller kana difüze olarak böbreklere taşınır ve idrarda 24 saat zarfında atılan MHPG miktarı beyindeki noradrenerjik etkinliğin bir göstergesidir. Noradrenalin'in idrardaki diğer metabolitleri olan vanilmandelik asit (VMA) ve normetanefrin'in hemen hemen tümü periferden (sempatik sinir uçlarından) gelir.

Serotonin'in beyinde oluşan majör metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) ve dopamin'in aynı yerdeki majör metaboliti olan homovanilik asit (HVA) fazla polar bileşiklerdir ve

büyük bir oranda beyin omurilik sıvısı (BOS)'na difüze olurlar. Ko-roid pleksuslardaki bir aktif transport mekanizması aracılığı ile oradan dolaşan kana transfer edilirler (24).

Depresyonlu hastalarda beyinde noradrenerjik veya serotonerjik sistemlerin hipoaktivite halinde olduklarını gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Beyinde monoaminerjik nöron sistemlerinin etkinlik düzeyini ölçme yöntemlerinin birisi de, hipotalamik nörohormon salgılayan sistemlerin manipasyonu ile oluşan endokrin değişikliklerin değerlendirilmesi esasına dayanır (25).

Bu yöntemlerle yapılan çalışmalar depresyonlu hasta grubunda beyinde noradrenerjik hipoaktivite oluştuğunu doğrular. Major depresyonlu hastalardan yaklaşık yarısında, adrenal korteksten hidrokortizon salgılanmasının arttığı, plazma kortizol düzeyinin yükseldiği ve deksametazon verildiğinde salgılanmanın normalde beklenenin aksine fazla baskılanmadığı görülmüştür. Bu durum, depresyonlu hastalarda beyinde noradrenerjik sistemdeki azalmış etkinliğin bir parçası olarak kabul edilmiştir (26).

MAOI ilaçlarla tedavi altındaki bazı depresyonlu hastalara serotonin prekürsörü olan triptofan veya 5-hidroksitriptofan (5-HTP) verilmesi bu ilaçların antidepresan etkisini artırır. Bu prekürsörler kan-beyin engelini aşarlar ve beyindeki serotonin düzeyini yükseltirler. İntihar eden depresyonlu hastalarda yapılan postmortem incelemelerde beyinde serotonin konsantrasyonunun belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir (27). Bu çalışmalar depresyonlu hastaların bir grubunda beyinde serotonerjik etkinliğini azalmasının, hastalıktan sorumlu olabileceğini destekler.

Diğer bir hipoteze göre depresif hastalarda nöronlar asenkron bir şekilde düzensiz ateşleme yaparlar, nöronlar üzerindeki normal sirkadiyen ritmin düzeni de bozulmuştur. Bu hipoteze göre antidepresan ilaçlar nöronal devrelerdeki düzensizliği düzeltebilirler (25,28).

Depresyonun oluşmasında beyinde noradrenalin veya serotonin yapımındaki bir eksikliğin rol oynayabileceğini gösteren diğer bir farmakolojik kanıt, yukarıda belirtilen iki tip depresyonlu hastaların noradrenalin ve serotonin geri alımını bloke eden ilaçlarla tedaviye verdikleri cevabın durumudur (26,29).

3. Bu çalışmada kullanılan antidepresanların etki mekanizmaları

Antidepresif ilaçlar spesifik olmayan monoaminerjik etkili antidepresif ilaçlar (Amitriptilin) ve tedavi dozlarında spesifik monoaminerjik etkili antidepresif ilaçlar (Fluoksetin) olarak sınıflandırılmıştır (30,31).

Çalışmamızda kullanılan ilaçlardan biri olan Amitriptilin orta derecede serotonin, daha düşük güçte noradrenalin geri alım blokeridir. Ağız yolundan alındığında iyi absorbe edilir, ancak karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu hızlı olduğu için sistemik biyoyararlanımı %30-69 kadardır. İlacın yarı ömrü 17-40 saat kadardır. Günde 50-300 mg'lık dozlarda depresyonda kullanılır. Güçlü antikolinerjik etkisi vardır. Amitriptilin'in konuşma sırasında hastanın söylemesi gereken kelimeyi bulmasında zorluk yaratabildiği ileri sürülmektedir (28).

Çalışmamızda kullanılan diğer ilaç Fluoksetin, oldukça spesifik bir serotonin geri alım blokeridir. Ağız yolundan alındığında oldukça iyi bir absorpsiyon gösterir ve 6-8 saat sonra kanda en yüksek konsantrasyona ulaşır. İlacın yarı ömrü 60 saat kadardır. Günde 20-80 mg'lık tek doz olarak kullanılır. Antikolinergik etkisi yoktur (28,32-35).

Kolinergik sistemin bellek işlevlerinde önemli etkileri olduğu düşünülmekte ve antikolinergik etkinin yakın bellekte daha belirgin olmak üzere, belleği etkilediği hatta konfüzyon ve delirium yapabildiğinden söz edilmektedir (5,28).

B. TEZİN AMACI

Depresyonda duygulanım bozukluğu ile beraber sıklıkla bilişsel fonksiyonlarda da değişiklikler vardır. Bellek ve konsantrasyonla ilgili problemler depresyonda yaygındır ve DSM-III-R sınıflandırmasında majör depresyon için tanı kriteri olarak bulunmaktadır. Bilişsel problemlerin tam nedenini anlamadaki herhangi bir ilerleme depresyonun teşhisi ve tedavisi için önemlidir (10).

Depresif hastalarda bilişsel fonksiyon çalışmaları, tutarlı bir şekilde dikkat ve yakın bellek işinde bozulmuş performansı göstermektedir. Depresyonun şiddeti bu bellek bozukluğu ile ve klinik durumdaki düzelme, bellek performansındaki düzelme ile ilişkilidir. Depresyonla ilgili bilişsel problemlerde literatürde tanımlanan bu genel sorunların ötesinde depresyonda bilişsel problemlerin özel doğası hakkında oldukça değişik görüşler vardır (10).

1950'li yıllarda İmipramin ile tanışıldığından beri trisiklik antidepressanlar depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Trisikliklerin etkisiyle muskarinik reseptörlerdeki blokaj, periferik yan etkilere (ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, idrar tutukluğu) ve santral yan etkilere (konfüzyon, bellek bozukluğu hatta deliryuma) neden olabilir (36,37).

Antikolinerjik etkileri klinik olarak belirgin olan trisiklik antidepressanlar, beklenenin aksine bellek ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir (38).

Çeşitli araştırmalar trisiklik antidepresanlarla ilişkili bellek bozukluklarının, özellikle hipokampusta kolinerjik geçişteki blokajla ilgili olabileceğini ileri sürmektedir (37).

Hem sağlıklı gönüllülerde hem de psikiyatrik hastalarda yapılan araştırmalar belirgin antikolinerjik etkili farmakolojik ajanların bellek üzerine olumsuz etkilerini göstermiştir. Normal gönüllülerle yapılan çeşitli çalışmalar çeşitli antikolinerjik bileşimlerin alımından sonra bozulmuş bellek performansını bildirmektedir (38).

Benzer bulgular bu drogları alan psikiyatrik hastalarla yapılan çalışmalarda da bildirilmektedir. **Lehman (39)** amitriptilin alımını takiben psikotik hastalarda bellek bozukluğunu göstermiştir. Antikolinerjik drog alan hastalarda **Tune ve ark. (40)** da kolinerjik ajan serum seviyesi ve bellek performansı arasındaki belirgin negatif ilişkiyi bildirmişlerdir.

Bununla beraber **Henry ve ark. (21)** İmipramin verilmiş hastalarda bellekte bozulma olmadığı ve hem imipramin hem de amitriptilin alımını takiben hastaların belleklerinde gerçekten düzelme olduğunu göstermişlerdir. Benzer bulgular antidepresanlarla yapılan karşılaştırma çalışmalarında da gösterilmiştir (41-42).

Görüldüğü gibi bellek ile antidepresan tedavi arasındaki ilişkide çok farklı görüşler ileri sürülmektedir. Biz de konuya açıklık getireceğini düşünerek güçlü serotonin gerilim blokleri olan ve

antikolinerjik etkisi olmayan fluoksetin ile orta derecede serotonin, daha düşük güçte noradrenalin gerialım blokeri ve güçlü antikolinerjik etkisi olan amitriptilinin depresif hastalarda kısa süreli bellek üzerine olan etkisini karşılaştırmak istedik.



II. G E R E Ç V E Y Ö N T E M L E R

Çalışma DSM-III-R tanı ölçülerine göre Majör Depresyon bozukluğu gösteren 34 olguyu içermektedir.

Olgular 16-60 yaşları arasındadır. Tüm olguların rutin kan (açlık kan şekeri, üre, tam kan, sedimentasyon) ve tam idrar tetkikleri yapılmıştır.

Olgulara majör depresyon tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 1987 yılında yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R) tanı ölçütlerine göre konmuştur (9).

Hastalara, depresyon düzeylerini nesnel bir yaklaşımla saptayabilmek amacıyla, tedavi öncesinde ve tedavinin 28.gününde ve hep aynı saatlerde olmak üzere Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulandı.

● HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

İngiltere'de geliştirilmiş olan bu ölçek depresyon tanısı almış hastalarda kullanılarak hekimin gözlem ve muayene sonuçlarını sistematik olarak kayıt edebilmesine olanak sağlar.

Bu çalışmada çöküntülü mizaç, suçluluk duyguları, intihar, erken uykusuzluk, orta uykusuzluk, geç uykusuzluk, iş ve ilgi alan-

ları, retardasyon, ajitasyon, psişik anksiyete, somatik anksiyete, gastrointestinal somatik semptomlar, hipokondriazis, kilo kaybı ve iç görü semptomlarını içeren 17 şıklık orijinal formu kullanıldı (43).

Bu ölçeğin amacı tanı koymak değil, depresif durumların şiddetlerini nicel olarak saptayabilmektir.

Her şık belirti şiddet düzeyine göre değerlendirilerek, toplam puanı 0-7 arasında olanlarda depresyonun bulunmadığı, 8-15 arasında olanlar hafif depresyon, 16 ve daha fazla olanlar ise Majör depresyon olarak saptandı.

Majör depresyon için tanı kriterlerine sahip olmayan; diğer psikiyatrik hastalığa eşlik eden depresif semptomları olan;psikozu olan; epilepsi, alkol ve ilaç kötüye kullanımı, kalp hastalığı veya ciddi dahili hastalığı olduğu teşhis edilen; trisiklik antidepresanlara hassasiyeti olduğu bilinen; 28 gün öncesine kadar EKT (Elektro Konvulsif Terapi) veya spesifik tedavi (MAO-Monamino oksidaz inhibitörü, trisiklik antidepresan, lityum karbonat) gören hastalar değerlendirme dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan olgulara tedavi öncesi dönemde kısa süreli belleği ölçen Benton, Fraise rakam testi, Fraise kelime testi uygulandı.

Tedavinin 4., 7. ve 28. günü bu testler tekrarlandı. 28. gün uygulanan Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ile depresyonun şiddeti saptandı (44).

● BENTON (VISUAL RETENTION TEST)

Bellek testinde temel noktalar olarak üzerinde durulabilecek iki kaynak vardır. Bunlardan biri işitsel bellek, diğeri görsel bellektir.

Klinik çalışma bakımından göz belleği üzerinde çalışmak daha uygundur. Zira birçok hastanın konuşma fonksiyonunda bozukluklar bulunabilir. Bu nedenle Benton, klinik bir çalışmada kullanılacak bellek testi olarak görsel belleğe dayanan bir test oluşturdu.

1945'de 7'şer şekilli iki desen serisi hazırlandı. Daha sonra 1950'de desen yapma zorunluluğunu bir yana bırakarak seçmeye dayanan bir test oluşturdu. Aynı yıl bu testi 15'er şekilli 2 forma çıkardı. Desen testi de ayrıca 10 desene çıktı.

Testin malzemesi (V.R.T.): Görsel, dikkat ve tespit belleğini ölçen klinik aletlerdir. 2 formdan oluşur.

1. Desen, 2. Seçme.

Desen, genellikle idrak çabukluğunu araştırmada faydalıdır. Seçme ise, "Visyomoteur" bir test olarak kullanılır. Aynı zamanda, şekil idrakı testi olarak, tekrar tanımayı ifade edebilen bir test olarak da kullanılmaktadır.

Testin uygulanması:

Seçme (F,G): Her biri ayrı bir karton üzerine çizilmiş 15 şekil birer birer sırayla ve onar saniye süreyle deneğe gösterilir, her bir şeklin gösterilmesinden sonra da içlerinde bu şeklin de bulunduğu dört şekil içeren bir karton gösterilerek denekten az önce gördüğü şekli işaret etmesi istenir. Her doğru yanıt bir puan alır. 14-15 puan yüksek bir dikkat ve tespit belleğini, 12-13 puan "iyi", 11 puan "vasat" bir dikkat ve tespit belleğini gösterir. 10 puan "vasat altı"nı, 9 puan "bozuk sınırı"nı ve 9'dan az puan dikkat-tespit belleğinin "bozuk" olduğunu gösterir (45).

F ve G Formu dönüşümlü olarak uygulandı.

● FRAÏSSE RAKAM TESTİ

Bu testin amacı çeşitli durumlarda veya değişken bir materyalle deneğin kavrama kabiliyetini saptamaktır. Kavrama kabiliyetine immediate bellek, dikkat sahası da denir.

Testin materyali

1'den 9'a kadar rakam serisinden 3 rakamlık bir seriyle başlayıp her satırda bir rakam artarak 10 rakamlı diziyle tamamlanan 5 rakam listesinden oluşur. Rakamlar karışık verilmiştir. Rakamlar bir saniyelik aralıklarla deneğe okunur ve tekrarlanması istenir. Doğru tekrarlanan son satır numaralarının yüzdesi alınır.

75 ve üstü "çok iyi", 50-75 arası "iyi" olarak değerlendirilir. 50 puan "vasat" ve 50 puanın altı "yetersiz" olarak değerlendirilir.

● FRAISSE KELİME İLE HATIRLAMA "EVOCATION" ve TEKRAR TANIMA
"RECONNAISSONCE" TESTİ

Testin materyali

İki heceli somut kelimelerden oluşan iki liste vardır. Birinci listede 30 kelime bulunur. İkinci listede 100 kelime vardır. Birinci listedeki 30 kelime bu listedeki 100 kelimenin içine serpiştirilmiş olarak bulunur.

Birinci liste bir kelime için ortalama bir saniye ayırarak deneğe okunur. Aynı liste aynı hızla bir kez daha okunur. Daha sonra deneğin aklında kalan kelimeleri yazması istenir. Bu test "evocation" belleğini inceler.

Deneğe ikinci listenin kelimeleri 3 saniye aralıkla okunur ve ilk listeden tanıdığı kelimeleri hatırladıkça yazması istenir. Bu test ise "reconnaissance" belleğini inceler.

Önce doğru "evocation"lar, yani ilk listedeki doğru kelimeler, sonra ilk listedeki yanlış "evocation"lar, yani yanlış hatırlanmış kelimeler saptanır.

Aynı şey ikinci liste için de yapılır. Yani 30 kelimenin içinde kaçını doğru, kaçını yanlış olarak tanıdığı saptanır (45).

Olguların Amitriptilin ve Fluoksetin tedavisine alınacağı rastlantısal olarak belirlendi. Amitriptilin tedavisine alınan olgulara

75-300 mg/gün doz uygulandı. Fluoksetin tedavisine alınan olgulara 20 mg/gün'lük doz uygulandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Student-Fisher T testi analizi ile yapıldı (46).

III. B U L G U L A R

Tedavi öncesi, tedavinin 4.günü, 7.günü ve 28.günü yapılan Benton, Fraisse Rakam Testi, Fraisse Kelime Testi I. listesi, II.listesi, doğru ve yanlış hatırlama sonuçları tedavi öncesi ve tedavinin 28.günü değerlendirilen Hamilton Depresyon Skalası'nın sonuçlarının ortalamaları ve istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Bu değerlendirmeler kıyaslama yapabilmek amacıyla tablolar halinde gösterildi.

- T.Ö : Tedavi öncesi
- 4.gün : Tedavinin 4.günü
- 7.gün : Tedavinin 7.günü
- 28.gün : Tedavinin 28.günü
- I.grup : Amitriptilin tedavisi görenler
- II.grup : Fluoksetin tedavisi görenler
- SD : Standart sapma
- Ort. : Ortalama

kısaltma olarak tablolarda belirtildi.

Çalışmaya alınan hastaların her iki tedavi grubunda yaş, cinsiyet ve medeni duruma göre dağılımı yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsiyet, yaş ve medeni durumun tedavi gruplarına göre dağılımı

	<u>Amitriptilin</u>	<u>Fluoksetin</u>
Cinsiyet		
Kadın	11	9
Erkek	6	8
Yaş		
Ortalama	30.1	37.8
Medeni durum		
Evli	14	13
Bekar	3	3
Dul	-	1

Çalışmaya alınan hastaların bulguları değerlendirildiğinde tedavi öncesi Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nde saptanan değerlerin her iki tedavi grubunda da 28.günde anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı (Tablo 2). Bu azalmanın iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamı yoktu (Tablo 3). Bu bulgular her iki ilacın aynı derecede tedavi etkinliği olduğu sonucunu ortaya koydu.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve 28.günde Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeğinin I. ve II.gruptaki değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

	T.ö	28. gün	fark dizisi ort.	t-değeri	p-değeri
I. grup	32.2 \pm 4.1	13.7 \pm 5.8	18.5 \pm 5.4	14.1	<0.001
II. grup	30.1 \pm 6.5	14.3 \pm 6.3	15.7 \pm 5.9	10.8	<0.001



Tablo 3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği değerlerinin I. ve II.gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılması

	n	fark dizisi ort.	t-değeri	p-değeri
I. grup	17	18.5 \pm 5.4	1.4	0.10 < p < 0.20
II. grup	17	15.7 \pm 5.9		

Amitriptilin tedavisi gören hastalarda Benton testi değeri tedavinin 4.gününde tedavi öncesi güne göre daha yüksek bulundu. Bu değer tedavinin 7.gününde tedavi öncesi değere yaklaştığı, ancak 28.günde tekrar yükseldiği saptandı (Tablo 4).

Fluoksetin tedavisi gören grupta ise Benton testi değeri tedavi öncesi ve tedavinin 4.gününde aynı kaldığı görüldü. Ancak 28.günde amitriptilin tedavisi görenlerle aynı değere ulaştığı saptandı (Tablo 4). Saptanan değerlerin istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında her iki grupta da tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün arasındaki karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Ayrıca iki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırma değerlendirmesinde de tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.günler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Bu bulgular Amitriptilin veya Fluoksetin tedavisi gören hastalarda Benton değerleri arasında anlamlı fark olmadığı sonucunu ortaya koydu.

Tablo 4. Benton testi değerlerinin tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ö.	10.9±1.4	11.5±2.4
4.gün	12.1±2.4	11.7±2.2
7.gün	11.8±1.9	11.8±2.2
28.gün	12.1±2.3	12.3±2.2

Tablo 5. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Benton değerlerini I. ve II.grupta istatistiksel değerlendirmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	-1.1±2.3	2.1	0.05 < p < 0.10
	II.grup	-0.2±1.8	0.6	0.50 < p < 0.90
T.ö. ve 7.gün	I.grup	-0.8±1.8	1.9	0.05 < p < 0.10
	II.grup	-0.3±1.7	0.8	0.30 < p < 0.50
T.ö. ve 28.gün	I.grup	-0.8±2.4	1.1	0.05 < p < 0.10
	II.grup	-0.8±2.3	1.4	0.10 < p < 0.20

Tablo 6. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Benton değerlerinin I. ve II.gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	17	-1.1±2.3	1.2	0.20 < p < 0.30
	II.grup	17	-0.2±1.8		
T.ö. ve 7.gün	I.grup	17	-0.8±1.8	0.8	0.30 < p < 0.50
	II.grup	17	-0.3±1.7		
T.ö. ve 28.gün	I.grup	17	-0.8±2.4	0.4	0.50 < p < 0.90
	II.grup	17	-0.8±2.3		

Amitriptilin tedavisi gören grupta Fraisse Rakam Testi değerleri tedavi öncesi ve 4.günde aynı kalırken, 7.günde azaldığı ve 28.günde arttığı saptandı (Tablo 7). Saptanan değerlerin istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında, tedavi öncesi, 4.gün ve 7.gün değerleri arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8). Ancak tedavi öncesi ve 28.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 8).

Fluoksetin tedavisi gören grupta Fraisse Rakam testi değerleri tedavi öncesi ve 4.günde aynı kalırken, 7.günde ve 28.günde arttığı saptandı (Tablo 7). Saptanan değerlerin istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında tedavi öncesi, 4.gün ve 7.gün değerleri arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8). Ancak tedavi öncesi ve 28.gün değerleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 8).

iki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırma değerlendirmesinde tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Her iki tedavi grubunun da 28.günde Fraisse Rakam Testi'nde tedavi öncesi değere göre daha başarılı oldukları saptandı (Tablo 7). Ancak iki tedavi grubu arasında karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 7. Fraisse Rakam Testi değerlerinin tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ü.	35,4±11,1	36,2±10,2
4.gün	36,3±11,1	36,3±10,0
7.gün	37,6±13,5	38,8±11,8
28.gün	40,4±11,3	41,7±11,3

Tablo 8. Tedavi öncesi 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse Rakam Testi değerlerinin I. ve II.grupta istatistiksel değerlendirmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ü. ve 4.gün	I.grup	-0,8±4,9	0,7	0,30 < p < 0,50
	II.grup	-0,1±5,3	0,1	p < 0,90
T.ü. ve 7.gün	I.grup	-2,2±8,7	1,1	0,30 < p < 0,50
	II.grup	-2,6±5,5	1,9	0,05 < p < 0,10
T.ü. ve 28.gün	I.grup	-5,0±5,3	3,9	p < 0,001
	II.grup	-5,6±6,6	3,5	p < 0,001

Tablo 9. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse Rakam Testi değerlerinin I.ve II.gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ü. ve 4.gün	I.grup	17	-0,8±4,9	0,4	0,50 < p < 0,90
	II.grup	17	-0,1±5,3		
T.ü. ve 7.gün	I.grup	17	-2,2±8,7	0,2	0,50 < p < 0,90
	II.grup	17	-2,6±5,5		
T.ü. ve 28.gün	I.grup	17	-5,0±5,3	0,3	0,50 < p < 0,90
	II.grup	17	-5,6±6,6		

Fraisse Kelime Testi'nde I.listede doğru hatırlama değerlerinde amitriptilin tedavisi gören grupta 4.günde tedavi öncesi değere göre artma saptandı (Tablo 10). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı fark olarak değerlendirildi (Tablo 11) 7.gündeki doğru hatırlama değeri tedavi öncesi değerden daha fazlaydı (Tablo 10). Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11). 28. günde hastalar doğru hatırlamada tedavi öncesine göre daha başarılıydılar (Tablo 10). Bu değerler arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark saptandı (Tablo 11).

Aynı test değerleri fluoksetin tedavisi gören grupta da 4.günde tedavi öncesi değere göre artma saptandı (Tablo 10). Bu fark istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak saptandı (Tablo 11). Tedavinin 7.gününde tedavi öncesine göre doğru hatırlama değeri artmış bulundu (Tablo 10). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11). 28.gün değeri tedavi öncesi değerden daha fazla bulundu. Bu değerler arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark saptandı (Tablo 11).

İki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırma değerlendirmesinde tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 10. Fraisse I. Kelime Listesi'nin doğru hatırlama değerlerinin tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ö.	7.7±2.5	8.1±2.7
4.gün	9.3±2.9	9.6±4.2
7.gün	11.2±3.9	11.7±4.8
28.gün	11.3±3.6	11.6±4.4

Tablo 11. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse I. Kelime Listesi'nin doğru hatırlama değerlerinin I. ve II.grupta istatistiksel değerlendirilmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	-1.6±2.7	2.4	0.02 < p < 0.05
	II.grup	-1.6±2.9	2.2	0.02 < p < 0.05
T.ö. ve 7.gün	I.grup	-3.5±3.9	4.7	p < 0.001
	II.grup	-3.7±3.9	3.9	p < 0.001
T.ö. ve 28.gün	I.grup	-3.5±2.4	6.1	p < 0.001
	II.grup	-3.6±3.9	3.8	p < 0.001

Tablo 12. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse I. Kelime Listesi'nin doğru hatırlama değerlerinin I. ve II.grupta istatistiksel karşılaştırılması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	17	-1.6±2.7	0	p > 0.90
	II.grup	17	-1.6±2.9		
T.ö. ve 7.gün	I.grup	17	-3.5±3.9	0.2	0.50 < p < 0.90
	II.grup	17	-3.7±3.9		
T.ö. ve 28.gün	I.grup	17	-3.5±2.4	7.2	p > 0.90
	II.grup	17	-3.6±3.9		

Fraisse Kelime Testi'nde I.listede yanlış hatırlama değerlerinde amitriptilin tedavisi gören grupta 4.günde tedavi öncesi değerlere göre azalma olduğu saptandı (Tablo 13). İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (Tablo 14). Tedavinin 7.gününde 4.günüdeki değere göre hata sayısı artmakla beraber tedavi öncesi değerden azalmış bulundu (Tablo 13). Bu fark istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmadı (Tablo 14). Tedavinin 28.gününde saptanan değer tedavi öncesi değerden azdı. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 14).

Fluoksetin tedavisi gören grupta 4.günde yanlış hatırlama değeri tedavi öncesi değere göre daha fazla bulundu (Tablo 13). Ancak bu artış istatistiksel değerlendirmede anlamsız olarak değerlendirildi (Tablo 14). 7.günde saptanan değer artışı tedavi öncesi değerden istatistiksel olarak anlamsız farktaydı (Tablo 14). 28. gün değeri 4.gün ve 7.gün değerlerinden daha düşüktü, fakat tedavi öncesi değerden yüksek bulunmuştu. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 14).

İki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada tedavi öncesi, 4.gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmadı (Tablo 15). Ancak tedavi öncesi 28.gün değerlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 15).

Tablo 13. Fraisse I. Kelime Listesi'nin yanlış hatırlama değerlerinin tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ö.	1.3±1.3	0.7±0.5
4.gün	0.8±1.3	1.3±1.6
7.gün	0.9±1.4	1.2±1.3
28.gün	0.4±1.0	1.0±1.2

Tablo 14. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse I.Kelime Listesi'nin yanlış hatırlama değerlerinin I. ve II. grupta istatistiksel değerlendirilmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	0.5±1.0	1.6	0.05 < p < 0.10
	II.grup	-0.6±1.6	1.2	0.05 < p < 0.10
T.ö. ve 7.gün	I.grup	0.4±1.1	1.2	0.05 < p < 0.10
	II.grup	-0.5±1.4	1.1	0.05 < p < 0.10
T.ö. ve 28.gün	I.grup	0.8±0.9	2.9	0.05 > p > 0.01
	II.grup	-0.3±1.3	0.8	0.05 < p < 0.10

Tablo 15. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse I.Kelime Listesi'nin yanlış hatırlama değerlerinin I. ve II. gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	17	0.5±1.0	1.8	0.05 < p < 0.10
	II.grup	17	-0.6±1.6		
T.ö. ve 7.gün	I.grup	17	0.4±1.1	1.6	0.10 < p < 0.20
	II.grup	17	-0.5±1.4		
T.ö. ve 28.gün	I.grup	17	0.8±0.9	2.3	0.02 < p < 0.05
	II.grup	17	-0.3±1.3		

Fraisse Kelime Testi'nde II.listede doğru tanıma değerleri amitriptilin tedavisi gören grupta 4.günde tedavi öncesi değerlere göre artmış olarak bulundu (**Tablo 16**). İki değer arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (**Tablo 17**). 7.gün değeri, tedavi öncesi değerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**Tablo 17**). 28.günde, doğru tanıma değeri tedavi öncesi değere göre artmıştı. Bu iki değer istatistiksel değerlendirmesi farkın anlamlı olduğunu gösterdi (**Tablo 17**).

Fluoksetin tedavisi gören grupta 4.gün değerleri tedavi öncesi değerlerden daha yüksek bulundu (**Tablo 16**). İki değer karşılaştırılması yapıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 17**). 7.gün değeri, tedavi öncesi değerden istatistiksel olarak anlamlı farkta yüksekti (**Tablo 17**). 28. gün değeri ile, tedavi öncesi değer karşılaştırmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Tablo 17**).

İki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 18**).

Tablo 16. Fraisse II. Kelime Listesinde doğru hatırlama değerlerinin tedavi öncesi 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ö.	13.3±6.5	12.4±5.0
4.gün	15.1±5.6	13.5±5.9
7.gün	18.5±7.0	16.1±6.6
28.gün	18.1±6.4	16.4±6.9

Tablo 17. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse II.Kelime Listesinde doğru hatırlama değerlerinin I. ve II.grupta istatistiksel değerlendirmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	-1.8±4.5	1.6	0.10 < p < 0.20
	II.grup	-1.1±3.4	1.4	0.10 < p < 0.20
T.ö. ve 7.gün	I.grup	-5.2±4.9	4.3	p < 0.001
	II.grup	-3.6±3.4	4.5	p < 0.001
T.ö. ve 28.gün	I.grup	-4.7±4.6	4.2	p < 0.001
	II.grup	-4.0±4.6	3.6	p < 0.001

Tablo 18. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse II.Kelime Listesinde doğru hatırlama değerlerinin I. ve II.gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	17	-1.8±4.5	0,5	0,50 < p < 0,90
	II.grup	17	-1.1±3.4		
T.ö. ve 7.gün	I.grup	17	-5.2±4.9	1.1	0,20 < p < 0,30
	II.grup	17	-3.6±3.4		
T.ö. ve 28.gün	I.grup	17	-4.7±4.6	0.4	0.50 < p < 0.90
	II.grup	17	-4.0±4.6		

Fraisse Kelime Testi'nde II.listede yanlış tanıma değerleri amitriptilin tedavisi gören grupta 4.günde tedavi öncesi değerlere göre değişmemiş bulundu (**Tablo 19**). 7.günde yanlış tanıma değeri artmakla beraber tedavi öncesi değerle yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 20**). 28.günde yanlış tanıma değeri, 7.güne göre azalmış olarak bulundu. Tedavi öncesi değerle yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 20**).

Fluoksetin'le tedavi gören grupta 4.günde yanlış hatırlama değeri tedavi öncesi değere göre artmış olarak saptandı (**Tablo 19**). Ancak bu fark istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmadı (**Tablo 20**). 7.gün değeri 4.günden daha düşük, tedavi öncesi değerle aynı olduğu saptandı. 28.gün değeri tedavi öncesi değerden yüksekti, fakat yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 20**).

İki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada tedavi öncesi, 4.gün ve 28.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 21**).

Tablo 19. Fraisse II.Kelime Listesinde yanlış hatırlama değerlerinin tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gündeki ortalama ve standart sapmaları

	I.grup	II.grup
T.ö.	2.2±2.7	3.2±3.9
4.gün	2.4±2.9	3.8±4.8
7.gün	3.1±4.4	2.9±3.7
28.gün	2.2±3.7	3.1±4.7

Tablo 20. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse II.Kelime Listesinde yanlış hatırlama değerlerinin I. ve II.grupta istatistiksel değerlendirmesi

		Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	-0.2±2.6	0.4	0.50 < p < 0.90
	II.grup	-0.6±3.9	0.6	0.50 < p < 0.90
T.ö. ve 7.gün	I.grup	-0.9±4.3	0.8	0.30 < p < 0.50
	II.grup	-0.3±4.3	0.3	0.50 < p < 0.90
T.ö. ve 28.gün	I.grup	0.0±3.5	0.0	p > 0.90
	II.grup	0.1±4.6	0.1	p > 0.09

Tablo 21. Tedavi öncesi, 4.gün, 7.gün ve 28.gün Fraisse II.Kelime Listesinde yanlış hatırlama değerlerinin I. ve II.gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılması

		n	Fark dizisi ort. ve S.D.	t-değeri	p-değeri
T.ö. ve 4.gün	I.grup	17	-0.2±2.6	0.3	0.50 < p < 0.90
	II.grup	17	-0.6±3.9		
T.ö. ve 7.gün	I.grup	17	-0.9±4.3	0.4	0.50 < p < 0.90
	II.grup	17	-0.3±4.3		
T.ö. ve 28.gün	I.grup	17	0.0±3.5	7.8	p > 0.90
	II.grup	17	0.1±4.6		

IV. T A R T I Ő M A

Çalışmaya alınan hastaların bulguları değerlendirildiğinde tedavi öncesi Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde saptanan değerlerin her iki tedavi grubunda 28. günde anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı (Tablo 2). Bu azalmanın iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamı yoktu (Tablo 3). Bu bulgular her iki ilacın aynı derecede tedavi etkinliği olduğu sonucunu ortaya koydu.

Graham ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada, depresyonda Amitriptilin ve Fluoksetin'in plasebodan belirgin şekilde etkili olduğunu fakat iki ilacın etkisi arasında fark olmadığı bildirilmişti. Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (32,47).

Bu nedenle antikolinergik etkisi olan Amitriptilin ve antikolinergik etkisi olmayan Fluoksetin'in aynı derecede depresyonu düzeltici etkisinin bulunması, depresyondaki bellek bozukluklarının araştırılmasına olanak sağlayabilir.

Son 30 yılda yapılan çeşitli çalışmalarda depresif hastaların bilişsel fonksiyonlarına antidepresan tedavilerin etkileri araştırılmaktadır. İmipramin'in uzun zamandır kullanılıyor olması ve yaygın kullanım alanından dolayı, bilişsel fonksiyon

araştırmalarında en çok incelenen ilaç olmuştur. Depresif hastalarda bilişsel fonksiyon ve İmipramin'i konu alan, 1962'den beri yapılan 8 çalışmanın 6'sında bilişsel fonksiyon ve bellekte düzelme olduğu gösterilmiştir (21,23,48-51). Yapılan diğer iki çalışmada belleğin bazı işlevlerinde düzelme, bazı işlevlerinde de bozulma olduğu gösterilmiştir (16,52).

Aynı zamanda yapılan diğer iki çalışmada depresif hastalarda amitriptilin ve bilişsel fonksiyon değerlendirmeleri yapılmıştır (23,37). Bu çalışmalardan birinde amitriptilin ile bilişsel fonksiyon ve bellekte düzelme gösterilirken (23), diğer çalışmada depresyonun klinik bulgularında düzelme olmasına rağmen bellekte bozulma olduğu bildirilmiştir (37). Lamping (37) Hamilton Depresyon Değerlendirme leğinde 20'nin üstünde depresyonu olduğu saptanan majör depresyonlu 40 hastayı amitriptilin veya klovoksamin tedavisine almış. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 7. ve 28. günlerinde depresyonlarının Őiddetini değerlendirmiş ve bellek testleri de uygulamıştır. İşaret-bulma-tanıma bellek işlevini ve geleneksel bellek ölçümlerini (Benton, verbal öğrenme testi) belleği değerlendirmede kullanmıştır. Her iki drogun depresyonda aynı düzeyde klinik düzelmeye neden olmasına rağmen, bellek performansını farklı Şekilde etkilediği gösterilmiştir. İşaret-bulma-tanıma bellek işlevinde uzun süre amitriptilin alımından sonra bozulma belirlenirken klovoksamin'in uzun süre kullanımının bellekte düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Diğer bellek testlerinde iki drog arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise farklı farmakolojik yapıdaki iki drogun depresyonda aynı düzeyde klinik düzelmeye neden olduğu, ancak geometrik desen ve görsel belleği değerlendiren Benton bulgularında değişim olmadığı belirlendi. Ancak verbal bellek bulgularında tedavi sonunda düzelme olduğu ve iki drog arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Depresif hastalarda antikolinerjik etkisi olmayan iki antidepresanın kısa süreli belleğe etkisini araştıran bir çalışmada da bizim de kullandığımız rakam ve kelime testlerine benzer testler kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan fluoksetin ve trazodon'un depresyonun klinik bulgularını aynı derecede düzelttiği bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada belleğe olumlu etkide bu iki drog arasında fark olmadığı gösterilmiştir (38).

Diğer bir çalışmada da etki mekanizmaları farklı üç antidepresanın bilişsel fonksiyon ve bellek üzerine etkisi araştırılmıştır (41). Bu droglar, maprotilin (quadrisiklik antikolinerjik), viloksazin (beta-adrenerjik reseptör agonisti) ve moklobemid (spesifik geriye dönüşlü MAOI)'dir. Tedavi öncesinde uygulanan bellek testlerinde üç tedavi grubu arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Tedavi sonunda her üç drog grubunda da bellek performansının düzeldiği, ancak tedavi grupları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Antikolinerjik etkisine rağmen maprotilin grubunda bellek performansında bozulmanın olmaması yaş ortalamasının düşüklüğü ile açıklanmıştır.

Yapılan bu çalışmada da Benton testi değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi boyunca değişmeden kaldığı saptanmıştır. Klinik durumdaki düzelmelerin Benton testi değerlerini etkilememiş olması ilginçtir. Benton testi uygulanan diğer bellek testlerinden farklı olarak görsel-uzaysal bellek mekanizmasını yansıtır, yani nonverbaldir. Oysa diğer bellek testleri verbal bellek mekanizmasını yansıtır (37). Görsel uzaysal bellek alanının sağ beyin yarısında yer aldığı göz önüne alınırsa depresyonun sol beyinin hastalığı olduğu görüşü desteklenebilir.

Tedavi öncesi dönemde Fraise rakam testi değerlerinde iki tedavi grubumuz arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Tedavi sonunda her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi döneme göre anlamlı düzelmeler oldu. Ancak iki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı. Benzer bulgular yapılan diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. **Peselow** ve ark. (51) yaptığı çalışmada rakam testleri kullanarak, antikolinergik etkisi olan İmipramin'in bellek üzerinde belirgin olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiştir. **Fodge** ve ark. (38) da yaptıkları çalışmada kelime ve rakam testlerini kullanarak antikolinergik etkisi olmayan Fluoksetin ve Trazodon'un belleğe olumlu etkisini göstermiştir.

Fraise kelime testi değerlerinde klinik düzelmeye paralel olarak tedavi sonunda her iki tedavi grubunda da hatırlanan kelimelerin artmış olduğu bulundu. İki tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı fark bulunmadı.

Ancak Amitriptilin tedavisi gören grupta Fraisse kelime testinde birinci listede yanlış hatırlama sayısı Fluoksetin tedavisi gören grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkta azalmış bulundu. Bu fark bir başka araştırma grubunun (10) bulgularında olduğu gibi Amitriptilin tedavisi gören grubun yaş ortalamasının düşükliğünden olabileceği şeklinde yorumlandı.

Depresif hastaların klinik durumlarındaki düzelme verbal bellek fonksiyonlarındaki düzelmeye paralel gitmektedir. Benzer sonuçlar iki ayrı araştırma grubu tarafından da gösterilmiştir (37,41).

Belirgin antikolinergik etkisi olan Amitriptilin ve antikolinergik etkisi olmayan Fluoksetin'in verbal belleği olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır.

Bu bulgular görsel ve işitsel bellek mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmüştür.

V. Ö Z E T

Antidepresanların kısa süreli belleğe etkisini saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada, yaş ortalaması 35 olan majör depresyonlu 17 hasta amitriptilin tedavisine, 17 hasta ise fluoksetin tedavisine alınmıştır.

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 28. gününde Hamilton Depresyon Skalası değerleri saptanmıştır. Hastalara tedavi öncesi, tedavinin 4.günü, 7.günü ve 28.günü Benton, Fraise rakam testi, Fraise kelime testi uygulanmıştır.

Her iki tedavi grubunda Hamilton Depresyon Skalası değerlerinin tedavinin 28. gününde azaldığı bulunmuştur. Bu bulgu Amitriptilin ve Fluoksetin'in aynı derecede tedavi etkinliği olduğu sonucunu ortaya koymuştur.

Hem Amitriptilin grubundaki, hem Fluoksetin grubundaki hastaların Benton değerleri tedavi süresi boyunca değişmemiş olarak bulunmuştur. Bu nedenle her iki ilacın hastalarda görsel belleği etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Gerek Fraise rakam testinde, gerek Fraise kelime testinde hastalar tedavi süresinin sonunda, tedavi öncesi değere göre daha başarılı bulunmuşlardır.

Belirgin antikolinergic etkisi olan Amitriptilin ve antikolinergic etkisi olmayan Fluoksetin verbal belleği olumlu şekilde etkilediği sonucuna varılmıştır.

Bu bulgular görsel ve işitsel bellek mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmüştür.

Antikolinergic etkisine rağmen Amitriptilin grubunda kısa süreli bellek fonksiyonlarında bozulmanın saptanmaması çalışılan hasta grubunun yaş ortalamasının düşüklüğü ile açıklanmıştır.

VI. S U M M A R Y

In this study, which was done to determine the effects of antidepressant drugs on short-term memory, 17 patients with Major Depression were administered Amitriptyline and 17 patients were administered Fluoxetine. Mean-age of the patients was 35.

Hamilton Depression Scale was applied to all patients prior to and on the 28th day of the treatment. Patients were also applied Benton, Fraise digit tests and Fraise word test prior to and on the 4th, 7th, and 28th days of the treatment.

In both of the treatment groups Hamilton Depression Scale values were decreased on 28th day of the treatment. This finding shows that the degree of therapeutic effects of both Amitriptyline and Fluoxetine are similar.

Benton test values for both groups were unchanged during the treatment. So, it was thought that, either drug did not affect visual memory.

Patients were found more successful at the end of the treatment both in the Fraise digit test and Fraise word test.

It was decided that, both Amitriptyline, which has significant anticholinergic effects and Fluoxetine, having no anticholinergic effect, improved verbal memory.

These findings suggest that visual and auditory memory mechanisms are separated from each other.

Absence of any short-term memory dysfunction in the Amitriptyline group, despite its anticholinergic effects, was explained by younger mean-age of the studied group.



VII. K A Y N A K L A R

1. Guyton,A.C.: Textbook of medical physiology. 7.Edition.
Tıbbi Fizyoloji. Çevirenler: Gökhan,N., Çavuşoğlu,H.,
2.cilt, 1.baskı, Merk Yayıncılık, İstanbul 935-953, (1986).
 2. Kandel, E.R., Schwartz,J.H.: Principles of Neurological Science
2.Edition, Elsevier, (1985).
 3. Mesulam,M.M.: Central cholinergic pathways. Neuroanatomy
and some behavioral implications. Neurotransmitters and
cortical function. (Eds.): Avoli,M., Reader, T.A., Dykas,
R.W., Gloor,P., Plenum Publishing Corporation, 237-260,(1988).
 4. Webster,R.A.: Acetylcholine. Neurotransmitters, drugs
and disease. (Eds.): Webster,R.A., Jordan,C.C., Oxford,
London, Edinburg, Boston, Melbourne-Blackwell Scientific
Publication. 85-94,(1989).
 5. Ganong,W.F.: Review of medical physiology. 14.Edition,
Appleton and Lange, Prentice Hall International Limited,
London, 222-232, (1989).
 6. Öztürk, O.: Ruh sağlığı ve bozuklukları, Nuroloji Matbaacılık
Ankara, 205-233, (1988).
-

7. Ziyalar, A.: Psikiyatrik Semiyoloji ve Medikal Psikoloji, Güray Matbaası, İstanbul, 74-84, (1981).
8. Işık, E.: Duygulanım bozuklukları, depresyon ve mani. Boğaziçi Matbaası, İstanbul, (1991).
9. Köroğlu, E.: Mental bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği gözden geçirilmiş üçüncü baskı (DSM-III-R). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 129-131 (1989).
10. Sweeney, J.A., Wetzler, S., Stokes, P., Kocsis, J.: Cognitive functioning in depression. J.Clin, Psychol., 45, 836-842, (1989).
11. Calev, A., Korin, Y., Shapira, B., Kugelmass, S., Lerer, B.: Verbal and non verbal recall by depressed and euthymic affective patients. Psychol. Med. 16, 789-794, (1986).
12. Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., Janowsky, D.: Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. J. Affect. Dis. 13, 83-92, (1987).
13. Caillard, V.: Are all depressions serotonergic? Visage de la Depression. pp 18-20 (1990).

14. Weckowicz,T., Nutter,R.W., Cruise,D., Young,K.: Speed in test performance in relation to depressive illness and age. *Can. Psychiat. Ass. J.* 17, 241-250 (1972).
 15. Siegfried,K.R., Jansen,W., Pahnke,K.: Cognitive dysfunction in depression: difference between depressed and non depressed elderly patients and differential cognitive effects of nomifensine. *Drog. Dev. Res.* 4, 533-543 (1984).
 16. Legg,J.F., Stiff,M.P.: Drug related test patterns of depressant patients. *Psychopharmacology*, 50, 205-210 (1976).
 17. Thompson,P., Trimble,M.,R.: Non-MAOI antidepressant drugs and cognitive functions: a review. *Psychol. Med.* 12, 539-548 (1982).
 18. Tariot,P.N., Sunderland,T., Weingartner,H., Murphy,D., Wezkowitz,J., Thompson,K., Cohen,R.M.: Cognitive effect of L-Deprenyl in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*. 91, 489-495, (1987).
 19. Wesnes,K., Simpson,P., Christma,S., Anand,R., McClelland,G.: The effects of moclobemide on cognition. *J. Neural. Transm.* (Suppl.) 28, 91-102 (1989).
 20. Curran,H.V., Sakulsriprong,M., Lader,M.: Antidepressants and human memory: an investigation of four drugs with different sedative and anticholinergic profiles. *Psychopharmacology*. 4, 520-527 (1988).
-

21. Henry,G.M., Weingartner,H., Murphy,D.L.: Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning and memory. Amer. J. Psychiat. 130, 966-971, (1973).
22. Golinkoff,M., Sweeney,J.A.: Cognitive impairments in depression. J.Affect. Disord., 17, 105-112, (1989).
23. Sternberg,D.E., Jarvik,M.E.: Memory function in depression. Arch. Gen. Psychiat., 33, 219-224,(1976).
24. Ceylan,M.E.: Depresyonda Noradrenerjik disregülasyon. Klinik psikofarmakolojide yenilikler. I. Ulusal Sempozyum. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi 2-3-Mayıs, İstanbul 68-74 (1991).
25. Ceylan,M.E, Abay,E.: Nörotransmitterler ve depresyon. Nobel Tıp Kitabevi, 1.baskı, İstanbul, 14-41, (1988).
26. Elliott,J.M., Stephenson,J.D.: Depression. Neurotransmitters, drugs and disease. (Eds.) Webster, R.A., Jordan,C.C., Oxford, London, Edinburg, Boston Melbourne, Blackwell Scientific publication, 355-393, (1989).
27. Brown,S.L., Bleich,A., Praag,H.M.: The monamine hypothesis of depression. The case of serotonin. The role of serotonin disorders. (Eds.) Brown,S.L., Praag,H., M.Bruner, Mazel, Publishers, New York, 91-128 (1991).

28. Kayaalp,S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt.2, 5.baskı, Feryal Matbaacılık. Ankara , 1879-1915, (1990)
29. Graham,D., Burrows,M.D., Iain,M., McIncyre,P.D., Fiona K., Judd,M.D., Trevar,R., Norman,P.D.: Clinical effect of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressive illness. J. Clin. Psychiat. 49: 8 (Suppl.) 18-22, (1988).
30. Özkan,T.: Psikiyatride biyolojik tedavi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 85-94, (1989).
31. Paul,S.M., Jonawsky,A., Skolnick,P.: Monoaminergic neurotransmitters and antidepressant drugs. Review of Psychiatry, (Eds.) Hales,R.E., Frances,A.J., Washington, American Psychiatric Press, Inc., 37-48, (1985).
32. Laakman,G., Boschka,D., Engel,R., Schwartz,A.: Fluoxetine us amitriptyline in the treatment of depressed out-patients. Brit. J. Psychiat., 153, (Suppl.3), 64-68, (1988).
33. Altamura,A.C., Montgomery,S.A., Wernicke,J.F.: The evidence for 20 mg a day of Fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression. Brit. J. Psychiat., 153, (Suppl.3), 109-113 (1988).

34. Bergstrom,R.F., Lemberger,L., Farid,N.A., Wolen,R.L.: Clinical pharmacology and pharmacokinetics of Fluoxetine. A review. Brit. J. Psychiat. 153, (Suppl. 3), 47-50, (1988).
35. Michael,J., Schmidt,Ray,W., Fuller,Wang,D.T.: Fluoxetine a highly selective serotonin reuptake inhibitor. A review of preclinical studies. Brit. J. Psychiat. 153, (Suppl.3), 40-46, (1988).
36. Glenberg,J.J., Wojcik,J.D., Newell,C., Lomping,D.L., Spring,B.: A double blind comparison of clovoxamine and amitriptyline in the treatment of depressed outpatients. A double-blind study. J. Clin. Psychopharmacol. 5(1). 30-34, (1985).
37. Lamping,D.L., Spring,B., Gelenberg,A.J.: Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients. A double-blind study. Psychopharmacology, Berlin, 84(2), 254-261, (1984).
38. Fudge,J.L., Perry,P.J., Garvey,M.J., Kelly,M.W.: A comparison of the effect of fluoxetine and trozodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. J. Affect. Disord., 18 (4), 275-280, (1990).
39. Lehmann,H.E.: The influence of different psychoactive drugs on cognitive and memory tests in schizophrenic and geriatric psychotics. (International Congress Series 129). Excerpta Medica Foundation, Amsterdam. (1967).

40. Tune,L.E., Strauss,M.E., Lew,M.F., Bretlinger,E., Coyle,J.T.: Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenics. Amer. J. Psychiat. 139, 1426-1462, (1982).
41. Allain,H., Lieury,A., Brunet-Bourgin,F., Mirabaud,C., Trebon,P., Le Coz,F., Gandon,J.M.: Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. Psychopharmacology, 106, 56-61, (1992).
42. Hindmarch,I., Kerr,J.: Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. Psychopharmacology, 106, 49-55, (1992).
43. Hamilton,M.: A rating scale for depression. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 23: 56-62, (1960).
44. Donna,L., Lamping,Bonnie Spring, and Alan, J., Gelenberg.: Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: a double-blind study. Psychopharmacology 84: 254-261, (1984).
45. Özaydın,S.: Psikiyatri. İstanbul Tıp Fakültesi yayınları, İstanbul, (1984).
46. Velicangil,S.: İstatistik Metodları. Sermet Matbaası. İstanbul, 156-164, (1975).

47. Asberg, M., Eriksson, B., Martenson, B., Bendz-Traskman, L., Wagner, A.: Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. *J Clin. Psychiat.* 47(4), (Suppl.) 23-35, (1986).
48. Rothman, T., Grayson, A., Ferguson, J.B.: A comparative investigation of isocarboxazide and imipramine in depressive syndromes. A second report. *J Neuropsychiat.*, 3, 234- (1962).
49. Glass, R.M., Uhlenhuth, M.D., Weinribb, R.: Imipramine-reversible cognitive deficit in outpatient depressives *Psychopharmacol. Bull.* 14, 10-14, (1978).
50. Glass, R.M., Uhlenhuth, M.D., Hartel, F.W., Matuzas, W. and Fischman, W.D.: Cognitive dysfunction and imipramine in outpatient depressives. *Arch. Gen. Psychiat.* 38, 1048-1051, (1981).
51. Peselow, E.D., Corwin, J., Ronald, R.F., Rotcrsen, J., Cooper, T.B.: Disappearance of memory deficits in outpatient depressive responding to imipramine. *J Affect. Disord.*, 21, 173-183, (1991)
52. Amin, M.M., Khan, P., Lehmann, H.E.: The differential effects of viloxazine and imipramine on performance test: their relationship to behavioral toxicity. *Psychopharmacol. Bull.*, 16, 57-68 (1980).

VIII. K I S A L T M A L A R

MAO	: Monoamino oksidaz
MAOI	: Monoamino oksidaz inhibitörü
EKT	: Elektro konvulsif tedavi
DSM-III-R	: Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı gözden geçirilmiş 3.baskı
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol
VMA	: Vanilmandelik asit
5-HIAA	: 5-Hidroksi indol asetik asit
HVA	: Homovanilikasit
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
CRH	: Kortikotrop salgılatan hormon
5-HT	: 5-hidroksi triptofan
Li	: Lityum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
HDS	: Hamilton Depresyon Skalası

Ö Z G E Ç M İ Ş

1961'de Samsun'da doğdum. Orta öğrenimimi Samsun 19 Mayıs Lisesi'nde tamamladıktan sonra, 1977 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne girdim. 1983 yılında mezun oldum. Mecburi hizmetimi Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde tamamladım. Evli ve bir çocukluyum.