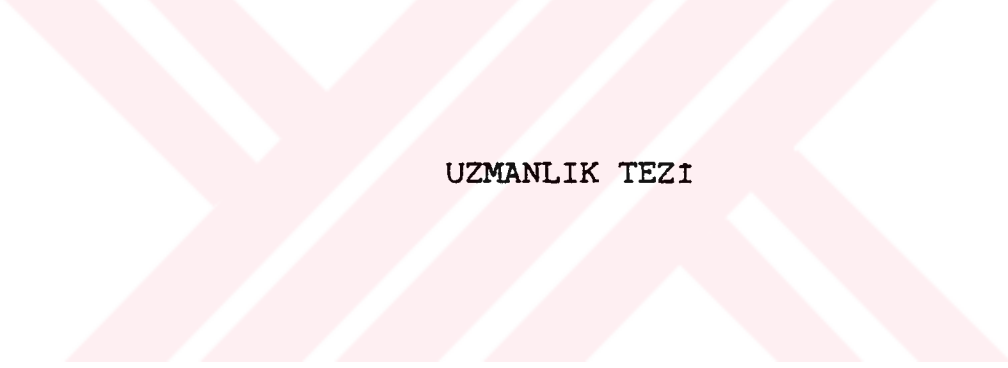


T.C.

SELÇUK UNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
PSİKIYATRİ ANA BİLİM DALI

Danışman
Doç.Dr. Rahim Kucur

MOKLOBEMİDİN DEPRESİF BOZUKLUKLARDA ETKİNLİĞİ



UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazmiye Kaya

KONYA 1993

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde Subat-Ağustos 1992 tarihleri arasında, DSM-III-R tanı kriterlerine göre depresif bozukluk tanısı alan hastalarda, reversibl-selektif MAO-A inhibitörü moklobemidin etkinliğini saptamak amaçlanmıştır.

Çalışmamı yöneten, rehberlik eden Sayın Doç.Dr. Rahim Kucur'a, Prof.Dr. M. Kemal Aktan'a, Yrd.Doç.Dr. İshak Özkan ve katkıları olan kliniğin diğer elamanlarına, istatistik değerlendirmede yardımını gördüğüm Ziraat Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Kazım Kara'ya teşekkür ederim.

Nazmiye Kaya

Konya-1993

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz.....	1
İçindekiler.....	2
Tabloların Listesi.....	3
Giriş ve Amaç.....	5
Genel Bilgiler.....	7
Metod ve Materyal.....	39
Bulgular.....	53
Tartışma ve Sonuç.....	68
Özet.....	75
Kaynaklar.....	77

TABLÖLAR

- 1) Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı,
- 2) Olguların yaşlarına göre dağılımı,
- 3) Olguların medeni durumlarına göre dağılımı,
- 4) MD lu olgularda tedavi öncesi HRSD puan dağılımı,
- 5) MD lu olgularda HRSD göre moklobemidin etkisi,
- 6) MD lu olgularda HRSD göre plasebonun etkisi,
- 7) MD olgularında tedavi sonucunun karşılaştırması,
- 8) MD Grubunda plasebonun tedavi öncesi ve sonrasında kan kortizol düzeyine etkisi,
- 9) MD Grubunda plasebonun tedavi öncesi ve sonrasında serum prolaktin düzeyine etkisi,
- 10) MD Grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve sonrasında kan kortizol düzeyine etkisi,
- 11) MD Grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve sonrasında serum prolaktin düzeyine etkisi,
- 12) DB lu olgularda tedavi öncesi HRSD puan dağılımı,
- 13) DB lu olgularda HRSD göre moklobemidin etkisi,
- 14) DB lu olgularda HRSD göre plasebonun etkisi,
- 15) DB olgularında tedavi sonucunun karşılaştırılması,
- 16) DB Grubunda plasebonun tedavi öncesi ve sonrasında serum prolaktin düzeyine etkisi,
- 17) DB Grubunda plasebonun tedavi öncesi ve sonrasında kan kortizol düzeyine etkisi,
- 18) DB Grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve sonrasında kan kortizol düzeyine etkisi,

- 19) DB Grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve sonrasında serum prolaktin düzeyine etkisi,
- 20) Plasebo ve moklobemid grubunda görülen yan etkileri.



I-GİRİŞ VE AMAÇ

Duygudurum bozukluğu olan depresif bozukluk, psikomotor yavaşlama olarak tanımlanabilir (1).

Depresif bozukluklar ruhsal bozukluklar arasında en sık görülenidir.

Toplumda hemen her yaşta görüldüğü bugün artık tartışma kabul etmemektedir.

Hemen bütün toplumlarda %9-20 oranlarında görüldüğü bilinen depresif bozukluklar önemli bir sosyoekonomik sorundur (1).

Depresif bozuklukların gün geçtikçe artması, önemli iş gücü kaybına neden olması ve ruhsal hastalıklar arasında en fazla görülmesi, depresyon tedavisine ilgiyi giderek artırmaktadır. Günümüzde depresif bozuklukların tedavisinde ilk secenek ilaç tedavisidir.

Ancak, depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla da başarı oranı %70 leri gecememektedir(2). Ayrıca özellikle bu ilaçların antikolinerjik, kardiyotoksik, hepatotoksik yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenlerle daha etkili ve yan etkisi az ilaç araştırmaları sürmekte olup, antidepresan ilaç gruplarına devamlı yenileri eklenmektedir.

Bu ilaçlardan biride kökü MAOI(monoamin oksidaz inhibitörleri)ne dayanan moklobemiddir.Moklobemid eski MAOI den farklı olarak, reversibl ve selektif MAO-A inhibitörüdür.

1950'lerde izoniazid kullanan hastaların daha enerjik olmaları nedeniyle yapıca izoniazid'e benzeyen iproniazid'in antidepresan etkisi tesadüfen bulunmuştur(3). Böylece 1.ci kuşak irreversibl MAOI leri doğmuş, yenilerin eklenmesiyle

2.ci kuşak irreversible MAOI leride depresif bozuklukların tedavi sahasına girmiştir(2,4).

Bu ilaçların karaciğer toksitesi, yiyecek kısıtlaması zorunluluğu, tiramin içeren yiyeceklere bağlı hipertansif krize sebep olması gibi ciddi yan etkilerinin ortaya çıkması trisiklik antidepresanlarla sinerjik etkileşime girmeleri, trisiklik antidepresanlara geçmek için 10-15 günlük ilaçsız dönemin gerekli olması gibi nedenlerle bu ilaçlardan hemen hemen vazgeçildi(2).

1980'li yılların sonlarına doğru sentezlenen yeni reversibl ve selektif MAOI nin ilaç etkileşimine girmemeleri, diyet kısıtlaması gerektirmeden kullanabilmeleri, terapötik alanda depresif bozukluklarda trisiklik antidepresanlara eşdeğer olduklarının iddia edilmesiyle MAOI ne yeniden ilgi doğdu(2). MAOI leri tekrar depresif bozuklukların tedavi sahasına girdiler.

Bu araştırmada reversibl selektif MAOI-A inhibitörü moklobemidin depresif bozukluklarda:

- 1-Antidepresan etkinliğinin derecesi.
 - 2-Antidepresan etkisinin kaçınıcı günde ortaya çıktığı.
 - 3-Primer depresyonun çeşitli türlerinde etki derecesi.
 - 4-Tedavi sırasında arzu edilmeyen etkilerin olup olmadığını.
- tespit amacıyla plasebo ile çift kör bir çalışma planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. TANIM

Depresif Bozukluklar: Derin üzüntülü bir duygu-durum içinde düşünce, konuşma ve harekette yavaşlama, durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendromdur(1).

II.2. TARİHÇE:

Duygu-durum bozuklukları manik-depresif psikoz adı altında çok eski çağlardan bu yana bilinen ruhsal bir bozukluktur(5).

İlkçağlardaki mani ve melankoli tanımlaması bugün de geçerlidir(6). Hippocrates internal humorların (kan, siyah safra sarı safra ve lenf) bozulması sonucu hastalıkların ortaya çıktığını ileri sürmüştür. King Saul da eski yazıtlarda tekrarlayıcı depresif epizodları tanımlamıştır(5).

Aristo melankolinin ideal tedavisi için müzik, şarap, katarsiz üzerinde durmuştur(5).

Eski Roma hekimleri bizim anladığımız şekilde affektif bozukluklarla ilgili makaleler yazmışlardır(6).

Kapodokya'lı Aretaeus, endojen ve ekzojen depresyonlar arasında ayırım yapmış, onların orjinlerinin farklı olduğunu, ancak benzer semptomları paylaştıklarını göstermiştir(6).

Anadolu'lu Asclepiades, depresyonların bilissel uyarı, hoş müzik ve heyecansal ilişkilerin kurulmasıyla düzelebileceğini öne sürmüştür(5).

Celcus, yine bu dönemde grup eğlenceli aktivitelerin, doktor

hasta ilişkisinin önemini vurgulamıştır(5).

Ortaçağların sonunda Constantinus Afrikanus,depresyonların mideden ve beyinden kaynaklandığını öne sürmüş ve iki tür melankoli tanımlaması ile üne kavuşmuştur(5).

Robert Burton melankoliyi anatomize etmeye ve bunun fizyolojisini açıklamaya çalışmıştır(5).

Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri İbni Sina olmuştur.Aşk hastalığıyla depresyonun yakın ilişkisini göstermiştir(1).

1816'da Esquirol, manik hastalarda izlediği depresif dönemlerden söz etmiştir(7).

1850'lerde Jean Pierra Falret,intihar impulsları ile birlikte görülen depresyonlar üzerinde çalışmış. bu tür depresyonların aşırı neşeli bir dönemden sonra geldiğini bildirmiş, hastalığın devri geldiğini gözlediği için "Folie Circulaire" demiştir(5).

1882'de Kahlbaum ise mani ve melankolinin aynı hastalığın çeşitli nöbet şekilleri olabileceğine işaret etmiş,bu hastalığa " Typica Circularis" adını vermiştir(7).

1886'da Kraepelin, günümüzde teshis kriteri olarak geçerliliğini koruyan DSM-III-R sınıflandırmasına benzer biçimde depresyonu tanımlamıştır(7).

1911'de Freud, Abraham ve Rado depresyonu psikoanalitik görüşe göre değerlendirmişlerdir(6). Beck ve arkadaşları depresyonda kognitif fonksiyonlar üzerinde durmuşlardır(6).

1938'de ECT(elektro konvulsif terapi)nin keşfi ve depresyon üzerindeki olumlu etkisi, diensefalon bölgesinin bu konudaki

olası rolünü gündeme getirmiştir(7). 1957'lerde ilk antidepresan ilacın keşfi depresyonda nörotransmitter sistem üzerine dikkatleri çekmiştir(7). 1960'larda monopolar ve bipolar kavramı ortaya atılmıştır.1966'larda monopolar deyimi yerini unipolar terimine bırakmıştır.1975'te Tip I ve Tip II olmak üzere sınıflandırılmışlardır. Manik dönemin her zaman hafif düzeyde yer aldığı hastalar Tip I, manik dönemin şiddetli olduğu hastalar Tip II olarak değerlendirilmiştir.

Günümüze kadar değişik sınıflandırmalar yapılmıştır(7).

II-3 SINIFLANDIRMA

Depresif bozuklukların çok çeşitli ve değişik görünüm-lerde çıkması bu konudaki sınıflandırma problemlerini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle birçok sınıflandırma yapılmıştır. Biz burada yalnızca çalışmamızda esas aldığımız DSM-III-R(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition-Revised) sınıflamasını ele alacağız.

269-2 Major depresyon tek epizod

20 Major depresyon tek epizod belirlenmemiş

21 Major depresyon tek epizod hafif derecede

22 Major depresyon tek epizod orta derecede

23 Major depresyon tek epizod ağır

24 Major depresyon tek epizod psikotik özellikleri olan

-Duygu duruma uygun psikotik özellikler

-Duygu duruma uygun olmayan psikotik özellikler

25 Major depresyon tek epizod kısmı remisyonunda

26 Major depresyon tek epizod tam remisyonunda

-Şu anki epizod melankolik tipte major depresyon

olabilir

-Mevsimsel yapı gösteriyor olabilir

296-3 Major depresyon rekkuran epizod

30 Major depresyon yineleyen epizod belirlenmemiş

31 Major depresyon yineleyen epizod hafif depresyon

32 Major depresyon yineleyen epizod orta derecede

33 Major depresyon yineleyen epizod ağır

34 Major depresyon yineleyen epizod psikotik

özellikleri olan

-Duygu duruma uygun psikotik özellikler

-Duygu duruma uygun olmayan psikotik özellikler

35 Major depresyon yineleyen kısmi remisyonda

36 Major depresyon yineleyen epizod tam remisyonda

- Şu anki epizod melankolik tipte major depresyon olabilir.

- Mevsimsel yapı gösteriyor olabilir.

300-40 Distimi (yada depresif nöroz)

-Primer yada sekonder olabilir

-Erken yada geç başlangıçlı olabilir

311-00 Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk

-Mevsimsel yapı gösteriyor olabilir (8).

II.4. MAJOR DEPRESİF EPİZOD

II.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

1-İnsidans ve prevelans: Duygulanım bozuklukları, özellikle major depresyon (MD) adütlterde görülen psikiyatrik bozukluklar arasında en sık rastlanılandır. Yaşam boyunca major depresyonun ortaya çıkma ihtimali kadınlarda % 20, er-

keklerde % 10 dur.Amerika'da major depresif epizodların prevelansı % 3 ile % 5 arasındadır(6). Türkiye'de yapılan araştırmalarda bu oran %10 olarak bulunmuştur(1).

2-Seks:Sanayileşmiş ülkelerde depresyonla ilgili yapılan bütün çalışmalarda depresyonun kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu farkta rol oynayan nedenler kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenlerin çeşitli stresler çocuk doğurma, hormonal etkiler, şuurlu başa çıkma mekanizmalarındaki yetersizlikler olabileceği düşünülmektedir.Örneğin; post partum periyotta kadınlarda depresyon riski artmaktadır.Burada hiç bir spesifik anormallik yoktur.Mekanizma da tam olarak bilinmemektedir.Annelik sorumluluğu ve diğer psiko sosyal olaylar gibi,rol değişikliklerinin etkili olduğu düşünülmektedir(6,9).

3-Yaş: Major depresyonun başlangıcının son yıllarda yapılan araştırmalarla yaşlılıktan gençliğe kaydığı görülmüştür. Fakat hastaların yaklaşık yarısında başlama yaşı 20 ile 50 arasındadır. Ortalama yaş 40 dır(6). Son yıllardaki araştırmalarda 5-12 yaşlarında başlayan major depresyon olguları vardır(1).

4-Irk:Major depresyon için ırk ayrımı yoktur(6).

5-Medeni Durum:Major depresyon genelde,kişiler arası ilişkileri bozulmuş boşanmış, ayrı yaşayanlarda sık görülmektedir(6).

6-Sosyal veya Kültürel Durum: Major depresyonun sosyal sınıfla ilişkisi yoktur. Genelde köylerde ve şehirlerde yaşayanlarda eşit olarak görülür.Bipolar bozukluk ise sosyo e-

ekonomik düzeyi yüksek olanlarda siktir(6).

7-Kişisel Özellikler: Major depresyon konusunda . belirli bir kişilik yapısının sözü edilmemekte,burada daha çok obsesif özellikler taşıyan güvensiz,bağımlı,özellikle öfke, kızgınlık ve benzeri duyguları ifade etmekte güçlük çeken anksiyete geliştirmeye hazır,eleştirilere karşı alingan bir kişilik yapısından söz edilmektedir(6).

Kişinin yaşamında karşılaştığı zorlanmalar karşısında tepkilerinde ya da tepki vermeme durumlarında yukarda sayılan özellikler büyük rol oynamaktadır.Bu konuda diğer bir noktada depresyon ortaya çıkan kişilerde izlenen benlik saygısındaki azalma ve bunun yarattığı değersizlik duygularıdır. Ancak bu duyguların depresyonlu kişilerde onların kişilik yapılarına ait bir özellik mi olduğu yoksa depresyonun getirdiği bir duygu mu olduğunun ayırımı kesin değildir(7).

8-Psiko sosyal stresler: Depresyonun kötü yaşam olayları ve özellikle kayıplar nedeni ile ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilen bir görüştür.Bu tür olaylarla karşılaşan herkeste klinik olarak depresyon ortaya çıkmamaktadır(7).Erken çocukluk dönemindeki kayıpların depresyona neden olabileceği öne sürülmekte ise de bu ilişkinin varlığı, erişkin depresif hastaların 2/3 nün öykülerinde bu tür kayıpların olmaması nedeni ile tartışma konusu olmaktadır.Klinik bakımdan tanı koydurtacak şiddette depresyon, beden hastalığı olanlarda ortalama % 15 oranındadır. Bu oran depresyon için yaşam boyu hastalanma riskine yakındır.Bu da bedensel hastalığın depresyonu ortaya çıkarıcı bir etken olduğunu göster-

mektedir(10).

Ne psiko sosyal ne de biyolojik olaylar klinik depresyon için tek başına yeterli bir neden olarak görülmemektedir.

Bunlar ancak, yatkınlaştırmacı etkenlerin varlığında depresyona yol açıyor gibi görünmektedir(10).

II-4.2. ETYOLOJİ

Major depresyonun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojiyi aydınlatmak için biyolojik ve psikososyal teoriler öne sürülmüştür(6).

1-Biyolojik Aminler: Noradrenalin,dopamin ve serotonin yetersizliğinin depresyona neden olduğu öne sürülmektedir.Depresyondaki bazı hastaların idrarlarında noradrenalin metaboliti olan MHPG(3 Metoksi4 Hidroksi Fenil Glikol)düşük bulunmuştur.Bu nedenle bu grup noradrenalin tipi depresyon olarak adlandırılmaktadır.Beta adrenarjik reseptör blokeri propranolol,katekolaminler ve serotonin noronlarını boşaltan rezepinle ortaya çıkabilen depresyonlar da bu görüşü desteklemektedir(1,6,7,9).Bir kısım depresyonlu hastanın idrarında ve BOS sıvısında 5Hidroksi Indol Asetik Asit düzeyi düşük bulunmuştur.Serotonin sentezini inhibe eden paraklor fenilalaninle depresyon ortaya çıkması, serotoninin depresyondaki rolünü desteklemektedir(6,7).

İsveç'te yürütülen bir araştırmada duygulanımda dalgalanmalar gösteren ve BOS sıvısında serotonin göstergeleri düşük düzeyde bulunan kişilerin, daha çok şiddet içeren intiharlar nedeni ile öldüklerini göstermiştir(6,10).

Hayvan modellerinde izlenen kronik tedavide somatik anti-

depresan tedavilerin etkinliğinin 5HT₂ ve Beta adrenarjik postsinaptik reseptörlerin duyarlılığının azalmasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir(6). Bazı deprese hastaların kan plateletlerinde 3H imipramin bağlanması azalmıştır(6,11).

Duygulanım bozukluklarında asetilkolinin disregölasyonuna ait veriler vardır. Bu veriler ışığında depresif bozukluklar biyojenik amin sistemlerinin heterojen disregölasyonu ile birlikte dir(6).

2-Diğer nörokimyasal durumlar: Aminoasit nörotransmitterleri(özellikle GABA)ve nöroaktif peptitler (özellikle vazopresin ve endojen opioidler) bazı depresif bozuklukların patofizyolojisinde rol oynarlar(6).

Bazı araştırıcılar ikinci habercil sistemlerin; adenilsiklaz, fosfatidil inositol veya kalsiyumun, depresif bozuklukların etyolojisiyle ilgili olabileceğini öne sürmektedirler(6).

3-Nöroendokrin regölasyon:Duygulanım bozukluğu olan hastalarda nöroendokrin disregölasyonunun rolü olduğu kabul edilmektedir.Duygulanım bozukluklarında primer etyoloji olabileceği öne sürölmektedir. Bu anormallikler, sıklıkla limbik-hipotalamik-pituitary adrenal aksdadır. DST kullanılan bazı deprese hastalarda kortizolün hipersekresyonu bulunmuştur. DST(Deksa Metazon Supresyon testi) depresif hastaların % 50' sinde anormal bulunmuştur(6,11).DST depresyon için spesifik değildir. Obsesif kompulsif bozukluk,yeme bozuklukları, organik beyin sendromları ve diğer medikal durumlarda da anormal olabilir. Manik ve şizofrenik hastalarda da nonsuprese DST

bulunmuştur(6).

4-Depresyon için diğer nöroendokrin markerler:TRH(tirotropin serbestleştirici hormon)verilmesi ile TSH(tiroid stimüle edici hormon)da beklenen artmanın olmaması, alfa 2 adrenoreseptör agonisti klonidin verilmesinden sonra büyüme hormonu yanıtında azalma,melatonin sekresyonunun gece azalması,trip-tofan verilmesi ile prolaktin salınımının azalması,FSH (follikül stimülan hormon)ve LH(luteinizan hormon) azalması, erkeklerde testosteronun azalmasıdır(6,11).

5-Uyku Anormallikleri: Uyku düzeninin anormallikleri depresyonun biyolojik markerleri arasında oldukça önemli yer tutar.REM latansında azalma deprese hastaların %66 sında görülür. Uykunun süresi kısalmış kalitesi bozulmuştur(6,7) .

6-Diğer Biyolojik Veriler:Depresyon ve mani her ikisinde de immum fonksiyonlarda bozukluk tesbit edilmiştir.Bir hipotezde,depresyonda kronobiyolojik regülasyon bozukluğudur(6).

CT (bilgisayarlı beyin tomografisi) çalışmaları ile major depresyonlu hastaların bazılarının da ventrüküllerinde genişleme olduğu gösterilmiştir.PET(pozitron emisyon tomografisi) çalışmaları ile beyin metabolizmasında azalma ve diğer çalışmalarla da depresyonda serebral kan akımının özellikle bazal ganglionlarda azaldığı öne sürülmektedir.EEG (elektroensefalogram) de vizüel evok cevaplarının komponentlerinde anormallik bulunmuştur(6).

7-Elektrolit Değişiklikleri:Depresyonda intrasellüler sodyumun arttığı, iyileşme döneminde bunun atıldığı öne sürülmektedir.Ancak sonuçlar kesin değildir. Yine depresif hasta-

larda olasılıkla genetik faktörlere bağılı olarak,hücre membranı elektrolit transport sistemlerinin bozulduğundan da söz edilmekte, iyileşme döneminde sodyum, potasyum transportunun arttığı bildirilmektedir(5,7,9).

8-Biyolojik Verilerin Birleştirilmesi: Duygulanım bozukluklarında hipotezler biyolojik araştırmalarla desteklenmektedir.Limbik sistem ve bazal gangliyonların nörolojik bozukluklarında,depresif semptomlarda bulunmaktadır.

Emosyonların ortaya konmasında en büyük rol limbik sistemdir. Hipotalamus disfonksiyonunda, uykuda değişiklik, apati seksüel davranışlarda,kronobiyolojik ölçümlerde, immunolojik ve endokrin sistemde olmak üzere değişiklikler olduğu öne sürülmektedir. Motor yavaşlama,kognitif fonksiyonlarda minör bozukluk depresyonda görülen belirtilerdir.Bu belirtiler bazal gangliyonların bozukluklarında da görülür(6).

9-Genetik Araştırmalar: Bipolar bozukluğu kalıtsal geçişi major depresyondan daha güçlüdür.Bipolar hastaların ortalama % 50 sinin ebeveynlerinde en azından birinde duygulanım bozukluğu vardır,bu da sıklıkla majör depresyondur.Ebeveynlerden biri bipolar hastaysa çocuklardan birinde hastalık çıkma oranı %27, eğer ikisinde de bipolar bozukluk varsa hastalık çıkma olasılığı % 50-75'dir (6).

Evlat edinme çalışmalarında duygulanım bozukluğu olan evlat edinilmiş çocukların biyolojik ebeveynleri,evlat edinilmemiş duygulanım bozukluğu olan çocukların ebeveynlerindeki risk kadardır.Evlat edinmiş ebeveynlerin duygulanım bozukluğu insidansı genel popülasyondaki duygulanım bozukluğu insi-

dansına benzer. İkiz çalışmaları(Konkordans):Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı % 67, dizigotlarda % 20 dir.Bu genetik veriler duygulanım bozuklukları için genetik temel olduğu varsayımı ile uyumludur(5,6). Moleküler genetik teknikler önemli yeni boyutlar getirmiştir.Bipolar hastalık için X kromozomuna bağlı bir dominant kalıtımın rol oynadığı kabul edilmektedir. Major depresyonda ise X kromozomuna bağlı genetik geçiş bulunamamıştır.

2-Psikososyal Faktörler:

a-Psikoanalitik faktörler:Karl Abraham depresyonlu hastaların erken çocukluk dönemlerinde sevilme, şefkat ve bakım görme gibi doyum biçimlerinde bir eksiklik, bunların giderilmemesine bağlı bir düş kırıklığı bulunduğu, bu nedenle narsisistik yaralanma sonucu depresyon ortaya çıktığını ifade etmiştir. İleri dönemde bu tür narsisistik yaralanmaya uğramış bir kişi benzer bir düş kırıklığına uğrarsa aynı depresyonu yeniden yaşayabileceğini belirtmiştir(6,7).

Freud'un yapısal teorisinde,ego'nun kendisinde bir kayıp vardır,bu yüzden ego zayıflamıştır. Oral döneme bağımlı, objelere karşı ambivalan duyguları olan ve bu evreye fikse olmuş bir egodur. Erişkin dönemde kayıp olduğu zaman,ilk dönemlerdeki ambivalan duygular uyanırki, bunu takiben depresyonun ortaya çıktığını belirtmiştir(6,7).

Heinz Kohut:Narsisistik kişilik bozukluğunun tedavisi ve kendilik psikolojisi ile ilgili önemli makaleler yayınlamıştır.

Sandor Rado: Depresyonu çaresizlik duygusu olarak tanımlar.

Kişi kendini duygusal alanda ödüllendiremediği, kendi yeterlilik alanlarının farkında olmadığı zaman depresyon geliştirmeye başlattığını ileri sürmüştür(7).

b-Öğrenilmiş Caresizlik: Seligman, hayvan deneylerinde tekrarlayıcı elektrik şoklarından sonra onların kaçmadığını gözlemiştir. Hayvanlar, caresizliği öğrenmişlerdir. Buradan yola çıkarak çocukluk döneminden itibaren olumsuz yaşam olaylarının altında ezilen, tekrarlayıcı bu olaylar karşısında ne yapacağını bilemeyen, tepki gösteremeyen yada göstermeyen kişilerde depresif durumların ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür(6,7).

c-Bilişsel Teori: Beck; depresif kişilerde yanlış öğrenme, yanlış algılama, yanlış varsayım, yanlış değerlendirme, yanlış çıkış noktalarına yönelme, gerçekte hayal arasında yeterince ayırt edici olamama gibi etkenler sonucu kişinin gerçeği değerlendirmesindeki yanlış öğrenmeye bağlı olarak depresyonun ortaya çıktığını öne sürmüştür(6,7).

d-Var oluşçu görüş: Depresif kişi, kendi kendisine sorumluluk duygusu yükleme içinde olup, kendisini ortaya koymada ve yaratmada asla açık olmayan bir kişidir. Bu kişiler yaşam olanaklarını güçlü, doğal, inanılır, bağımsız ve serbest bir biçimde varoluş için uygun hale getirememektedirler(5).

II. 4.3 KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR

Depresif duygu durum, ilgi ve isteğin kaybı, depresyonun temel semptomlarıdır(6,12).

Birey kendini olumsuz yönde, hakikate uygun olmayan düşük öl-

çü ile değerlendirmektedir(12).

Depresif hastaların % 97'sinde enerji azalmasının sonucu olarak işlerini bitirmede güçlük, okulda, işte başarısızlık yeni şeyler öğrenmede zorluklar ortaya çıkar(6).

Hastaların %80'ni şikayet olarak huzursuz uyku,özellikle sabah erken uyanma, gece boyunca sık sık uyanmayı getirirler(6).

Bazı hastalarda iştah artımı,kilo alma ve uyku artması vardır. Birçok hastada ise iştah kaybı ile beraber kilo kaybı görülür. Diğer vejetatif semptomlar da anormal mens ve seksual aktivitede azalmadır(6).

Kognitif fonksiyonlarda konsantrasyon azlığı ve dikkati belli bir noktada yoğunlaştıramama (% 84) görülür(6).

Depresif hastaların yaklaşık % 66'sında tamamlanmamış suicid,% 10-15'inde tamamlanmış suicide raslanmaktadır(6).

Hastaların % 50 de semptomlar diurnal farklılık gösterir. Semptomlar sabah çok şiddetli, akşama doğru azalmaktadır(6)

Çocuklarda okul fobisi ve ebeveynlere aşırı bağımlılık, adolesanlarda zayıf akademik performans, ilaç kötüye kullanma, anti-sosyal davranış,rastgele cinsel ilişkide bulunma, ders-ten kaçma depresyonun semptomları olabilir(6,12).

II.4.4 MENTAL DURUM MUAYENESİ

Psikomotor retardasyon çok sık rastlanan semptom olmakla beraber psikomotor ajitasyon da olabilir.(Genelde yaşlı hastalarda) (6).

a-Duygulanım:Elem,keder,karamsarlık,hastalığın ağırlaştığı şeklinde duygular hemen her depresyonda görülür (6).

b-Algisal bozukluklar:Delüzyonlar ve halüsilasyonlar psikotik özellikte olan depresyonlarda daha sık olmak üzere moodla uyumludur.Değersizlik,suçluluk,günahkarlık duygularıyla ilgili olarak algısal bozukluklar görülür.(işitme, koku, de-personalizasyon) (6).

c-Dikkat:Spontan dikkatte olmak üzere genelde azalmıştır(6)

d-Düşünce içeriği:Deprese hastaların kendilerine ve dünyaya bakışları negatiftir.Düşünce içeriğinde;günahkarlık duyguları,uygunsuz kendini eleştirme ,kınama ,yoksulluk, intihar ve ölümle ilgili düşünceler vardır.Birçok hastada konuşma volümü azalmıştır.Düşüncenin içeriği fakirdir ve düşünce blokları görülebilir (6).

e-Oryantasyon:Deprese hastaların çoğunda oryantasyon bozukluğu görülmez (6).

f-Bellek:Hatırlama zorluğu ve unutkanlık depresif hastaların tipik yakınmalarıdır.Buradaki yakınma nesnel bir nedenden çok dikkat ve düşüncelerini belli bir noktada toplayamalarına bağlıdır.Bu nedenle depresif hastaların % 50-75 de demans tanısı konabilir(6).

TANI KRİTERLERİ :Major depresif epizodun kanı kriterleri DSM-III-R da gösterilmiştir (8).

II.4.5. SUBTİPLERİ

1-Melankolik tip: Major depresyonda sözü edilen ruhsal belirtilerin çoğunu içermekle birlikte, ruhsal durum muayenesinde şu belirtiler daha fazla dikkati çeker. Başlangıç dönemi yavaş ve aldatıcıdır. Yorgunluk,çalışma isteksizliği, karar verme güçlüğü, çaresizlik gibi belirtilerin yanı sıra

iştahsızlık,kabızlık oksipital bölgede daha fazla olmak üzere baş ağrısı, uygunsuz aşırı suçluluk duyguları ve sabah uyanmaları sık görülür (6).

2-Mevsimsel affektif bozukluk: Bu bozukluğun depresif epizodları senenin belirli aylarında ortaya çıkar.Bu epizodların başlama zamanı ile yılın belirli 60 günlük dönemi arasında geçici düzenli ilişki vardır (6).

II.4.6 GİDİŞ VE PROGNOZ:

Gidiş: Depresyonun birinci epizodu % 50 oranında 40 yaşlarında başlar. Tedavi edilmeyen epizodlar 6-13 ay sürer. Tedavi olanlar ortalama 3 ay sürer. Bu nedenle antidepresan tedavi 3 aydan önce kesilmemelidir. Semptomlar geri dönebilir. Yaşlılarda ortaya çıkan epizodlar daha uzun sürer. 20 yaşın üstündekilerde epizodların sayısı ortalama 5 veya 6 dır. Başlangıçta major depresyon tanısı alan hastaların % 5-10 da 1. depresif epizoddan 10 ile 6 yıl sonra manik epizod çıkabilir (6).

Prognoz: Hastaların yaklaşık % 50-85 de 2. depresif epizod ortaya çıkar. Çok sık olarakta 4 ile 6 ay içinde ortaya çıkar.Bu tekrarlama riskini distimiyle birlikte olması, alkol ve ilaç kötüye kullanımı,anksiyete semptomları,baslangıcın geç yaşta olması ve önceden bir depresif epizod olması arttırır (6).

Klinik gidiş hastalar arasında farklılık gösterir. İyileşecek olanların %50 den fazlası 2. ayda %60 dan fazlası 3. ayda düzelirken % 15'i kronikleşir (7).

II.4.7 AYIRICI TANI

1-Tıbbi hastalıklar: Parkinsonlu hastaların % 50-75'inde depresyon semptomları belirgindir. Nörolojik muayeneyle ayrılabilir. Parkinsonda görülen depresif belirtilerde anti-depresan ilaçlar veya ECT (Elektro Konvulsif Terapi) ye cevap verirler (6).

Depresyonun pseudodemansı,demanstan ayırt edilmelidir.Ayırıcı tanı nörolojik incelemelerle yapılabilir (6).

Temporal lob epilepsisinde interiktal değişiklikler depresif bozukluğu taklit edebilir,özellikle fokus sağ tarafta ise(6) Anterior travmalardan sonra (özellikle sağ yan lezyonlarında) iki yılı izleyen dönemde depresyon ortaya çıkabilir ve antidepresan tedaviye iyi cevap verirler (6).

Diensefalik ve temporal bölgelerin tümörlerindedey depresif semptomlar görülür (6).

Depresyonlu adolosanlarda mononucleosiz testi yapılmalıdır (6). Erkek ve kadınlarda önemli derecede kilo alımı depresyonla birlikte ise, adrenal ve tiroid testleri yapılmalıdır. Homoseksüellerde ve uyusturucu kullananlarda AIDS testi yapılmalıdır. Yaşlı hastalar viral pnomoni açısından değerlendirilmelidir. Kardiak ilaçlar, antihipertansifler, sedatifler, hipnotikler, antipsikotikler, antiepileptikler, antiparkinson ilaçlar,analjezikler, antibakteriyeller ve anti-neoplastiklerin kullanımı esnasında depresif semptomlar ortaya çıkabilir (6).

2-Psikiyatrik Hastalıklar: Psikiyatrik bozukluklar arasında ayrılması en zor olan anksiyete bozukluklarıdır. Anor-

mal DST,uyku EEG de REM latansinin durumu ve negatif laktat infuzyon testi depresyon için destekleyicidir (6,7).

Şizofreninin başlangıç döneminde depresif görünümlü tablolar ortaya çıkabilir. Antipsikotiklere cevap vermesi ve iyi bir anamnezle depresyondan ayrılır (6).

II.4.8 KLİNİK TEDAVİ

Hospitalizasyon: Hekimlerin birinci ve önemli kararı hastaların ayaktan mı yoksa hastaneye yatırılarak mı tedavi edilmesi konusudur. Hospitalizasyon için açık kriterler şunlardır:suicid,homicid düşünceleri,yeme,giyinme,korunma konusunda ilgilerinin önemli derecede azalmış olmasıdır (6).

Somatik tedavi: Depresif hastaların % 70-80'ni tedavi edilebilmektedir. İlaç ve psikoterapotik yaklaşımın birlikte uygulanması, ilacın tek başına uygulanmasından daha yararlıdır (6).

İlaç seçiminde daha iyi cevap için;geçmiş hikayesinde hastanın yada aile üyelerinden birinin iyi cevap verdiği ajan seçilmelidir (6).Bir HCAs (heterosiklik antidepresan) na cevap 4 hafta maksimum dozda alınmıyorsa, ilacın serum konsantrasyonu ölçülmelidir. Uygun seviyedeyse T3 ilave edilebilir, 2-3 hafta sonra da lityum eklenebilir. Bu kombinasyonla cevap alınamayan durumlardan cevap alınabilir. Yine cevap alınamıyorsa başka bir antidepresan, MAOI (monoamin oksidaz inhibitörü) veya ECT ye geçilmelidir (6).

ECT, depresyon tedavisinde oldukça etkilidir.Özellikle yüksek intihar riski olan,yaşıllarda ortaya çıkan depresyınlarda ilk seçenektir (6-13).Lityum,bipolar bozukluğun depresyo-

nunun, tedavisinde birinci farmakolojik ajan olarak göz önünde tutulmalıdır. Bazı deprese hastaların periyositesini önemli derecede etkiler. 2-3 haftalık lityum tedavisi başarısız olursa HCAs ve T3 ilave edilir. Bundan da cevap alınamazsa HCAs ve MAOI leri kombine edilmelidir yada ECT verilmelidir. Mevsimsel affektif bozukluklu hastalar uyku deprivasyonu veya fototerapiye cevap verebilir (6).

II.4.9. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

- 1) Heterosiklik grubu: Trisikliler
Bisiklikler
- 2) MAOI
- 3) Atipik Antidepresanlar
- 4) Lityum (3,6)

Heterosiklik Antidepresanlar: Bu grubun ilk bileşiği imipramindir. Imipramin, amiptriptilin, trimipramin ve doksepin tersiyer aminlerdir. Desipramin, nortriptilin ve protriptilin sekonder aminlerdir. Amoksepin bir antipsikotik olan loksapinin derivesidir. Maprotilin ve mianserin tetrasikliklidir (3).

a) Farmakokinetikleri: Genelde oral kullanılırlar. Ancak yemeyen içmeyen ağır depresyonlarda ve anoreksia da i.m. formları kullanılır (3).

HCAs lar oral alınımından sonra iyi absorbe olurlar. Absorbe olduktan sonra geniş ölçüde dağılırlar. Kan proteinlerine % 85 oranında bağlanırlar. Bu özelliklerinden dolayı hemodiyalizle atılmaları güçtür, aşırı dozları tehlikelidir (3,6). HCAs lar hepatik mikrozomal enzimlerle alkillenir, okside o-

lurlar daha sonra glukuronik asitle konjugasyon gerçekleşir. Bu halleriyle suda daha fazla çözünür hale gelerek böbrekten atılırlar (4).

HCAs ların yarı ömürleri 10-70 saat arasında değişir (3).

b)Farmakodinamikleri: HCAs lar akut etkilerini norepinefrin, dopamin serotonin reuptake'ni önleyerek,muskarinik reseptörlerle,histamin reseptörlerini bloke ederek gösterirler(3,4). HCAs ların etkileri konusunda ikinci görüş bu ilaçların "down regülasyonu"yaptığı görüşüdür. Down regülasyonu reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmayı ifade eder. HCAs ların tekrarlı verilmeleri Beta-adrenarjik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya yol açar. Muhtemelen aynı etki serotonin Tipi 2 reseptörleri içinde geçerlidir.Bu görüş bu grup ilaçlarda teropötik etkinin neden birkaç haftada ortaya çıktığını açıklamaktadır (3).

II.4.10. ENDİKASYONLARI

1)Major depresif epizod:Major depresyon ve bipolar bozukluktaki depresyon HCAs ların kullanımı için major endikasyondur (6).

2)Sekonder depresyon:Organik sendromlarla birlikte olan depresyonlarda (serebrovasküler olaylar,kafa travmaları,demanslar,parkinson)HCAs lar kullanılabilir (6).

3)Panik bozukluk (3,6)

4)Yaygın anksiyete bozukluğu (3,6)

5)Obsesif kompulsif bozukluk (3,6)

6)Yeme bozuklukları (3,6)

7)Kronik ağrı sendromları (3,6)

8)Diğer sendromlar:Enüresiz,peptik ülser,narkolepsi,gece terörü (6).

II.4.11. KLİNİK PRENSİPLER

1)İlacın seçimi: HCAs lar genellikle deprese hastalarda eşit etkilidirler.Yan etki profilleri birbirlerinden farklıdır(6).

2)Tedavinin başlaması: Hastanın rutin labaratuvar ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra tedaviye başlanmalıdır (6).

3)Dozaj: Yan etki insidansını azaltmak için ufak dozlarda başlanmalı ve bölünerek verilmelidir (6).

4)Idame tedavisi: Terapötik etkinin başarılı olması için maksimal doza 3-4 ay devam edilmelidir.Ondan sonra rebound fenomenini engellemek için azaltılarak kesilmelidir (6).

5)İlaç kombinasyonu:HCAs lar lityumla, T3 le, benzodiazepinlerle kombinasyonuna ilaveten, MAOI' leri ve antipsikotiklerle de kombine edilebilirler. Antipsikotiklerle kombinasyonu psikotik depresyon için seçilen tedavidir. Amoksapini bu durumda tek başına kullanan klinisyenlerde vardır (6).

II.4.12. YAN ETKİLERİ

1)Psikiyatrik: En büyük yan etkisi muhtemelen önceden bipolar bozukluk hikayesi olmayanlarda ve bipolar bozukluğu olanlarda manik epizod çıkarmasıdır. Bu nedenle bu konuda dikkatli olmak gerekir (6).

2)Antikolinerjik yan etkiler:Antikolinerjik yan etki çok sık görülür. Tedavinin devamıyla bu etkiye tolerans gelişir.

HCA's lar farklı siddette ağız kuruluğu,konstipasyon, bulanık görme ve idrar retansiyonuna neden olurlar (6).

3)Sedatif etkileri (6).

4)Otonom etkileri: Alfa I-adrenerjik reseptör blokajına bağılı ortostatik hipotansiyon,terleme, taşikardi ve kan basıncında düşme (3).

5)Kardiak etkiler: Kinidin benzeri etkileri vardır. HCA's ler genelde terapötik dozlarda verildiğı zaman taşikardi,T dalgasında yassılaşma, Q-T aralığında uzama ve S-T segmentinde çökmeye neden olurlar (3).

6)Nörolojik yan etkileri: Ajitasyon, insomnia, özellikle amoksapin alındığında ekstra piramidal belirtiler ortaya çıkar (3,14).Diğer HCA's ların akut aşırı dozda alınmalarındada aynı etkiler görülür.HCA's lar epileptojeniktirler. Konvulziyon eşiğini en fazla düşüren ilaç maprotilindir (3,15).

7)Alerji: Trombositopenik purpura, agranulositoz, lökositoz, eozinofili,ürtiker,vaskülit (3).

8)Diğer yan etkiler: Kilo alımı,jinekomasti,amenore uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu,impotans daha namoksapin kullanımıyla görülür (3).

II.4.13. YÜKSEK DOZ ALIMI

Yüksek doz HCA's alınımı ciddi ve sıklıkla fatal olabilir. Yüksek dozun semptomları: ajitasyon, deliryum,konvulziyonlar derin tendon reflekslerinde artma ve ısının disregülasyonu, midriazis,solunum depresyonu ile koma gelişebilir. Tedavide fizostigmin salisilat parenteral kullanılabilir(3).

II.4.14. ATİPİK ANTİDEPRESANLAR:

1)TRAZODONE : Zayıf bir serotonin reuptake blokörüdür. Güçlü sedatif etkili,antikolinerjik etkisi çok azdır (6).

2)AMİNEPTİN :Dopamin reuptake inhibitörüdür.Güçlü stimulan etkisi olan bir ilaçtır. Antikolinerjik etkisi yoktur (6).

3)ALPRAZOLAM :Santral sinir sisteminde benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak benzodiazepinler benzeri etki gösterir(6).

4)BUPROPİON :Dopamin reuptake inhibitörüdür. Sedatif etkisi yoktur (7).

5)FLUOKSETİN:Güçlü bir serotonin reuptake inhibitörüdür. Antikolinerjik etkisi yoktur (7).

II.4.15. PSİKOTERAPİLER:

1)Kişiler arası psikoterapi:Kısa süreli psikoterapi yaklaşımıdır.Major depresyonlu,psikotik olmayan, ayakta tedavi edilen depresif hastalara toplam 12-16 seans uygulanır.Bundan amaç hastanın depresif belirtilerini azaltmak, yitirilmiş benlik saygısını güçlendirmek ve kişiler arası ilişkilerde daha sağlıklı taktikler geliştirmesini sağlamaktır(6,16).

2)Kognitif terapi: Hastadaki yanlış düşünceleri düzeltme yolu ile onun ruhsal sıkıntılarını azaltmayı amaçlayan tüm yöntemlerden oluşur (7).

3)Davranış terapisi: Çeşitli davranış terapileri vardır. Hastanın hoşlandığı aktiviteler saptanır, yapması gereken gerçekçi amaçlar planlanır.Bu konudaki etkinlikleri ve başa-

rıları saptanarak hastanın becerileri doğrultusunda yol gösterilir(7).

4)Aile terapisi: Depresyon oluşumunda rol oynayabilecek aile içi etkileşimlerin, çatışmaların ve sorunların c z lebilmesi için,diğer aile bireylerinin de tedaviye aktif katılımı sağlanır (7).

5)Psikoanalitik terapi: Hastanın anksiyetisini, savunmalarını ve dirençlerini artırmadan transferazları ele alınarak, zaman içinde hastanın gerek i  çatışmalarının gerekse dış dünyadaki kişiler arası ilişkilerle ilgili sorunlarının c z lmesini ve kişinin işlevselliğinin artmasını amaçlayan bir yaklaşımdır (6,7).

II.5. DISTİMİK BOZUKLUK

II.5.1. EPİDEMİYOLOJİ

DSM-III ile birlikte ortaya konulan distimik bozukluk, sınıflandırmada yeni bir kavramdır. DSM-II de;kronik depresyonla, kişilik bozuklukları arasında veya depresif nöroz olarak değerlendirilirken DSM-III ile birlikte duygulanım bozuklukları grubuna alınmıştır (17).

Distimik bozukluk için tanı kriterleri yenidir. DSM-III-R ile birlikte gelmiştir. Bu nedenle bu hastalık için epidemiyolojik veri yoktur.Distimik bozukluğun klinik araştırmalarda sık rastlanan bir durum olduğu öne sürülmüştür. Yaşam boyu prevelansı % 0.45 dir. Psikiyatrik hastalıklar arasında insidansı % 10 dır.Kadınlarda erkeklerden daha sıktır (6).

II.5.2. ETYOLOJİ:

1)Biyolojik teoriler:Distimili bazı hastaların ailesinde

duygulanım bozukluğu hikayesi vardır. Azalmış REM latansı ve antidepresanlara pozitif terapötik cevap gözlenmiştir. Nöroendokrin testlerde anormallik bulunan distimli hastalar antidepresan terapötik tecrübe için uygun adaylardır (6).

2)Psikososyal teoriler: Psikodinamik teorilerde adolösan ve genç adultlerde ego gelişiminin tamamlanmamasına bağlı adaptasyon güçlüğü ve kişilik bozukluğu sonucu distimi gelişebileceği öne sürülmektedir (6).

Karl Abraham depresyonun oral ve anal sadistik dönemdeki çatışmalara bağlı olduğunu öne sürmüştür (7).

Freud yas tutma ve melankolide depresyonu ortaya çıkaran nedenler olarak:çok erken yaşta hayal kırıklığına, kayba uğramayı göstermiştir. Onlar kişiler arası ilişkilerde sevgiye ambivalan yaklaşır. Adult dönemde gerçek yada hayali kayıplar tekrar depresyonu ortaya çıkarabileceğini öne sürmüştür (6).

Kognitif Teoriye Göre: Deprese kişilerde şimdiki durum, fantastik ve idealize durum arasında dengesizlik vardır. Buda kendisini değersiz görmesine ve mutsuz hissetmesine neden olduğu kabul edilmektedir (6).

II.5.3. KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR:

Bulgu ve semptomlar major depresyon kadar şiddetli değildir. Mental status muayenesi major depresyona benzer (6). Gün boyu süren depresif duygu durum vardır.Düşünce içeriğinde yetersizlik duyguları,benlik saygısında azalma vardır. Suicid düşünceleri olabilir.Zevk alamama sık olarak bulunur.

Hastalarda kronik yorgunluk ve bitkinlik göze çarpar.Evde,o-kulda,işte verimlilik ve etkinlik düzeyleri azalmıştır. Hastalarda iştah kaybı yada artımı, aşırı uyku yada uykusuzluk tarzında vejetatif semptomlar da bulunabilir (6,7).

II.5.4 GİDİŞ VE PROGNOZ:

Gidiş ve prognoz subtiplerinde farklıdır.Özellikle ailesinde mood bozukluğu hikayesi olan, erken başlangıçlı primer distimi major depresyona dönüşebilir.Çalışmalarda distimi tanısı almış hastalarda major depresif bozukluk gelişmesi % 20 bulunmuştur. Hipomanik epizodlu major depresif epizod geliştirme % 15 ve bipolar bozukluk gelişmesi % 5 den azdır. Ailesinde mood bozukluğu hikayesi olanlarda antidepresanlara cevap yüksektir, muhtemelen major depresif epizod gelişecektir. Geç başlangıçlı primer distimide gidiş ve prognoz farklıdır (6).

II.5.5. TANI VE SUBTİPLER:

Distiminin tanı kriterleri DSM-III-R da gösterilmiştir (8).

Subtipleri: primer ve sekonderdir. Bunlarda erken ve geç başlangıçlı olarak tanımlanmıştır (6).

II.5.6. AYIRICI TANI:

- 1)Medikal hastalıklar:kanser ve kalp hastalıkları
- 2)Psikiyatrik hastalıklar:bipolar (deprese ve miks tip), siklotimi,yaygın anksiyete bozukluğu,anoreksia nervoza,bulimia nervoza, kişilik bozuklukları (borderline, bağımlı, histerik), somatizasyon bozukluklarından ayrılmalıdır (6).

II.5.7. TEDAVİ:

Hospitalizasyon genellikle distimili hastalar için endike değildir. Şiddetli semptomlar, sosyal ve işi ile ilgili önemli başarısızlıklar ve intihar girişimi hospitalizasyon gerektirir(6).

Şiddetli semptomların olması, ailede mood bozukluğu öyküsü bilinmesi uyku EEG'sinde REM latansının kısalması, anormal nöro endokrin testlerin saptanması klinikte ilaç tedavisi kullanılmasını gerektirir. HCAs lar(T3 ve lityum ilavesi ile) genellikle birinci olarak seçilen ilaçlardır. Hipersomnia, hiperfaji, belirgin anksiyete ve çeşitli somatik şikayetlerle giden atipik depresyonlarda MAOI leri önerilmektedir(6). Sempatomimetikler; amfetamin (5 ila 15 mg/g) kötüye kullanımında kaçınılacak şekilde dikkatlice seçilmiş vakalarda yararlı olabilir (6).

Somatik tedaviyle birlikte psikoterapinin uygulanması başarıyı artırmaktadır (6).

II.6. MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLER

Sınıflandırma :

1) Hidrazin türevi MAOI'ler :

Fenelzin

İzokarboksazid

2) Hidrazin türevi olmayan MAOI'leri :

Tranilsipromin

Pargilin

3) MAO-A yada MAO-B nin spesifik inhibitörleri:

Klorgilin (MAO-A için selektif

Selejilin (MAO-B için selektif

Moklobemid (reversibl.MAO-A için selektif) (6,18)

Farmakokinetikleri:GIS'den hızla ve tama yakın absorbe olurlar (3,6,14)

Karaciğerde transformasyona uğrarlar. Önemli bir bölümü bağırsak yolu ile daha az bir bölümünde böbreklerle atılır (3). Vücutta yarı ömürleri kısadır. Buna karşın enzimi kalıcı bir biçimde inaktive ettiklerinden farmakolojik etkileri 2 haftalık süreyi gerektirir (3,14)

Hidrazin türevi MAOI leri karaciğer de asetillenerek inaktive olurlar. Hızlı ve yavaş asetilleyiciler olmak üzere iki farklı grubun varlığını gösteren araştırmalar vardır (6).

Farmakodinamikleri: MAOI leri irreversibl olarak mono amin oksidaz enzimini inhibe ederler.Buna bağlı olarak epinefrin, norepinefrin,serotonin ve dopamin düzeyi artar (3,6,14). MAO inhibisyonunun belirleyicisi olarak plateletlerdeki MAO aktivitesinin ölçümü kullanılır(6).

2-4 hafta içinde antidepresan etkileri ortaya çıkar ve hatta öfori hali oluşur.MAOI leri HCAs lerin tersine normal insan-
da da psikostimulan etkileri vardır (4,14).

Amfetaminden farklı olarak iştahı azaltmaz, arttırırlar(4).
Antikolinerjik etkileri çok azdır. Yüksek dozda verildikle-
rinde konvülsiyon oluşturma potansiyelleri trisiklik bile-
şiklerinkinden daha düşüktür (4).

II.6.1. ENDİKASYONLARI:

MAOI'leri için endikasyonlar HCAs lara benzer.MAOI'leri
özellikle ;

-Panik ataklı agorofobi (6,19)

-Posttravmatik stress sendromları (6,19)

-Yeme bozuklukları (6,19)

-Hipersomnia, hiperfaji ankiyete ve vejetatif semptom-
larla karakterli atipik depresyonlarda özellikle MAOI'leri
tercih edilir (6,18)

-Uzamış,HCAs lara cevap vermeyen endojen depresyonlar-
da (6,18)

-Delüzyonlu depresyonlarda nöroleptiklere eklenebilir
(15).

-Psikostimulan etkisinden dolayı psikomotor inhibisyo-
nun ve asteni halinin ön planda olduğu depresyon sendromla-
rında (18).

-Uykunun REM dönemini kısaltma bakımından en etkin i-
laçlardır.Bundan dolayı narkolepsinin tedavisinde (4)

-Major depresyonlu alzheimersli yaşlı hastaların teda-
visinde (20).

II.6.2. KONTR-ENDİKASYONLARI:

Karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, feokromositoma, kardiyovasküler sistem hastalıkları, hipertansiyon, astım, kronik bronşit durumları (3).

II.6.3. YAN ETKİLERİ:

1)Hipertansif kriz: Irreversibl MAOI'nin tiramin içeren yiyeceklerle birlikte alınması sonucu ortaya çıkar (3,4,18).

2)Ortostatik hipotansiyon: Fludrokortizonla tedaviyi gerektirebilir (6,20).

3)Kilo alma,ödem (3).

4)MAOI kullananlarda % 20 nin üstünde seksüel disfonksiyon görülür.Erkeklerde impotans,kadınlarda orgazm yokluğu (21).

5)Hastaların % 10 da maniye rastlanmıştır.Myoklonus gibi santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler rapor edilmiştir (21).

6)Periferal yan etkiler Stewart ve arkadaşlarına göre karpal tünel benzeri sendromdur. Bu sendrom kronik MAOI kullanımı esnasında iatrojenik olarak oluşan pridoksin yetmezliğidir (21).

7)Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu (19,21).

8)Hepatotoksik yan etkileri (3,4).

9)Kardiyo vasküler sistem yan etkileri fazla yoktur (3).
MAOI leriyle zehirlenme: Nöromusküler eksitasyon, halüsinasyonlar,hipertermi,renal yetmezlik,koma ile karakterlidir.An-tidot olarak kullanılabilecek ilaçlarla etkileşime girdikleri için zehirlenme tedavileri oldukça güçtür (4,19).

II.7. MOKLOBEMİD

Depresyonun temelinde santral monoaminerjik (kısmen nor adrenalın kısmen serotonin transmisyonu) sinaptik aktivitenin azalması söz konusudur.Monoaminerjik transmisyonu artıran ajanlar depresyon tedavisinde kullanılan major ilaçlardır.Spesifik antidepresan aktivite göstermesi açısından kabul edilen ilk ilaç MAO inhibitörleridir.Baştan MAOI kullanılmasına olan istek, tiramin içeren besinlerin alımından sonra görülen olası hipertansiyon ve hepatotoksite nedeniyle azaldı (22,23).

MAOI leri uzun yıllar MAO-A veya MAO-B selektivitesi göz önüne alınmadan antidepresan olarak kullanıldı. Daha sonraki yıllarda reversibl-selektif MAOI leri tanımlandı.Selektif ve reversibl MAOI lerinin eskilere oranla hipertansif kriz konusunda daha az risk oluşturdıkları görüldü(20,21).

Bir MAOI olan moklobemid'in,selektivite ve Tip tercih etme kriterini yerine getirdiği bulundu (20).

Moklobemidin, insanlarda antidepresan etkisinin olduğu ve or al tiramin alımından sonra kan basıncını potansiyalize etmediği görülmüştür (22,24).

Moclobemid irreversibl birinci jenerasyon MAOI leriyle kıyaslandığında hipertansiyon reaksiyon riskinin ve diğer ilaçlarla etkileşiminin (trisiklikler,barbutiratlar,diüretikler ve meperidine) düşük olduğu gösterildi (23).

Yapılan hayvan deneylerinde moklobemid reserpin sendromunu önlemiştir (22).

Diğer antidepresanlar gibi moklobemid de kedilerde REMi sup-

rese ederken nonREM i etkilememiştir. Ayrıca uyku ve uyanıklık ritmini hiç bozmamıştır (22).

Bir çok antidepresan ilaç antikolinergik etkiye sahiptir ve bunlar yan etkilerinin önemli bir bölümünü oluşturur. Daha azda olsa eski MAOI de de benzer yan etkiler bildirilmiştir. Moklobemide ise bu etkiler azdır (20).

Özetlenecek olursa irreversible MAOI'lerini dezavantajları;

- 1) Maksimum biyokimyasal etkileri bir çok dozdan sonra gözlenebilmektedir (25)
- 2) Dozintervalleri ve doz değişiklikleri ile etkiyi kontrol etmek güçtür (25)
- 3) Enzimi inhibe etmeleri uzun sürer (25)
- 4) Farmakokinetikleri ve klinik etkileri arasında direkt ilişki yoktur (25)

Reversible MAO-A inhibitörlerinin avantajları:

- 1) Birinci dozdan hemen sonra full biyokimyasal etkilerinin gözlenmesi.
- 2) İlacın etkilerini kontrol etmek kolay.
- 3) Enzimi inhibe etmeleri kısa sürer.
- 4) İlacın farmakolojik etkisi ve plazma kontrasyonu arasında açık ilişki vardır (25).

Benzamid yapısında olan moklobemidin etkisi hızlı başlar. Absorbsiyon ve eliminasyonu hızlıdır (23).

İlacın kesilmesinden sonra MAO nun tam aktivitesine dönmesi 24 saatten uzun değildir (25).

Moklobemidin hipertansif kriz ve hepatotoksik etkisi yoktur (22,23).

Tiraminle etkileşime girmez (24).

irreversibl MAOI lerinin trisiklik antidepresanlarla etkileşime girmeleri tehlikeli olduğundan trisikliklere geçmek için ilaçsız dönem gerekiyordu. Moklobemidde buna gerek yoktur. Antidepresanlarla kombinasyonu postural hipotansiyona neden olmadı ve diğer yan etkileri arttırmadı (24).

Moklobemidle oral diyabetikler, oral kontraseptifler ve benzodiazepinler arasında klinik ilişki bulunamadı (25).

Simetidin,moklobebid konsantrasyonunu artırdığından birlikte kullanılacaksa ufak dozlarda başlanmalıdır (25).

Moklobemidin alkol ile etkileşime girmediği görüldü (26,27).

Moklobemidin optimal dozu 300-600 mg/gün dür. Düşük dozlarda başlanıp artırılması gerekmez.REM uykusunu baskılamaz.Bilişsel işlevleri bozmadığı öne sürülmektedir (3).

Preklinik ve klinik çalışmalarda moklobemidin iyi tolere edildiği ve etkisinin hızlı başlaması ile etkili bir antidepresan olduğu öne sürüldü (22).

III- METOD VE MATERİYAL

Bu çalışma major depresyon (MD) ve distimik bozukluk (DB)da,yeni reversibl-selektif MAO-A inhibitörü olan moklobe- midin etkili olup olmadığını saptamak amacıyla plaseboyla çift kör olarak planlandı. Bu çalışma SÜTF psikiyatri klini- ğinde yapıldı.Çalışma Şubat-Ağustos 1992 tarihleri arasında 6 ay sürmüştür. Hastaların demografik özellikleri(yaş,cins, me- deni durumları ve meslekleri) daha önce başka bir antidepre- san tedavi alıp almadıkları göz önüne alınmadı.Çalışmaya kli- niğimize yatan depresif hastalardan DSM-III-R tanı kriterle- rine göre MD ve DB tanısı alan 16 erkek,18 kadın olmak üzere 34 hasta alındı. Hastaların tanıları kliniğimizdeki öğretim üyelerinden biri tarafından onaylandı. Başka bir psikiyatrik bozukluğu olan (alkolizm,ilaç bağımlılığı,şizofrenik semptom- lar v.b)hastalar çalışma dışı bırakıldı. Klinikte dört hafta yatırılarak tedaviye alınan hastalara diyet kısıtlanması uy- gulanmadı.(eski irreversibl MAOI uygulanan diyet kısıtlaması) Hastalara moklobemid ve plasebo çift kör metoduna uygun ola- rak verildi;tedaviyi izleyen ve değerlendiren hekim hastanın hangi ilacı aldığını yada ilaç yerine plasebo aldığını bilmez aynı şekilde hastanında durum hakkında bilgisi yoktur. Sadece incelemenin yönetmeni olan kişi hangi gruba ne verildiğini bilir(28,29,30).Bu esasa uygun olarak hastalara rastgele mok- lobemid 150 mgx3,şekil ve renk yönünden moklobemide benzeyen plaseboda 3x1 olarak verildi. Plasebo ilacı imal eden firma tarafından sağlandı.

Hastalara;hastayla yapılan görüşmeye dayanan gözlemlerin sis-

temli bir şekilde kayıt edilmesi esasına dayanan HRSD (Hamilton Depresyon Skalası) tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, tedaviye başlamadan ve tedavinin 14.cü ile 28.ci gününde uygulandı (form-2). HRSD depresyonun şiddetini değerlendirir, somatik belirtilere ağırlık verdiği için biyolojik tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesinde uygundur. Ölçek, belirtilere göre herbiri 0-2 veya 0-4 arasında değerlendiren 24 soruyu içerir (31). HRSD puanlarına göre 0-3; depresyon yok, 14-27; hafif depresyon, 28-40; orta depresyon, 42-53; şiddetli depresyon olarak kabul edilmektedir.

Çalışmaya alınan hastalar için anahtarla kullanılan veri toplama formu oluşturuldu (form 1).

Hastalara tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonunda;

- 1) Fizik muayene,
- 2) Laboratuvar teknikleri olarak,

Tam kan (Hb, Erit, Lök, Sed, Htc)

Tam idrar

Kan biyokimyası (AKS, Üre, Kreatinin, Na, K, Ca, SGOT-SGPT-AF,

Direkt bilirubin, Total bilirubin)

Serum prolaktin, kortizol düzeyleri ve EKG yapıldı.

Her hastanın günlük ayakta ve otururken TA ve Nb takipleri yapılarak kaydedildi. Hastaların ağırlıkları tedaviye başlamadan ve tedavi sonunda ölçüldü.

Hastalara hergün 5-10 dakika arasında değişen klinik görüşme (koğuşta) yapılarak, klinik gözlemler ilacın ve yan etkileri not edildi. Uykusuzluk şikayeti olan hastalara tedavinin ilk haftasında 25-50 mg/gün arasında değişen tiyoridazin tedavi-

lerine eklendi.

Klinik durumları dahada bozulan 3 hasta birinci haftanın sonunda çalışmadan çıkarılarak,ECT ve başka antidepresanlarla tedavilerine devam edildi.

Hastalar taburcu olduktan sonra poliklinikten izleme yönüne gidildi.Çalışmanın sonunda plasebo ve moklobemid alan majör depresyonlu ve distimik bozukluklu hastalar çalışmayı yöneten öğretim üyesi tarafından bildirildi.Hastalardan elde edilen veriler moklobemid ve plasebo grubu için istatistik analize girebilecek olanlar ayrı ayrı tablo haline getirildi.İstatistik analize girecek nitelikte olmayan veriler cümle halinde belirtildi.

III.2. DSM III-R SINIFLANDIRMASINA GÖRE:

III.2.1. MAJOR DEPRESİF EPİZODUN TANI KRİTERLERİ:

Aşağıda A maddesinde tanı ölçütü olarak "Major Depresif Sendrom" tanımlanmaktadır.

A-iki haftalık bir dönem sırasında daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan en az beşinin bulunmuş olması: semptomlardan en az birinin ya;

a) depresif duygu durum

b) ilgi yada zevk alamama olması gerekir.

1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi yada başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen hergün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durum (çocuklarda ve ergenlerde bunun yerine irritabl duygu durum olabilir)

2) Hemen hergün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı yada bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma yada artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (çoğu zaman görülen apatinin ya hastanın kendisi tarafından bildirilmesi yada gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı yada kilo alımı (çocuklarda beklenen kilo alımlarının olmaması).

4) Hemen hergün insomnia (uykusuzluk) yada hipersomnia (aşırı uyku) olmasıdır.

5) Hemen hergün psikomotor ajitasyon yada retardasyonun olması

6) Hemen hergün değersizlik yada aşırı yada uygun olmayan suçluluk duygularının (delüzyonel olabilir) olması.

7) Hemen hergün yorgunluk bitkinlik yada enerji kaybının olması.

8) Hemen hergün düşünme yada düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yeteneğinde azalma yada kararsızlık.

9) Tekrarlayan ölüm düşünceleri,özgül bir tasarı kurmaksızın tekrarlayan intihar etme düşünceleri,intihar girişimi yada intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B-1) Bu bozukluğu başlatan yada sürmesine neden olan organik bir etken saptanamaz

2) Bu bozukluk sevilen birinin ölümüne gösterilen olağan bir tepki değildir.

C) Hastalık sırasında önde gelen duygu durum belirtilerinin olmadığı her hangi bir zaman (yani duygu durum belirtileri, gelişmeden önce yad düzeldikten sonra)iki hafta süreyle hezeyan yada halusünasyonlar bulunmuyor olmalıdır.

D) Skizofreni,skizofreniform bozukluk,delüzyonel bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine eklenmiş olmama koşulu.

MAJOR DEPRESİF EPİZOD KODLARI: Major depresyonun o sıradaki durumunun ağırlık derecesi ile ilgili beşinci basamak kod numaraları ve tanı ölçütleri:

1) Hafif:Tanı koymak için gerekli olan semptomlar mesleki işlevsellikte,olağan toplumsal etkinliklerde yada başkalarıyla olan ilişkilerde sadece hafif derece bozulmaya yol açar.

2) Orta derece:Semptomlar yada işlevsellikte bozulma hafif ve ağır dereceler arasındadır.

3) Ağır,Psikotik özellikleri Olmayan:Tanı koymak için gerekli

semptomlardan çok daha fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevselliği, olağan toplumsal etkinlikleri yada başkalarıyla olan ilişkileri önemli derecede olumsuz olarak etkilemektedir.

4) Psikotik Özellikleri Olan: Hezeyanlar yada halüsinasyonlar imkan varsa, psikotik özelliklerin duygu duruma uygun olup olmadığını belirtiniz. Duygu duruma uygun psikotik özellikler: İçeriği kişisel yetersizlik suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm yada cezalandırmaya layık olma gibi tipik depresif temaları ile uyumlu hezeyanlar yada halüsinasyonlar. Duygu duruma uygun olmayan psikotik özellikler: İçeriğinde kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm yada cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif temalar taşımayan hezeyanlar yada halüsinasyonlar. Bunlar arasında perseküsyon hezeyanları, düşünce sokulması, düşünce yayılması ve etkileme hezeyanları gibi semptomlar vardır.

Kısmi Remisyonda: Tam remisyonda ve hafif derece arasında ara bir yerdedir ve daha önce distimi yoktur.

6) Tam Remisyonda: Son altı ay boyunca hastalığın belirti ve bulguları yoktur.

E) Belirlenmemiş

Şimdiki epizod, belirgin depresif semptomların olmadığı iki aylıktan daha uzun bir dönem olmaksızın birbiri peşisıra gelen iki yıl sürmüsse kronik olarak adlandırınız (8).

III.2.3. DISTİMİK BOZUKLUK İÇİN TANI KRİTERLERİ

A-Kişinin ya kendisinin bildirmesi yada başkalarının gözleniyor olması ile belirli, en az iki yıl (çocuklar ve ergenler için bir yıl) ve hemen hergün gün boyu süren depresif duygu du-

rumun (çocuklarda ve ergenlerde bunun yerine irritabl bir duygu durum olabilir) olması.

B-Depresifken aşağıdakilerden en az ikisi bulunur:

- 1) İstahsızlık yada aşırı yemek yeme,
- 2) Insomnia (uykusuzluk) yada hipersomnia (aşırı uykululuk)
- 3) Düşük enerji düzeyi yada yorgunluk-bitkinlik,
- 4) Benlik saygısında azalma,
- 5) Düşüncelerini yoğunlaştıramama yada karar vermede güçlük çekme,
- 6) Umutsuzluk duyguları,

C- Bu bozukluğun iki yıllık bir dönemi sırasında (çocuklar ve ergenler için bir yıl) bir seferde iki aydan daha uzun süren A maddesindeki semptomların olmadığı bir dönemin hiç olmaması gerekir.

D- Bu bozukluğun ilk iki yılı (çocuklar ve ergenlerde ilk bir yılı) boyunca açıkca bir major depresif epizod ortaya çıktığına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.

E-Daha önce bir manik epizod yada hipomanik epizod geçirilmemiş olması koşulu,

F- Skizofreni yada delüzyonel bozukluk gibi kronik psikotik bir bozukluğun üzerine binmiş olmama koşulu,

G- Bu bozukluğu başlatan yada sürmesine neden olan organik bir etken saptanamaz,

Primer yada sekonder olarak belirtiniz:

Primer Tip: Duygu durum bozukluğu,daha önce var olan,kronik duygu durum bozukluğu olmayan,eksen I yada eksen III bozukluğu ile ilişkili değildir.

Sekonder Tip: Duygu durum bozukluğu, daha önce var olan kronik duygu durum bozukluğu olmayan eksen I yada eksen III bozukluğu ile açıkca ilgilidir.

Erken yada geç başlangıçlı olarak belirtiniz:

Erken başlangıçlı: Bu bozukluğun 21 yaşımdan önce başlamış olması.

Geç Başlangıçlı: Bu bozukluğun 21 yaşımdan sonra başlamış olması (8).



III.1 HASTALAR HAKKINDA VERİ TOPLAMA FORMU

Form-I

HASTANIN KİMLİĞİ

Sıra No	
Adı Soyadı	
Cinsiyeti	a-)Erkek b-)Kadın
Medeni Hali	
Yaşı	
Mesleği	
Oturduğu Yer	

TANI VE HASTALIĞIN ÖZELLİKLERİ

Hastalığın Süresi	
Kaçıncı hastalığı olduğu	
Manik Epizod geçirmişmi	
Bu depresif Epizodun tipi	
Doktora göre depresyonun şiddeti	

KLİNİK DEĞERLENDİRME

	Ted. başlamadan	14.gün	28.gün	Daha önce gördüğü tedavi
Uygulanan doz				
HDS				
Ağırlık otururken				
TA				
Nb ayakta				
FM				
Eklenen tedavi				

LABARATUVAR BULGULARI

Tam kan	Kan Biyokimyasi	Tam idrar	KCFT	Kortizol	Prolaktin
Hb	AKS		D.Bil		
Erit	Ure		T.Bil		
Lok	Kreatinin		SGOT		
Sed	Na		SGPT		
H+C	K		AF		
	Ca				

İLACIN YAN ETKİLERİ

Hipertansif kriz
 Ortostatik Hipotansiyon
 Hepatik Yan Etkiler Sarılık
 Kilo Alma
 İrritabilite
 Ajitasyon
 Uykusuzluk
 Otorİ
 Konuşkanlık
 Ağız Kuruluğu

KCFT bozulma

III.4. HAMILTON DEPRESYON SKALASI

Form-2

1 Depresif mood (Keder, ümitsizlik, çaresizlik dengesizlik)	0 Yok 1 Yanlızca soruları cevaplarken anlaşılıyor 2 Hasta bu duygu durumlarını kendiliğinden belirtiyor 3 Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründe, sesinde ve ağlamaya yatkınlığından anlaşılıyor. 4 Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor
2 Suçluluk duyguları	0 Yok 1 Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2 Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor 3 Şimdiki hastalık bir cezadır. Suçluluk hezeyanları. 4 Kendisini suçlayan yada itham eden sesler işitiyor ve/veya görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3 İntihar	0 Yok 1 Hayatı yaşamaya değer bulmuyor 2 Keske ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor 3 İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor 4 İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir girişim. 4 puanla değerlendirilir)
4 Uykuya dalamamak	0 Bu konuda zorluk çekmiyor 1 Bazen yattığında yarım saatten uzun süre uykuya dalamamaktan şikayetçi 2 Gece boyunca uykuya dalamadığından şikayet ediyor

5 Gece uyanmak	0 Herhangi bir sorun yok 1 Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğunda şikayetçi 2 Gece uyanır. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (Herhangi bir neden olmaksızın)
6 Sabah erken uyanmak	0 Herhangi bir sorun yok 1 Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d- lıyor 2 Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor
7 Çalışma ve aktiviteler	0 Herhangi bir sorun yok 1 Aktiviteleri, işi ya da hobileri ile ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor 2 Aktivitelerine, işine ya da hobilerine karşı olan ilgi- sini kaybetmiş: bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (iş veya ak- tiviteler için kendisini zorlaması gerektiğini düşü- nüyor) 3 Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken hergün en az 3 saat, servisteki iş- lerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan veri- lir. 4 Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Ya- tan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımcısız yapamayanlara 4 puan verilir.
8 Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda ya- laşlama, konsantrasyon ye- tenğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0 Düşünceleri ve konuşmaları normal 1 Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor 2 Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor 3 Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4 Tam Stuporda

9 Ajitasyon	0 Yok 1 Huzursuz, yerinde duramıyor 2 Elleriyle, saçlarıyla oynuyor 3 Sürekli dolaşıyor, sakin oturamıyor 4 Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, saçlarını çekiyor, dudaklarını ısırıyor	
10 Psikik anksiyete	0 Herhangi bir sorun yok 1 Subjektif gerilim ve iritasyon 2 Küçük şeylere üzüleniyor 3 Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor 4 Korkularını daha sorulmadan anlatıyor	
11 Somatik anksiyete	0 Yok 1 Hafif 2 Orta 3 Şiddetli 4 Çok şiddetli	Anksiyete eşlik eden fizyolojik sorunlar, örneğin: Gastrointestinal: Ağız kuruması, hazımsızlık, diare, kramp, geğirme Kardiyovasküler: Çarpıntı, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme Sık idrara çıkma Terleme
12 Somatik semptomlar Gastrointestinal	0 Yok 1 İştahsız, ancak personelin ısrarı olmadan yiyor Karnının sis olduğunu söylüyor 2 Personel zorlaması ile yemek yiyor Barsakları yada gastrointestinal semptomları ilaç yada ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13 Somatik Semptomlar Genel	0 Yok 1 Ekstremitelerinde, sırtında yada başında ağırlık hissi Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama, enerji kaybı, kolay yorulma. 2 Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.	

14 Genel semptomlar	0 Yok Libido kaybı, adet bozuklukları gibi semptomlar 1 Hafif 2 Şiddetli
15 Hipokondriyasis	0 Yok 1 Kuruntulu 2 Aklını sağlık konularına takmış durumda 3 Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor 4 Hipokondriyal delüsyonlar
16 Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A Anamneze göre 0 Kilo kaybı yok 1 Hastalığına bağlı olası kilo kaybı 2 Kesin (hastaya göre) kilo kaybı B Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartışıldığı kontrollarda: 0 Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama 1 Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama 2 Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
17 İç görü	0 Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde 1 Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklerle, iklime aşırı yorgunluğa, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2 Hasta olduğunu kabul etmiyor.
Toplam Puan :	
Değerlendirme 0-13=Depresyon Yok, 14-27=Hafif Depresyon, 28-41=Orta Depresyon, 42-53=Şiddetli Depresyon.	
Düşünceler:	

IV. BULGULAR

Araştırmada seçtiğimiz metodla elde edilen bulgular;korrelasyon tabloları, karşılaştırma tabloları ve istatistik analize sokulamayan veriler cümle halinde belirtilmiş olup, tablolar major depresyon(MD) ve distimik bozukluk (DB) grubu için ayrı ayrı yapılmıştır.

IV. 1. TABLO - 1

OLGULARIN CİNSİYETLERİNE GÖRE DAĞILIMI

Tedavi Grubu	<u>Moklobemid</u>		<u>Plasebo</u>		<u>Toplam</u>	
Cinsiyet	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Erkek	9	(45.00)	7	(63.63)	16	(51.61)
Kadın	11	(55.00)	4	(36.36)	15	(48.38)
Toplam	20	(100)	11	(99.99)	31	(99.99)

G=0.38

p > 0.05

Tablo-1'de gösterilen olguların cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında moklobemid alanlarla plasebo alanlar arasında yüzde olarak fark görülmekle birlikte, istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark bulunmamıştır. (p > 0.05)

IV. 2. TABLO - 2

OLGULARIN YAŞLARINA GÖRE DAĞILIMI

Yaş Grupları	0-20	20-40	40-60	60-80	Toplam
Tedavi Grubu	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
<u>Plasebo</u>	1 (9.09)	5 (45.45)	5 (45.45)	0 0	11 (99.99)
<u>Moklobemid</u>	- -	9 (45.00)	8 (40.00)	3 (15.00)	20 (100)
	1 (3.22)	14 (45.16)	13 (41.93)	3 (9.67)	31 (99.99)

G=0.3183

p > 0.05

Tablo-2'de olguların yaşlarına göre dağılımı gösterilmektedir. Olguların çoğu 20-40,40-60 yaş gruplarında olup,olguların yaş ortalaması 41.8 olarak bulunmuştur. Moklobemid alanlarla plasebo alanlar arasında yaş dağılımı açısından istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. 3. TABLO - 3

OLGULARIN MEDENİ DURUMLARINA GÖRE DAĞILIMI

Medeni Durum	Bekar	Dul	Evli	Toplam
Tedavi Grubu	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
<u>Plasebo</u>	2 (18.18)	1 (9.09)	8 (72.72)	11 (99.99)
<u>Moklobemid</u>	2 (10.00)	3 (15.00)	15 (75.00)	20 (100)
	4 (12.90)	4 (12.90)	23 (74.19)	31 (99.99)

G=0.7538

p > 0.05

Tablo-3'de gösterilen olguların medeni durumlarına göre dağılımına bakıldığında evlilerin plasebo ve moklobemid grubunda çoğunlukta olup, olguların medeni durumlarına göre dağılımında moklobemid alanlarla plasebo alanlar arasında istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark görülmemiştir (p > 0.05).

IV. 4. TABLO - 4

MD. LU OLGULARDA TEDAVİ ÖNCESİ HRSD PUAN DAĞILIMI

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Tedavi Grubu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
<u>Plasebo</u>	32	20	28	30	28	31				
<u>Moklobemid</u>	31	38	34	30	24	33	23	28	28	21

G=0.3358

p > 0.05

Tablo-4'de MD lu olgularda tedavi öncesi HRSD (Hamilton Depresyon Skalası) göre puan dağılımı gösterilmektedir. Plasebo alanlar birinci yatay kolonda, moklobemid alanlar ikinci yatay kolonda gösterilmiştir. MD lu olgularda tedavi öncesi HRSD puan ortalaması 28.6, moklobemid alanların HRSD puan ortalaması 29, plasebo alanların ise 28.2 dir. İki grup arasında tedavi öncesi HRSD puanlarına göre istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. 5 TABLO - 5

MD.LU OLGULARDA HRSD GÖRE MOKLOBEMİDİN ETKİSİ

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Başlangıç	31	38	34	30	24	33	23	28	28	21
14. gün	15	38	12	30	4	28	6	28	32	13
28. gün	1	40	2	32	4	8	6	14	36	8

Başlangıç ve 14. günde

G=0.0218
p < 0.05

14. ve 28. günde

G=0.0689
p > 0.05

Başlangıç ve 28. günde

G=0.0116
p < 0.05

Tablo-5'de MD lu olgularda HRSD göre moklobemidin etkisi gösterilmektedir. MD lu olgularda HRSD göre moklobemidin 14.cü günde etkisi:

a- 1.,3.,5.,7.,10.cu olguda düzeleme,6.cı olguda minimal bir düzelme,

b- 9.cu olguda depresyonda artma,

c- 2.,4.,8.ci olguda değişiklik görülmemiştir.

Başlangıca göre 28.ci günde ise:

a- 1.,3.,5.,6.,7.,8.,10.cu olguda düzelme,

b- 2.,4.,9.cu olguda depresyonda artma görülmüştür.

HRSD'ye göre moklobemidin etkisi başlangıca göre 14. ve 28.ci günlerde istatistiksel yönden anlamlı olup (p < 0.05), 14.cü güne göre 28.ci günde ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05).

IV. 6. TABLO - 6

MD.LU OLGULARDA HRSD GÖRE PLASEBONUN ETKİSİ

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Başlangıç	32	20	28	30	28	31
14. gün	26	26	28	32	28	40
28. gün	16	26	28	32	32	40

Başlangıç ve 14. gün $G=0.4299$
 $p > 0.05$

Başlangıç ve 28. gün $G=0.8261$
 $p > 0.05$

14. gün - 28.gün $G=0.7990$
 $p > 0.05$

Tablo-6'da MD lu olgularda HRSD göre plasebonun etkisi gösterilmektedir. MD lu olgularda HRSD ye göre plasebonun 14.cü günde etkisi:

a- 1.ci olguda minimal düzelme.

b- 3. ve 5.ci olguda değişiklik görülmemiş,

c- diğer 4 olguda ise depresyonda artma görülmüştür. Başlangıca göre 28. günde 14.cü güne göre bir değişiklik görülmemiştir.HRSD ye göre plasebonun etkisinde başlangıca göre 14. ve 28. ci günlerde, 14.cü güne göre 28.ci günde istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark görülmemiştir. ($p > 0.05$)

IV. 7. TABLO - 7

MD. OLGULARINDA TEDAVİ SONUCUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi Grubu	<u>Moklobemid</u>		<u>Plasebo</u>		<u>Toplam</u>	
Tedavi Sonucu	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Klinik düzelme olmayan	3	(30.00)	4	(66.66)	7	(43.75)
Salah	5	(50.00)	2	(33.33)	2	(43.75)
Sifa	2	(20.00)	-	-	2	(12.50)
Toplam	10	(100)	6	(99.99)	16	(100)

Tablo-7'de MD olgularında tedavi sonucunun karşılaştırılması gösterilmektedir. Moklobemid alan olguların %30 tedaviye cevap vermemiş, %70 tedaviye cevap vermiştir. Plasebo alan MD lu olguların ise %66.66 tedaviye cevap vermemiş, %33.33'ü tedaviye cevap verdiği görülmüştür.

VI. 8 TABLO - 8

MD GRUBUNDA PLASEBONUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA KAN KORTİZOL DÜZEYİNE ETKİSİ

Değerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi öncesi	12.90	11.60	19.43	20.54	11.50	20.40
Tedv. Sonrası	8.80	10.80	19.00	20.20	11.00	20.00

G=0.1299

p > 0.05

Tablo-8 MD grubunda plasebonun tedavi öncesi ve 28. günde kan kortizol düzeyine etkisi gösterilmiştir. MD grubunda plasebo alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda kan kortizol düzeyinde istatistiki anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır(p > 0.05)

VI. 9 TABLO - 9

MD GRUBUNDA PLASEBONUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
SERUM PROLAKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Degerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Baslangıç	3.63	9.75	11.03	7.28	8.68	7.60
28. gün	2.40	9.70	10.02	7.30	8.40	7.28

G=0.0734

p > 0.05

Tablo-9'da MD grubunda plasebonun tedavi öncesi ve 28. günde serum prolaktin düzeyine etkisi gösterilmiştir. MD grubunda plasebo alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda serum prolaktin düzeyinde istatistiki anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. 10. TABLO - 10

MD GRUBUNDA MOKLOBEMİDİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
KAN KORTİZOL DÜZEYİNE ETKİSİ

Degerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi Öncesi	25.1	17.49	14.62	17.36	14.5	0.02	18.55	25.8	15.8	20.54
Tedv. Sonrası	24.2	17.48	14.60	7.50	13.7	1.20	17.40	24.1	14.3	17.40

G=0.0975

p > 0.05

Tablo-10'da MD grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve 28. günde kan kortizol düzeyine etkisi gösterilmiştir. MD grubunda moklobemid alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda kan kortizol düzeyinde istatistiki anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır(p > 0.05).

IV. 11. TABLO - 11

MD GRUBUNDA MOKLOBEMİDİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
SERUM PROLAKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Degerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi Öncesi	29.1	54.5	21.5	10.1	13.1	13.1	8.8	23.22	6.24	7.28
Tedv. Sonrası	30.2	60.0	21.5	22.4	15.2	24.1	10.2	29.10	8.20	10.30

G=0.00092

p < 0.05

Tablo-11'de MD grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve 28. gün serum prolaktin düzeyine etkisi gösterilmiştir. MD grubunda moklobemid alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonrasında serum prolaktin düzeyinde istatistiki açıdan oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p < 0.05).

IV. 12. TABLO - 12

DB. LU OLGULARDA TEDAVİ ÖNCESİ HRSD PUAN DAĞILIMI

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Tedavi Grubu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
<u>Plasebo</u>	20	18	13	24	18					
<u>Moklobemid</u>	27	27	21	20	16	25	28	14	19	21

G = 0.3761

p > 0.05

Tablo-12 de DB (Distimik bozukluk) lu olgularda tedavi öncesi HRSD puan dağılımı gösterilmektedir. Plasebo alanlar 1.ci yatay kolonda, moklobemid alanlar 2.ci yatay kolonda gösterilmektedir. DB lu olgularda tedavi öncesi HRSD puan ortalaması 20.7 olup, moklobemid alanların HRSD puan ortalaması 21.8, plasebo alanların ise 18.6 dir. İki grup arasında tedavi öncesi HRSD puanlarına göre istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. 13 TABLO - 13

DB.LU OLGULARDA HRSD GÖRE MOKLOBEMİDİN ETKİSİ

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Başlangıç	27	27	21	20	16	25	28	14	19	21
14. gün	17	33	0	20	10	7	28	14	3	6
28. gün	10	33	0	23	8	3	28	8	3	1

Başlangıç ve 14. günde

G=0.0236
p < 0.05

Başlangıç ve 28. günde

G=0.0141
p < 0.05

14. gün ve 28. günde

G=0.0712
p > 0.05

Tablo-13'de DB lu olgularda HRSD göre moklobemidin etkisi gösterilmektedir. DB lu olgularda HRSD göre moklobemidin 14. günde etkisi:

a- 3.,6.,9.,10. olguda belirgin olmak üzere,1.,5. olguda düzelme.

b- 2.ve 4. olguda depresyon artma.

c- 7.ve 8. olguda değişiklik görülmemiştir.

Başlangıca göre 28. günde ise;

a- 3.,5.,6.,8.,9.,10. olguda belirgin olmak üzere 1.ci olguda düzelme

b- 2.ve 4. olguda depresyonda artma.

c- 7. olguda değişiklik görülmemiştir. HRSD göre moklobemidin etkisi

başlangıca göre 14. ve 28. günlerde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasına karşılık (p<0.05),14. güne göre 28. günde ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05).

VI. 14 TABLO - 14

DB.LU OLGULARDA HRSD GÖRE PLASEBONUN ETKİSİ

HRSD Scorları	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Başlangıç	20	18	13	24	18
14. gün	8	16	9	26	18
28. gün	6	16	9	32	16

Başlangıç ve 14. gün $G = 0.2560$
 $p > 0.05$

Başlangıç ve 28. gün $G = 0.4684$
 $p > 0.05$

14. gün ve 28. gün $G = 0.7990$
 $p > 0.05$

Tablo-14'de DB lu olgularda HRSD göre plasebonun etkisi gösterilmektedir. DB lu olgularda HRSD göre plasebonun 14. günde etkisi:

a- 1. ve 3. olguda düzelme,

b- 4. olguda depresyonda artma.

c- 2. ve 5. olguda değişiklik görülmemiştir. Başlangıca göre 28. günde 14. günde tablodaki değişiklik olmamıştır. HRSD ye göre plasebonun etkisinde başlangıca göre 14. ve 28. günlerde. 14. güne göre 28. günde istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

IV. 15. TABLO - 15

DB. OLGULARINDA TEDAVİ SONUCUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi Grubu	<u>Moklobemid</u>	<u>Plasebo</u>	<u>Toplam</u>
Sunuç	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Klinik düzelme olmayan	3 (30.00)	3 (60.00)	6 (40.00)
Salah	4 (40.00)	2 (40.00)	6 (40.00)
Şifa	3 (30.00)	- -	3 (20.00)
Toplam	10 (100)	5 (100)	15 (100)

Tablo-15'de DB olgularında tedavi sonucunun karşılaştırılması gösterilmektedir. Moklobemid alan DB olgularının %30 tedaviye cevap vermemiş, %70 ise tedaviye cevap vermiştir. Plasebo alan olguların ise %60 tedaviye cevap vermemiş, %40 tedaviye cevap verdiği görülmüştür.

VI. 16 TABLO - 16

DB GRUBUNDA PLASEBONUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA SERUM PROLAKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Değerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi öncesi	15.90	12.49	9.70	9.70	11.80
Tedv. Sonrası	13.00	12.40	9.80	8.83	11.70

G=0.2383

p > 0.05

Tablo-16'da DB grubunda plasebo alan olgularda tedavi öncesi ile 28.gün arasında serum prolaktin düzeyi gösterilmiştir. DB grubunda plasebo alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda serum prolaktin düzeyinde istatistikî anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır (p > 0.05).

VI. 17 TABLO - 17

DB GRUBUNDA PLASEBONUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA

KAN KORTİZOL DÜZEYİNE ETKİSİ

Değerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi öncesi	1.80	11.47	16.68	12.70	11.30
Tedv. Sonrası	1.70	11.00	14.06	12.35	10.30

G=0.1153

p > 0.05

Tablo-17'de DB grubunda plasebonun tedavi öncesi ile 28. günde kan kortizol düzeyine etkisi gösterilmiştir. DB grubunda plasebo alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda kan kortizol düzeyinde istatistikî anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. 18. TABLO - 18

DB GRUBUNDA MOKLOBEMİDİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA

KAN KORTİZOL DÜZEYİNE ETKİSİ

Değerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi öncesi	8.9	17.7	9.7	13.9	17.53	16.19	17.40	0.02	0.90	16.76
Tedv. Sonrası	15.6	16.3	9.2	8.0	17.50	15.20	16.20	3.10	9.34	13.61

G=0.7226

p > 0.05

Tablo-18'de DB grubunda moklobemidin tedavi öncesi ile 28. günde kan kortizol düzeyine etkisi gösterilmiştir. DB grubunda moclobemid alan olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonunda kan kortizol düzeyinde istatistikî anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır(p > 0.05).

IV. 19. TABLO - 19

DB GRUBUNDA MOKLOBEMİDİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
SERUM PLOLAKTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Değerler	1.nci	2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	7.nci	8.nci	9.nci	10.ncu
Günler	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu	Olgu
Tedavi Öncesi	5.9	9.9	5.7	13.1	9.2	15.51	17.9	23.9	34.6	16.81
Tedv. Sonrası	7.2	10.4	6.3	16.5	10.2	15.50	13.6	16.5	35.9	12.04

G=0.8179

p > 0.05

Tablo-19'da DB grubunda moklobemidin tedavi öncesi ve 28. günde serum prolaktin düzeyine etkisi gösterilmiştir.DB grubunda moklobemid alan olgularda tedavi öncesi ile tedavi sonunda serum prolaktin düzeyinde istatistiki anlamlılık derecesinde bir ilişki saptanmamıştır (p > 0.05).

IV. TABLO - 20

PLASEBO VE MOKLOBEMİD GRUBUNDA GÖRÜLEN YAN
ETKİLER

Yan etkileri	(Hiper tansif riz)	Kilo alma	Konuş- kanlık	Ortosta- tik hipo- tansiyon	Ağız kuru- luğu	Ajitas- yon	Hepatik yan et- kiler	uykusuz- luk	TOPLAM
Tedavi grubu	S %	S %	S %	S %	S %	S %	S %	S %	S %
<u>Plasebo</u>	- -	- -	- -	3 (37.5)	3 (50)	3(75.00)	- -	4 (36.36)	13(41.93)
<u>Moklobemid</u>	- -	1(100)	1(100)	5 (62.5)	3 (50)	1(25.00)	- -	7 (63.63)	18(58.06)
Toplam	- -	1(100)	1(100)	8 (100)	6(100)	4 (100)	- -	11(99.99)	31(99.99)

G=0.6075

p > 0.05

Tablo-20'de plasebo ve moklobemid grubunda görülen yan etkiler gösterilmiştir. Hipertansif kriz ve hepatik yan etkiler (sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma) iki grupta da görülmemiştir. En fazla görülen yan etkiler sırasıyla uykusuzluk; moklobemid grubunda %63.63, plasebo grubunda %36.36, ortostatik hipotansiyon moklobemid alanlarda %62.50, plasebo alanlarda %37.50 olarak görülmüştür. Ağız kuruluğu her iki grupta eşit olarak görülmüştür. Ajitasyon plasebo grubunda %75.00 oranında, moklobemid alanlardan daha fazla görülmüştür. Plasebo ve moklobemid alan olguların tamamında görülen yan etkiler arasında istatistikî anlamlılık derecesinde bir fark saptanmamıştır (p > 0.05).

IV.21. DİĞER BULGULAR

- 1- Moklobemid alan bir hastanın kilo alması dışında, çalışmaya alınan olguların ağırlıklarında değişiklik tespit edilmemiştir.
- 2- Ortostatik hipotansiyon tespit edilen 8 olgu dışında, olguların günlük ayakta ve otururken ölçülen TA ve Nb değerlerinde patoloji tespit edilmemiştir.
- 3- Üç hastanın (2 si major depresyon, 1 i distimik bozukluk tanısı almıştı) derpesyonlarının daha da artması üzerine çalışmadan çıkarıldı. Plasebo alan MD lu hastaya ECT, moklobemid alan (MD ve DB lu) diğer iki hastayada başka grup antidepresan tedavi uygulandı.
- 4- Olguların tedavi sonunda tekrarlanan fizik muayene, EKG ve labaratuvar tetkiklerinde patoloji tespit edilmedi.
- 5- Uykusuzluk nedeniyle 11 olguya tedavinin 1.ci haftasında 25-50 mg/gün tiyoridazin eklendi. Bir olguya (MD lu) tiyoridazinle birlikte diyazepam 10mg/gün birlikte verildi.
- 6- Çalışmaya alınan 31 olgunun; 20 tanesinin ilk depresif nöbeti, 2 tanesinin 2.ci depresif nöbeti, 4 tanesinin 3.cü depresif nöbeti, 2 tanesinin 4. cü depresif nöbeti, 3 tanesinin 4 ten fazla depresif nöbet geçirmiş oldukları tespit edildi.

V-TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya alınan olguların %51.61(16)i erkek,%48.38(15) kadın olup, kadın/erkek oranı yaklaşık eşit bulunmuştur. Klasik bilgilerde ise depresyonlarda kadın/erkek oranı 2/1 dir(6).Bu çalışma da kadın-erkek oranının birbirine çok yakın bulunması olgu sayısının az olmasına ve toplumun kadın hastaları psikiyatri kliniğine yatırmada toleranslı davranmamalarına bağlanabilir.

Olgularda yaş bir kriter olarak alınmamıştır.Olgularda en alt yaş:19,en üst yaş:78 olup, olguların aritmetik yaş ortalaması 41.8 olarak bulunmuştur.Bu sonuç,depresyonun görülme yaşı ile paralellik göstermektedir (6).

Olguların % 74.19 (23) ü evli, % 12.90 (4) ü dul,% 12.90 (4) bekar olarak bulunmuştur. Depresyon daha sıklıkla dul boşanmış ve ayrı yaşayanlarda görülmektedir(6). Bizim olgularımız arasında dul sayısı sadece 4 dür, evli olanların sayısı ise 23,bekar olanları da buna ilave ettiğimizde bu sayı 27'ye çıkmaktadır. Bu durum,depresyonun evlilikle ilgili, literatür bilgisiyle uyum göstermemektedir.Bu bulgu olguların sayısının azlığından olabileceği gibi,bizim toplumumuzda depresyon sıklığının evlilikle olan ilişkisini yeniden gözden geçirme gereğini ortaya çıkarmaktadır.

Olguların % 51.61 (16) i major depresyon (MD) tanısı almış olup, % 62.50 (10) olguda moklobemid, % 37.50 (6) olguda ise plasebo kullanılmıştır. Moklobemid alanların daha fazla olmasının nedeni plasebo ikmalindeki güçlüktür.

Bütün MD lu olguların tedavi öncesi HRSD (Hamilton Depresyon

Skalası) ile elde edilen depresyon puanları ortalaması 28.6 olup, moklobemid alan 10 olgunun puanlarının ortalaması 29, plasebo alan 6 olgunun ise 28.2 olarak bulunmuştur. Moklobemid grubu ile plasebo grubunun HRSD puan ortalamaları hemen hemen birbirine esittir. Yapılan çalışmalarda MD tanısı almış olgularda HRSD puan ortalaması 28.8 dir (32).

MD lu olgularda moklobemidle tedaviye başlamadan önceki HRSD puan ortalaması 29 iken, 14.günde ise 20.6 olarak bulunmuştur. Moklobemidle tedavide HRSD ye göre 14.günde % 50 (5) olguda belirgin düzelme, % 40 (4) olguda değişiklik görülmemiş, % 10 (1) olguda depresyonda artma görülmüştür. 14.günde moklobemidin HRSD ye göre istatistiki anlamlılık derecesinde MD da etkili olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Başlangıca göre 28. günde ise % 70 (7) olguda depresyon tamamen ortadan kalkmış, % 30 (3) olguda depresyonda artma görülmüş, başlangıca göre 28.günde moklobemidin HRSD ye göre MD üzerinde istatistiki anlamlılık derecesinde etkili olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). 14.güne göre 28.günde ise % 40 (4) olguda düzelme, % 30 (3) olguda değişiklik olmamış, % 30 (3) olguda depresyonda artma görülmüştür. 14.güne göre 28.günde HRSD ye göre moklobemidin etkisi istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). MD lu olgularda 28.gündeki düzelme daha belirgindir (Tablo-5). Buda bize MD lu olgularda moklobemidin 4 hafta kullanılması gereğini göstermektedir. Plasebo alan MD lu olgularda HRSD ye göre 14.günde % 16.66 (1) olguda 4 puanlık bir azalma, % 33.33 (2) olguda değişiklik olmamış, % 50 (3) olguda depresyonda artma görülmüştür. Başlangıca göre 28.günde

ise % 16.66 (1) olguda düzelme,% 66.66 (4) olguda depresyonda artma görülmüştür. Plasebonun HRSD göre MD etkisi 14.gün, 28 gün ve 14.güne göre 28.günde istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). MD lu olgularda plasebonun hiç etkisi olmadığı gibi olguların büyük çoğunluğunda depresyonda artış görülmüştür.

Moklobemidin MD'da plasebodan oldukça etkili olduğu bulunmuştur.Bu sonuç yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Ucha Udabe ve ark.(32) MD da HRSD ye göre; moklobemidin etkisini % 48.3,plasebonun etkisini % 18.36, Stabl ve ark. (33) moklobemidin % 55, plasebonun % 17 etkili olduğunu Versiani ve ark. (34) moklobemidin % 52,plasebonun % 28 etkili olduğunu,Bottle ve ark. (35) moklobemidin plasebodan etkili olduğunu,Versiani ve ark. (36) MD da moklobemidin plasebodan üstün ve imipraminle kıyaslanabilir olduğunu bulmuşlardır. Banoğlu ve ark.(37) moklobemidin MD etkili olduğunu bulmuşlardır.

Moklobemid ve diğer antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ise:moklobemidin MD da amiptiriptiline eşit ve etkili olduğu (38),desipraminden üstün olduğu (39),klomipramin etkisine eşit etki gösterdiği (40,41,42), uzun süre tedavisinde moklobemidin oldukça etkili olduğu (43), tranilsiprominden daha etkili olduğu (44,45), imipramine benzer etki gösterdiği (46,47), amiptiriptiline eşit antidepresan etkiye sahip olduğu (48,49), uzamış MD lu hastalarda maprotilinden etkili olduğu (50), MD da etkili olduğu (51,52) bulunmuştur. Bu çalışmada da moklobemidin MD tedavisinde 14. gün ve 28. günde % 70, etkili plasebonun ise % 16.66 etkili olduğu,mok-

lobemidin MD tedavisinde HRSD puanlamasına göre,plaseboya kıyasla,belirgin ölçüde etkili olduğu bulunmuştur.

MD grubunda plasebonun tedavi sonunda serum prolaktin ve kortizol düzeylerini moklobemidin de kortizol düzeyini etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$).

Goetze ve ark. (53) MD'lu hastalarda tedavi öncesi kortizol düzeyinin yüksek olduğunu,Christensen ve ark.(54),Christensen ve ark.(55) da hastaların tedavi sonunda kortizolun anlamlı bir şekilde düştüğünü bulmuşlardır.

Bu çalışmada ise moclobemid tedavi sonunda kortizol düzeyini etkilememiştir.

Gadd ve ark. (56), çeşitli antidepresanlarla tedavide galaktoreli yada galaktoresiz hiperprolaktinemiye rastlandığını bulmuşlardır.

Peters ve ark.(57). obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılan klomipraminin prolaktini artırdığını bulmuşlardır.

Bu çalışmada da moklobemid MD'lu olgularda tedavi sonunda prolaktin düzeyini anlamlı bir şekilde artırmıştır ($p<0.05$).

Buda moclobemidin diğer antidepresanlar gibi hiperprolaktinemi yapıcı bir yan etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Olguların % 48.38 (15)'i distimik bozukluk (DB) tanısı almış olup,bunların % 66.66 (10)'na moklobemid,% 33.33 (5)'ne plasebo verilmiştir. DB olguların tedaviye başlamadan önceki HRSD puan ortalaması 20.7 olup, moklobemid alan 10 olgunun puan ortalaması 21.8,plasebo alanların ise 18.6 olarak bulunmuştur. DB'lu olgulardan moklobemid uygulananlarda 14.günde tekrarlanan HRSD puan ortalamasının 21.8 den 13.8 e düştüğü

bulunmuş olup, % 60 (6) olguda tam düzelme,% 30 (3) olguda değişiklik olmamış,% 10(1) olguda depresyonda artma görülmüştür.t testi ile istatistik analizde başlangıca göre 14.günde moklobemidin anlamlılık derecesinde DB'ta etkili olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Yine başlangıca göre 28. günde HRSD puanlarına göre % 70 (7) olguda tam düzelme,%10(1) olguda değişiklik olmamış, %20(2) olguda depresyonda artma görülmüştür. Moklobemidin DB'ta 28. günün sonunda istatistiki anlamlılık derecesinde etkili olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).14.güne göre 28.günde HRSD puanlarına göre % 50 (5) olguda tam düzelme, % 40 (4) olguda değişiklik olmamış,%10(1) olguda depresyonda artma olmuş ve istatistiki anlamlılık derecesinde bir fark bulunamamıştır($p>0.05$)

DB'ta moklobemidin etkili olduğu olgularda iki haftalık tedaviyle istenen tedavi edici etkinin sağlanabildiği görülmektedir.Burkerd ve ark.(22), Prada ve ark.(23), moklobemidin etkisinin kısa sürede ortaya çıktığını,Kırkpınar (38) de moklobemidin etkisinin ilk 15 gün içinde ortaya çıktığını ve daha sonraki günlerde bir artma olmadığını bulmuşlardır.Bu çalışmada da moklobemidin antidepresan etkinliğinin 14.günde belirgin olduğu,daha sonraki haftalarda bu etkinliğin artmadığı saptanmıştır.

DB'ta plasebo HRSD puanlamasına göre 14.gün ve 28.günün sonunda % 40 (2) olguda düzelme,% 40 (2) olguda değişiklik olmamış,%20 (1) olguda depresyonda artma görülmüştür: Plasebonun DB'ta başlangıca göre 14.gün ve 28.günde,ayrıca 14.güne göre 28 günde etkili olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Stabl ve ark.(33) DB'lu olgularda yaptıkları plasebo ile çift kör çalışmada HRSD'ye göre moklobemiden etkisini % 32,plasebunun etkisini % 10 olarak bulmuşlardır.Bu çalışmada ise DB'ta moklobemidin etkisi HRSD'ye göre % 70, plasebonun etkisi % 40 olarak bulunmuş,moklobemidin DB'lu olgularda da etkili olduğu saptanmıştır.

DB grubunda plasebo ve moklobemidin tedavi sonunda serum prolaktin ve kortizol düzeylerini etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$).

Olguların tamamında (MD ve DB lu olguların tamamında)moklobemidin plasebo kadar tolere edildiği bulunmuştur($p>0.05$). Bu sonuç yapılan araştırmalarla paralellik göstermektedir. Stabl ve ark. (33), TCAs (trisiklik antidepresanlar), plasebo ve moklobemidin karşılaştırılmasında moklobemidin plasebo kadar tolere edildiğini, Moll ve ark.(58), moklobemidin plasebo kadar tolere edildiğini. Bottle ve ark. (35). moklobemidin plaseboya yakın tolere edildiğini,Versiani ve ark.(59).moklobemidin imipraminden çok iyi ve plasebo kadar tolere edildiğini,Gieschke ve ark. (24), moklobemidin tiramin içeren yiyeceklerle birlikte alınması sonucu hipertansif kriz gelişmediğini bulmuşlardır. De Vanna ve ark. (60) da moklobemidin yaşlılarda da oldukça iyi tolere edildiğini bulmuşlardır.

Bu çalışmada moklobemidin gerek DB'ta,gerekse MD'da plaseboya göre belirgin ölçüde daha etkili olduğu(%70),bu etkinin DB'ta 14.günde sağlandığı, 14.günden sonra etkide değişiklik olmadığı,MD'da ise 14.günde belirgin etkinin ortaya çıktığı ancak 28.günde tedavi edici etkinin tam olarak görüldüğü, hem DB

hem de MD'da 14. gün ile 28.günler arasında moklobemidin tedavi edici etkisinde, 14.güne göre bir fark olmadığı, MD'da prolaktinemi dışında açık bir yan etki yapmadığı saptanmıştır.

V.1. METOD TARTIŞMASI

1-Yatak sayısının sınırlı olması,hastaların 28 gün yatırılarak izlenmesi nedeniyle olgu sayısı sınırlı kalmıştır. Hastaların 28 gün yatırılmaları konusunda hastalardan kaynaklanan (daha erken taburcu olma istekleri) zorluklarla karşılaşmıştır.

2-Plasebo sağlanmasında zorluklar olmuştur.

3-Uyguladığımız tedavinin etkinliğini saptamak amacıyla, hasta ile yapılan günlük görüşmeler, klinik koşulların yetersiz olması nedeniyle zorlukla yapılmıştır.

4-Hastaların klinik tabloları nedeniyle plaseboyla çift kör çalışma zor yürütülmüştür.

5-Fakültemiz bünyesinde biyoistatistik bölümünün olmaması nedeni ile güçlük çekilmiş, bu nedenle ziraat fakültesinden yardım istenmiştir.

VI. ÖZET

Bu çalışma SÜTF psikiyatri kliniğinde,MD(major depresyon) ve DB(distimik bozukluk)'da,yeni reversibl-selektif MAO-A inhibitörü moklobemidin antidepresan etkinliğini saptamak amacıyla çift kör olarak planlanarak uygulanmıştır. Çalışma 6 ay sürmüştür.

Çalışmaya, kliniğimize yatan depresif hastalardan DSM-III-R tanı kriterlerine göre MD ve DB tanısı alan 16 erkek 18 kadın olmak üzere toplam 34 hasta alınmıştır. Olgulara çift kör metoduna uygun olarak plasebo ve moklobemid verilmiştir.Birinci haftanın sonunda 3 olgu tedaviye cevapsızlıkları nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Klinikte 4 hafta yatırılarak tedaviye alınan hastalara diyet kısıtlaması uygulanmadı. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için tedaviye başlamadan 14.gün ve 28. günlerde HRSD (Hamilton Depresyon Skalası) uygulanmıştır.Günlük klinik görüşmeler sonunda görülen yan etkiler not edilmiştir.

Tedavinin sonunda plasebonun DB'ta % 40 etkili ($p>0.05$),MD'da ise etkili olmadığı, gibi depresyonu arttırdığı görülmüştür. Moklobemidin ise,gerek DB'ta gerek MD'da plaseboya göre belirgin etkili olduğu(%70), bu etkinin DB'ta 14. günde sağlandığı ($p<0.05$) ,14. günden sonra etkide değişiklik olmadığı ($p>0.05$),MD'da da belirgin etkinin 14.günde ortaya çıktığı ancak 28.günde tedavi edici etkinin tam olarak görüldüğü, DB ve MD'da 14.ile 28.günler arasında moklobemidin tedavi edici etkisinde 14.güne göre fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Diyet kısıtlaması olmadığı halde moklobemidin prolaktinemi

(MD'da) dışında açık bir yan etki yapmadığı,plasebo kadar tolere edildiği saptanmıştır ($p>0.05$).



VII- KAYNAKLAR

- 1-Öztürk M O.Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 1985;S:205-232.
- 2-Soykan N,Tuğlular I.MAO inhibitörlerinin yeniden doğuşu mu? Türk Psikiyatri Dergisi 1990;1.(2).
- 3-Yüksel N,Köroğlu E.Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji 1991;s:98-144
- 4-Kayaalp SO.Tıbbi Farmakoloji 1985;cilt-2,s:1833-1859.
- 5-Çifter İ.Klinik Psikiyatri 1982;s:405-444.
- 6-Kaplan HI,Sadock BJ.Comprehensive Textbook of Psychiatry 1989;cilt-1 s:859-951.
- 7-Işık E. Duygulanım Bozuklukları:Depresyon ve Mani 1991.
- 8-American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders Third Edition-Reversible 1987;s:213-233.
- 9-Flaherty JA.Channon RA,Davis JM.A Lange Clinical Manuel Psychiatry 1987; s:213-233.
- 10-Akiskal HS.Depresyonda yenilikler.Türk Psikiyatri Dergisi 1992;3 (3).
- 11-Uluşahin A.Depresif bozukluklarda biyolojik göstergeler, Türk Psikiyatri Dergisi 1990;1 (2).
- 12-Arkonaç O.Psikiyatrik Semptomlar ve Sendromlar 1987;s:355-375.
- 13-Songar A.Psikiyatri 1976;s:207-232.
- 14-Ross DR,Walker JI,Peterson J.Akathisia induced of amoxapin.Am.J.Psychiatry 1983;140:115-116.
- 15-Jabbari B,Bryan GE,Marsh EE,et.al.Incidence of seizures with tricyclic and tetracyclic antidepressant.Arch.Neurol

1980;42:480-481.

16-Wolberg Lewis R.The Technique of Psychotherapy 1988;
volum-II,s:1239-1248.

17-Karamustafalıoğlu N,Çalıykan M,Karamustafalıoğlu KO,Ulu-
say M.Distimik bozukluk:heterojen bir kavram.Düşünen Adam,
1991;4 (3).

18-Özkan T.Psikiyatride Biyolojik Tedavi 1989;Sy:85-131.

19-Richelson E.Treatments of Psychiatric Disorders,Antidep-
ressants Pharmacology and Clinical Use 1989; Sy:1773-1787.

20-Gary W Smalı.Recognition and treatment of depression in
the elderly.J.Clin .Psychiatry 1991;52:6 (suppl).

21-Gary D Tollefson.Antidepressant treatment and side effect
considerations.J.Clin.Psychiatry 1991: 52:5(suppl).

22-Burkerd WP ,Bonetti EP ,Prada DM ,Martin JR ,Pocl P,Sch-
affer R.Scherschlicht R.Hefti F,Rite KM.et al.Pharmacolo-
gical profile of moclobemide ,a short-acting and reversib-
le inhibitör of monoamine oxidase type-A.The J.of Pharma-
cology and Experimental Therapeutics 1988;semp:22.

23-Prada DM, Kettler HH,Burkerd WP,et al.Neurolchemical pro-
file of moclobemide ,a short-acting and reversible inhibi-
tör of monoamine oxidase type-A1.The J. of Pharmacology
and Experimental Therapeutics 1988;semp:22.

24-Gieschke R.-Schmid-Burgk W,Amrein R. Interaction of moc-
lobemide a new reversible monoamine oxidase inhibitör with
oral tyramine .J.Neural Transm(suppl) 1988;26:97-104.

25-Amrein R.Allen SR.Guentert TW,Hartmann D. et al.The phar-
macology of reversible monoamine oxsidase inhibitörs.B.J.

- of Psychiatry 1989;155 (suppl) 66-71.
- 26-Zimmer R,Gieschke R,Fischback R,Gasic S.Interaction studies with moclobemide .Acta Psychiatry scand (suppl) 1990; 13-7.
- 27-Tiller JW.Antidepressant,alcohol and psychomotor performance .Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360 P 13-7.
- 28-Kayalp SO.Tıbbi Farmakoloji 1985;cilt I Sy:59.
- 29-Tezcan S.Tıbbın Araştırma Yöntemi Bilimi .Epidemiyoloji 1984; Sy:137.
- 30-Barker DJP.Pratik Epidemiyoloji 1979.
- 31-Hedlund JL ,Vieweg BW.The hamilton rating scale for depression ,a comprehensive view.J.Operational Psychiatry 1979;10:149.
- 32-Ucha Udabe R,Marquez CA,Traballi CA,Portes N.Double-blind comparison of moclobemide,imipramine and placebo in depressive patients.Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360 P 54-6.
- 33-Stabl M,Biziere K,Schmid-Burgk W. and Amrein R.Review of comparative clinical trials moclobemide vs tricyclic antidepressants and vs placebo in depressive states.J.Neural Transm(suppl) 1989;28:77-89.
- 34-Versiani M.Oggero U.Alterwain P,Capponi R,Dajos F,Heinze Martin G,Marquez CA,Poleo MA,Rivero-Almanzar LE,Rossel L, Schmid-Burgk W,and Ucha Udabe R.A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes.B.J.of Psychiatry 1989;155(suppl 6)72-77.

- 35-Bottle L,Gilles C,Evrard JL,Mesters P,Wolfrum C,Berger M, Hellstern K,Ward J.Moclobemide versus placebo in the treatment of depression:a multicentre study in Belgium .Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 42.
- 36-Versiani M,Nardi AE,Mundim FD,Alves AB.Moclobemide,imipramine and placebo in the treatment of major depression (DSM III).J.Neural Transm 1989;suppl 28P 65-75.
- 37-Banoğlu R;Özcan E,Banoğlu N,Ulaş Y,Kuloğlu M,Aydın N, Moklobemidin depresif hastalardaki etkinliği ve yan etkilerini inceleyen bir çalışma.28.Ulusal Psikiyatri Kongresi 1992.
- 38-Kırkpınar İ.Reversibl monoaminooksidaz inhibitörü moklobemidin antidepresan etkinliğinin amptiriptilinle karşılaştırılması.21.Ulusal Psikiyatri Kongresi.1991.
- 39-Gabelic I;Moll E.Moclobemide (Roll-1163) versus desipramine in the treatment of endogenous depression.Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 44-5.
- 40-Civerira J,Cervera S.Giner J.Allen SR.Hellstern K.Malanowski H,Wirz R,Klar K.Moclobemide versus clomipramin in the depression a multicentre trial in Spain:Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 48-9.
- 41-Dierick M,Cattiez P,Franck G,Burton P.Defleur M,Hermans W,Roelants A,Wolfrum C,Berger M,Hellstern K.et al.Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression a double-blind multicentre study in Belgium.Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 50-1.
- 42-Funke HJ,Moritz E,Hellstern K,Malanowski H.Moclobemide

- versus clomipramine in the treatment of depression: a single-centre study, federal republic of Germany. *Acta Psychiatri scand (suppl)* 1990;360P 46-7.
- 43-Stefanis CN, Merz-Frei K. Moclobemide (Ro 11-1163) in long term treatment. *Acta Psychiatry scand(suppl)* 1990;360P 67-8
- 44-Gabelic I, Kuhn B. Moclobemide (Ro 11-1163) versus tranylcypromine in the treatment of endogenous depression *Acta Psychiatry scand (suppl)* 1990;360P 67-8.
- 45-Rossel L, Moll E. Moclobemide versus tranylcypromin in the treatment of depression. *Acta Psychiatry scand(suppl)* 1990; 360P 61-2.
- 46-Biziere K, Berger M. Efficacy of reversible monoamine oxidase inhibitor versus imipramine in subgroups of depressed patients. *Acta Psychiatry scand (suppl)* 1990;360P 59-60.
- 47-Baumhackl u, Biziere K, Fischbach R, Gerefssegger CH, Hebenstreit G, Radmayr E, and Stahl M. Efficacy and tolerability of moclobemide in depressive disorder (DSM III) an Austrian double-blind, multicentre study. *B.J. of Psychiatry* 1989;155 (suppl.6) 78-83.
- 48-Beckers G, Vereecken A, De Bleeker K, Sieben G, Faidherbe J, Wolfrum C, Berger M, Hellstern K, Ward J. Moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depression: two small double-blind multicentre studies Belgium. *Acta Psychiatry scand (suppl)* 1990;360P 52-3.
- 49-Norman TR, Ames D, Burrows GD, et al. A controlled study of a specific MAO-A reversible inhibitor (Ro 11-1163) and amitriptyline in depressive illness. *J. of Affective*

- Disorders 1980;8:29-35.
- 50-Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. J. Neural Transm 1989; suppl 28P 45-52.
- 51-Casacchia M, Moll E. Moclobemide (Ro 11-1163) versus imipramine in the treatment of depression. Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 43.
- 52-Lecrubier Y, Guelfr JD. Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depressions. Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 18-23.
- 53-Goetze U, Tolle R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and under antidepressant therapy. Neuropsychobiology 1987;18 (4):175-84.
- 54-Christensen P, Lolk A, Gram LF, Kragh-Sorensen P, Petersen OL, Nielsen S. Cortisol and treatment of depression: predictive value of spontaneous plasma cortisol. Psychopharmacology Berl. 1989;97 (4):471-5.
- 55-Christensen P, Gram LF, Kragh-Sorensen P, Christensen L, Kristensen CB, Petersen OL, Thomsen HY. Spontaneous afternoon plasma cortisol in depression. J. of Affective Disorder 1985;8 (3):271-8.
- 56-Gadd M, Norris CM, Beeley L. Antidepressants and galactorrhoea. Int. Clin. Psychopharmacology 1987;2 (4):361-3.
- 57-Petres MD, Davis SK, Austin LS. Clomipramine: an antiobsessional tricyclic antidepressant. Int. Clin. Psychopharmacology 1990;9 (3):165-78.
- 58-Moll E, Hetzel W. Moclobemide (Ro 11-1163) safety in dep-

ressed patients. Acta Psychiatry scand(suppl)1990;360P 69-70.

59-Versiani M,Nardi AE,Figueira IL,Stabl M,Tolerability of moclobemide a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. Acta Psychiatry scand (suppl) 1990;360P 24-9.

60-De Vanna M,Kummer J,Agnoli A,Gentile P,Lorizio A,Anand R.Moclobemide compared with second generation antidepressant in elderly people. Acta Psychiatry scand (suppl)1990; 360P 64-6.

61-Yeni yayım kılavuzu.Türk Dil Kurumu Yayınları.sayı 309, Ankara 1970.