

REBOKSETİN'İN MAJÖR DEPRESYON VE EŞLİK EDEN ANKSİYETE BELİRTİLERİNE ETKİSİ

GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) sık görülen, süregelenleşme, depresme ve yinleme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan yıkıcı bir bozukluktur (Kessler ve ark. 1994).

Çalışmalar, depresyonda en sık görülen belirtinin anksiyete olduğunu göstermektedir (Stein ve ark. 1995). Ömür boyu bir MDB öyküsü olan yetişkinlerin yaklaşık %50-60'ında aynı zamanda bir veya daha fazla anksiyete bozukluğu öyküsü de bulunmaktadır (Kessler ve ark. 1996). Birinci basamağa başvuran MDB'lilerin %70'inden fazlasında aynı zamanda eşlik eden bir anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır (Olfson ve ark. 1997). Bir anksiyete bozukluğunun ölçütlerini karşılamayan anksiyete belirtileri ise depresif bozukluğun bir parçası olarak kabul edilir. MDB'si olanların en az %65'inde orta şiddette ve %20-25'inde şiddetli anksiyete belirtileri görülür (Zimmerman ve ark. 2000). MDB tanısı konmuş 200 kişide yapılan bir çalışmada, grubun %72'sinde en azından orta şiddette endişe, %62'

Cengiz Akkaya*, Aslı Sarandöl, Yusuf Sivrioğlu**, Seher Çakmak***, Bülent Altıntaş***, Selçuk Kırılı******

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada seçici noradrenerjik etkiye sahip tek ajan olan reboksetin'in, depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: DSM-IV Majör Depresif Bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan 43 hasta çalışmaya alınmıştır. Açık etiketli, kontrolsüz ve tek merkezli yapılan bu çalışmada hekim ve hastalar kullanılan ilâca kör değildi. Çalışma süresince hastalar toplam 6 kez değerlendirildi [tarama viziti (-7. Gün), vizit 1 (0. Gün), vizit 2 (14. Gün), vizit 3 (28. Gün), vizit 4 (49. Gün) ve vizit 5 (70. Gün)] ve her vizite hastalara "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği" (HAM-D) ve "Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği" (HAM-A) dolduruldu. Çalışmaya alma ölçütlerini karşılayanlara reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu doz ikinci vizitte 8 mg/gün bölünmüş iki doz olarak artırıldı ve çalışma sonuna kadar toplam 8 hafta boyunca ilâç dozunda değişiklik yapılmadı. İlâç kullanımı toplam 10 hafta sürdürüldü ve çalışma tarama vizitinden sonraki 11. haftanın sonunda bitirildi.

Bulgular: Grubun HAM-D ve HAM-A ölçek değerlerindeki düşüş tarama vizitine göre vizit 2'den itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tarama viziti ile vizit 1, vizit 2, vizit 3, vizit 4 ve vizit 5 HAM-A ve HAM-D puanlarının fark skorları alınarak birlikte değişimleri incelendi. Birinci hafta HAM-A ve HAM-D puanlarının tarama viziti puanlarına göre farklarının istatistiksel olarak anlamlı bir birlikte değişim göstermediği, ancak diğer haftalar için elde edilen HAM-D ve HAM-A puan farklarının birbirleriyle pozitif korelasyonu olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Reboksetin'in depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtilerinin sağaltımında kullanılabilecek bir ajan olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: depresyon, reboksetin, anksiyete

EFFECT OF REBOXETINE ON MAJOR DEPRESSION AND COMORBID ANXIETY SYMPTOMS

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to investigate the effect of reboxetine, which is the only agent that has selective noradrenergic effect, on depression and comorbid anxiety symptoms.

Method: This study recruited 43 patients who met the DSM-IV Major Depressive Disorder (MDD) diagnostic criteria and who were compatible with the study protocol (open labeled, monocentered, uncontrolled study). Throughout the study, the patients were assessed a total of 6 times and in each visit the patients were evaluated with the "Hamilton Depression Rating Scale" (HDRS) and the "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HARS). Those who met the inclusion criteria were administered reboxetine 4 mg/day in divided two doses. This dosage which was kept constant for two weeks was increased to 8 mg/day in divided two doses at the second visit and no more dosage change was made until the end of the study which lasted another 8 weeks. Medication was continued for a total of 10 weeks and it was terminated at the end of the 11th week following the screening visit.

Findings: The decline in the HDRS and HARS scores of the group was significant statistically starting from 2nd visit with regard to the screening visit. Difference scores of HARS

* Uzman Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

** Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

*** Arş. Grv. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

**** Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Yazışma adresi:

Uzm. Dr. Cengiz Akkaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 16059 Görükle, BURSA cakkaya@uludag.edu.tr

and HDRS were noted and an analysis was made to compare the simultaneous changes in visits 1, 2, 3, 4, and 5 with reference to the screening visit. It was found that HARS and HDRS scores of the first week did not show any statistically significant simultaneous change with regard to the screening visit scores, however, there was a positive correlation between the score differences of HDRS and HARS obtained in other weeks.

Discussion and Conclusion: Taking into account the effect of reboxetine on the depressive and anxiety symptoms of MDD, it can be said that reboxetine is an agent which can be used in the treatment of depression and comorbid symptoms of anxiety.

Keywords: depression, reboxetine, anxiety

sinde psikişik anksiyete, %42' sinde somatik anksiyete ve %29'unda panik atağı hikâyesi saptanmıştır (Fawcett ve Kravitz 1983).

MDB'de anksiyetenin varlığının duygudurumda hızlı ve âni değişimlere, özkıyım ve depresme oranlarında artışa, sağaltımda ve gidişte kötü sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (Keller ve ark. 1983, Fawcett ve ark. 1990, Joffe ve ark. 1993, Roy-Byrne 1996). Bununla birlikte alkol ve madde kötüye kullanım olasılığı yükselmekte (Roy-Byrne ve ark. 2000) ve sonuçta ruh sağlığı servislerinin kullanımı %30-60 oranında artmaktadır (Judd 1994).

Anksiyeteli depresyonu olan hastalara psikiyatrik tanımlayıcı düzeneklerdeki karmaşa nedeniyle yeterince tanı konulamamakta ve bunun sonucu olarak bu hastalar uygun bir sağaltım şansı bulamamaktadırlar (Kamerow 1988). Hâlbuki farklı şiddette anksiyete belirtilerinin varlığının sağaltıma yanıtı değiştirebileceği (Fawcett ve Kravitz 1983) ve depresyon ile anksiyete birlikteliğinin erken tanısının sağaltım sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceği belirtilmiştir (Liebowitz 1993).

Son yıllarda antidepresanların geliştirilmesi ile depresif bozuklukların sağaltımında önemli adımlar atılmıştır. Birçok çalışma depresyondaki anksiyetenin giderilmesinde antidepresanların etkili olduğunu vurgulamaktadır (Van Praag 1998). Ancak depresyona anksiyetenin eşlik ettiği durumlarda anksiyete belirtilerinin standart sağaltıma tatmin edici yanıt vermediği görülmektedir. Eşlik eden anksiyetenin önemli olduğu ve sağaltım tercihlerini değiştirdiği görülmüştür (Lydiard ve Brawman-Mintzer 1998). Bu nedenle depresyonun hızlı ve kesin bir şekilde sağaltımında dirençli anksiyetenin giderilmesi ve ölçümü büyük bir önem taşımaktadır (Fawcett 1997). Dolayısıyla antidepresan etkinlikleri birbirine benzer olan antidepresanların anksiyete giderici etkilerinin farklı düzeyde olup olmadığını bilmek önemlidir (Triverdi ve ark. 2001).

Biz bu çalışmada son yıllarda depresyon ve anksiyete etiyopatogenezinde ve sağaltımında noradrenerjik sistemin önemine yapılan vurgu-

lardan yola çıkarak seçici noradrenerjik etkiye sahip tek ajan olan reboksetin'in, depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine olan etkisini incelemek istedik. Bu makalede, majör depresyona eşlik eden anksiyetesi olan hastaları tanımlamak için

“Anksiyeteli Depresyon” terimi kullanılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Hasta grubu, 01.10.2002-01.01.2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya (DSM-IV) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) göre, MDB tanısı alan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar arasından seçildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alma Ölçütleri: Çalışmaya, 18-65 yaşları arasında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 maddelik (HAM-D) puanı en az 16 olan, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alınan, MDB hastaları alındı. Tarama viziti sonrası çalışmaya uygun bulunan hastalar, 1. vizitte tekrar değerlendirildiler. Bu değerlendirmede HAM-D puanı hala 16 ve üzerinde olanların, HAM-D puanı tarama vizitindeki değerinden %30'dan daha fazla bir oranda azalmamış olanların ve hâlâ tüm seçim ölçütlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri: Psikotik belirtileri olanlar, daha önce reboksetin kullanımına yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon hikâyesi (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanmasına rağmen şu andaki depresif atağın devam etmesi durumu) olanlar, son altı ay içinde elektro-konvülsif tedavi yapılmış olanlar, DSM-IV ölçütlerine göre iki uçlu duygudurum bozukluğu, siklotimi, distimi, kişilik bozukluğu ve ikili depresyon tanılarından herhangi birisinin ölçütlerini karşılıyor olanlar, fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek ciddiyette anormâl bulgusu olanlar, epileptik nöbet veya kafa travması hikâyesi olanlar, etkili bir doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağındaki kadınlar, gebe veya emziriyor olanlar, uygulanacak olan ilâcın emilimine, dağılımına, metabolize edilmesine veya saliverilmesine engel olacak herhangi bir anomâlisi olanlar, özellikle psikotrop ilâçlara bağ-

lı olmak üzere ilaç hassasiyeti hikâyesi olanlar, öz-kıym riski olanlar ve endokrinolojik nedenlerle ilişkili bir depresyon öyküsü olanlar da çalışmaya alınmadı.

İşlem

Açık etiketli, kontrolsüz ve tek merkezli yapılan bu çalışmada hekim ve hastalar kullanılan ilaçta kör değildi. Çalışma süresince hastalar toplam 6 kez değerlendirildi; tarama viziti (-7. Gün), vizit 1 (0. Gün), vizit 2 (14. Gün), vizit 3 (28. Gün), vizit 4 (49. Gün) ve vizit 5 (70. Gün). Hastaların tümü, tarama vizitinde detaylı psikiyatrik değerlendirmeden geçirildi ve DSM-IV ölçütlerine göre MDB tanısına uygunlukları saptanıp sosyodemografik bilgileri kaydedildi. Tarama vizitinde tüm hastalara HAM-D ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulandı. Bu incelemeden geçen hastalara bir haftalık bir ilaçsız dönemin ardından birinci vizitte, HAM-D ve HAM-A ölçekleri yeniden uygulandı. Çalışmaya alma ölçütlerini karşılayanlara reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu doz ikinci vizitte 8 mg/gün bölünmüş iki doz olarak arttırıldı ve çalışma sonuna kadar toplam 8 hafta boyunca ilaç dozunda değişiklik yapılmadı. İlaç kullanımı toplam 10 hafta sürdürüldü ve çalışma tarama vizitinden sonraki 11. haftanın sonunda bitirildi.

Veri Toplama Araçları

Antidepresan etkililiğini ölçmek amacıyla 17 maddelik HAM-D ve anksiyete düzeyini ölçmek için HAM-A ölçekleri kullanıldı. HAM-D ve HAM-A tarama vizitinde, vizit 1’de, vizit 2’de, vizit 3’de,

vizit 4’de ve vizit 5’de uygulanarak ilaç etkinliği değerlendirildi.

Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeği: Hamilton ve arkadaşları (1960) tarafından, her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir. Türkçe formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği: Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek, anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ruhsal ve somatik anksiyete kadar depresif semptomları da ölçmektedir. 14 maddeden oluşmuş bu ölçekte, belirti varlığı ve şiddeti, görüşme anında görüşenin kanaatine dayanmaktadır. Derecelendirme her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0 ile 4 arasında bir puanlama dizgesi yardımıyla yapılmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır.

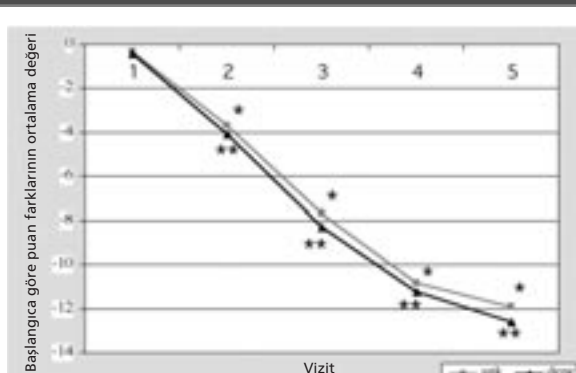
İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Grubun sosyodemografik ve MDB ile ilgili tanımlayıcı verileri saptandı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. HAM-D ve HAM-A ölçek fark skorlarının korelasyonu Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 43 hasta çalışmaya alınmıştır. Ancak çalışmayı 38 hasta tamamlayabilmiştir. Hastalardan biri etki yokluğu nedeniyle, biri yan etki (kabızlık) nedeniyle, ikisi izleme kaçağı nedeniyle ve birisi de

Şekil 1. Grubun HAM-D ve HAM-A skorlarının tarama vizitine göre puan farkları.



- * HAM-A başlangıç puanına göre istatistiksel olarak ($p=0,000$) anlamlı düşüş.
- ** HAM-D başlangıç puanına göre istatistiksel olarak ($p=0,000$) anlamlı düşüş.

Tablo 1. Grubun sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri

		n=38
Yaş		40.36±11.39 (19-61)
Cinsiyet	Erkek	8 (%21.1)
	Kadın	30 (%78.9)
Boy (cm)		166.00±7.43 (148-184)
Kilo (kg)		69.84±13.30 (42-101)
Mevcut epizodun süresi (ay)		5.39±4.48 (1-17)
Epizod sayısı		2.02±1.30 (1-5)
Hastalığın süresi (yıl)		3.69±5.63 (0.08-27)

* Parantez içi minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

Tablo 2. Grubun sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri

n=38		
Öğrenim durumu	Okuryazar	%0 (n=0)
	İlkokul	%26 (n=10)
	Ortaokul	%5 (n=2)
	Lise	%24 (n=9)
	Yüksekokul	%45 (n=17)
Depresyonun cinsi	*296.22	%48 (n=18)
	*296.23	%5 (n=2)
	*296.32	%42 (n=16)
	*296.33	%5 (n=2)
Epizod özelliği	Melânkolik	%84 (n=32)
	Atipik	%16 (n=6)

296.22: MDB tek epizod, orta şiddette 296.23: MDB tek epizod, şiddetli, psikotik özellikler yok 296.32: MDB tekrarlayıcı, şimdiki epizod orta şiddette 296.33: MDB tekrarlayıcı, şimdiki epizod şiddetli, psikotik özellikler yok.

çalışmadan onayını çekerek çalışma dışı kalmıştır. Çalışma grubunun sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmektedir.

Grubun vizitlere âit HAM-D ve HAM-A ortalama değerleri ile grubun kendi içerisinde, ölçeklerde tarama vizitine göre meydana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Grubun HAM-D ve HAM-A ölçek değerlerindeki düşüş tarama vizitine göre vizit 2'den itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tarama viziti ile vizit 1, vizit 2, vizit 3, vizit 4 ve vizit 5 HAM-A ve HAM-D puanlarının fark skorları alınarak birlikte değişimleri incelendi. Birinci hafta HAM-A ve HAM-D puanlarının tarama viziti puanlarına göre farklarının istatistiksel olarak anlamlı bir birlikte değişim göstermediği, ancak diğer haftalar için elde edilen HAM-D ve HAM-A puan farklarının birbirleriyle pozitif korelasyonu olduğu saptandı (Şekil 1, Tablo 4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tanınması ve sağaltımındaki güçlükler ile ge-

nel toplum sağlığını tehdit eden ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan depresyonun sağaltımında önde gelen hedefler şöyle sıralanabilir:

- * Depresif bozukluğun tüm belirtilerinin azaltılması ve giderilmesi (Düzelme).
- * Meslekî ve sosyal işlevselliğin bozukluk öncesi durumuna döndürülmesi.
- * Depreşme ve yinleme oranlarının düşürülmesi.

Antidepresanların icadıyla ilk zamanlarda oluşan olumlu hava zamanla yerini sağaltımdan fayda görmeyen grubun neden fayda görmedikleri kaygısına bırakmıştır. Depresyonda sağaltıma yanıt, klinik çalışmalar sonucunda %70-80 oranında bulunurken, düzelme oranları %40-50 arasında dır (Nemeroff 2000). İleri bir analiz depresif bozukluğu olanların ancak %20-25'inin seçilen ilâca bakılmaksızın ilk antidepresan ile düzelmeye ulaşabildiklerini göstermektedir. Bu durum araştırmacıları daha ileri düzelme oranlarını yakalamak ve depreşme oranını azaltmak için yeni antidepresanlar geliştirme konusunda zorlamaktadır (Nemeroff 2000). Ancak, antidepresan sağaltımı ile ilgili kısıtlılıkların ve düşük düzelme oranlarının sebebi hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Bizler bir Seçici Noradrenalin Gerilim İnhibitörü (NGİ) olan reboksetin'in, majör depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine etkisini araştırarak bu sorulara cevap bulmaya çalıştık.

Anksiyete pato-fizyolojisinde noradrenalinin rolü karışıktır. Bugünkü bilgilerimize göre depresyonda ve anksiyete bozukluklarında noradrenerjik sistemde bozukluklar olduğu ve bu sistemin depresyon ve anksiyete belirtilerine katkıda bulunan birçok farklı kimyasal taşıyıcı sistemle etkileşime girdiği açıktır (Leonard 2000, Sullivan ve ark. 1999, Ressler ve Nemeroff 2000). Verilerin çoğu depresyon ve anksiyete bozukluklarında noradrenerjik işlevlerde ve reseptör duyarlılığında artma olduğunu göstermektedir (Ressler ve Nemeroff 2000). Noradrenalin düzeyinin artması korku hissetme, takikardi, tremor, ağzı kuruluğu, kan basıncında yükselme, gastrointestinal sistemde peristaltik hareketlerde artış, terleme ve pupilalarda genişleme gibi otonomik ve emosyonel

Tablo 3. HAM-D ve HAM-A ölçeklerin vizitlere göre ortalama puanları.

Ölçekler	Tarama Viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
HAM-D	22.3±4.4	21.8±4.2	18.2±3.9*	14±5.1*	11±4.5*	9.7±5.5*
HAM-A	23.7±5.1	23.4±6	20±6*	16.1±7*	12.9±6.9*	11.8±7.7*

* $p<0,001$, tarama vizitine göre meydana gelen düşüşün anlamlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. HAM-D ve HAM-A skorlar farklarının Pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

HAM-A ve HAM-D tarama viziti-Vizit 1 fark skoru korelasyonu	r=0,120	p=0,472
HAM-A ve HAM-D tarama viziti-Vizit 2 fark skoru korelasyonu	r=0,595	p=0,000
HAM-A ve HAM-D tarama viziti-Vizit 3 fark skoru korelasyonu	r=0,831	p=0,000
HAM-A ve HAM-D tarama viziti-Vizit 4 fark skoru korelasyonu	r=0,795	p=0,000
HAM-A ve HAM-D tarama viziti-Vizit 5 fark skoru korelasyonu	r=0,809	p=0,000

anksiyete belirtilerine neden olur (Ninan 1999). Noradrenalinin beynin amigdala gibi anksiyete ile ilişkili alanlarının işlevlerini düzenlediği gösterilmiştir (Feldman ve Weidenfeld 1998). Lokus seruleustaki noradrenerjik nöron gövdelerinde gamaaminobutirik asid (GABA) reseptörlerinin de yüksek konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak benzodiyazepinlerin anksiyete üzerindeki yararlı etkilerine lokus seruleustaki GABA aracılı noradrenerjik inhibisyonun da katkısı olabileceği ileri sürülmüştür (Stahl 1996).

Klinik olarak anksiyete giderici ilaçların lokus seruleus ve noradrenerjik sistemlerde ve yayılım alanlarında değişiklikler yaptığı görülmüştür (Kronik imipramin kullanımının lokus seruleusta alfa2-reseptör yoğunluğunu azaltması gibi). Seçici noradrenerjik etkinlik gösteren desipramin ve maprotilinin, lokus seruleus noradrenerjik nöronlarında ateşleme hızını düşürdüğü ve buna bağlı olarak prefrontal korteks nöronlarının uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler doğrultusunda noradrenerjik sistemin anksiyete pato-fizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülebilir. Noradrenerjik ilaçların anksiyete üzerine olumlu etkileri bunu ispatlamaktadır (Sullivan ve ark. 1999).

Noradrenalin taşınmasında değişiklik yapan ilaçların anksiyete sağaltımında en az serotonin taşınmasında değişiklik yapan ilaçlar kadar etkili olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (Silvestone 2004).

Elde ettiğimiz bulgular, literatürle uyumlu biçimde (Berzowski ve ark. 1997, Massana 1998, Ban ve ark. 1998, Katona ve ark. 1999, Versiani ve ark. 1999, Montgomery ve ark. 2003) reboksetin'in majör depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, reboksetin ayrıca majör depresyona eşlik eden anksiyete semptomlarının tedavisinde de etkili bulunmuştur. Literatürde bu bulguyu destekleyecek teorik bilgi (Dannon ve ark. 2002, Stahl ve ark. 2002, Brunello ve ark. 2003) olmasına karşın, deneysel bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, depresyon ve anksiyete skorlarının, tedavi boyunca değişimleri karşılaştırıldığında, her iki parametrenin de birbiriyle korele biçimde azaldığı saptanmıştır. Aradaki korelasyon, klinik iyileşmenin, reboksetin'in hangi parametre üzerine etkisinden kaynaklandığını göstermemektedir. Klinik iyileşme reboksetin'in depresyon belirtileri üzerine etkisine bağlı olabileceği gibi, anksiyete belirtileri üzerine etkinin, depresyon skoru düşüşüne neden olmuş olması da söz konusu olabilir. Remisyona ulaşmak için MDB'ye eşlik eden anksiyete bulgularının da iyileştirilmesi gerekli görünmektedir. Reboksetin'in MDB'nin depresyon ve anksiyete belirtileri üzerine etkisi göz önüne alındığında bu amaca ulaşmakta kullanılabilecek bir tedavi aracı olduğu söylenebilir.

Tüm bu yanıt arayan sorulara karşın, noradrenerjik etkinliği olan ilaçların da anksiyete giderici etkisi var gibi gözükmektedir. Ancak üstünlüğün antidepresan etkiden mi yoksa anksiyete giderici etkiden mi kaynaklandığını söyleyebilmek güçtür. Sonuç olarak bu güne kadar yapılan araştırmalardan elde edilen veriler noradrenalin sistemindeki işlev bozukluğunun majör depresyonun belirtilerinden biri olan anksiyetenin giderilmesinde de etkili olabileceği yönündedir.

Çalışmamızın açık etiketli oluşu ve karşılaştırma grubunun bulunmayışı verilerin yorumlanması sırasında göz önüne alınmalıdır. Örneklem sayısının artırılarak, karşılaştırma grubunun da eklendiği bir çalışma ile verilerin doğrulanması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*; 4: 251-59.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı (DSM-IV) (Koroğlu E, çeviri editörü). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
- Ban TA, Gaszner P, Aguglia E et al (1998) Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Human Psychop-*

- armacol; 13: 29-39.
- Berzowski H, Moffaert MV, Gagliano CA (1997) Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *European Neuropsychopharmacol*; 7 (suppl 1): 37-47.
- Brunello N, Blier P, Judd LL, et al (2003) Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol*; 18: 191-202.
- Dannon PN, Iancu I, Grunhaus L (2002) The efficacy of reboxetine in the treatment-refractory patients with panic disorder: an open label study. *Hum Psychopharmacol*; 17: 329-333.
- Fawcett J, Kravitz HM (1983) Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*; 44: 8-11.
- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, et al (1990) Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*; 147: 1189-1194.
- Fawcett J (1997) The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry*; 58 (suppl 8): 35-40.
- Feldman S, Weidenfeld J (1998) The excitatory effects of the amygdala on hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses are mediated by hypothalamic norepinephrine, serotonin, and CRF-41. *Brain Res Bull*; 45: 389-393.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*; 32: 50-55.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 23: 56-62.
- Joffe RT, Bagby M, Levitt A (1993) Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry*; 150: 1257-1258.
- Judd L (1994) Comorbidity and health costs. *International Med News*; 92: 4-5.
- Kamerow DB (1988) Anxiety and depression in the medical setting: an overview. *Med Clin North Am*; 72: 745-751.
- Katona C, Bercoff E, Chiu E et al (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affective Dis*; 55: 203-213.
- Keller MB, Lavori PW, Lewis CE et al (1983) Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA*; 250: 3299-3304.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*; 51: 8-19.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA et al (1996) Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population; results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry*; Suppl(30): 17-30.
- Leonard BE (2000) Noradrenaline and Depression. *Rev Contemp Pharmacotherapy*; 11: 257-266.
- Liebowitz MR (1993) Depression with anxiety and atypical depression. *J Clin Psychiatry*; 54(suppl): 10-14.
- Lydiard RB, Brawman-Mintzer O (1998) Anxious depression. *J Clin Psychiatry*; 59(suppl 18): 10-17.
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*; 59(suppl 14): 8-10.
- Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GF (2003) The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol*; 23: 45-50.
- Nemeroff CB (2000) Norepinephrine: neurotransmitter for the millennium. *J Clin Psychiatry*; 61(suppl 10): 3-4.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*; 60(suppl 22): 12-17.
- Olfson M, Fireman B, Weissman MM et al (1997) Mental disorder and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*; 154: 1734-1740.
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*; 12(suppl 1): 2-19.
- Roy-Byrne PP (1996) Generalized anxiety and mixed anxiety-depression: association with disability and health care utilization. *J Clin Psychiatry*; 57(Suppl 7): 86-91.
- Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU et al (2000) Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*; 176: 229-235.
- Silverstone PH (2004) Qualitative Review of SNRIs in Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 17):19-28.
- Stahl SM (1996) *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press, 167-215.
- Stahl SM, Mendels J, Schwartz GE (2002) Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*; 22: 388-392.
- Stein MB, Kirk P, Prabhu V et al (1995) Mixed anxiety-depression in a primary care clinic. *J Affect Dis*; 34: 79-84.
- Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM et al (1999) The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobia. *Biol Psychiatry*; 46: 1205-1218.
- Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ et al (2001) Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry*; 62: 776-781.
- Van Praag HM (1998) Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression. *Acta Psychiatr Scand*; 393(Suppl): 81-88.
- Versiani M, Mehlman L, Gaszner P ve ark. (1999) Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*; 60: 400-406.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 9: 114-117.
- Zimmerman M, McDermt W, Mattia JI (2000) Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*; 157: 1337-1340.