
Paroksetin ve Depresyon

Nevzat Yüksel¹

¹Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Genel toplumda major depresyon yaygınlığı %3-5 kadardır. Bazı araştırmalarda bu oran %10'a dek çıkmaktadır. Bir yıllık prevalans %2.6-6.2 olarak verilmektedir. Hayat boyu risk, erkekler için %3-12, kadınlar için %10-26'dır. Herhangi bir duygulanım bozukluğu için yaşam boyu prevalans %7.8 kadardır. Bu oranlar değişik etnik gruplarda büyük ölçüde farklılık göstermemektedir. Bu olguların önemli bir bölümünün tıbbi uygulama dışında kaldığı düşünülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 yaşlar arasındadır. ECA çalışmalarına göre major depresyonun ortalama başlama yaşı 27'dir. Ancak çocuk ve ergenlerde artıyor gibi görünmektedir. Kadınlarda sıklıkla, ilk atak doğum sonrası dönemde çıkabilmektedir. Postpartum depresyon olguları daha sonraki doğumların ardından depresyona girme yönünden daha duyarlıdır. Daha önce depresyon geçirmiş kadınların doğum sonrası dönemde depresyonlarının yineleme olasılığı %43 kadardır. Akut atak geçirenlerin yaklaşık %12-20 kadarında depresyon süregenleşme eğilimi gösterir. Yineleyici depresyonlar da kadınlarda daha sıktır.

Unipolar depresif olguların %85 ya da daha fazlası bilinen olağan tedavi yöntemlerinden yararlanır. Bir ilaca yanıt ise %70 kadardır. Tedavi edilmeyen olgular 6-24 ayda remisyona girerler. Bu özelliği ile depresyon kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. %5-10 kadar olguda ise iki yıldan fazla sürer. Tedavi ile bu süre birkaç hafta ile birkaç aya

indirilebilmektedir. Tedaviye erken başlamak yanıt alma süresini kısaltır. Yanıt alma süresi ağır ve süregen olgularda daha uzundur. %10-15 olgu ise süregen seyir gösterir. Altta yatan süregen depresyonla yineleme hızında artma arasında istatistiksel açıdan da önemli bir bağlantı bulunmaktadır. Başlama yaşı yönünden aynı aile bireyleri arasında benzerlik vardır. Erken başlayanlarda yineleme olasılığı daha yüksektir. Stres etkenleri ile başlaması arasında bir ilişki olabilmekle birlikte bu zorunlu değildir. Depresyon yaşam boyu ataklar ve yinelemelerle sürer.

Depresyon biyolojik etkenler, kişi ve çevre arasında karşılıklı etkileşimle oluşur. Ego gücü az olan, kişilik sorunu olan olgular ve engellenmeye dayanma gücü az olan kişilerde seyir ve prognoz daha kötüdür. İlaç ve psikoterapinin birlikte kullanıldığı olgularda prognoz daha iyidir. Bir atak geçiren olguların yarısında hastalık tekrarlar. Atak sayısı arttıkça yineleme olasılığı da artar. Atakların süresi değişkendir. Günler olabileceği gibi yıllarca da sürebilir. İntiharlar da prognozu etkiler. Süregen olgularda ve unipolar olgularda bu oran daha yüksektir. Diğer bir anlatımla seyri birçok etkene bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yineleme olasılığı düzelmenin hemen ardından en yüksektir. %25 olgu 12 hafta içinde, %12 olgu ise 4 hafta içinde yineler. Ardından yine yukarıda verilen tedaviye yanıt oranları fiili durumu yansıtmamaktadır. Örneğin antidepresan ilaçların etkinliği konusunda yapılan araştırmalarda tedaviye yanıt Hamilton

Depresyon Ölçeği veya benzer bir ölçekle ölçülen depresif belirti puanlarının %50 ve daha fazla azalması olarak tanımlanmaktadır. Oysa klinikte kalıntı belirtilerin uzun süre devam edebildiğini görmekteyiz. Ayrıca her belirti her ilaca aynı şekilde yanıt vermemektedir. SSRI'lar ile duygudurum belirtileri önemli ölçüde düzeldiği halde bilişsel sorunların yoğun biçimde devam edebildiğini görmekteyiz. Tıbbi durumlara bağlı depresyonların ve tıbbi durumların eşlik ettiği depresyonların tedavisinde ise durum daha da kötüdür. Eleme olasılığı düzenli bir biçimde azalır. Yineleme oranı ilk ataktan sonra bir yıl içinde %50, 2. ataktan sonra %70, 3. ataktan sonra %90 kadardır. Antidepresan ilaç tedavisinin erken kesilmesi ile yinelemeler arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin bir yıldan önce ilaç kesilmesi ile bir yıl içinde yineleme olasılığı %50 iken, antidepresan tedavinin remisyondan sonra bir yıl sürdürülmesi ile yineleme olasılığı %10-15'e kadar düşmektedir. Yeti kaybına yol açan önemli, bir hastalıktır. Yaşlılarda, yeti kaybı ile yaşanan yıllar açısından ikinci sırada yer almaktadır.

Yeti kaybına yol açması yanında yaşam niteliğini de önemli ölçüde bozan bir hastalıktır. Bir kez depresyon geçirenlerde yaşam boyu yineleme olasılığı %75'den fazladır. Ortalama atak sayısı 5 kadardır. Olguların %50'si tam olarak düzelir. %30 olgu önemli ölçüde düzelir. %10-15 olgu ise süregenleşme eğilimi gösterir. Olguların %20'si intihar girişiminde bulunmakta, %10-15 olgu ise intiharla ölmektedir. İntihar eden olguların %70'inin son 6 aylarında birinci basamak hekimlerince görüldüğü bilinmektedir (Angst 1992, Yüksel 1995). Tedavi edilmeyen veya yeterli bir biçimde tedavi edilmeyen depresyonlarda özkıyım olasılığı, yeti kaybı ve hastaneye yatma olasılığı daha da artmaktadır. Bu gözlemler konunun önemini açık biçimde göstermektedir.

Paroksetin ve depresyon

SSRI'larda optimum etkinliği sağlamak için %60-80 oranında serotonin geri alım inhibisyonu gereklidir. Bu inhibisyon SSRI'lar arasında genellikle minimum etkin dozlarda gerçekleşmektedir. Bu dozlar sitalopram için 40 mg, fluoksetin ve paroksetin için 20 mg/gün'dür. Ancak bu inhibisyonu gerçekleştiren dozlar kişiler arasında farklılık

gösterebilmektedir. Bu nedenle yanıt alınmadığında doz artırılması önerilmektedir (Vaswani ve ark. 2003).

Tedavi öncesi trombosit serotonin düzeyi yüksekliği ile serotonerjik antidepresanlara yanıt arasında ters bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Figueras ve ark. (1999) araştırmalarında bu bağlantıyı araştırmışlardır. İlaç almayan 74 depresyon hastasında tedavi öncesi ve dört haftalık tedavi sonrası trombosit serotonin düzeylerini ölçmüşlerdir. Paroksetin dört haftalık tedavi süresinde trombosit serotonin düzeyini %17 oranında düşürmüştür. Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi trombosit serotonin düzeyleri, yanıt vermeyenlerden %22 oranında daha düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi trombosit düzeyi yüksek olanlarda yanıt %11 iken düşük olanlarda bu oran %50 kadar olmuştur.

Karşılaştırmalı çalışmalarda paroksetin depresyon tedavisinde plasebodan belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Paroksetin birçok antidepresanla ve elektokonvulzif tedavi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda paroksetin trisiklikler ve diğer antidepresanlara benzer etkinlikte bulunmaktadır. Paroksetinin etkisinin imipramine göre daha çabuk başladığı konusunda gözlemler vardır. Fluoksetinle karşılaştırmalı çalışmalarda da paroksetinin etkisinin erken başladığı gözlenmektedir (Bourin ve ark. 2001). Paroksetinin diğer birçok antidepresana benzer biçimde uzun süreli kullanımda depresyon ataklarının yinelemesini de önlediği gösterilmiştir.

Bipolar depresyonlarda da etkindir. Maniye kayma riski diğer antidepresan gruplarına göre daha düşüktür. Maniye kayma genel olarak antidepresanlarla %9.5 gibi verilmektedir. Olasılık trisikliklerde ve MAOI ilaçlarda daha fazladır. Morishita ve Arita (2003) paroksetine bağlı mani ve hipomani olasılığını %8.86 olarak vermektedirler. Mani olasılığı hipomaniye göre yaklaşık 10 kat daha düşük olarak verilmektedir. Diğer bir anlatımla paroksetinle mani indüksiyonu %1'in altındadır.

Meta analitik çalışmalar SSRI'lar arasında terapotik etkinlik açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak farklı hasta gruplarında farklı etkinlik profili olabilir. Örneğin hastanede yatan hastalardaki depresyon

üzerinde paroksetinin diğer SSRI'lerden üstün olduğu konusunda gözlemler vardır (Boer ve ark. 2000).

Bir gözden geçirme yazısında paroksetinin (Bourin 2003) yaşlılık dönemi depresyonlarında kullanımı özetlenmiştir. Bu dönemde uyku deprivasyonu paroksetine yanıtı arttırmaktadır.

Gençlerle yapılan prospektif çalışmalar depresif duygudurumun ileride gelişecek hipertansiyon, inme, myokard infarktının habercisi olduğu konusunda gözlemler ortaya çıkmıştır. Ayrıca myokard infarktüsü (MI) geçiren hastalarda depresyon varlığı, mortalite olasılığını da arttırmaktadır. Otonomik işlevlerle de kalp hastalıkları ve depresyon bağlantılıdır. Depresyon hastalarında kalp hızı ve NE düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmaktadır. Bu olgularda kalp hızı değişebilirliği de düşük bulunmaktadır. Straneva-Meuse ve ark. (2004) araştırmalarında paroksetin ve bupropionun kalp hızı, kalp hızı değişebilirliği ve plazma katekolamin düzeylerine etkilerini araştırmışlardır. Olgular depresyonu olmayan kontrollerle karşılaştırılmıştır. Tedaviden bağımsız olarak her iki hasta grubunda plazma kortizolü, plazma epinefrin, sistolik kan basıncı, kardiyak atım ve mental stres etkenlerine pre-ejeksiyon dönemindeki yanıtlar azalmış olarak bulunmuştur. Bupropion grubunda kalp hızı değişebilirliği kontrol ve paroksetin grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Depresyondaki farklı semptom profiline göre anti-depresanların etkinliği farklılık gösterebilir mi? Morishita ve Arita (2004) retrospektif araştırmalarında geriye yönelik olarak paroksetin, fluvoksamin ve milnasipran alan 1518 hastayı incelemişlerdir. Hastalar Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden depresif duygudurum (1 no), ilgi kaybı (7 no) ve retardasyon (madde 8) maddelerinden 4 veya daha fazla puan alanlar inhibe depresyon; ajitasyon (madde 9), psişik anksiyete (madde 10) ve hipokondriyazis (madde 15) maddelerinden toplam 4 veya fazla alanlar ise ajite depresyon olarak tanımlanmışlardır. İki tanıma birden uyan hastalar ise araştırmadan dışlanmışlardır. Ajite depresyon ve inhibe depresyon üzerindeki etkinlik yönünden paroksetin fark göstermemiştir. Aynı bulgunun fluvoksamin için de geçerli olduğu

görülmüştür. Ajite olgularda milnasipranın daha etkin olduğu görülmüştür.

Paroksetin etkinliği duloksetinle de karşılaştırılmıştır. Araştırmada sekiz haftalık akut dönem ve ardından 6 aylık sürdürme döneminde major depresyon olgularında iki ilaç karşılaştırılmıştır. Duloksetin 80-120 mg/gün, paroksetin 20 mg/gün dozunda kullanılmıştır. İki ilaç ta depresyon üzerinde benzer düzeyde etkin bulunmuştur (Detke ve ark. 2004).

Paroksetin birinci basamakta depresyon tedavisinde fluoksetin ve sertralinle bir açık çalışmada karşılaştırılmıştır. 546 erişkin hasta birinci basamak hizmetinde çalışan hekimlerce bu üç ilaçtan biri ile tedaviye alınmıştır. Ciddi bilişsel bozukluk gösterenler, okuma ve yazma bilmeyenler, terminal dönemde olan hastalar, şimdiki durumunda intihar girişiminde bulunanlar, halen ve son iki ayda SSRI almış olanlar, bipolar olgular, aktif kokain ve opiyat bağımlıları, hamileler ve hamilelik planlayanlar, emziren kadınlar araştırma dışı bırakılmıştır. Hastalara verilen ilaçlar ortalama olarak paroksetin için 23.5, 23.4 mg fluoksetin ve 72.8 mg sertralin biçiminde olmuştur. Bu geniş araştırmanın önemli sonucu bu üç ilacın da eşit etkinlikte olduğunun bulunması olmuştur. En sık izlenen yan etkiler barsak yakınmaları, mide ağrısı, bulantı, dispepsi, insomnia, baş dönmesi ve baş ağrısı olmuştur (Kroenke ve ark. 2001).

Tedaviye yanıt genetik etkenlerle değişebilmektedir. Murphy ve ark. (2003) araştırmalarında apolipoprotein E4 aleli ile tedaviye yanıt arasındaki bağlantıyı yaşlı bir hasta grubunda araştırmışlardır. Bunun için bilişsel bozukluk göstermeyen 65 yaş üstü 246 hastayı mirtazapin veya paroksetinle tedavi etmişlerdir. E4 aleli taşıyan hastalar mirtazapine hızlı yanıt verirken paroksetine yavaş yanıt vermişlerdir. Bu etki dozla, yan etkilerle, tedaviye uyumla, etnik farklılıklarla, başlangıçtaki depresyon, bilişsel durum, cinsiyet ve yaşla bağlantısız bulunmuştur.

Anksiyete, depresyonda sık olarak izlenmektedir. Aşırı endişe %72, psişik anksiyete %62, somatik anksiyete %42 gibi oranlarda verilmektedir. İki belirti grubunun aynı anda bulunması her iki hastalık belirtilerini de ağırlaştırmaktadır.

Anksiyeteli depresyon olgularında özkıyım olasılığı daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca işlevsellik de daha fazla bozulmaktadır. Anksiyeteli depresyon olgularında paroksetin sertralin ve fluoksetinle karşılaştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre son değerlendirmede genel etkinlik üç ilaçla da benzer bulunmuştur (Fava ve ark. 2000).

SSRI ilaçlar tedavilerin başında geçici eksitator yan etkilere neden olurlar. Bu belirtiler arasında anksiyete, sinirlilik, insomnia gibi belirtiler bulunmaktadır. Bu etkilerinde serotoninde sinaptik aralıkta akut artış olması yanında diğer nörotransmitterler üzerindeki etkilerinin de rolü vardır. Bunlar dopamin ve norepinefrindir. Fluoksetin örneğin akatizi, parkinsonizm belirtileri ve distoniye neden olabilmektedir. Bu belirtiler serotonerjik ve dopaminerjik sistemler arasındaki karşılıklı antagonizmaya bağlıdır. Çok merkezli bir çalışmada paroksetin fluoksetinle major depresyondaki etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalarda tedavinin başlangıcında izlenen sinirlilik ve anksiyete yönünden de karşılaştırma yapılmıştır. İki ilaç ta antidepressan ve depresyona eşlik eden anksiyete üzerindeki terapotik etkileri açısından benzer düzeyde etkin bulunmuştur. Paroksetin tedavinin ilk haftasındaki etkinlik yönünden belirgin olarak üstün bulunmuştur. Kabızlık, ejekülasyon sorunları, dispepsi, tremor, terleme yönünden paroksetin daha kötü iken sinirlilik ve bulantı fluoksetin hastalarında daha fazla bulunmuştur (Chouinard ve ark. 1999).

İnsanda serotoninin impulsif ve agresif davranışla bağlantısını gösteren çok sayıda araştırma vardır. Bu gözlemler birçok hayvan türü için de geçerlidir. Deneysel olarak serotonin depleyonu ve serotonerjik maddelerle yapılan deneyler bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Fluoksetinin hayvan deneylerinde agresyonu azalttığı gösterilmiştir. Daha sonra bu etkinin diğer SSRI'lar için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Suça yönelik davranışları olan, davranım bozukluğu olan 12 erkek çocukta paroksetin etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. 21 gün süreli tedavide impulsif davranışları paroksetinin önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Cherek ve ark. 2002).

Yaşlılar depresyonlarını daha az ifade etme eğilimindedirler. Gençlerde kullanılan tanı ölçütlerinin

yaşlılık çağı depresyonlarını tanımlamada bazı durumlarda yetersiz kalması nedeni ile yaşlılarda depresyonun atlanması sıkıdır. Depresyon bakım giderlerini ve yeti kaybını arttırmaktadır. Yaşlılarda depresyon tedavi ilkeleri çoğu kez gençlerdeki dayandırılmaktadır. Antidepressan araştırmalarında yaşlılar sıklıkla dışlanmaktadır (Giron ve ark. 2005). Yaşlı hastalarda fiziksel hastalık ve depresyon normal topluma göre yüksek oranda görülmektedir. Bu grupta çalışmaları toplu olarak değerlendiren metaanalitik çalışmalarda paroksetin amitriptilinle eşit etkinlikte bulunmuştur. Yaşlılarda hem fluoksetin hem de paroksetinle bilişsel bozukluklar da düzelmektedir. Demansa eşlik eden depresyonlarda paroksetinin etkinliğinin çabuk başladığı konusunda gözlemler vardır.

Demans yaşlılarda %10-47 gibi oranlarda görülmektedir. Yaşla katlanarak artmaktadır. Hastaların bakımevlerine alınmalarında demans birincil bir rol oynamaktadır. Demansın seyri sırasında depresyon görülmesi normal topluma göre 40-50 gibi çok yüksek oranlarda görülmektedir. Depresyonu tedavisi demansın doğal seyirini değiştirmemekte fakat bilişsel belirtilerin düzelmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Katona ve ark. (1998) araştırmalarında demansa eşlik eden depresyonda paroksetinin etkinliğini imipraminle karşılaştırmışlardır. Depresif belirtiler Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) ile değerlendirilmiştir. 2, 4, 8. hafta ve izleme süresinin sonunda yapılan değerlendirmelerde genel düzelme yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır. Antikolinerjik etkiler paroksetin grubunda imipramine göre iki kata yakın oranda daha az izlenmiştir (%6.1, %13.1).

Amiaz ve ark. (1999) birçok yönleme yanıt vermeyen bir hastada paroksetin tedavisine 50 mg/gün naltrekson ekleyerek yanıt almışlardır.

Yeni jenerasyon antipsikotiklerden perospironun paroksetin tedavisine eklenmesi ile ağır obsesif kompulsif ve depresif olgularda yanıt alınabilmektedir (Otsuka ve ark. yayına kabul edilmiş).

Çocuklar ve ergenlerde kullanımı

10-19 yaşları arasında döneminde özkıyım nedeni ile ölüm, ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Çocuklarda depresyon sıklığı %2-6

kadar olup erişkinlerdeki gibi cinsiyet farkı gözetmez. Ergenlik döneminde bu oran %4-6 gibi rakamlara ulaşır, bu arada da cinsiyet farkı ortaya çıkar. Çocukluk çağı depresyonlarının yaklaşık %50 kadarı erişkinlikte yinelenmekte bu olgular unipolar depresyona dönüşmektedir. Erişkinde güvenle kullanılan ilaçlar çocuklarda kullanılamayabilir. SSRI ilaçların 18 yaş altında kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Cheung ve ark.'ın (2005) aktardığı bilgilere göre 275 ergen hastanın katıldığı geniş çaplı bir çalışmada olgular paroksetin, imipramin, plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Paroksetin 20 mg ile başlanmış, 4 hafta içinde gereksinime göre 30-40 mg/gün'e çıkmıştır. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nde toplam puanın 8 ve altına düşmesi veya başlangıç puanına göre %50 veya daha fazla gerileme ölçütüne göre tanımlanan düzelmeye yönünden ilaçlar ve plasebo arasında önemli bir fark bulun-

mamıştır. Klinik Global izlenim ölçeğine göre ise paroksetin grubunun daha çok düzeldiği, depresif duygudurum üzerinde paroksetinin diğerlerine göre daha etkin olduğu bulunmuştur (Cheung ve ark. 2005). Bu konuda olumlu ve olumsuz sonuç bildiren araştırmalar vardır. Bu konunun yeterince araştırıldığı söylenemez.

Araştırma sonuçlarının toplu değerlendirilmesi ile risk yarar hesabı yapıldığında paroksetinin yararının ağır bastığı sonucuna ulaşılmaktadır. Ancak benzer gözlemlerin grubun diğer ilaçları için de geçerli olduğu unutulmamalıdır (Whittington ve ark. 2004).

Yazışma adresi: Dr. Nevzat Yüksel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Beşevler Ankara, nyuksel@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

- Amiaz R, Stein Olarak, Dannon PN ve ark. (1999) Resolution of treatment-refractory depression with naltrexone augmentation of paroxetine - a case report. *Psychopharmacology*, 143:433-434.
- Angst J (1992) Epidemiology of depression (review). *Psychopharmacology*, 106(Suppl): 71-74.
- Boer JAD, Bosker FJ, Slaap BR (2000) Serotonergic drugs in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Human Psychopharmacology: Clin Exp*, 15(5):315-336.
- Bourin M (2003) Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorders in the elderly: A review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 18:185-190.
- Bourin M, Chue P and Guillon Y (2001) Paroxetine: A review. *CNS Drug Reviews*, 7(1): 25-47.
- Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ ve ark. (2002) Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 159:266-274.
- Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL (2005) Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression *J Child Psychol Psychiatry*, 46(7):735-754.
- Chouinard G, Saxena B, Belanger M ve ark. (1999) A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *J Affect Dis*, 54:39-48.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH ve ark. (2004) Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:457-470.
- Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL ve ark. (2000) Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Dis*, 59:119-126.
- Giron MST, Fastbom J and Winblad B (2005) Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20: 201-217.
- Figueras G, Pe´rez V, Martino OS ve ark. (1999) Pretreatment platelet 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. *Biol Psychiatry*, 46:518-524.
- Katona CE, Hunter BN and Bray J (1998) A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13:100-108.
- Kroenke K, West S, Swindle R ve ark. (2001) Paroxetine, fluoxetine, and sertraline are equally effective in treating depression in primary care. *JAMA*, 286:2947-2955.
- Morishita S and Arita S (2003) Induction of mania in depression by paroxetine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 18: 565-568.
- Morishita S, Arita S (2004) Differential effects of milnacipran, fluvoxamine and paroxetine for inhibited and agitated depression. *European Psychiatry*, 19:450-451.
- Murphy GM, Kremer C, Rodrigues H ve ark. (2003) The Mirtazapine versus Paroxetine Study Group) The Apolipoprotein E ε4 Allele and Antidepressant Efficacy in Cognitively Intact Elderly Depressed Patients. *Biol Psychiatry*, 54:665-673.
- Otsuka T, Togo T, Sugiyama N ve ark. (2006) Perospirone augmentation of paroxetine in treatment of refractory obsessive-compulsive disorder with depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:564-566.
- Straneva-Meuse PA, Light KC, Allen MT va ark. (2004) Bupropion and paroxetine differentially influence cardiovascu-

lar and neuroendocrine responses to stress in depressed patients. *J Affect Dis*, 79:51-61.

Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:85-102 .

Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P ve ark. (2004) Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363: 1341-1345.

Yüksel N (1995) *Duygudurum Bozuklukları. Ruhsal Hastalıklar*. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara.