

# Genel Tıpta Antidepresan Kullanımı<sup>#</sup>

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL\*

**B**ilindiği gibi genel toplumda depresyonun görülme sıklığı %3-5 kadardır. Bazı fiziksel hastalıklarda ise depresyon olasılığı %50'ye dek çıkmaktadır. Fiziksel hastalıklarda disfori ve moral bozukluğu gibi depresyon belirtileri kolaylıkla tıbbi hastalığa bağlanmakta ve değerlendirilmeye alınmamaktadır. Bazen de bu belirtiler kullanılan ilaçlara bağlanmakta ve dikkate alınmamaktadır. Bu şekilde depresyon gözden kaçmakta, atlanmaktadır. Tablo 1'de bazı fiziksel hastalıklarda depresyon sıklığı verilmektedir.

Depresyon aynı anda var olan tıbbi hastalığı kötüleştirmekte, mortaliteyi de arttırmaktadır. Ayrıca bu durum bakımevlerinde kalan ve tıbbi hastalığı olanlarda daha belirgin olmaktadır. İki veya daha fazla tıbbi hastalığı olan bakımevindeki yaşlı depresiflerde aynı süre içinde ölüm olasılığı depresyonu olmayanlara göre %59 daha fazladır. Depresyon varlığı genel sağlık harcamalarını yaklaşık 1.5 kat arttırmaktadır. Ruhsal hastalığı olan fiziksel hastalarda yeti kaybı daha fazla olmaktadır.

Fiziksel hastalıklarda depresyon tanısı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Tanı için 2 model vardır:

1- Dışlayıcı model: Fiziksel hastalığa bağlanabilecek vejetatif belirtiler depresyon belirtisi olarak sayılmaz. Bunun dışında kalan ve depresyona uyan belirtilerle tanı konur.

2- İçerici modelde ise bu belirtiler depresyon belirtisi olarak sayılır. Halsizlik, yorgunluk ve enerji azlığı gibi kolayca fiziksel hastalığa bağlanabilecek belirtiler depresyon belirtisi olarak kabul edilir.

Bazı bilim adamları da fiziksel hastalıklarda tanı ölçütlerinin değiştirilmesi gerektiğini, bilişsel semptomların öneminin fiziksel hastalıklardaki depresyonlarda daha az olduğunu ileri sürmektedirler.

Genel tıpta antidepresan kullanımı ilaçların yan etki ve klinik etki profili ile bağlantılı olmalıdır. Antidepresan ilaçların değişik organ sistemlerinde rahatsız edici olmakla fatal olabilmek arasında değişen yan etkileri vardır. Sedasyon ajite olgularda istenen bir etkidir. Aynı etki halsizlik, yorgunluk, enerji azlığı gibi belirtilerin ön planda olduğu olgularda istenmeyen bir etki olur. Aşağıda antidepresan ilaçların seçimine esas olacak özellikleri özetlenmiştir.

## ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

### TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

#### Amitriptilin

Kalp hastalarında, aritmisi olanlarda, AV blok olanlarda ve iskemik kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Zorunluluk olduğunda özel dikkat gerekir. Hipertiroidi olanlarda, tiroid ilaçları alanlarda kardiyotoksitenin artacağı unutulmamalıdır. Bu etki tüm trisiklik antidepresanlar için geçerlidir. Yaşlılarda parolitik ileus olasılığını artırır. Prostat sorunu olanlarda, dar açılı glokoma olanlarda kullanılmamalıdır.

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

**Tablo 1. Bazı fiziksel hastalıklarda depresyon olasılığı**

Hipertiroidide	%3
Adrenal hastalıklarda	%68
Huntington hastalığında	%41
AIDS'de	%30
İnmelerde	%22-50
Malign hastalıklarda	%18-39
Koroner arter hastalıklarında	%15-20
Demans olgularında	%11
Diabette	%5-11
Multipl sklerozda	%5-57

Feokromasitoma ve nöroblastoma gibi adrenal medulla tümörlerinde hipertansif kriz olasılığını artırır. Elektrokonvulzif tedavi ile kombinasyonda komplikasyon olasılığı artar, dikkatli olunmalıdır.

Hipertiroid olgularda da dikkatli olunmalıdır. Mental ve fiziksel performansı olumsuz yönde etkiler. Dikkat ve konsantrasyonu bozar.

12 yaşın altında kullanılması önerilmemektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı için risk-yarar hesabı yapılmalı ve bu şekilde kullanma kararı verilmelidir. Gros malformasyonlarla amitriptilin kullanımı arasında bağ kurulamamıştır.

Şizofreniklerde kullanımı ile psikotik belirtilerde alevlenme olur.

Guanetidin ve benzer etkili antihipertansif ilaçlarla etkileşerek onların antihipertansif etkilerini bloke eder. Antikolinerjik etkili ilaçlarla birlikte kullanılması ile ve semptomimetiklerle kombinasyonda yan etkiler artar. Bu nedenle kombine kullanımda doz ayarlanması gereklidir. Güçlü antikolinerjik etkili ilaçlarla kombine edilmemelidir. Antikolinerjik ilaçlarla kombinasyonda ölüm bildirilmiştir. Paralitik ileus olasılığı artar. Merkezi antikolinerjik sendrom olasılığı artar. Paralitik ileus genel durumu bozuk, yaşlı ve hastanede yatan olgularda daha fazla izlenir. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile kombine edilemez.

Simetidinle kullanımda karaciğer metabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak toksisite olabilir. Alkol ve diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Disülfiram ile kombinasyonda deliryum bildirilmiştir.

1A2, 2C9, 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur. Bu enzimlerin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir.

### İmipramin

Kalp hastalarında, aritmisi olanlarda, AV blok olanlarda ve iskemik kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Zorunluluk olduğunda özel dikkat gerekir. Hipertiroidi olanlarda, tiroid ilaçları alanlarda kardiyotoksitenin artacağı unutulmamalıdır. Yaşlılarda paralitik ileus olasılığını artırır. Prostat sorunu olanlarda, dar açılı glokomu olanlarda kullanılmamalıdır. Feokromasitoma ve nöroblastoma gibi adrenal medulla tümörlerinde hipertansif kriz olasılığını artırır. Elektrokonvulzif tedavi ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda en çok kullanılan antidepresan ilaçtır. 6 yaşın altında güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Kullanma kararı risk yarar hesabına göre olmalıdır. Psikoza alevlendirebilir. Bipolar depresyon olgularında maniye kaymaya neden olabilir. Postural hipotansiyon etkisi özellikle yaşlılarda önemlidir. Duyarlı olgularda düzenli olarak kan basıncı ölçümü gerekir. Uzun süreli kullanımda kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Yaşlılarda kullanım zorunluluğu doğması halinde düzenli EKG kontrolü gerekir.

Diğer antidepresan ilaçlara benzer şekilde ani kesilmesi ile yoksunluk belirtilerine neden olur.

Dikkati de bozar. Bu nedenle dikkat isteyen işlerde çalışanlarda kullanılmamalıdır. Kullanılma zorunluluğu varsa gerekli önlemler alınmalıdır.

Merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Antikolinerjik etkili ilaçlarla da aditif olarak etkileşir. Yüksek dozda kullanım ile veya antikolinerjik etkili ilaçlarla kombine kullanımda deliryum olabilir. Kinidin benzeri antiaritmiklerle (prokainamid, disopiramid gibi) kombine edilemez. Amitriptiline benzer biçimde guanetidin, klonidin, rezerpin, metil dopa gibi ilaçların antihipertansif etkilerini bloke eder. Norepinefrin, adrenalin ve diğer semptomimetiklerin kardiyovasküler etkilerini potansiyalize eder.

Simetidin karaciğerde enzim inhibisyonuna bağlı olarak imipraminin plazma düzeyini artırır. Benzer şekilde karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçlar imipramin düzeyini düşürür. İmipramin elektif cerrahiden yaklaşık bir hafta önce kesilmelidir.

Kombine kullanımda imipramin fenitoin düzeyini artırır. Doz ayarlanması gerekir. Nöroleptik ilaçlar

imipramin düzeyini artırır. Alprazolam ve disülfram-la kombinasyonda imipramin dozunun azaltılması gerekir. Steroid hormonlar imipramin metabolizmasını inhibe ettiğinden imipramin dozu estrogen ve diğerleri ile kombinasyonda azaltılmalıdır.

1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur. Bu enzimlerin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir. 2D6 ile daha güçlü bir şekilde etkileşir.

### **Klomipramin**

Güçlü antidepresan etkisi yanında anti-obsesyonel etkisi de vardır. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile kombine edilemez. Klomipraminden mono amin oksidaz inhibitörlerine geçerken iki hafta ara verilmesi gerekir. Aslında bu kural tüm antidepresan ilaçlar için de geçerlidir. Kontrendikasyonları da amitriptiline benzer. Epilepsi eşliğini düşürücü etkisi ondan fazladır. Bu nedenle nöbet öyküsü olanlarda mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Benzer şekilde nöbete yatkınlık yaratan (kafa travması, beyin hasarı, alkolizm, nöbet eşliğini düşüren diğer ilaçlar) durumlarında kullanılmamalıdır. Feokromasitoma ve nöroblastoma gibi adrenal tümörlerde kullanımı ile hipertansif krizler olabilir.

Klinik olarak belirti vermeyen karaciğer enzimlerinde yükselmelere neden olabilir. İlaç kesilince sıklıkla geri dönmektedir. Obstruktif sarılık ve kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. Hipertermi de olasıdır. Antipsikotik ilaçlarla hipertermi olasılığı artmaktadır. Uzun süre kullanımı ile diş çürükleri olabilmektedir. Bu gözlem diğer trisiklik antidepresanlar için de geçerlidir. Duyarlı olgularda porfirinojenik etki yapar. Prolaktin salgısını artırır. Bu etkinin klinik önemi tam bilinmemekle birlikte göğüs kanseri olgularında kullanılmaması önerilir.

10 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir.

1A2, 2C9, 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur. Bu enzimlerin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir.

### **Opipramol**

Trisiklik yapıda bir dibenzazepin türevidir. Mono amin geri emilimi yanında hafif düzeyde dopamin ve serotonin reseptörlerini de etkilemektedir. Sigma bölgelerine güçlü bir şekilde bağlanır. Çocuklarda kullanımı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Potensi düşük, sedatif etkisi yüksektir. Güçlü antikolinergik etkisi vardır. Bu özelliği ile diğer trisiklik antidepresanların risklerini taşımaktadır.

### **Maprotilin**

Maprotilin gerçekte tetrasiklik yapıdadır. Kullanım özellikleri ve yan etki profili trisiklik antidepresanlara benzerlik gösterir. Bu nedenle buraya alınmıştır.

Konvulziv hastalığı olanlarda, ağır karaciğer ve böbrek hasarı, kan diskrazileri ve aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Terapötik dozlarında nöbet bildirilmiştir. Nöbet eşliğini düşüren diğer ilaçlarla kombine edilmemelidir. Fenotiyazinlerle nöbet olasılığı artar. Antikolinergik etkisi nedeni ile prostat sorunu ve dar açılı glokomu olanlarda da kullanılmaz. Myokard infarktüsünden iyileşme döneminde ve akut kalp yetmezliğinde kullanılmaz. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile kombine edilmemelidir. Mono amin oksidaz inhibitörlerine geçilirken en az iki haftalık ilaçsız bir dönem bırakılmalıdır.

Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Kalp hastalıklarında kullanımı ile ani ölüm, myokard infarktüsü ve inme bildirilmiştir. Bu nedenle yaşlılarda, risk altında olanlarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Tiroid ilaçları ile kardiyotoksosite olasılığı artar. Bu nedenle hipertiroidi hastalarında dikkatli olunmalıdır.

Trisiklik antidepresanlar gibi guanetidin, rezerpin, alfa metil dopa ve klonidin gibi ilaçların antihipertansif etkisini bloke eder. Norepinefrin ve adrenalinin kardiyovasküler etkilerini potansiyalize eder.

Elektrokonvulziv tedavi ile birlikte kullanımı önerilmez. Psikoza alevlendirebilir. Bipolar olgularda maniye kaymaya neden olabilir.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Zorunluluk halinde risk-yarar karşılaştırması yapılmalı ve tedavi kararı buna göre verilmelidir.

Kan diskrazilerine neden olabilir. Kuşku duyulan durumlarda tetkik edilmelidir. Sedasyon, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu yapıcı etkisi nedeni ile dikkat isteyen işlerde çalışanlarda gerekli önlem alınmalı veya kullanılmamalıdır.

Merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Yukarıda belirtilen antihipertansif ilaçların etkilerini bloke eder. Propranolol gibi  $\beta$  blokerler maprotilin kan düzeyini biyotransformasyonunu değiştirerek artırır. Antikolinergik etkisi olan ilaçlarla da aditif olarak etkileşir. Karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçlar maprotilin kan düzeyini düşürür. Bu durumda

doz ayarlaması gerekebilir. Kombine kullanımda fenitoin düzeyi artar. 2D6 ile metabolize olur. Bu enzimlerin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir.

Elektif cerrahiden önce kesilmelidir. Magnezyum sülfat ile kombinasyonda merkezi sinir sistemi depresyonu etkisi artar.

### ÖZGÜL SEROTONİN GERİALIM ENGELLEYİCİLERİ (SSRI)

#### Fluoksetin

Olguların %10-15 kadarında bunaltı, sinirlilik ve insomnia izlenmektedir. Kilo kaybı yapabilir. Obes olgularda bu etkiden yararlanılabilir. Bipolar olgularda maniye kayma olasıdır. Kayma dozla artar. Konvulzif bozukluğu olanlarda, elektrokonvulzif tedavi ile birlikte kullanımda nöbet uzaması bildirilmiştir. Hipokalemi nöbet olasılığını artırır. Bulimik olgularda kusmaya bağlı hipokalemi sık izlenen bir durumdur. Özellikle bu olgularda nöbet yönünden daha dikkatli olunmalıdır. Retrospektif değerlendirmelerde kalpte iletim bozukluğuna neden olmadığı görülmüştür. Ancak vuru sayısını azaltabilir. Anoreksiya nervozada önerilmez. Kullanılacaksa risk yarar karşılaştırması yapılmalıdır. Fluoksetinin kullanımı hipoglisemiye, kesilmesi ise hiperglisemiye neden olur. Bu özellik diabetiklerde önemli olup diabet ilaçlarında doz ayarlaması gerekli olabilir. Dermatolojik etkileri de diğerlerine göre daha fazladır. Yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ilaca uyum sorunu olanlarda özellikle önerilir. Klinik etkisi de diğerlerine göre daha geç başlamaktadır.

Karaciğer ve böbrek hastalarında doz ayarlaması gerekir.

Uyumsuz ADH salgılanmasına bağlı olarak hiponatremi bildirilmiştir.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği yeterince kanıtlanmamıştır. Ancak özgül serotonin gerialim engelleyicileri arasında güvenilir kabul edilir. Diğerleri gibi zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. 18 yaşın altında güvenilirliği yeterince test edilmemiştir. Lityumla kombine kullanımda lityum düzeyinde artma ve azalmalar olabilir.

Proteine yüksek oranda bağlanır. Bu özelliği ile proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşir. Karaciğerde P450 enzimlerinden 2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu enzimle metabolize olan tüm ilaçlarla etkileşir. Kendisi de bu enzimle metabolize olur.

#### Fluvoksamin

Elektrokonvulzif tedavi ile birlikte kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle böyle bir kombinasyondan kaçınılmalıdır. Nöbet öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır. İlaç almakta iken nöbet geçirenlerde ilaç kesilmelidir. Karaciğer enzimlerinde nadir de olsa yükselmelere neden olabilmektedir. Böyle bir durumda da ilacın kesilmesi önerilir. Alkolün etkisini arttırabilir. Sedatif etkisi diğerlerine göre yüksektir. Bu özelliği ile psikomotor performansı bozar.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Zorunluluk olduğunda risk-yarar karşılaştırması yapılmalı ve karar buna göre verilmelidir. 8 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir.

Fluvoksaminle birlikte kullanımda trisiklik antidepressanların kan düzeyi artabilir. Diğer özgül serotonin gerialim engelleyicilerine benzer şekilde lityum ve triptofanla birlikte kullanımda serotonerjik etkiler artar, serotonin sendromu görülebilir.

Fluvoksamin karaciğerde oksidasyon yolu ile metabolize olan ilaçların atılımını yavaşlatabilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda bu durum klinik açıdan önem kazanabilir. P450 3A4 enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Bunların arasında propranolol ve parasetamol özellikle önemlidir. Kendisi de 2D6 ile metabolize olur.

#### Paroksetin

18 yaş altında güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Gebelik ve laktasyon döneminde de güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanma kararı risk yarar karşılaştırmasına göre yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Karaciğer işlev bozukluğunda metabolizmasının azalmasına bağlı olarak yarı ömrü uzar. Bu olgularda doz azaltılmalıdır.

Varfarinle etkileşir. Birlikte kullanımda kanamalar olabilir. Simetidinle kombinasyonda paroksetin denge düzeyi %50 oranında artar. Bilindiği gibi karaciğer mikrozomal enzim inhibisyonu yapar. Benzer şekilde enzim indükleyicilerle de etkileşir.

Paroksetin P450 enzimlerinden 2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu enzimle metabolize olan tüm ilaçlarla etkileşir. Kendisi de bu enzimle metabolize olur. Triptofanla birlikte kullanımı halinde diğer özgül serotonin gerialim engelleyicilerine benzer şekilde serotonin sendromu belirtileri ortaya çıkabilir.

**Sertralin**

EKG değişikliklerine neden olmaz. Diğer antidepresan ilaçlara benzer biçimde myokard infarktüsü ve ağır kalp hastalarında yeterince bilgi birikimi olduğu söylenemez. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanılması zorunlu ise risk - yarar hesabı yapılmalı karar buna göre verilmelidir.

Triptofanla kombinasyonda serotonerjik etkide artış ve serotonin sendromu belirtileri görülür. Bunun diğer özgül serotonin gerialım engelleyicileri için de geçerli olduğu unutulmamalıdır.

Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozuklukta etkindir. 6 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir.

Lityumla birlikte kullanımda da serotonerjik etkilerde artış olur. Elektrokonvulzif tedavi ile kombine kullanım için yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Oral antidiyabetik alan olgularda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.

Simetidin, sertralin metabolizmasını enzim inhibisyonuna bağlı olarak azaltır. İlk geçiş metabolizması azalır. Buna bağlı olarak da ilaca bağlı yan etkiler artar. Sertralinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri klinik açıdan önemsizdir. Kendisi ise 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur.

**Sitalopram**

Yaşlılarda ve karaciğer hastalığı olanlarda plazma düzeyi ve yarılanma ömrü artar, klirens azalır. CYP enzimleri ile metabolize olduğundan bu enzimin aktivitesini değiştiren ilaçlarla etkileşir. Ancak kendisi bu enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde değiştirmeyiz. Bu nedenle bu olgularda doz azaltılmamalıdır. Böbrek hastalarında sitalopram kinetiği tek doz uygulamada önemli ölçüde etkilenmez. Bu nedenle doz ayarlaması da gerekmez. Ancak ağır böbrek hastaları ile ilgili olarak yeterli bilgi birikimi yoktur. Dikkatli olunmalıdır.

Karaciğerde CYP2D6 enzimini zayıf olarak inhibe eder. Bilindiği gibi bu enzim antidepresanlar, bazı nöroleptikler, beta blokerler, antiaritmikler ve opiyatların oksidasyonundan sorumludur. Sitalopramın bu enzimi daha güçlü olarak inhibe eden paroksetin ve fluoksetine göre ilaç etkileşme riski daha düşüktür. Lityumla etkileşmez. Alkolle de etkileşmez. Tolerabilitesi diğer SSRI'lara benzerlik gösterir. Ani kesilmelerde yoksunluk belirtileri izlenmez. Kalp ve laboratuvar parametrelerini etkilemez veya minimal düzeyde etkiler. Tek

başına yüksek doz alımında güvenilirlik sınırı diğer özgül serotonin gerialım engelleyicilerine göre düşüktür. Yüksek dozları güvenilir değildir. Bu nedenle intihar olasılığı olanlarda ilk olarak seçilmemelidir.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilir değildir. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz.

**GERİ DÖNÜşLÜ MONO AMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ****Moklobemid**

Karaciğer hastalarında plazma düzeyi artar. Karaciğer işlev bozukluğu olanlarda doz 1/3-1/2 oranında azaltılmamalıdır. Böbrek hastalarında farmakokinetik önemli ölçüde değişmez. Ancak dozun azaltılması önerilir. Yaşlılarda atılım yavaşlar. Aşırı duyarlılığı olanlarda ve akut konfüzyonel durumlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar ile birlikte kullanılmaz. Özgül serotonin gerialım engelleyicileri ile kullanımı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle kullanılması önerilmez. Trisiklik antidepresanlar ile birinden diğerine geçerken 2 gün kadar ara verilmesi gerekir. Özgül serotonin gerialım engelleyicileri ile birinden diğerine geçişte 4-5 yarı ömür kadar beklenmelidir. Fluoksetinde 5 hafta beklenmelidir. Narkotiklerle birlikte kullanımı konusunda da bilgiler eksiktir. Bu nedenle meperidinle kullanılmamalıdır. Bilindiği gibi meperidinin reversibl olmayan mono amin oksidaz inhibitörleri ile tehlikeli etkileşimi vardır.

Çocuklarda güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Buspironla kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Dikkatli olunmalıdır. Antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanımı konusunda da yeterli bilgi bulunmamaktadır. Dikkatli olunmalıdır. Aynı anda alkolle alınmamalıdır. Anestezi uygulanmasından 10-14 gün önce klasik mono amin oksidaz inhibitörlerinin kesilmesi gerekir. Aynı etkileşme moklobemid ile de görülebilir. Ancak yarı ömrünün kısa olması nedeni ile bu süre zorunluluk halinde iki güne dek inebilir. Sempatomimetiklerle kullanılmaz. Hipertansif olgularda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Ajite depresyon olgularında moklobemid uygun bir ilaç değildir. Tirotoksikoz ve feokromasitomada klasik mono amin oksidaz inhibitörleri hipertansif krizi provoke edebilir. Moklobemidle bu konuda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Araç kullanmada performansı bozabilir. Gebelikte güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Mutlak zorunluluk olmadıkça kul-

lanılmamalıdır. Anne sütüne geçer. Laktasyon döneminde de kullanılamaz.

2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. CYP1A2 ve 2C19'u da inhibe eder. Kendisi ise 2C19 ile metabolize olur.

## YENİ ANTİDEPRESANLAR

### Nefazodon

Kan basıncı değişikliklerine neden olabildiğinden hipotansiyonu veya labil kan basıncı olan olgularda dikkatli olunmalıdır. Sinüs bradikardisi ve 1. dereceden AV blok yapabilir. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Myokard infarktüsü ve ağır kalp hastalıklarında kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Yapısal olarak trazodona benzemekle birlikte priapizm bildirilmemiştir. Ancak dikkatli olunması önerilmektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Kullanılması önerilmez. 18 yaşın altında güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Yaşlılarda doz azaltılmalıdır. Elektrokonzulziv tedavi ile kombinasyonla ilgili olarak yeterli bilgi bulunmamaktadır. Alkolle alınmaz. Haloperidol kan düzeyini ve konsantrasyon zaman grafiğinde eğri altında kalan alanı artırır. Triazolam ve alprazolam düzeyi artar. Bu etkileşime P450 enzim sistemi ile (3A4) olur. Simetidinle etkileşmez. Güçlü  $\alpha$  adrenerjik blok yaptığından tansiyon sorunu olanlarda, antihipertansif ilaç alanlarda dikkatli olunmalıdır.

Genel anesteziyle etkileşir. Bu nedenle elektif cerrahiden önce kesilmelidir. %99 gibi yüksek oranlarda proteine bağlandığından proteine bağlanan ilaçlarla etkileşir.

### Venlafaksin

Karaciğer hastalarında atılım yarı ömrü uzar. Karaciğer hastalığının ağırlığına göre bu uzama artar. Böbrek yetmezliğinde de atılım yarı ömrü uzar. Bu uzama işlev bozukluğu ile doğrudan bağlantılıdır. Bu durumlarda doz ayarlaması gerekir.

Mono amin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz. Aşırı duyarlılığı olanlara da verilmez. Uzun süre kullanımda kan basıncı yüksekliğine neden olabilmektedir. Tansiyon sorunu olmayanlarda bu yükseklik klinik açıdan genellikle önemsizdir. Nöbet olasılığını arttırabileceğinden nöbet öyküsü olan ve nöbete yatkın olanlarda uygun değildir. Maniyi ortaya çıkarabileceğinden bipolar depresyon olgularında dikkatli olunmalıdır. Hipomani olasılığı %0.5 olarak verilmektedir. Stabil olmayan kalp hastaları ve

myokard infarktüsünde değerlendirilmemiştir. Araştırmalarda da kalp hastaları ve nöbet öyküsü olanlar dışlandıği için bu olgularda dikkatli olunmalıdır. EKG'yi etkilemez. Ancak nabız hızı dakikada birkaç vuru kadar artabilir.

Karaciğer ve böbrek hastalarında atılım yavaşlar. Dikkati bozabilir. Dikkat isteyen işlerde, araç kullanımında dikkatli olunmalıdır. Fiziksel hastalığı olanlarda bilgiler sınırlıdır.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Mutlak bir zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. 18 yaşın altında kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Ani kesilmesi ile yoksunluk belirtileri tanımlanmıştır. Yoksunluk belirtileri arasında sinirlilik, irritabilite, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu ve uyku sorunları vardır. Bu nedenle ilaç kesileceğinde azaltarak kesilmelidir.

Simetidin venlafaksin karaciğerde ilk geçiş metabolizmasını inhibe eder. Klirensini %43 oranında azaltır. Tansiyon sorunu olanlarda güvenilir değildir. Bu olgularda kan basıncı doza bağlı olarak artmaktadır. Elektrokonzulziv tedavi ile birlikte kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. P450 enzimlerinden 2D6 ile metabolize olur. Bu enzimi inhibe eden ilaçlarla etkileşir. Bağımlılık potansiyeli ile ilgili bir kanıt yoktur.

### Mirtazapin

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde mirtazapinin farmakokinetiği değişir. Karaciğer yetmezliğinde klirensi azalır, yarı ömrü %40'a dek uzar. Buna bağlı olarak plazma düzeyi artar. Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde de klirens azalır. Buna bağlı plazma düzeyi artar. Bu nedenle karaciğer ve böbrek yetmezliği olgularında dikkatli olunmalıdır. Yaşlılarda da klirensi azalmaktadır.

Aşırı duyarlılığı olanlarda ve mono amin oksidaz inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılamaz. Agranülositoz bildirilmiştir. Uyku hali en sık izlenen yan etkidir. Baş dönmesi ve kilo alma da önemlidir, kolesterol düzeyini arttırabilir. ALT düzeyini normalin üç katına dek arttırabilir. Mani ve hipomaniyi provoke edebilir. Nöbet olasılığını arttırabilir. Bu tür olgularda dikkatli olunmalıdır. Gebelerde yeterli bilgi birikimi yoktur. Anne sütüne de geçer. Mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanım zorunluluğu varsa risk yarar karşılaştırması yapılmalıdır. Çocuklarda da güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Diazepam gibi bazı merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Alkolle alındığında psikomotor performans bozukluğu artar.

Uyku üzerine etkisi EEG kayıtlarında amitriptiline benzer. Gece verildiğinde uykuyu kolaylaştırır. Uykuya dalma süresini kısaltır. Uyanmalar azalır. REM latansı uzar. REM süresini kısaltır. Anksiyete gidericidir. Ajite olgularda ve uyku sorunu olanlarda bu etkiden yararlanılabilir.

Metabolizması karaciğer enzimlerinin inhibisyonu ve indüksiyonundan etkilenir. Karaciğerde 2C9, 2D6, 1A2 ve 3A4 ile metabolize olur. Bu enzimleri önemli ölçüde etkilemez.

## DİĞERLERİ

### Mianserin

Klinik etkisini  $\alpha_2$  adrenerjik düzenekle gösterir. Sedasyon sık izlenen bir yan etkidir. Bu özelliği ile genel durumu bozuk fiziksel hastalarda uygun değildir. Kemik iliği depresyonu ve buna bağlı olarak ta lökopeni, granülositopeni ve agranülositoz yapabilir. Aplastik anemi bildirilmiştir. Yaşlıların sedatif etkiye ve hematolojik etkiye daha duyarlı oldukları unutulmamalıdır. Hematolojik etkiler fatal olabilir.

Karaciğer enzimlerinde yükselme ve sarılığa neden olabilir. Konvulziyon bildirilmiştir. Epilepsiye yatkınlık yaratan durumlarda dikkatli olunmalıdır. Antikolinergik ve kardiyotoksik etkisi yoktur veya çok azdır. Yaşlılarda kalp yetmezliği, atrial ve ventriküler fibrilasyon, bradikardi, ektopik atımlar bildirilmiştir. Bu etkiler ilaç kesilince kaybolmaktadır. Hipokalemiye neden olabilir.

### Trazodon

Kalp hastalığı olanlarda aritmi yapıcı etkisi vardır. Myokard infarktüsünün iyileşme döneminde önerilmez.

Sedatif etkisi nedeni ile dikkat ve konsantrasyon yetisinde bozulmaya neden olur. Bu özelliği ile tüm merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Serum fenitoin ve digoksin düzeyini artırır. Genel anestezi ile etkileşir. Bu nedenle elektif cerrahi müdahalelerden bir hafta önce ilaç kesilmelidir. Priapizm önemli bir yan etkisidir. Bu durumda 24 saatten fazla beklenmemelidir.

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Mutlak bir zorunluluk olmadıkça kul-

lanılmamalıdır. Tedavi kararı risk-yarar karşılaştırması yapılarak verilmelidir.

Kan diskrazileri nedeni ile dikkatli olunmalıdır. Hiperprolaktinemi yapabileceğinden göğüs kanseri olanlarda dikkatli olunmalıdır. Prolaktinemiye bağlı olarak galaktore, amenore, jinekomasti ve impotans bildirilmiştir.

2D6 ile metabolize olur.

### Tianeptin

Klasik ilaçlara göre daha iyi tolere edilir. EKG değişikliğine neden olmaz. Kortikal elektrik aktiviteyi etkilemez. Hematolojik yan etkisi yoktur.

Major metabolizma yolu  $\beta$  oksidasyon ve N-demetilasyondur. Karaciğerde P450 enzim sistemi ile metabolize olur. Bu enzim sistemini inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi beklenir. İlk geçiş metabolizmasına uğramaz. %8 oranında değişmeden böbreklerden atılır. Kompanse sirotik olgularda farmakokinetiği önemli ölçüde değişmez. Bu nedenle bu olgularda doz ayarlaması gerekmez. Bazı metabolitleri de antidepresan etki gösterir. Süregen böbrek yetmezliğinde tek doz 12.5 mg uygulamada farmakokinetik önemli ölçüde değişmez. Ancak yarı ömrü uzar. Bazı metabolitleri artar. Bu da metabolizma hızının azalmasına bağlıdır. Bu nedenle böbrek hastalarında doz ayarlaması gerekir. Yaşlılarda yarı ömrü uzamaktadır. 70 yaşın üzerindeki olgularda günlük doz 25 mg'a indirilmelidir.

Tianeptin yüksek oranda proteine bağlandığından proteine bağlanan ilaçlarla etkileşime girebilir. Örneğin salisilik asit tianeptinin proteine bağlanmasını bozar. Bu nedenle ortak kullanımda tianeptin dozu azaltılmalıdır.

## ÖZEL DURUMLARDA ANTİDEPRESAN TEDAVİLER

### Koroner arter hastalıkları (KAH)

Kalp hastalıklarında depresyon olasılığı %25-50 arasında verilmektedir. Bu oran genel toplumdaki oranın yaklaşık 3 katı kadardır. Diğer tıbbi hastalıklardan da yüksektir.

Myokard infarktüsü sonrası ve koroner arter hastalıklarında depresyon ile morbidite ve mortalitenin arttığı iyi bilinmektedir. Myokard infarktüsü geçiren olgularda depresyon sıklığı %40-65 olarak verilmektedir. Bu olgularda nokta prevalansı %18-25 kadardır. Koroner cerrahi ve transplantasyon olgularında da depresyon olasılığı çok daha fazladır. Yakın zamanda myokard

infarktüsü geçirenlerde %45, koroner arter hastalarında %40 oranında minor ve major depresyon bulunmaktadır. Myokard infarktüsü geçirmeyen ancak koroner arter hastalığı olduğu bilinenlerde bu oran %15-20 kadardır. Kalp hastalarında depresyon hastalığın şiddeti, infarktün büyüklüğü ve yeti kaybı ile bağlantılı bulunmaktadır. İngiltere'de birinci basamak hizmetlerinde kayıtlarını bilgisayarla tutan hekimlerin kalp hastalarında yaklaşık bir yıl içinde saptadıkları 181 depresyon (%2.9) olgusunun;

- 116 tanesi iskemik kalp hastalığı (%64),
- 35 olgu kalp yetmezliği (%19),
- 30 olguda ise kardiyak aritmi (%17) görülmüştür.

Aynı araştırmanın kayıtlarında kalp sorunu olmayanlar arasında depresyon tanısı alanların oranı %1.9 olarak bulunmuştur.

Bu araştırmada depresyon tanısı konan kalp hastalarının %35'ine trisiklik antidepresanlar, %47'sine özgül serotonin gerilim engelleyicileri, %5'ine de diğer antidepresan ilaçlar yazılmıştır.

Depresyon kardiyak tedaviye uyumu bozan bir etken olmaktadır. Bu olgularda antidepresan ilaç seçerken kardiyotoksitesi olmayan ilaçlar arasından seçilmesi gereklidir.

Depresyon myokard infarktüsü için risk etkenidir. Depresyon olgularında kardiyovasküler riskin artış düzeyi tam olarak bilinmemektedir. Depresyonu olan MI olguları akut dönem sonunda önerilen egzersiz programına daha az uymaktadırlar. Bu olgular diğer olgulara göre daha fazla sigara içmektedirler. Sosyal desteklerin yetersizliği iskemik kalp hastalığı olan erkeklerde ölüm olasılığını arttırmaktadır. Bazı araştırmalarda yalnız erkeklerde değil her iki cinstede ilk 6 ayda ölüm olasılığının yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Umutsuzluk düzeyinin yüksekliği MI olasılığını arttırmaktadır. KAH olgularında bunalım, öfke atakları, engellenme, üzüntü ve gerginlik biyolojik risk etkenleri ile bağlantılı bulunmaktadır.

Anksiyete düzeyi yüksek olan ayaktan izlenen deprese hastalarda serum kolesterol düzeyleri daha yüksek olmakta, EKG'de QTc aralığında uzama olasılığı da daha fazla olmaktadır. Öfke atakları olan olgularda da kolesterol düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Hostilité ile EKG monitorizasyonunda iskemi süresi doğrudan bağlantılı bulunmaktadır. Birçok çalışmada; olumsuz emosyonel durumlarla ST segmenti depresyonu arasında bağ kurulmaktadır. Engellenme, üzüntü ve

gerginlik durumunda myokard iskemisi artmaktadır. Trombosit aktivasyon faktörlerinde yükselme nedeni ile de tromboz olasılığı artmaktadır. Olumsuz affektif durumlar sempatik ve parasempatik tonusu önemli ölçüde etkilemektedir. Kalp hızı değişkenliğinin düşük olması ile MI sonrası ölüm arasında doğrudan bağlantı vardır. KAH ve depresyonu olanlar depresyonu olmayanlara göre kalp hızı değişkenliği daha düşük olan olgulardır. Kalp hızı değişkenliği kalp hastalarına karşı koruyucu etki yapmaktadır. Vasküler olaylar depresyonu kolaylaştırmaktadır.

Kalp hastalarında depresyon tedavisi rehabilitasyonu kolaylaştırır, yeti kaybını da azaltır.

KAH ve depresyon aynı anda olan olgularda ilaçların risk ve yararları konusunda bilgilerimiz yetersizdir. Aşağıda ilaç seçimine esas olacak bazı temel bilgiler sıralanmıştır:

- Trisiklik antidepresanlar kalp hastalarında genel olarak uygun görülmemektedir. Hayvan deneylerinde infarkt alanında iletimi yavaşlatmaktadır. Bu ilaçlar KAH'da mortalite ve morbiditeyi artırır. Klas 1 antiaritmik alan kalp hastalarında olasılık daha da artar. Kinidin (tip 1A) ile mortalite artışı kanıtlanmıştır.

Trisiklik antidepresanlar sağlıklı gönüllülerde kalp hızı değişebilirliğini azaltır. Bu özellik KAH'da MI sonrası ani ölüm için risk etkenidir. Bu nedenle mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır.

- Özgül serotonin gerilim engelleyicileri son zamanlarda tercih edilmeye başlanmıştır. Bu grup ilaçların kullanımının güvenilirliği konusunda kanıtlar artmaktadır. Antikolinergik ve  $\alpha 1$  adrenerjik etkileri yoktur. Risk etkenlerini arttırıcı özelliği yoktur. Ancak etkileşme olasılığı yüksektir

- Mono amin oksidaz inhibitörleri de trisiklik antidepresanlara benzer şekilde ilk 6 ayda önerilmemektedir. Mono amin oksidaz inhibitörleri diyet kısıtlaması, olası etkileşmeler ve ortostatik hipotansiyon nedeni ile önerilmemektedir.

- KAH'da nefazodon, bupropion, venlafaksin ve mirtazapin kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur.

\* Venlafaksin kan basıncını arttırabilir. Bu etki doza bağlıdır. 200 mg/gün üzerindeki dozlarda 15 mm Hg veya daha fazla artış oranı %5.5 olarak verilmektedir.

\* Mirtazapin kalp hızı değişebilirliğini azaltabilir.

\* Bupropion kalp hızını, iletimi, ejeksiyon fraksiyonunu ve ventriküler aritmiyi etkilemez



**Tablo 2. Tıbbi hastalığı olan depresyon olgularında depresyon tedavi seçenekleri**

<b>Fiziksel hastalık</b>	<b>İlk seçenek</b>	<b>İkinci seçenek</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Yeni antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar Sedatif etkisi düşük antidepresanlar Mono amin oksidaz inhibitörleri
<b>Gastrointestinal sistem bozuklukları</b>	Antikolinergik etkisi düşük olan trisiklik antidepresanlar Yeni antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar Diğer antidepresanlar
<b>HIV</b>	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Uyarıcı ilaçlar (metilfenidat, amfetamin)	Trisiklik antidepresanlar
<b>Hipertiroidi</b>	Antidepresan ilaçlar ve antihipertiroid ilaçları birlikte verilmelidir	Farklı gruptan antidepresanlar
<b>Hipotiroidi</b>	T3 ve T4 Uyarıcı antidepresanlar	T3 ve T4 + antidepresanlar (özgül serotonin gerilim engelleyicileri, trisiklik antidepresanlar, yeni antidepresanlar, diğerleri)
<b>Karaciğer hastalıkları</b> (her zaman doz azaltılmalıdır)	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri	Yeni antidepresanlar Trisiklik antidepresanlar
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b>	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Yeni antidepresanlar	Uyarıcılar β blokerler Bupiron
<b>Malign hastalıklar</b>	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Yeni antidepresanlar Sedatif etkisi düşük trisiklik antidepresanlar Uyarıcı ilaçlar	Diğer trisiklik antidepresanlar Mono amin oksidaz inhibitörleri
<b>Nörolojik hastalıklar</b>	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Yeni antidepresanlar Sedatif etkisi düşük trisiklik antidepresanlar	Selegilin, antikonvülzanlar, T3 ve T4
<b>Pulmoner hastalıklar</b>	Sedatif etkisi düşük antidepresanlar Bupiron	Özgül serotonin gerilim engelleyicileri Trisiklik antidepresanlar
<b>Renal hastalıklar</b>	Sertralin Fluoksetin	Trisiklik antidepresanlar Yeni antidepresanlar, Uyarıcı ilaçlar
<b>Transplantasyon</b> (organ sistemleri yakından denetlenmelidir)	Yeni antidepresanlar Sedatif etkisi düşük trisiklik antidepresanlar	

## Kanser

Kanser olgularında depresyon olasılığı değişik araştırmalarda %1-50 arasında verilmektedir. Bazı araştırmalarda olasılık %100'e dek çıkmaktadır. Ortalama ise %25 olarak kabul edilir. Yaklaşık bu kadarı da distimi belirtileri göstermektedir.

Kanser olgularında depresyon;

- Hospitalizasyon,
- Fiziksel işlevlerde yetersizlik,
- Yaşam kalitesi düşüklüğü,
- Sosyal desteklerin eksikliği,
- Ağrının kontrol edilememesi ile bağlantılı bulunmaktadır.
- Tedavide kanserli olgularda psikososyal yaklaşımların etkinliği genel olarak kabul edilir. Bu yaklaşımlar yaşam süresini arttırmakta, belirtileri kontrol etmekte, hastalıkla başa çıkma becerilerini arttırmaktadır.

Kanser olgularında ilaç seçimi kontrollü araştırmalardan çok anekdotal raporlara dayanmaktadır. Birçok ilacın etkinliği kanıtlanmıştır. Kontrollü araştırmaların sayısı azdır. Kanser olgularında ağır fiziksel hastalıklara benzer şekilde somatik yan etkileri az olan ilaçlar seçilmelidir.

## HIV- AIDS

Toplum bazında yapılan araştırmalarda HIV ile enfekte olan olgularda depresyon fazla olmamakla birlikte bazı klinik çalışmalarda eşcinsel erkeklerde olasılığı arttırdığı ileri sürülmektedir.

HIV'e bağlı depresyonlarda antidepresan ilaçların etkinliği %70-74 kadardır.

- Kontrollü çalışmalarda imipramin etkin bulunmaktadır. Ancak diğer trisiklik antidepresanlara benzer şekilde bu ilaçta yan etkiler ciddi sorun oluşturmaktadır. Desipramin ve metilfenidat yanıt %50 kadardır.
- Diğer bir seçenek olan dekstroamfetamine yanıt (özellikle enerji düzeyi düşük olgularda) %75'dir.
- Özgül serotonin gerilim engelleyicilerinin etkinliğinde birleşmektedir.

## Parkinson hastalığı (PH)

PH'da major depresyon oranı %40-50 kadar verilmektedir. Depresyon varlığı PH olgularında ek bir yük oluşturur. PH ve depresyonu aynı anda gösteren olgu-

larda depresyon bellek ve dil bozuklukları ile bağlantılı bulunmaktadır.

PH'da depresyon sıklıkla tanınmamakta ve bu nedenle de tedavi edilememektedir. Farklı ilaçlar Parkinson hastalığını farklı şekilde etkilemektedir. Örneğin nortriptilin PH'da depresyonu düzeltmekte, ancak hastalığın motor belirtilerini düzeltmemektedir.

Bupropion dolaylı dopaminerjik etkileri nedeni ile depresyonla birlikte motor belirtileri de düzeltmektedir.

Özgül serotonin gerilim engelleyicileri parkinson belirtilerinde artmaya neden olabilir. Ancak bunun tersi raporlar da var. Özgül serotonin gerilim engelleyicileri ve selegilin kombinasyonu ile serotonin sendromu olasıdır.

Moklobemid tek başına ve selegilinle kombine olarak denenmiştir. İki yöntem de antidepresan etki göstermektedir. Kombine kullanımın etkinliği daha fazladır.

HVA düzeyi düşük retarde olgularda L-tirozin (dopamin prekürsörü) ve levodopa antidepresan etki yapmaktadır.

Bromokriptin, piribedil, pergolidin antidepresan etkisi gösterilmiştir.

Seçici dopamin otoreseptör agonisti olan roxindole (dopamin reptörlerine yüksek afinite ile bağlanır) önemli ölçüde antidepresan etki yapmaktadır.

D2/D3 agonisti olan pramipexole'un antidepresan etkisi vardır.

Elektrokonvulzif tedavi PH'da hem depresyon hem de motor belirtiler üzerinde etkindir. Diğer yöntemlere yanıt vermeyen olgular elektrokonvulzif tedaviye yanıt verebilmektedir. Bazı hekimler elektrokonvulzif tedavi ile elde edilen etkinin geçici olduğunu ileri sürmektedirler. Elektrokonvulzif tedavi; levodopa ve dopamin agonistlerine dopamin ve noradrenerjik yanıtı, kan beyin bariyeri geçirgenliğini ve melatonin aktivitesini arttırarak etki eder.

Transkranial magnetik stimülasyon PH belirtilerinde geçici düzelme yapmaktadır.

Bir gecelik uyku deprivasyonu (dopaminerjik aktiviteyi potent biçimde arttırarak) kısa süreli antidepresan etki yapar.

## Ağrı

Ağrı sıklıkla tıbbi hastalıklarla ve depresyonla birlikte olur. Ayrıca tıbbi hastalıklar ve depresyon ağrıyı art-

tırcı bir özellik gösterirler. Ağrı ve depresyon ilişkisini araştıran araştırmalarda yaklaşık olguların yarısında her ikisinin aynı anda başladığı ileri sürülmektedir. %40 olguda ise ağrı önde gelmektedir. Bu nedenle nedensellik ilişkisi açısından yorum yapmak güçtür. Ağrı ve depresyon arasında ne tür nörobiyolojik ilişki olduğu tam olarak bilinmemektedir. Anatomik olarak süregen ağrının dağılımı affektif veya motivasyonel bileşenlerine göre daha iyi anlaşılmalıdır. Affektif bileşenlerin ventral medial talamik çekirdeğin arka bölümünü limbik sisteme bağlayan nöral yollarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak serotonin ve norepinefrin, ağrı modülasyonunda anahtar bir rol oynarlar.

Tedavi edilmeyen ağrı yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar. Ağrı ile metabolizma hızı artar. Kanın pıhtılaşması artar. Su tutulumu artar. Gastrointestinal sistem motilitesi azalır. Yara iyileşmesi gecikir. İştah ve uyku değişiklikleri olur. Bağışıklık sistemi olumsuz olarak etkilenir. Ağrı tek başına yoğun bir stres etkenidir.

Aşağıda antidepressanların ağrıdaki kullanımı özetlenmiştir.

Antidepressanların ağrı üzerindeki etkileri mono aminler üzerindeki etkileri yanında lokal anestetik membran stabilize edici, antihistaminik, peptiderjik ve opiyat reseptörlerine bağlanma özellikleri ile de ilgilidir. Desipramin, amoksapin, imipramin, amitriptilin, trazodon ve klomipramin opiyat reseptörlerine de bağlanır. Bağlanma afiniteleri arasında farklılıklar vardır. Ağrı giderici amaçla düşük doz veya yüksek doz kullanımı arasında görüş birliği bulunmamaktadır. Bu amaçla yapılan araştırmalarda genellikle düşük doz kullanılmıştır. Olgudan olguya farklılık olabileceği kabul edilmektedir. Santral ağrılarda daha etkindir. Analjezik etkide, olgularda depresyon olup olmaması önemli bir farklılık oluşturmamaktadır. Bu nedenle ağrı üzerindeki etkilerinin antidepressan etkilerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Trisiklik antidepressanlar ciddi fiziksel hastalığı olanlarda güvenle kullanılmamaktadır. Kardiyotoksikite önemli bir sorundur. Trisiklik antidepressanlar ile halotan ve panküronyum anestezisi sırasında aritmi ve taşikardi olmaktadır.

Paroksetin dışında süregen ağrıdaki etkin olduğu bilinen tüm ilaçların serotonerjik etkileri yanında noradrenerjik etkileri de vardır. Fluoksetin, zimelidin ve trazodon gibi saf serotonerjik ilaçların etkisi kuşkuludur. Trisiklik ilaçlar ve özgül serotonin gerilim engelleyicileri mezolimbik yollarda dopamin reseptörlerinin

sayı ve duyarlılığını artırır. Bu düzenek ağrı giderici etki yapar. Buna ek olarak GABA ve 5-HT<sub>1a</sub> aktivasyonu da mezolimbik dopamin sistemini aktive eder. Atipik fasyal ağrılarda, myofasyal ağrılarda mono amin oksidaz inhibitörleri etkin bulunmaktadır.

Bilindiği gibi serotonerjik reseptörler genel beyin işlevi üzerinde inhibitör bir rol oynarlar. Duygudurum ve ağrı algısında önemli rolü vardır. Serotonerjik işlevin azalması ağrıya karşı duyarlılığı artırır. Serotonerjik işlevin normale dönmesi ile ağrı algısı da normale dönmektedir. Bu gözlemlerden yola çıkarak süregen ağrıdaki özgül serotonin gerilim engelleyicileri kullanımı giderek artmaktadır. Özgül serotonin gerilim engelleyicilerinin özellikle mikst süregen ağrılarda ve baş ağrılarında diğer yöntemlere göre daha etkin olduğunda birleşilmektedir.

Venlafaksin ve nefazodonla ilgili olumlu bildirimler vardır. Ancak bu ilaçlarla ilgili sistematik araştırmalar yeterli değildir.

#### **Fibromiyalji**

Etiyolojide kas tonusu zayıflığı, stres ve uyku bozuklukları sayılmaktadır. Bu olgularda irritabl barsak sendromu, baş ağrısı, dismenore genel topluma göre sıktır.

Bu olgular düşük doz trisiklik antidepressanlara yanıt verir. Uyku sorununun çözümü de önemlidir.

#### **Preenstrüel disforik bozukluk (Preenstrüel sendrom, PMS)**

Preenstrüel duygudurum değişiklikleri genel toplumda %75 oranındadır. Ancak bu belirtiler insan ilişkilerini ve günlük yaşamı etkiler hale geldiğinde hastalık olarak kabul edilmelidir. Preenstrüel sendrom olgularında belirgin depresif duygudurum, bunaltı, duygudurum değişiklikleri, irritabilite, öfke, ilgi ve zevk azlığı, konsantrasyon güçlüğü, enerji azlığı, letarji, kontrolü kaybetme korkusu, iştah azlığı veya artması, uyku değişiklikleri, değişik fiziksel yakınmalar (baş ağrısı, şişkinlik hissi, gaz gibi) belirtileri olur. Tanı koymak için belirtilerin son bir yıl içinde adetlerin bir çoğunda olması gerekir. Belirtiler luteal fazın son bir haftasında zamanın önemli bir bölümünde bulunur. Folliküler fazın başlaması ile birkaç gün içinde kaybolur. Nedenleri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. retrospektif çalışmalar bu bozukluğun genetik olabileceğini düşündürmektedir. Preenstrüel sendrom ve major depresyon için genetik ve çevresel risk etkenleri birbiri ile bağlantılı bulunmamaktadır.

Özgül serotonin gerilim engelleyicileri premenstrüel sendrom belirtilerini kontrol etmede etkin bulunmaktadır. Diğer antidepressan ilaçlara göre premenstrüel sendromda etkilerinin daha çabuk başladığı ileri sürülmektedir. Örneğin sertralin premenstrüel disforik bozukluk ölçütlerini karşılayan 243 olguda plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sertralinin 50-150 mg/gün dozlarında kullanıldığı bu araştırmada sertralin plasebodan belirgin ölçüde üstün bulunmuştur. Sertralinin sadece luteal fazda kullanılması tüm siklus boyunca kullanımı kadar etkin bulunmaktadır. Trisiklik antidepressanlara göre ciddi bir tolerans sorunu da izlenmemektedir.

Venlafaksin 50-75 mg/gün gibi düşük dozlarda etkin bulunmaktadır. Nefazodonun etkinliği ile ilgili gözlemler vardır. Buspiron ve alprazolam da denenmiştir. Ancak bilgiler yeterli değildir.

Premenstrüel sendrom tedavisi ile ilgili araştırmalarda ilaçlar genellikle sürekli olarak kullanılmıştır. Bazı olguların premenstrüel dönemdeki haftada ilaç olarak düzelebildikleri görülmektedir. Diğer bazıları ise belirtilerin başlaması ile ilaca başlama ve adet başlanması ile ilacın kesilmesi biçiminde yürütülen tedavilerden yararlanabilmektedir. Sık yemek yeme (triptofan alımı ile fazla serotonin sağlayarak) egzersiz, bilişsel davranışçı yöntemler, gevşeme eğitimi yararlı olabilmektedir.

### Erken boşalma

Sertralin 19-70 yaşları arasındaki 37 erkekte tek kör plasebo kontrollü olarak denenmiştir. Bu araştırmada sertraline ortalama boşalma zamanı 4 haftalık bir tedavi ile 0.3 dakikadan 3.2 dakikaya yükselmiştir. Bu bulgu başka kontrollü araştırmalarda da doğrulanmıştır. Başka bazı araştırmalarda boşalma süresinin 6. haftada ve 10 mg'lık sertralin ile 16.4 dakikaya çıktığı bildirilmektedir. 50 mg'lık doza olguların %87.5'i yanıt vermekte ve yanıt %68.75 olguda tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmaktadır. Ciddi bir tolerans sorunu da yaşanmamaktadır.

Klomipramin, fluoksetin, paroksetinin de etkinliğinde birleşilmektedir.

### Diğer kullanım alanları

Bazı olgularda tedaviye 25-100 mg dozlarında sertralin eklenmesi obstrüktif akciğer hastalıklarında dispneyi azaltmaktadır. Fluoksetin ve protriptilinin de etkinliği ile ilgili gözlemler vardır.

### ANTİDEPRESAN İLAÇ ZEHİRLENMELERİ

İlaç zehirlenmeleri psikiyatri kliniklerinden çok acil polikliniklerde görülmektedir. Daha çok da psikiyatri dışı hekimlerce tedavi edilmektedir. Bu nedenle burada dört temel grup ilaca ait zehirlenme tablosu ve tedavileri verilecektir.

#### Trisiklik antidepressanlar

Klinik tablo büyük ölçüde benzer. Zehirlenme belirtileri arasında mental konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, geçici görsel varsanılar, uyuşukluk, baş dönmesi, aritmiler, hipotermi izlenir. EKG'de iletim bozukluğu, kalp yetmezliği ve göz hareketlerinde paraliziler olabilir. Bunlara ek olarak stupor, radikülopati belirtileri, paralitik ileus ve ağır hipotansiyon izlenir. Ajitasyon, refleks artışı, kas tonusunda artma, kusma, hiperepireksi izlenir. Var olan dar açılı glokom kötüleşir.

Tedavisi semptomatik ve destekleyicidir. Yüksek dozları fatal olduğundan, olguların hastaneye yatırılarak yakın gözlem altına alınması gereklidir. Aşağıdaki önlemler olgunun klinik durumuna göre uygulanmalıdır:

- Kusturma ve gastrik lavaj bilinç açıksa uygulanır.
- 20-30 gr aktif kömür ilk 24-48 saatte her 4-6 saatte bir verilir.
- Gastrik sonda ile irrigasyon ve aspirasyon ilacın eliminasyonunu hızlandırır.
- Bilinç kapalı ise endotrakeal tüp lavajdan önce konmalıdır. Bu durumda olgu kusturulmamalıdır. Hava yolu açık tutulmalıdır.
- Dolaşım kollapse ve metabolik asidoz ile mücadele edilir (damar içi sıvı, oksijen ve steroid verilerek).
- Noradrenalin veya diğer pressör ilaçlar (adrenalin hariç) İV damla infüzyonu şeklinde kontrollü olarak gerekiyorsa dikkatle verilir.
- Solunum yetmezliği varsa suni solunum uygulanır.
- Vücut ısısı kontrol edilir. Örneğin hiperepireksi önlemlerle azaltılır.
- Sürekli kalp monitorizasyonu uygulanır. Kalp ritmi normale döndükten birkaç gün sonra monitorizasyon kaldırılabilir.
- Dijital gerekiyorsa özel bir dikkatle uygulanır.
- Fizostigmin salisilat merkezi sinir sistemi ve kardiyak etkileri düzeltir. Erişkinlerde 1-2 mg İV çok

yavaş olarak uygulanabilir. Çocuklarda doz düşük olmalıdır. Gerektiğinde (hayati önemi varsa) 30-60 dakikada bir yinelenir. Fizostigmin, kendisi toksik olduğundan gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Asidemi ve iletim bozukluğu varlığında risk artar.

- Olgu aşırı uyarandan korunmalıdır.
- Konvulziyonlar diazepamla kontrol edilir.
- Dializ yararsızdır (proteine yüksek oranda bağlanma ve plazma düzeyinin düşük olması nedeni ile).
- Gerekirse geçici pacemaker uygulanır.
- Şok için steroid kullanımı konusunda görüş birliği yoktur. Kontrendike olabilir.

### Özgül serotonin gerilim engelleycileri

Bu grupta da zehirlenme belirtileri ve tedavi yaklaşımları benzer. Genel olarak güvenilirlik sınırları yüksektir. Zehirlenme belirtileri arasında bulantı, sıkıtır. Buna ek olarak ajitasyon, huzursuzluk, hipomani ve nöbetler izlenebilir. Sitalopramın güvenilirlik sınırı diğerlerine göre düşüktür. Ağır sitalopram zehirlenmelerinde amnezi, konfüzyon, koma, konvulziyonlar, hiperventilasyon, siyanoz, rabdomyoliz ve EKG değişiklikleri (QTC uzaması, nodal ritim, ventriküler aritmi ve Torsades de Pointes) izlenir. Bu ilaçla 6 ölüm olgusu bildirilmiştir. Kombine ilaç zehirlenmelerinde diğerleri ile de ölüm olabilir.

- Temel tedavisi semptomatik ve destekleyicidir.
- Hava yolu açık tutulmalı ve yeterli ventilasyon sağlanmalıdır.
- Aktif kömür ve sorbitol verilir.
- Kusturma ve lavaj başlangıçta uygundur.
- Kardiyak ve vital belirtiler kontrol edilmelidir.
- Nöbetler diazepamla kontrol edilir.
- Dağılım hacmi geniş olduğundan güçlü diürez, dia-

liz, hemoperfüzyon, exchange transfüzyon etkisizdir.

### Mirtazapin zehirlenmesi

Tek başına mirtazapinle ölüm bildirilmemiştir. Kombine kullanımda ölüm bildirilmiştir. Zehirlenme durumunda yönelim bozukluğu, uyuşukluk, bellek bozukluğu ve taşikardi izlenir. EKG bozukluğuna neden olmaz. Koma ve konvulziyona da yol açmaz.

Tedavide gastrik lavaj, semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir. Özgül bir antidotu yoktur. Bilinç kapalı ise hava yolunun açık tutulması, yeterli oksijenasyonun sağlanması önem taşır. Kusturma ve lavaj yararlıdır. Aktif kömür düşünülmelidir. Vital bulgular kontrol edilmelidir. Her zehirlenmede olduğu gibi başka ilaçların da olabileceği hesaba katılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

### Venlafaksin zehirlenmesi

Tüm bildirilen olgular sekel bırakmadan düzelmiştir. Zehirlenme durumunda somnolans, yaygın jeneralize konvulziyonlar, EKG'de QTC mesafesinde uzama ve hafif sinüs taşikardisi izlenir. Zehirlenme tedavisi semptomatik ve destekleyicidir. Özgül bir antidotu yoktur. Tedavide;

- Genel destekleyici önlemler.
- Hava yolu açılması, oksijenasyonun ve yeterli ventilasyonun sağlanması
- Kusturma
- Gastrik lavaj
- Aktif kömür verilir.
- Kardiyak ritim ve vital bulguların kontrolü, monitörizasyonu uygulanır.
- Dağılım hacminin geniş olması nedeni ile güçlü diürez, dializ, hemoperfüzyon, exchange transfüzyon yararsızdır.

## KAYNAKLAR

Amitriptiline (1999) [www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html)

Balbay MD, Yıldız M, Salvarcı A ve ark. (1998) Treatment of premature ejaculation with sertraline. *Int Urol Nephrol*, 30(1):81-83.

Balon R (1996) Antidepressant in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Marital Ther*, 22(2):85-96.

Bayer WF (1992) Potential indications for the selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacology*, 6(Suppl 5): 5-12.

Berman H, Sapers BJ, Salzman C (1992) Sertraline: A new serotonergic antidepressant. *Hosp Community Psychiatry*, 43(7):671-672.

Biri H, Isen K, Sinik Z ve ark. (1999) Sertraline in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *Int Urol Nephrol*, 30(5):611-615.

Boer T (1995) The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 (Suppl 4): 19-23.

Boer T (1996): The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 4):19-25.

Burrows GD, McIntyre IM, Judd FK ve ark. (1988) Clinical effects of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressive illness. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl 8):18-22.

- Cesura AM, Kettler R, Imhof R ve ark. (1992) Mode of action and characteristics of monoamine oxidase-A inhibition by moclobemide. *Psychopharmacol*, 106(Suppl):15-16.
- Clomipramine (1999) [www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html)
- Dellasega C, Keiser CL (1997) Pharmacologic approaches to chronic pain in the older adult. *The Nurse Practitioner*, 22(5): 20-35.
- Eccleston C, Crombez G, Aldrich S ve ark. (1997) Attention and somatic awareness in chronic pain. *Pain*, 72: 209-215.
- Edwards JG ve Anderson I (1999) Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57(4): 507-533.
- Evans DL, Staab JP, Petitto Jm ve ark. (1999) Depression in the medical setting: Biopsychosocial Interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 4): 40-45.
- Freeman EW, Rickels K, Arrendondo F ve ark. (1999) Full or half cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol*, 19(1): 3-8.
- Freeman EW, Rickels K, Sandheimer SJ ve ark. (1996) Sertraline versus desipramine in the treatment of premenstrual syndrome: an open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 57(1): 7-11.
- Greens SA (1987) Principles of Medical Psychotherapy. Principles of Medical Psychiatry, A Stoudmire, BS Fogel (Ed), Grune & Stratton, Inc. USA.
- Halbreich U, Smoller JW (1997) Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*, 58(9): 399-402.
- Harten J (1995) Overview of pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet*, 29(Suppl 1): 1-9.
- Holliday SM, Benfield P (1995) Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49(2): 280-294.
- Houpt JL (1987) Chronic pain management. Principles of Medical Psychiatry, A Stoudmire, BS Fogel (Ed), Grune & Stratton, Inc. USA.
- Imipramine (1999) [www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html)
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH ve ark. (1993) Indications for antidepressants therapy. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy, s.185-208.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH ve ark. (1993) Treatment with antidepressants. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. s.208-292.
- Jung AC, Staiger T, Sullivan M (1997) The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Int Med*, 12(6): 384-389.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Psychological factors affecting medical condition. Synopsis of Psychiatry, Mass Publishing CO, Egypt.
- Kim SC, Seo KK (1998): Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in the patients with premature ejaculation: a double blind, placebo controlled study. *J Urol*, 159(2): 425-427.
- Koe BK (1990) Clinical pharmacology of sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psychiatry*, 51(12, Suppl): 13-17.
- Leonard BE (1992) Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance. *Drugs*, 43(Suppl 2): 3-10.
- Malik K (1996) Nefazodone: Structure, mode of action and pharmacokinetics. *J Psychopharmacol*, 10(Suppl 1):1-4.
- Maprotiline (1999) [www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html)
- March JS, Biederman J, Wolkow R ve ark. (1998) Sertraline in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*, 280(20): 1752-1756.
- McMahon CG (1998) Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single blind placebo controlled crossover study. *J Urol*, 159(6): 1935-1938.
- McMahon CG (1999) Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res*, 10(3): 181-184.
- Mendels J, Lameva A, Sikes C (1995) Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol*, 15(5): 341-346.
- Montejo-Gonzales AL, Liorca G, Izquierdo JA ve ark. (1997) SSRI-Induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J of Sex & Marital Therapy*, 23(3): 176-194.
- Montgomery SA (1995) Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 (Suppl 4): 37-45.
- Murdoch D, McTavish D (1992) Sertraline. *Drugs*, 44(4): 604-624.
- Preskorn SH (1994) Antidepressant drug selection: Criteria and options. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl, 9): 6-22.
- Reynolds JEF (1996) Mianserin hydrochlorid. Martindal, the Extra Pharmacopoeia, London, Royal Pharmaceutical Society.
- Rosenblatt RM, Reich J, Dehring D (1984) Tricyclic antidepressants in the treatment of depression and chronic pain: Analysis of supporting evidence. *Anesth Analg*, 63: 1025-1032.
- Smoller JW, Pollack MH, Systrom D ve ark. (1998) Sertraline effects on dyspnea in the patients with obstructive airways disease. *Psychosomatics*, 39(1): 24-29.
- Stahl SM (1998) Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J Clin Psychiatry*, 59(suppl 18): 23-29.
- Şahin MV, Kayalı M, Yüksel N (1995) Sertralin: Farmakolojisi ve klinik kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2(1): 39-44.
- Thase ME, Rush AJ, Kasper S ve ark. (1994/95) Tricyclics and newer antidepressant medications: Treatment options for treatment-resistant depressions. *Depression*, 2: 152-168.
- Trazodone (1999): [www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html)
- Turk DC, Okifuji A (1997) Evaluating the role of physical, operant, cognitive, and affective factors in the pain behaviors of chronic pain patients. *Behavior Modification*. 21(3): 259-280.
- Tyrer F, Lawrenson RA, MacRae K ve ark. (1999) Prescribing of antidepressants in cardiovascular disease: a study using a computerised general practice database. Dept. of Public Health, Chelsea and Westminster Hospital, UK.
- Voortman G, Paanakker JE (1995) Bioavailability of mirtazapine from Remeron tablets after single and multiple oral dosing. *Human Psychopharmacol*, 10 (Suppl 2): 83-96.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E ve ark. (1996) Sertraline in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol Bull*, 32(1): 41-46.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E ve ark. (1997) Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. *JAMA*, 278: 983-988.
- Yüksel N (1995) Antidepresan ilaçlar. *Psikofarmakoloji'de. Bilimsel Tıp Yayinevi*, Ankara.
- Yüksel N (1995) Serotonerjik Antidepresanlar. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2(3): 25-28.