

# Majör Depresif Bozukluk'ta Sertralin-Reboksetin Kombinasyonu ile Venlafaksin'in Sosyal İşlev Kaybı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması: Randomize Açık Etiketli Bir Çalışma

Cengiz AKKAYA\*, Aslı SARANDÖL\*\*, E. Yusuf SİVRİOĞLU\*\*, Bengi YAZICIOĞLU \*, Selçuk KIRLI\*\*\*

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

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

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

cakkaya@uludag.edu.tr

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Majör Depresif Bozukluk'ta (MDB) sosyal işlev kaybı sağaltımında hem serotonin hem de noradrenalin üzerinden "ikili eylem" yapacağını düşündüğümüz reboksetin+sertralin kullanımı ile bir Seçici Serotonin ve Noradrenalin Gerialım İnhibitörü olan venlafaksin'in karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** DSM-IV MDB tanı ölçütlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan 40 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar sertralin+reboksetin ve venlafaksin alan iki gruba eşit olarak rastgele dağıtıldı. Çalışma süresi olan 11 hafta boyunca toplam altı kez değerlendirilen hastalara her değerlendirme sırasında "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği" (HAM-D), "Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği" (MADRS) ve "Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği" (SUKDÖ) dolduruldu.

**Bulgular:** Her iki ilaç grubunda hastaların HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKDÖ değerlerindeki değişiklikler ilaç öncesi değerlere göre vizit 2'den itibaren ( $p<0.05$ ) itibâren istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKDÖ'nün ilaç öncesi değerlere göre zaman üzerindeki yüzde değişimleri, reboksetin+sertralin ve venlafaksin ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, HAM-D ölçeğinde vizit 3'de venlafaksin ilaç grubunda yüzde düşüşlerin reboksetin+sertralin ilaç grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görülmüştür.

**Tartışma ve Sonuç:** Serotonin ve noradrenalin üzerinden "ikili etki" oluşturduğu bilinen venlafaksin ile benzer etkinin sağlanabileceği düşünülerek reboksetin+sertralin uygulanan iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bu çalışmada sağaltım yaklaşımları arasında gerek etkinlik gerekse sosyal işlevsellikte düzelme açısından fark olmadığı bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** depresyon, sosyal işlevsellik, düzelme, SUKDÖ

## ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTS OF SERTRALINE-REBOXETINE COMBINATION AND VENLAFAXINE ON THE LOSS OF SOCIAL FUNCTIONING IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A RANDOMIZED, OPEN-LABELLED STUDY

**Purpose:** This study aims to compare the use of reboxetine + sertraline, which according to our thought would create a "dual effect" via both serotonin and noradrenalin, and venlafaxine which is a Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI) in the treatment of the loss of social functioning in Major Depressive Disorder (MDD).

**Method:** The study recruited 40 patients who met the DSM-IV MDD diagnostics criteria and who were compatible with the study protocol. These patients were randomized into two groups receiving sertraline+reboxetine and venlafaxine. Throughout the study period of 11 weeks the patients were evaluated six times, and at each evaluation "Hamilton Depression Rating Scale" (HAM-D), "Montgomery and Asberg Depression Rating Scale" (MADRS), and "Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) were performed.

**Findings:** In both medicine groups, the changes in HAM-D, HAM-D 7th item, MADRS and SASS scores was found to be statistically significant starting from the 2nd visit ( $p<0.05$ ) compared to the values prior to medication. Percent changes of HAM-D 7th item, MADRS and SASS over time accor-

ding to pre-medication values did not show any statistically significant difference between the medicine groups of reboxetine+sertraline and venlafaxine. However, the percent decrease in venlafaxine group in HAM-D scale was found to be significantly higher compared to the reboxetine+sertraline group at visit 3.

**Discussion and Conclusion:** Assuming that a similar effect would be provided as that of venlafaxine which is known to create a "dual effect" via serotonin and noradrenalin, two groups of patients on medication of reboxetine+sertraline were compared in this study. However, it was found that there was no difference between the approaches of treatment as far as efficacy and remission in social functioning were concerned.

**Keywords:** depression, social functioning, remission, SASS

## GİRİŞ

Yıkıcı ve kısıtlayıcı bir hastalık olan depresyonda depresif belirtilere ek olarak "sosyal işlevsellik" kaybı da yaşanmaktadır (Broadhead ve ark. 1990, Wells ve ark. 1989). Sosyal işlevsellik, kişinin iş, ev, sosyal yaşam ve haz aldığı etkinliklerindeki işlevsellik yetisi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca kişinin eş, ebeveyn, arkadaş ve iş arkadaşları rollerindeki yeterliliğini ve doyumunu da kapsamaktadır (Kasper 1999).

Depresyon, duygudurum ve nörovegetatif belirtilerine ek olarak kişinin sosyal yetilerini ve hayat kalitesini de etkiliyor olmasına rağmen sağaltım sonuçlarının değerlendirilmesi depresif belirtilerin şiddetinin ölçülmesi ile yapılmaktadır. Ancak depresif belirtilerin düzelmesi her zaman tam olarak sosyal işlevsellik dönüş anlamına gelmemektedir (Kasper 1999, Healy 2000, Akkaya 2004). Depresyon hastalarının ayakta sağaltım uygulamalarının artması ve sağaltımda günlük yaşamlarındaki işlevselliğin önem kazanması (Keller 2001) sosyal yeti kaybının sağaltım sonuçlarında göz önünde tutulmasını sağlamıştır (Kasper 1999).

Artık birçok çalışmada, depresif belirtilerdeki düzelmenin doğrudan işlevsellikte düzelmeye yol açmayacağı dolayısıyla depresyon belirtilerinin ve işlevsellik kaybının birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir (Saran-döl ve Akkaya 2003, Bosc 2000, Healy ve McMonagle 1997). Depresif belirtilerin giderilmesine rağmen sosyal işlev kaybının sürdüğü sıklıkla görülmektedir (Weissman ve Bothwell 1976, Coryell ve ark. 1993).

Sosyal işlevselliği ölçmeye özgü yeni bir kendi kendini değerlendirme ölçeği Bosc ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiştir. "Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği"nin (SUKDÖ) (Social Adaptation Self-evaluation Scale), "normal sosyal işlevselliğe" dönüşü değerlendirebileceği öne sürülmektedir (Dubini ve ark. 1997a, Dubini ve ark. 1997b, Healy 2000).

Antidepresanların depresif belirtilerin giderilmesinde kanıtlanmış olan etkilerinin yanında sosyal iş-

levsellik kaybı üzerine de etkili olup olmadıkları ve farklı sınıflardan antidepresanların bu açıdan birbirlerinden ayrılıp ayrılmadıkları son yıllarda önemi giderek artan sorulardır.

Depresyonda etkililiği kanıtlanmış bir noradrenalin gerialım inhibitörü (NGİ) olan reboksetin'in (Dubini ve ark. 1997a, Massana 1999, Katona ve ark. 1999, Andreoli ve ark. 2002, Ferguson ve ark. 2003, Akkaya ve ark. 2003, Messer ve ark. 2005) seçici serotonin gerialım inhibitörlerinden (SSGİ) sosyal işlevselliği düzeltme açısından üstün olduğunu gösteren çalışmalardan (Dubini ve ark. 1997a, Massana ve ark. 1999) yola çıkılarak sosyal işlevlerde meydana gelen bozulğun patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin oynadığı rol üzerinde durulmuş ve noradrenalinin kendilik idrakini, enerji ve motivasyon düzeylerini yükselttiği vurgulanmıştır (Massana 1998, Tranter ve ark. 2002).

SSGİler etkililikleri ve güvenilirlikleri nedeniyle majör depresif bozuklukta (MDB) yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Anderson 2001). Düzelmeye ulaşabilmek için mevcut antidepresan sağaltıma SSGİ eklenmesi sık kullanılan yöntemler arasındadır (Amsterdam 1997, Kennedy ve ark. 2002, Carpenter ve ark. 2002). Farklı kimyasal taşıyıcı sistemleri etkilemek amacıyla farklı sınıflardan antidepresanların birlikte kullanımına bir örnek de dirençli MDB'de antidepresan etkiyi artırmak amacıyla reboksetin'in bir SSGİ ile birlikte kullanıldığı çalışmalardır (Rubio ve ark. 2004, Dursun ve Deverajan 2001, Deverajan ve Dursun 2000, Lucca A ve ark. 2000).

Bir seçici serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitörü (SNGİ) olan venlafaksin ile yapılan çalışmalar, SSGİlere kıyasla daha etkili olduğunu, daha yüksek düzeltme oranları sağladığını ve bu durumun "ikili eylem" [double action] bağlı olduğunu belirtmektedir (Mehtonen ve ark. 2000, Rudolph ve Feiger 1999, Silverstone ve Ravindran 1999, Akkaya ve ark. 2004).

Yaptığımız literatür taramasında dirençli depresyon öyküsü olmayan olgularda; "ikili eylem" yarat-

**Tablo 1. Venlafaksin ve reboksetin+sertralin gruplarının sosyodemografik ve “Majör Depresif Bozukluk” ile ilişkili özellikleri**

|                                                |                                           | <b>venlafaksin grubu (n=20)</b>                  | <b>sertralin+reboksetin grubu (n=20)</b>         |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                                | Kadın<br>Erkek                            | 17 (%85)<br>3 (%15)                              | 16 (%80)<br>4 (%20)                              |
| <b>Yaş</b>                                     |                                           | 42.2 ± 11.4                                      | 38.8 ± 9.1                                       |
| <b>Mevcut atağın süresi (ay)</b>               |                                           | 7.7 ± 4.3 (1-16)                                 | 7.6 ± 4.8 (3-16)                                 |
| <b>İlk depresif atak kaç yıl önce yaşanmış</b> |                                           | 3.9 ± 6.0 (0.1-20)                               | 4.0 ± 2.5 (0.2-20)                               |
| <b>Atak sayısı</b>                             | Bir<br>İki<br>Üç                          | 13 (%65)<br>7 (%35)<br>- (%0)                    | 8 (%40)<br>11 (%55)<br>1 (%5)                    |
| <b>Öğrenim durumu</b>                          | İlkokul<br>Ortaokul<br>Lise<br>Yüksekokul | %30 (n=6)<br>%10 (n=2)<br>%40 (n=8)<br>%20 (n=4) | %25 (n=5)<br>%15 (n=3)<br>%30 (n=6)<br>%30 (n=6) |
| <b>Depresyon cinsi</b>                         | *296.22<br>*296.23<br>*296.32<br>*296.33  | %35 (n=7)<br>%25 (n=5)<br>%25 (n=5)<br>%15 (n=3) | %25 (n=5)<br>%15 (n=3)<br>%30 (n=6)<br>%30 (n=6) |
| <b>Atak özelliği</b>                           | Melankolik<br>Atipik                      | %100 (n=20)<br>%0 (n=0)                          | %100 (n=20)<br>%0 (n=0)                          |

\*DSM-IV 296.22: Majör Depresif Bozukluk, tek atak, orta şiddette, \*DSM-IV 296.23: Majör Depresif Bozukluk, tek atak, şiddetli, psikotik özellikler yok, \*DSM-IV 296.32: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) orta şiddette, \*DSM-IV 296.33: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) şiddetli, psikotik özellikler yok.

mak için oluşturulmuş reboksetin+sertralin birlikte kullanımının, benzer şekilde “ikili etki” oluşturan venlafaksin ile sosyal işlev kaybı sağaltımında karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada majör depresyonda sosyal işlev kaybı sağaltımında hem serotonin hem de noradrenalin üzerinden “ikili etki” yapacağını düşündüğümüz reboksetin+sertralin kullanımı ile bir SNGİ olan venlafaksin’in karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Hasta grubu, 01.10.2003-01.05.2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran tüm hastalar arasından Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı’ya (DSM-IV) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) göre, klinik görüşme ile MDB tanısı alan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlardan oluştu. Hastalar ilaç gruplarına rastgele dağıtıldı. İki gruptan toplam 43 kişi çalışmaya alındı. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı. Bu çalışma için herhangi bir ilaç firmasından destek alınmadı.

Çalışmaya Alma Ölçütleri: Çalışmaya, 18-65 yaşları arasında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (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 fazla azalmamış olanların ve hala tüm seçim ölçütlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri: Psikotik belirtileri olanlar, daha önce reboksetin, sertralin veya venlafaksin 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 elektrokonvülsif terapi sağaltımı görmüş 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/ve-

**Tablo 2. Venlafaksin ve reboksetin+sertralin gruplarının kendi içinde ilaç öncesi değerlere göre HAM-D, MADRS, SUKDÖ ve HAM-D 7. madde değerlerindeki değişiklikler.**

| Ölçekler              |                                     | Tarama Viziti        | Vizit 1              | Vizit 2                    | Vizit 3                    | Vizit 4                    | Vizit 5                    |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>HAM-D</b>          | venlafaksin<br>reboksetin+sertralin | 17.9±1.4<br>17.8±1.6 | 18.3±1.6<br>18.1±1.7 | 13.7±2.6***<br>14.9±2.3*** | 9.9±2.9***<br>11.6±2.9***  | 7.6±3.0***<br>8.9±3.4***   | 4.7±2.2***<br>4.8±3.1***   |
| <b>MADRS</b>          | venlafaksin<br>reboksetin+sertralin | 22.3±1.5<br>23.5±2.2 | 22.4±1.5<br>24.0±2.1 | 18.1±3.9**<br>18.6±2.5***  | 13.1±3.2***<br>14.0±3.2*** | 9.1±3.6***<br>9.1±3.6***   | 5.5±2.0***<br>4.6±3.4***   |
| <b>SUKDÖ</b>          | venlafaksin<br>reboksetin+sertralin | 27.7±3.9<br>26.6±3.4 | 27.7±4.0<br>26.3±3.3 | 31.1±4.8**<br>29.0±4.3**   | 36.8±3.9***<br>33.8±4.8*** | 39.0±3.5***<br>38.6±4.9*** | 41.7±2.2***<br>42.1±4.7*** |
| <b>HAM-D 7. madde</b> | venlafaksin<br>reboksetin+sertralin | 2.1±0.3<br>2.0±0.0   | 2.2±0.4<br>2.0±0.0   | 1.8±0.4*<br>1.7±0.4*       | 1.2±0.4***<br>1.3±0.4***   | 0.9±0.4***<br>0.7±0.4***   | 0.3±0.4***<br>0.3±0.4***   |

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

ya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek ciddiyette anormal bulgusu olanlar, etkili bir doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağında olan kadınlar, gebe veya emziriyor olanlar ve özkıyım riski olanlar çalışmaya alınmadı.

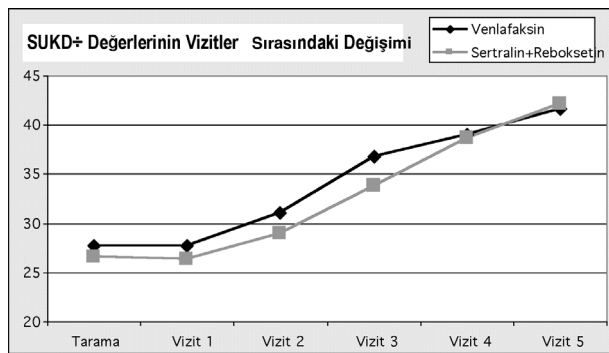
### İşlem

Açık etiketli, kontrolsüz ve tek merkezli yapılan bu çalışmada hekim ve hastalar kullanılan ilaçlara 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, Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) ve SUKDÖ uygulandı. Bu incelemeden geçen hastalara bir haftalık bir ilaçsız dönemin ardından birinci vizitte HAM-D, MADRS ve SUKDÖ ölçümleri yeniden uygulandı. Ça-

lışmaya alma ölçütlerini karşılayanlara venlafaksin XR 75 mg/gün tek dozda veya reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda+sertralin 50 mg/gün tek dozda birlikte uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu dozlar ikinci vizitte venlafaksin için 150 mg/gün tek dozda olarak arttırıldı. Reboksetin+sertralin birlikte kullanımı için ise ikinci vizitte dozlar sırasıyla 8 mg/gün bölünmüş iki doz ve 50 mg/gün tek dozda olarak uygulandı. Çalışma sonuna kadar toplam 8 hafta boyunca ilaç dozlarında değişiklik yapılmadı. İlaç kullanımları toplam 10 hafta sürdürüldü ve çalışma tarama vizitinden sonraki 11. haftanın sonunda bitirildi.

### Veri Toplama Araçları

Antidepresan etkinliğini ölçmek amacıyla temel olarak 17 maddelik HAM-D Türkçe versiyonu (Akdemir ve ark. 1996), MADRS Türkçe versiyonu (Torun ve ark. 2002) ve sosyal işlevselliği ölçmek amacıyla SUKDÖ kullanıldı. SUKDÖ, Bosc ve arkadaşları (1997) tarafından, her yaştaki depresyon hastasında klinik araştırma amaçlı olarak, sosyal işlevsellik düzeyini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. SUKDÖ, 21-maddeli bir kendini-değerlendirme ölçeğidir ve sosyal işlevselliğin dört ana alanını (iş, boş vakit, aile ve çevreyi düzene koyma ve onunla baş etme yeteneği) sorgulamaktadır. Ölçeği dolduranlar motivasyonlarının ve davranışlarının, kendilik idraklerinin, günlük yaşamlarında sahip oldukları farklı rollere ilgilerinin ve aldıkları tatminin değerlendirilebilmesi amacıyla bir birlerini tamamlayan sorulara yanıt verirler. SUKDÖ, depresif kişiler tarafından yaklaşık 10-15 dakika doldurulabilmektedir. SUKDÖ'nün geçerlilik çalışması Fransa'da genel toplumdan 3400'den fazla kişi ve 496 depresyonu olan kişide yapılmıştır. 21 maddeden oluşan ölçeğin, 1. ve 2. maddelerinden biri meslek durumuna göre doldurulur ve her kişi toplam 0-3 ara-



**Şekil 1.** SUKDÖ değerlerinin vizitler sırasında gösterdiği değişimin karşılaştırılması

lığında değerlendirilen 20 maddeye cevap verir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam değere ulaşılır. Ölçeği dolduran kişi 0-60 arası bir değer alabilir.

HAM-D, MADRS ve SUKÖ tarama vizitinde, vizit 1’de, vizit 2’de, vizit 3’de, vizit 4’de ve vizit 5’de uygulanarak ilâç etkinliği ve sosyal işlevsellik değerlendirildi. Antidepresana yanıt, çalışma sonunda HAM-D ölçek değerinin başlangıç değerine göre %50 veya üzerinde azalma göstermesi olarak, düzelme ise HAM-D ölçek puanının çalışma sonunda  $\leq 7$  olması biçiminde tanımlandı. Her iki ilâç grubu, HAM-D’nin sosyal işlevsellliği değerlendiren 7. maddesi değerinde meydana getirdikleri değişiklik açısından da karşılaştırıldılar.

## İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirildi ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edildi. Kategorik veriler sıklık (n, %) ve sürekli değerler alan verileri ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak sunuldu. İlaç grupları arasında ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-test ile gerektiğinde Mann-Whitney U test kullanıldı. İlaç grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov test kullanıldı. İlaç gruplarının zaman içerisindeki ortalamalarının değişimleri için eşleştirilmiş t-testi, gerektiğinde Wilcoxon-Sıra toplamaları testi kullanıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Venlafaksin ve reboksetin+sertralin gruplarından birer hasta çalışmadan onaylarını çekmelerine ve yine venlafaksin grubundan bir hastanın farklı bir şehre taşınmak zorunda kalmasına bağlı olarak toplam 3 hasta çalışmayı tamamlayamamıştır. Böylece, çalışma grubunu 20 venlafaksin ve 20 reboksetin+sertralin grubunda olmak üzere 40 hasta oluşturmuştur.

Grupların sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Her iki grubun sosyodemografik özellikleri, depresyon cinsi, ilk depresif atağın kaç yıl önce yaşandığı, atak özelliği ve süresi açısından homojen olarak dağıldığı ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. Hastaların başlangıç HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKDO ortalamaları venlafaksin ve reboksetin+sertralin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Venlafaksin ve reboksetin+sertralin gruplarının vizitlere ait HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKDÖ ortalama değerleri ile her bir grubun kendi içerisinde, ölçeklerde ilaç öncesi değerlere göre mey-

dana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki ilaç grubunda hastaların HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKDO değerlerindeki düşüş ilaç öncesi değerlere göre ziyaret 2'den itibaren ( $p < 0.05$ ) itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUK-DÖ'nün zaman üzerindeki değişimlerinin reboksetin+sertralin ve venlafaksin grupları arasında karşılaştırması, diğer vizitlerde gözlenen azalmaların ilâç öncesi değerlere göre yüzdeleri alınarak yapılmıştır. HAM-D 7. madde, MADRS ve SUK-DÖ'nün ilâç öncesi değerlere göre zaman üzerindeki yüzde değişimleri, reboksetin+sertralin ve venlafaksin ilâç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 1). Ancak, HAM-D ölçeğinde vizit 3'de venlafaksin ilâç grubunda yüzde düşüşlerin ( $-44,97 \pm 13,7$  ortalanca= -50) reboksetin+sertralin ilâç grubuna göre ( $-34,50 \pm 18$  ortalanca= -37,79) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ).

İlâç gruplarında düzelme oranları değerlendirildiğinde; vizit 4’de (sırasıyla %60 ve %30) ve vizit 5’de (sırasıyla %85 ve %75) venlafaksin grubunun lehine olan farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır.

Taramaya göre HAM-D değerlerinde  $\geq 50$ 'lik bir düşüş “yanıt var” olarak kabûl edildiğinde; venlafaksin grubunun reboksetin+sertralin grubuna göre vizit 3'te (sırasıyla %55 ve %25), vizit 4'de (sırasıyla %75 ve %60) ve vizit 5'de (sırasıyla %100 ve %85) daha fazla yanıt oranlarına sâhip olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı görülmüştür.

## TARTIŞMA

Serotonin ve noradrenalin üzerinden “ikili eylem” oluşturduğu bilinen venlafaksin ile benzer etkinin sağlanabileceği düşünülerek reboksetin+sertralin uygulanan iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bu çalışmada sağaltım yaklaşımları arasında gerek etkinlik gerekse sosyal işlevsellikte düzelme açısından fark olmadığı bulunmuştur.

HAM-D, HAM-D 7. madde, MADRS ve SUKÖÖ değerlerindeki düşüşün, karşılaştırılan gruplarda sağaltımın 2. haftasından itibaren başladığı saptanmıştır. Bununla birlikte elde edilen yanıt ve düzelme oranlarının daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak yüksek olması çalışmanın açık uçlu desenine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda her türlü direnç nedeninin (tedaviye direnç, psikotik özellik, bedensel hastalık vb) dışlanmış olması da bu farkı oluşturmuş olabilir.

Son yıllarda reboksetin'in özellikle SSGİlere yanıt alınmadığı durumlarda mevcut sağaltıma eklenmesinin etkin bir güçlendirme yöntemi olabileceği açık uçlu çalışmalarla gösterilmiştir (Rubio ve ark. 2004, Luc-ca ve ark. 2000). Dursun ve Devarajan'ın yaptıkları çalışmalarda yüksek doz venlafaksin'e [4 hasta] (2000) veya farklı sağaltımlara yanıt vermeyen [6 hasta] (2001) bir grup dirençli depresyonu olan hastada reboksetin+sitolapram kullanımının belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir. Hasta sayısının kısıtlı olmasına rağmen araştırmacılar reboksetin+SSGİ sağaltımının MDB hastalarında uygun bir sağaltım seçeneği olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmalarda, reboksetin+SSGİ birlikte kullanımının venlafaksin'e benzer şekilde "ikili eylem" oluşturmaya beklenmiş ve reboksetin+SSGİ kullanımına MDB hastalarının daha olumlu yanıt verdikleri saptanmıştır. Bu durum çalışmalarda birkaç nedenle açıklanmıştır. Bunlardan ilki; gerçek bir "ikili etki" için serotonin ve noradrenalin üzerinden özgün etkili birbirinden ayrı molekülere ihtiyaç duyulmasıdır. Serotonin ve noradrenalin taşıyıcısı polimorfizmine bağlı olarak kullanılan antidepresanların farklı taşıyıcıları engellemesi de diğer bir neden olarak belirtilmiştir.

Venlafaksin ve reboksetin+sertralin uygulamasının ilk kez karşılaştırıldığı bu çalışmada her iki hasta grubunda sağaltıma yanıt ve sosyal işlevsellikte düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, HAM-D puanındaki yüzde düşüşün 3. vizitte venlafaksin grubunda anlamlı bir şekilde fazla olması venlafaksin grubunda etkinin daha hızlı başlamasına işaret ediyor olsa da bu durumun MADRS ölçeğinde gözlenmediği dikkate alınmalıdır.

Çeşitli çalışmalarda (Dubini ve ark. 1997a, Massana ve ark. 1999), antidepresanların klâsik depresyon ölçekleri ile ölçülen etkilerinin birbirlerine yakın olduğu ancak noradrenerjik etkili ilaçların SUKDÖ ile ölçülen sosyal işlevsellik üzerine etkilerinin daha iyi olduğu tesbit edilmiştir. İki hasta grubunun karşılaştırıldığı bu çalışmada ölçek değerlerindeki değişiklikler açısından bir farklılığın bulunamaması reboksetin+sertralin birlikte kullanımının 150 mg./gün venlafaksine kullanımı ile eşit etkinlik gösterdiğini ve noradrenerjik etkisi bulunan ilaçların sosyal işlevsellik üzerine benzer bir etkisi olduğunu açığa çıkartmaktadır.

Ancak, çalışmamızın göreceli olarak kısa oluşu ilâç grupları arasında sosyal işlevsellik açısından herhangi bir farklılığın bulunamamasının nedeni olabilir. Çalışmalarda depresif belirtilerin haftalar içinde gerilediği ama sosyal yeti kaybının daha uzun sürede düzeldiği dikkat çekmektedir (Mintz ve ark. 1992). Belirtilerdeki azalma kısa ve uzun süreli çalışmalarda benzer olma-

sına rağmen, işlevsellikteki düzelmenin depresyon sağaltımının süresi ile ilişkili olduğu ve işlevsellikteki en ileri düzelmenin 4. ile 6. aylarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Giller ve ark. 1988). Bu durumda çalışmamızın farkı ortaya çıkaracak kadar uzun süreli olmaması bulgularımızı açıklayabilir.

MDB sağaltımında son yıllarda yanıtın yeterli olmadığı ve kalıntı belirtilerinin sürebileceği üzerinde durulmaktadır. Kısmi düzelmenin yüksek depresyon oranı, ciddi sosyal işlev kaybı ve özkıym riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bakish 2001). Düzelme ise kalıntı belirtilerinin olmadığını gösteren, etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda ön plana çıkan bir kavramdır (Ferrier 2001). Dolayısıyla düzelmeye ulaşmanın ancak hastalık öncesi sosyal işlevsellik dönüş ile mümkün olabileceği ve bu nedenle sosyal işlevsellik ölçmenin önemli olduğu iddia edilebilir.

Sosyal işlevsellik düzeyi, depresyonun çekirdek belirtilerinin şiddetini ölçmeye odaklanmış ve sosyal işlevsellikle doğrudan ilişkisi bulunan bir ya da iki madde içeren HAM-D ya da MADRS gibi ölçeklerle doğru olarak değerlendirilmez. SUKDÖ'nün, klâsik depresyon ölçeklerinin bir eksikliği olarak düşünülen yalnızca "belirti düzeyinde düzelmeyi" ölçmelerinden doğan açığı kapatabileceği ve böylece düzelmenin bir göstergesi olan "normal sosyal işlevsellik" dönüşü ölçebileceği öne sürülmektedir (Healy 2000, Dubini ve ark. 1997a, Dubini ve ark. 1997b). Ancak literatürdeki çalışmalara bakıldığında, düzelme ve yanıtın, HAM-D ölçek puanı üzerinden tanımlanmış olduğu görülür. Dolayısıyla yapılan çalışmalar, sosyal işlevsellik kapsayan bir boyutta düzelme ve yanıt ölçmüşlerdir.

## SONUÇ

Yapılacak çalışmalarda, düzelmenin sosyal ilişki boyutunun da ölçülmesi gerektiğini düşünüyor ve öneriyoruz.

## SINIRLILIK

Bu çalışma açık etiketli olması nedeniyle bazı kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir. Çift kör yapılmaması araştırıcı yanılğı payını arttıran bir etmen olabilir. Hasta sayısının arttırılarak istatistiksel anlamlılık vermeyen ancak anlamlılık eğilimi gösteren karşılaştırmaların daha tutarlı olması ve verilerin farklı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi*, 4: 251-259.

- Akkaya C, Sivrioğlu Y, Sarandöl A, Kırılı S (2003) Majör depresif bozukluk'ta venlafaksin XR ve reboksetin'in etkililik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Yeni Symposium*; 41: 170-177.
- Akkaya C, Eker S, Yazıcıoğlu B ve ark. (2004) Majör depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinin venlafaksin XR'in tedavi sonuçlarına etkisi. *Yeni Symposium*, 42: 189-96.
- Akkaya C (2004) Depresyon, Sosyal İşlevsellik ve Farklı Kimyasal İleticilerle İlişkileri. *Birinci Basamak İçin Psikiyatri*; 3: 1-13.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994-1995) (Köroğlu E, çeviri editörü). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı (DSM-IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Rosenzweig M (1997) Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*, 5: 84-90.
- Anderson IM (2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull*, 57: 161-178.
- Andreoli V, Caillard V, Deo RS et al (2002) Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*; 22: 393-399.
- Bakish D (2001) New standard of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry*; 62(suppl 26): 5-9.
- Bosc M, Dubini A, Polin V (1997) Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*; 7( Suppl 1): 57-70.
- Bosc M (2000) Assessment of social functioning in depression. *Compr Psychiatry*; 41: 63-69.
- Broadhead WE, Blazer DG, George LK et al. (1990) Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*; 264: 2524-2528.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH (2002) A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*; 51: 183-188.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M et al (1993) The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*; 150: 720-727.
- Devarajan S, Dursun SM (2000) Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry*; 45: 489-490.
- Dubini A, Bosc M, Polin V (1997a) Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol*; 11(4 Suppl): 17-23.
- Dubini A, Bosc M, Polin V (1997b) Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? *Eur Neuropsychopharmacol*; 7 (Suppl 1): 49-55.
- Dursun SM, Devarajan S (2001) Reboxetine plus citalopram for refractory depression not responding to venlafaxine: possible mechanisms. *Psychopharmacol (Berlin)*; 153: 497-498.
- Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*; 18: 9-14.
- Ferrier IN (2001) Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*; 62(suppl 26): 10-15.
- Giller E Jr, Bialos D, Riddle MA et al (1988) MAOI treatment response: multiaxial assessment. *J Affect Disord*; 14: 171-175.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*; 23: 56-62.
- Healy D, McMonagle T (1997) The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*; 11 (4 Suppl): 25-31.
- Healy D (2000) The assessment of outcomes in depression: measures of social functioning. *Contemp Pharmacother*; 11: 295-301.
- Kasper S (1999) From symptoms to social functioning: differential effects of antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol*; 14(Suppl 1): 27-31.
- 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 Disorders*; 55: 203-213.
- Keller M (2001) Role of serotonin and noradrenaline in social dysfunction: a review of data on reboxetine and the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). *Gen Hosp Psychiatry*; 23: 15-19.
- Kennedy SH, McCann SM, Masellis M et al (2002) Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry*; 63: 181-186.
- Lucca A, Serretti A, Smeraldi E (2000) Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Human Psychopharmacol*; 15: 143-145.
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*; 59(Suppl 14): 8-10.
- Massana J, Moller HJ, Burrows GD et al (1999) Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*; 14: 73-80.
- Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P et al (2000) Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *Venlafaxine 631 Study Group. J Clin Psychiatry*; 61: 95-100.
- Messer T, Schmauss M, Lambert-Baumann J (2005) Efficacy and tolerability of reboxetine in depressive patients treated in routine clinical practice. *CNS Drugs*; 19: 43-54.
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, et al (1992) Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry*; 49: 761-768.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*; 134: 382-389.
- Rubio G, San L, Lopez-Munoz F et al (2004) Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant. *J Affect Disord*; 81: 67-72.
- Rudolph RL, Feiger AD (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*; 56: 171-181.
- Sarandöl A, Akkaya C (2003) Depresyona bağlı sosyal işlev kaybına venlafaksin ve reboksetinin etkisi. *Birinci Basamak İçin Psikiyatri*; 2: 41-44.
- Silverstone PH, Ravindran A (1999) Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *Venlafaxine XR 360 Study Group. J Clin Psychiatry*; 60: 22-28.
- Torun F, Önder ME, Torun SD et al (2002) Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği. *3P Dergisi*; 10: 319-330.
- Tranter R, Healy H, Cattell D et al (2002) Functional effects of agents differentially selective to noradrenergic or serotonergic systems. *Psychol Med* 32: 517-524.
- Weissman MM, Bothwell S (1976) Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*; 33: 1111-1115.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD et al. (1989) The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*; 262: 914-919.