

# Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetinin Sosyal İşlev Kaybı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması: Randomize Açık Etiketli Bir Çalışma

Cengiz AKKAYA \*, E. Yusuf SİVRİOĞLU \*\*, Aslı SARANDÖL \*\*, S. Saygın EKER \*, Selçuk KIRLI \*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, iki farklı nöral iletilici üzerine etkili olan sertralin ve reboksetinin sosyal işlevsellik üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** DSM-IV Major Depresif Bozukluk (MDB) tanı ölçütlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan 41 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar sertralin ve reboksetin alan iki gruba eşit olarak rasgele 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 ve MADRS değerlerindeki düşüş ilaç öncesi değerlere göre ziyaret 2' den, SUKDÖ değerlerindeki düşüş ise, ilaç öncesi değerlere göre ziyaret 3' den sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Reboksetin ve sertralin gruplarının karşılaştırılmasında; HAM-D değerleri ziyaret 2, ziyaret 3 ve ziyaret 4' te reboksetin grubunda sertralin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunurken, MADRS ve SUKDÖ değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Serotonin ve noradrenalin üzerinden seçici etki eden iki antidepresanın karşılaştırıldığı bu çalışmada reboksetin ile klinik olarak yanıt ve düzelmeye daha erken ulaşıldığı bulunmuştur. Ancak, sosyal işlevsellik düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmayışı dikkat çekicidir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, sosyal işlevsellik, düzeltme, SUKDÖ

Düşünen Adam; 2006; 19(1):5-13

## ABSTRACT

### Comparison of Effects of Sertraline and Reboxetine on the Loss of Social Functioning in Major Depressive Disorder: A Randomized, Open-Labelled Study

**Objective:** In this study we aimed to compare the effects of sertraline and reboxetine, which are influential on two different neurotransmitters, on social functioning.

**Method:** 41 patients conforming to the study protocol and who met DSM-IV MDD diagnostic criteria were recruited for the study. These subjects were distributed randomly into two groups, sertraline and reboxetine. The subjects were assessed six times during the study which lasted 11 weeks. At each assessment the subjects were asked to complete "Hamilton Depression Rating Scale" (HDRS), "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" (MADRS) and "Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS).

**Results:** In both groups, the decrease in HDRS and MADRS scores was found to be statistically significant starting from the 2nd visit, compared to the values prior to medication. The decrease in SASS scores, on the other hand, was significant starting from the 3rd visit. In comparison of reboxetine and sertraline groups, HDRS scores were found to be significantly higher in the reboxetine group in visits 2, 3, and 4. However, no significant difference was found in MADRS and SASS scores.

**Discussion and Conclusion:** In this study two antidepressants which create a selective effect via serotonin and noradrenalin were compared and it was found that clinically an earlier response and remission was provided with reboxetine. Nevertheless, it is notable that there was no statistically significant difference on their social functioning levels.

**Key words:** Depression, social functioning, remission, SASS

## GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) sık görülen, süregelen ve yinelenen oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan yıkıcı bir bozukluktur (1). Depresyonda depresif belirtilere ek olarak “sosyal işlevsellik” kaybı ve buna bağlı olarak kişinin iş ve sosyal yetilerinde düşüş yaşanmaktadır (2,3). Sosyal işlevsellik kavramı; kişinin iş, ev, sosyal yaşam ve haz aldığı etkinliklerdeki işlevselliği olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, bu tanımlama kişinin eş, ebeveyn, arkadaş ve iş arkadaşı olarak yeterliliğini ve doyumunu da kapsamaktadır (4).

Depresyon, duygudurum ve nörovegetatif belirtilere ek olarak kişinin sosyal işlevselliğini ve hayat kalitesini de etkiliyor olmasına rağmen, sağaltım sonuçlarının değerlendirilmesi büyük ölçüde depresif belirtilerin şiddetinin ölçülmesi ile yapılmaktadır. Ancak, depresif belirtilerin düzelmesi her zaman tam olarak sosyal işlevselliğe dönüş anlamına gelmemektedir (5,6). Depresyon hastalarının ayaktan sağaltımının artması ve sağaltımda günlük yaşamdaki işlevselliğin önem kazanması, sosyal işlev kaybının sağaltım sonuçları değerlendirilirken dikkate alınmasını gerekli hale getirmiştir (7). Depresyonun tam sağaltımı (düzelme) yalnızca depresif belirtilerin giderilmesi değildir, ayrıca hastalık öncesi “sosyal işlevselliğe” dönüş de gerekmektedir.

Birçok çalışmada; depresif belirtilerdeki düzelmelerin doğrudan işlevsellikte düzelmeye yol açmayacağı, dolayısıyla depresyon belirtilerinin ve işlevsellik kaybının birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir (8-10). Depresif belirtilerin giderilmesine rağmen sosyal işlev kaybının sürdüğü sıklıkla görülmektedir (11,12).

Antidepresanların depresif belirtilerin gideril-

mesinde kanıtlanmış olan etkilerinin yanında sosyal işlevsellik kaybı üzerine de etkili olup olmadıkları ve değişik sınıflardan antidepresanların bu açıdan farklılıklar gösterip göstermedikleri son yıllarda önemi giderek artan sorulardır. Sosyal işlevsellikte hangi monoamin sisteminin daha etkili olduğunun tespiti için karşılaştırılmalı çalışma yapma imkânı ancak Seçici Noradrenalin Gerilim İnhibitörü (NGİ) olan reboksetinin kullanıma girmesi ile mümkün olabilmektedir. Depresyonda etkinliği kanıtlanmış olan (13-18) reboksetinin sosyal işlevsellik üzerine etkisinin, Seçici Serotonin Gerilim İnhibitör (SSGİ)’leri ile karşılaştırıldığı iki çalışmada; reboksetinin fluoksetinden üstün olduğu tespit edilmiştir (19,20). Bu durum, sosyal işlev kaybının patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin oynadığı role ve noradrenalinin kendilik algısı, enerji ve motivasyon düzeylerini yükseltmesine bağlanmıştır (21,22).

SSGİ’lerden sertralin’in antidepresan etkinliği, yapılmış pek çok klinik çalışmayla gösterilmiştir (23-26). Ancak, literatürde sosyal işlevsellik üzerine etkisinin reboksetin ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, farklı iki nöral iletili üzerine etkili olan sertralin ve reboksetinin sosyal işlevsellik üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Örneklem

Hasta grubu, 01.05.2003-01.05.2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği’ne başvuran ve “Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı” 4. baskıya (DSM-IV) (27) göre, aynı hekim tarafından yapılmış yarı-yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme sonucunda, MDB tanısı alan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastaların

rasgele ilaç gruplarına dağıtılması ile oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

**Çalışmaya Alma Ölçütleri:** Çalışmaya, 18-65 yaşları arasında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 itemlik (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 hâlâ 16 ve üzerinde olanların, HAM-D puanı tarama vizitindeki değerinden % 30'dan daha fazla bir oranda azalmamış olanların ve hala tüm seçim ölçütlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

**Çalışmadan Dışlama Ölçütleri:** Psikotik belirtileri olanlar, daha önce reboksetin ya da sertralin kullanımına yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon öyküsü (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanmasına rağmen şu andaki depresif atağın devam etmesi durumu) olanlar, son altı ay içinde elektroşok sağaltımı almış olanlar, DSM-IV ölçütlerine göre yarı-yapılandırılmış bir görüşme sonucunda iki uçlu duygudurum bozukluğu, siklotimi, distimi, kişilik bozukluğu ve ikili depresyon tanılarından herhangi birisinin ölçütlerini karşılıyor olanlar, fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek ciddiyette anormal bulgusu olanlar, etkili bir doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağında olan kadınlar, gebe ya da emziriyor olanlar ve özkıyım riski olanlar çalışmaya alınmadı.

## **İşlem**

Randomize, açık etiketli, kontrolsüz ve tek mer-

kezli 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 (21. 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 "Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği" (SUKDÖ) uygulandı. Bu incelemeden geçen hastalara bir haftalık bir ilaçsız dönemin ardından birinci vizitte, HAM-D, MADRS ve SUKDÖ ölçümleri yeniden uygulandı. Çalışmaya alma ölçütlerini karşılayanlara sertralin 50 mg/gün tek dozda veya reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu dozlar ikinci vizitte sertralin için 50 mg/gün olarak devam ettirilirken reboksetin için 8 mg/gün bölünmüş iki doz olarak arttırıldı ve 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 ve MADRS, sosyal işlevselliği ölçmek amacıyla SUKDÖ kullanıldı.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:** Hamilton ve ark. (28) tarafından, her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı olarak depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir. Türkçe formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve ark. (29) tarafından yapılmıştır.

Tablo 1. Her iki gruptan çalışma dışı kalan hastaların özellikleri.

	Etki yokluğu	İzleme kaçağı	Tıbbi bir nedenle ilişkili olmayanlar	Yan etki	Toplam sayı
Reboksetin Grubu	1 (V4)	1(V2) 1(V3)	1(V3)	1(V3)	5
Sertralin Grubu	0	1(V2) 1(V4)	1(V3)	0	3

V: ziyaret, Parantez içi, hastanın hangi ziyarette çalışmadan ayrıldığını göstermektedir.

Tablo 2. Reboksetin ve sertralin gruplarının sosyodemografik ve "Majör Depresif Bozukluk" ile ilişkili özellikleri.

	Reboksetin Grubu (n=20)	Sertralin Grubu (n=21)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	15 (% 75)	18 (% 85,7)
Erkek	5 (% 25)	3 (% 14,3)
<b>Yaş</b>	41,3±9,1 (23-54)	40±13,7 (23-65)
<b>Mevcut atağın süresi (ay)</b>	5,6±3,34 (2-12)	4,4±2,7 (1- 9)
<b>İlk depresif atak kaç yıl önce yaşanmış</b>	1,3±1,6 (0,16-6)	2,2±4,7 (0,1-19)
<b>Atak sayısı</b>		
Bir	15 (% 75)	16 (% 76,2)
İki	3 (% 15)	5 (% 23,8)
Üç	2 (% 10)	- (% 0)
<b>Öğrenim durumu</b>		
Okuryazar	- (% 0)	1 (% 4,8)
İlkokul	7 (% 35)	5 (% 23,8)
Ortaokul	1 (% 5)	- (% 0)
Lise	4 (% 20)	5 (% 23,8)
Yüksekokul	8 (% 40)	10 (% 47,6)
<b>Depresyon cinsi</b>		
*296.22	13 (% 65)	13 (% 61,9)
*296.23	2 (% 10)	3 (% 14,3)
*296.32	3 (% 15)	3 (% 14,3)
*296.33	2 (% 10)	2 (% 9,5)

\*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.

**Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği:** Montgomery ve ark. (30) tarafından, özellikle sağaltıma yanıtın izlenmesi amacıyla hazırlanmış, depresyon düzeyini ölçmeye yarayan bir ölçektir. 10 madde ve bu maddelerin sağaltımla değişime duyarlı olan depresyon özelliklerini içerir. Her bir madde belirtinin şiddetine göre 0-6 arasında değerlendirilir ve maddelerin puanları toplanarak toplam ölçek puanı hesaplanır. Türkçe formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Torun ve ark. (13) tarafından ya-

pılmıştır.

**Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği:** Bosc ve ark. (32) tarafından (Social Adaptation Self-evaluation Scale-SASS), her yaştaki depresyon hastasında klinik araştırma amaçlı olarak, sosyal işlevsellik düzeyini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. SUKDO, 21-maddeli bir kendini değerlendirme ölçeğidir ve sosyal işlevselliğin dört ana alanını (iş, boş vakit, aile ve çevreyi düzene koyma ve onunla baş etme yete-

neği) sorgulamaktadır. Ölçeği dolduranlar motivasyonlarının ve davranışlarının, kendilik algılarının, günlük yaşamlarında sahip oldukları farklı rollere ilgilerinin ve aldıkları tatminin değerlendirilebilmesi amacıyla birbirlerini tamamlayan sorulara yanıt verirler. SUKDÖ, depresif kişiler tarafından yaklaşık 10-15 dakikada doldurulabilmektedir. 21 maddeden oluşan ölçeğin, 1. ve 2. maddelerinden biri meslek durumuna göre doldurulur ve her kişi toplam 0-3 aralığında değerlendirilen 20 maddeye cevap verir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam değere ulaşılır. Ölçeği dolduran kişi 0-60 arası bir değer alabilir. Yüksek puanlar iyi sosyal işlevselliği gösterir.

### İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmayı tamamlayan hastaların araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirildi ve istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edildi. Kategorik veriler sıklık (n %) ve sürekli değerler alan verileri ortalama  $\pm$  standart sapma 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 testi, Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İlaç gruplarının zaman içerisindeki ortalamalarının değişimleri için eş-

leştirilmiş t-testi, normallik varsayımının karşılanmadığında Wilcoxon-Sıra toplamları testi kullanıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

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.

### BULGULAR

Çalışmaya 49 hasta dahil edildi ancak 20 hasta reboksetin, 21 hasta sertralin grubunda olmak üzere çalışmayı toplam 41 hasta (33 kadın, 8 erkek) tamamladı. Her iki gruptan çalışma dışı kalan hastaların ayrıntılı dökümü Tablo 1'de verilmiştir.

Grupların sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

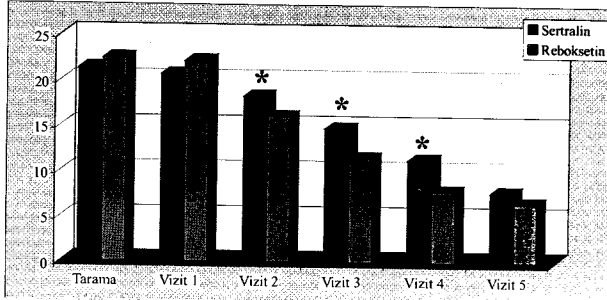
Her iki grubun sosyodemografik ve depresyon özellikleri açısından homojen olarak dağıldığı ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. Hastaların başlangıç HAM-D, MADRS ve SUKDÖ ortalamaları reboksetin ve sertralin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Reboksetin ve sertralin gruplarının vizitlere ait

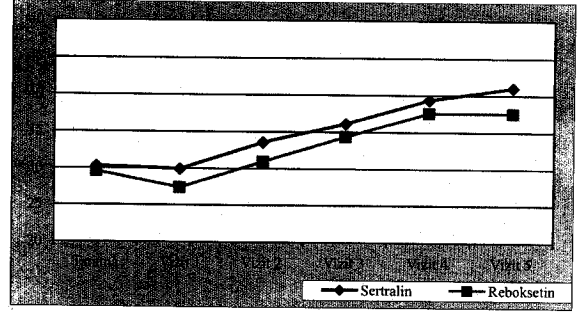
Tablo 3. Reboksetin ve sertralin gruplarının kendi içinde HAM-D, MADRS ve SUKDÖ değerlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi.

Ölçekler	Tarama viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5	
HAM-D	Reboksetin	22,4 $\pm$ 3,84	22,15 $\pm$ 3,66	16,05 $\pm$ 3,81 ***	11,50 $\pm$ 5,59 ***	7,85 $\pm$ 4,10 ***	6,55 $\pm$ 5,23 ***
	Sertralin	21,33 $\pm$ 3,11	20,71 $\pm$ 2,90	18,28 $\pm$ 2,90 ***	14,76 $\pm$ 2,18 ***	11,33 $\pm$ 2,26***	7,76 $\pm$ 2,89 ***
MADRS	Reboksetin	28,6 $\pm$ 6,55	28,8 $\pm$ 6,37	22,2 $\pm$ 5,99***	15 $\pm$ 8,16***	9,9 $\pm$ 5,51***	9 $\pm$ 8,89***
	Sertralin	27,85 $\pm$ 6,38	26,42 $\pm$ 5,61	20,85 $\pm$ 5,78***	14,8 $\pm$ 4,6***	8,66 $\pm$ 4,43***	4,61 $\pm$ 3***
SUKDÖ	Reboksetin	29,6 $\pm$ 7,66	27,4 $\pm$ 7,11	30,95 $\pm$ 8,51	34,35 $\pm$ 10,33 *	37,6 $\pm$ 7,49 **	37,60 $\pm$ 10,83 **
	Sertralin	30,33 $\pm$ 9,9	29,95 $\pm$ 8,07	33,57 $\pm$ 9,25	36,14 $\pm$ 8,75 **	39,38 $\pm$ 9,76 **	41,04 $\pm$ 7,44 **

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



Şekil 1. Sertralin ve Reboksetin Grubu HAM-D değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması



Şekil 2. Sertralin ve Reboksetin Grubu SUKDÖ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

HAM-D, MADRS ve SUKDÖ ortalama değerleri ile her bir grubun kendi içerisinde, ölçeklerde ilaç öncesi değerlere göre meydana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Her iki ilaç grubunda hastaların HAM-D ve MADRS değerlerindeki düşüş ilaç öncesi değerlere göre vizit 2’den ( $p \leq 0,01$ ), SUKDÖ değerlerindeki düşüş ise, ilaç öncesi değerlere göre vizit 3’den ( $p < 0,05$ ) sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

HAM-D, MADRS ve SUKDÖ ölçeklerinde zaman üzerindeki değişimlerin reboksetin ve sertralin grupları arasında karşılaştırması, diğer vizitlerde gözlenen azalmaların ilaç öncesi değerlere göre yüzdeleri alınarak yapılmıştır. HAM-D değerlerinde vizit 2, vizit 3 ve vizit 4’te ilaç öncesi değerlere göre yüzde düşüşler reboksetin grubunda (sırasıyla ortanca değerler -26,2; -49; -63,98) sertralin grubuna göre (sırasıyla ortanca değerler -15,38; -31,57; -47,36) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (Şekil 1). Ancak, MADRS ve SUKDÖ (Şekil 2) değerleri, ilaç öncesi değerlere göre gösterdikleri yüzde düşüşler açısından, reboksetin ve sertralin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

İlaç gruplarında düzelmeye oranları değerlendirildiğinde; vizit 3’te (sırasıyla % 35 ve % 0), vizit 4’te (sırasıyla % 50 ve % 4,8) ve vizit 5’de (sı-

rasıyla % 70 ve % 38,1) reboksetin grubunun lehine istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

İlaç öncesi değerlere göre HAM-D değerlerinde  $\geq 50$ ’lik bir düşüş “yanıt var” olarak kabul edildiğinde; reboksetin grubunun sertralin grubuna göre vizit 3’te (sırasıyla % 50 ve % 0) ve vizit 4’te (sırasıyla % 90 ve % 42,9) anlamlı olarak daha fazla yanıt oranlarına sahip olduğu bulunmuştur ( $p \leq 0,001$ ). Vizit 5’te ise, her iki grup eşit yanıt oranları (sırasıyla % 80 ve % 81) göstermiştir.

Yan etkiye bağlı olarak reboksetin grubundan bir hasta kabızlık nedeni ile vizit 3’de çalışmadan ayrılmıştır.

## TARTIŞMA

Serotonin ve noradrenalin üzerinden seçici etki eden iki antidepresanın karşılaştırıldığı bu çalışmada reboksetin ile klinik olarak yanıt ve düzelmeye daha erken ulaşıldığı bulunmuştur. Ancak, sosyal işlevsellik düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmayışı dikkat çekicidir. Oysa; fluoksetin ve reboksetin ile yapılan karşılaştırmalı iki ayrı çalışmada (19,20) klasik depresyon ölçekleri ile ölçülen etkilerin birbirine yakın olduğu, ancak reboksetinin SUKDÖ ile ölçülen sosyal işlevsellik üzerine etkisinin daha

iyi olduğu tespit edilmiştir. Ancak, her iki çalışmada da hasta sayısının bu çalışmaya alınan hasta sayısından yüksek olması, çalışma verilerimizin literatür ile karşılaştırılması sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda, HAM-D ölçek puanlarındaki düşüş açısından reboksetinin sertralinden daha üstün oluşu birkaç biçimde açıklanabilir. Reboksetinin HAM-D anksiyete ve/veya somatik itemleri üzerine etkisinin sertralinden daha iyi oluşu nedenlerden biri olabilir (bu analiz bir diğer yayında bildirilmiştir<sup>(33)</sup>). Bu durum, düzelme ve yanıt parametrelerini etkilerken sosyal işlevsellik üzerinde benzer bir etki yaratmamış olabilir. MADRS skorları açısından ilaç grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu ölçeğin HAM-D'ye nazaran somatik belirtileri daha az hassas ölçüyor olması önceki bulgularımızı doğrulayan bir durumdur. Özetle, reboksetinin anksiyete ve somatik yakınmalar üzerine etkisinin sosyal işlevselliğe yansımaması, depresyonun düzelmesi ve yanıt oranları açısından var olan farkın, SUKDÖ puanları açısından anlamlılık taşımamasını açıklayabilir.

Çalışmamızın göreceli olarak kısa süreli oluşu bir diğer açıklama olabilir. Çalışmalarda depresif belirtilerin haftalar içinde gerilediği, ancak sosyal yeti kaybının daha uzun sürede düzeldiği dikkati çekmektedir<sup>(34)</sup>. Belirtilerdeki azalma kısa ve uzun süreli çalışmalarda benzer olmasına rağmen, işlevsellikteki düzelmenin depresyon sağaltımının süresi ile ilişkili olduğu ve işlevsellikteki en ileri düzelmenin 4. ile 6. aylarda ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>(35)</sup>. Bu durumda çalışmamızın farkı ortaya çıkaracak kadar uzun süreli olmaması bulgularımızı açıklayabilir.

MDB sağaltımında son yıllarda yanıtın yeterli olmadığı ve kalıntı belirtilerinin kalabildiği üzerinde durulmaktadır. Kısmi düzelmenin yüksek

depresme oranı, ciddi sosyal işlev kaybı ve öz-kıyım riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>(36)</sup>. Düzelme ise, kalıntı belirtilerinin olmadığını gösteren, etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda ön plana çıkan bir kavramdır<sup>(37)</sup>. Dolayısıyla düzelmeye ulaşmanın ancak hastalık öncesi sosyal işlevselliğe dönüş ile mümkün olabileceği ve bu nedenle sosyal işlevselliği 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, klasik depresyon ölçeklerinin bir eksikliği olarak düşünülen yalnızca "belirti düzeyinde düzelmeyi" ölçmelerinden doğan açığı kapatabileceği ve böylece düzelmenin bir göstergesi olan "normal sosyal işlevselliğe" dönüşü ölçebileceği öne sürülmektedir<sup>(5,19,38)</sup>. Ancak, literatürdeki çalışmalara bakıldığında, düzelme ve yanıtın, HAM-D ölçek puanı üzerinden tanımlanmış olduğu görülür. Dolayısıyla yapılan çalışmalar, sosyal işlevselliği kapsamayan bir boyutta düzelme ve yanıtı ölçmüşlerdir. Bulgularımız, HAM-D puanı esas alındığında, ilaç grupları arasında fark olduğunu gösterirken, sosyal işlev açısından her iki grup arasında anlamlı bir farkın bulunmadığına vurgu yapmaktadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, düzelmenin sosyal ilişki boyutunun da ölçülmesi gerektiğini düşünüyoruz ve öneriyoruz.

Bu çalışma açık etiketli olması nedeniyle bazı kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir. Çift kör yapılmamış olması araştırmacı yanlılığı payını arttıran bir etmen olabilir. Ayrıca, MDB'de sağaltımda öncelikle tercih edilen serotonin sistemi üzerinden etkili antidepresanlarla, noradrenerjik sistem üzerinden etkili antidepresanların daha fazla sayıda hastanın katılımının olduğu

kontrollü çalışmalarla karşılaştırılması MDB sağaltım akış şemasında noradrenerjik antidepresanların yerinin belirlenmesi açısından önem taşıyabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S ve ark: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51:8-19, 1994.
2. Broadhead WE, Blazer DG, George LK ve ark: Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. JAMA 264:2524-2528, 1990.
3. Wells KB, Stewart A, Hays RD ve ark: The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA 262:914-919, 1989.
4. Kasper S: From symptoms to social functioning: differential effects of antidepressant therapy. Int Clin Psychopharmacol 14(Suppl 1):27-31, 1999.
5. Healy D: The assessment of outcomes in depression: measures of social functioning. Contemp Pharmacother 11:295-301, 2000.
6. Akkaya C: Depresyon, sosyal işlevsellik ve farklı kimyasal iletilerle ilişkileri. Birinci Basamak İçin Psikiyatri 3:1-13, 2004.
7. Keller M: 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, 2001.
8. Sarandöl A, Akkaya C: Depresyona Bağlı Sosyal İşlev Kaybına Venlafaksin ve Reboksetinin Etkisi. Birinci Basamak İçin Psikiyatri 2:41-44, 2003.
9. Bosc M: Assessment of social functioning in depression. Compr Psychiatry 41: 63-69, 2000.
10. Healy D, McMonagle T: The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. J Psychopharmacol 11 (Suppl 4):25-31, 1997.
11. Weissman MM, Bothwell S: Assessment of social adjustment by patient self-report. Arch Gen Psychiatry 33: 1111-1115, 1976.
12. Coryell W, Scheftner W, Keller M ve ark: The enduring psychosocial consequences of mania and depression. Am J Psychiatry 150:720-727, 1993.
13. Schatzberg AF: Clinical efficacy of reboxetine in major depression. J Clin Psychiatry 61(suppl 10):31-8, 2000.
14. Scates AC, Doraiswamy PM: Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. Ann Pharmacother 34:1302-1312, 2000.
15. Berzowski H, Van Moffaert M, Gagiano CA: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. Eur Neuropsychopharmacol 7(suppl 1):37-47, 1997.
16. Ban TA, Gazner P, Aguglia E ve ark: Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. Hum Psychopharmacol 13 (suppl 1): 29-39, 1998.
17. Katona C, Bercoff E, Chiu E ve ark: Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. J Affective Disord 55: 203-213, 1999.
18. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE: The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. J Clin Psychopharmacol 23:45-50, 2003.
19. Dubini A, Bosc M, Polin V: Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. J Psychopharmacol 11(Suppl 4):17-23, 1997.
20. Massana J, Moller HJ, Burrows GD ve ark: Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 14:73-80, 1999.
21. Massana J: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. J Clin Psychiatry 59 (Suppl 14): 8-10, 1998.
22. Tranter R, Healy H, Cattell D ve ark: Functional effects of agents differentially selective to noradrenergic or serotonergic systems. Psychol Med 32:517-24, 2002.
23. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G: A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. Int Clin Psychopharmacol 12:323-31, 1997.
24. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M ve ark: Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. Biol Psychiatry 38:592-602, 1995.
25. Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK ve ark: Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. J Clin Psychiatry 57(Suppl 2):53-62, 1996.
26. Arık AC, Şahin AR, Özdemir G ve ark: Majör depresif bozukluk tedavisinde sertralin ve paroksetin. Düşünen Adam Dergisi 9:10-12, 1996.
27. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
28. Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr 23:56-62, 1960.
29. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 4:251-59, 1996.
30. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatr 134:382-9, 1979.
31. Torun F, Önder ME, Torun SD ve ark: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği. 3P Dergisi 10: 319-330, 2002.
32. Bosc M, Dubini A, Polin V: Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. Eur Neuropsychopharmacol 7( Suppl 1):57-70, 1997.



33. Eker SS, Akkaya C, Akgoz S ve ark: Comparison of Reboxetine and Sertraline in Terms of Efficacy and Safety in Major Depressive Disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 16:153-163, 2005.
34. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ ve ark: Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49:761-768, 1992.
35. Giller E Jr, Bialos D, Riddle MA ve ark: MAOI treatment response: multi-axial assessment. *J Affect Disord* 14:171-175, 1988.
36. Bakish D: New standart of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 26): 5-9, 2001.
37. Ferrier IN: Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 26): 10-15, 2001.
38. Dubini A, Bosc M, Polin V: Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? *Eur Neuropsychopharmacol*, 7 (Suppl 1): 49-55, 1997.

beciya