

## YENİ ANTİDEPRESANLAR.

Kemal AYDINALP

Antidepresanlar (AD) ortaya çakalı 30 yıl oluyor. İlk bulunan imipraminle depresyonların tedavisinde çok büyük bir aşama sağlandı. 1970'lere kadar imipramine benzer yapıda bileşikler bulundu. 1970'lerden sonra farklı kimyasal yapıda olanlar araştırıldı. Bu araştırmaların amacı ilk referans AD'lerin istenileni verememesinden kaynaklanıyordu.

Bu alanları şöyle sıralayabiliriz:

(1) Deprosyanların hepsinde etkili değillerdi,

(2) İki üç hafta sonra etkileri başlıyordu,

(3) Yan etkileri çoktu,

(4) Aşırı doz alındığında toksit etkileri çok tehlikeliydi.

(5) Deprosyonun tipine özel AD bulunamamıştı.Eski referans AD'lerin bu eksik ve sakıncalı yönlerini giderebilmek için çeşitli kimyasal yapıda ve norotransmitlerdeki farklı yerleri etkileyen bir çok yeni AD bulundu.

Bunlara şu adlar verildi:

1) Yeni AD ilaçlar

2- Yeni jenerasyon AD'lar

3- Trisiklik olmayan AD'lar

4) Tipik olmayan AD'lar

5) Serotonin geri alınışını engelleyenler

6) Seçici monamin geri alınışını engelleyenler (Selektif Monoamine Reuptake İnhibitors). Bu başlıklar altında çok

heyecan verici yeni ilaçlar bulundu.Ancak bunlardan hiçbirinin eski trisiklik AD'lerden daha etkili olduğu söylenemedi

(12). Daha sonra tartışacağımız gibi son sıralarda eşit etkili bile olamadıklarını bildiren çalışmalar yayınlanmaya

başlandı (8). Deprosyan tipine özel etki özelliklerinin olduğu da kesin kabul bulamadı. Ancak yan etkilerinin çok az

olduğu aşırı dozlarda dahi öldürücü etki göstermedikleri söylenebildi.

Bir yandan "nerede bize söz verdiğiniz yeni AD'lar" başlıklı makaleler yayınlanırken (5) diğer yandan özellikle yan etki ve

toksik etkiler gözönüne alınarak "şayet bugünkü standartlarla eski AD'lar kontrol edilmiş olsalardı klinik kullanımına

mücade edilmezdi" "bunlar çirkin ilaçlardır" (14) diyen zıt görüşler gelişti.

AD'lerin yan etkileri üzerinde birçok çalışmalar yapılmış ve dikkat çekilmişti.Fakat aşırı dozun zehirleyici etkisi üzerinde

çok durulmamıştı.Son yıllarda nadir olan dahi, bu ilaçların hayatı tehdit eden etkileri daha önemsendi. Nomifensinin

(Merital) ve zimeldinin piyasadan çekilmesi bu etkiyle oldu. Aşırı dozda trisiklik antidepresan (TAD) alanların

%70-80'inin hastaneye yetiştirilmeden kaybedilmesi eski AD'ler hakkında yukarıda bahsedilen olum suz fikirlerin

gelişmesinin başlıca nedeni oldu (14). İngiltere'de tedavi edilen bir milyon hastada ilaç aşırı dozundan ölüm sayısı

amitriptilinin (Laroxyl, Triptilin) 166, imipraminle (Tofranil) 143, maprotilinle (Ludionil) 103, clomipraminle (Anafranil)

32 mianserinle (Tolvon) 13 olarak bulunmuştur. 23 yeni AD'lerden mianserin ve trazodon (Desyl rel) toksitesinde bilinç

bulanıklığı görülür, konvulziyonlar ve EKG bozuklukları olmaz. Yine yeni AD'lerden fluoksetin (Prozac) ve fluvoxamin

(Faverin) gibi 5HT geri alınışını engelleyen ilaçlarda, henüz aşırı doz vakaları çok az olmakla birlikte, TAD'ların ciddi

toksik etkilerinin olmadığı izlenimi alınmaktadır (12).Bu gözlemler intihar riski çok fazla olduğu bilinen depresiv

hastalarda öldürücü etkisi fazla olan ilaçların verilmesinin intihara yol göstermek olduğu fikrini doğurmuştur. Aynı etkisi

olan ilaçlar varken daha güvenlisi için kullanılmasını denilmektedir(3,12) Dr.Cole bu görüşlere karşı depresyonun

potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olduğunu, bir ilacın daha iyi bir tedavi olasılığı varsa riskli olsa dahi kullanılması

gerektiğini savunmaktadır.Yeni AD'ların örneğin, trazodon veya nomifensinin veya bupropion veya fluoksetin'in imipramin

veya amitrilinden daha iyi olmadıklarını, genellikle beşte bir tedaviye dirençli hastada önemli iyilik sağlayabilirdiğini,

bunların hangi hastalar olduğunu söylemenin güç olduğunu ileri sürmektedir. Cole, nomifensinin (Merital) İngiltere'de

hemolitik anemiden birkaç kişinin ölmesi üzerine piyasadan çekilmesinde kabul etmemektedir.Bir çok tedaviye dirençli

hastada iyi gelen böyle bir ilacın doktorların ateşi yükselen hastalarda ısrarlı olmamaları, tedaviyi kesmeden

klinik uygulanmasına devamını istemektedir. Dramatik ve önceden kestirilemez tehlikesi olmayan, faydası belirgin olan

ilaçların bilinçli ellerde kullanılması gerektiğine inanmaktadır (5).Yeni AD'lara genel bir bakışı aşağıdaki gruplar içinde

yapmak uygun olacaktır:

1) Son yıllarda çıkan trisiklik antidepresanlar (TAD). Maprotilin bir tetrasiklik bileşik olmasına rağmen çoğunlukla

trisiklikler arasında incelenir.Antikolinergik etkisi TAD'dan azdır.Bir NA geri alınış engelleyicisidir. Maprotilinin diğer

TAD larla toksitesi aynıdır. Konvulziyona (%04-1,6) ve deri reaksiyonlarına neden olması başlıca istenmeyen

etkileridir.(14).Ventküler taşıkardi oluşturma riski vardır(18). Lofebromin aşırı dozunun güvenli olduğu, antikolinergik

etkisinin az olduğu ileri sürülen yeni bir TAD'dır. Fakat hepatotoksitesi olduğu bildirilmiştir(10).Amineptin (Survector)

dopaminerjik sisteme etkili lber TCA'dır.Antikolinergik, kardiyovasküler,sedatif etkisinin olmaması,depresyon profilaksisinde

de başarılı olması üstünlükleri ile takdim edilmektedir.

Sinirlilik, sıkıntı, özellikle akşama doğru alınırsa uyku bozukluğu yapabilmektedir

2) Antipik AD'lar

Mianserin (Tolvon) Trazodone (Desylrel) Antikolinergik, kardiyovasküler, aşırı doz tehlikesi olmayan ve TAD'lar değerinde

AD etkileri olduğu savunulan ilaçlardır. Ülkemizde de oldukça uzun süredir kullanıldıkları için ayrıntılı bilgiyi bir yenilik

olarak görmüyorum

3) AD etkili benzodiazepinler

Son yıllarda alprazolam (xanax) gibi yeni bulunan bazı benzodiazepinlerin AD etkili oldukları savunulmuştur. Çekirdek belirtileri etkilemediği, depresyonlardaki bazı sıkıntı belirtilerini düzelttiği, böylece sadece semptomatik bir iyilik sağladığı kabul edilmektedir (1,14). Depresyonların başarılı tedavisi için akut tablo iyileştikten sonra 4-6 hafta ilaca devam etmek gerekir. Benzodiazepinlerin bu kadar uzun verilmesi bağımlılık tehlikesini doğuracağından sakıncalıdır. AD'lerin anksiyeteyi benzodiazepinlerden daha iyi etkilediği fikirleri güç bulmaktadır (14).

Serotonerjik seçici etkili AD'lar:

Son yıllarda serotonerjik sistemin ve serotonerjik alt sistemlerin şizofrenide ve depresyonlarda önemli rol oynadığı fikri büyük ilgi alanı doğurdu (1,20). Şizofrenide negatif belirtilerin serotonerjik sistem anormalliğinden ileri geldiği sınırlı kişilik ve otizmde temel bozukluğun bu sistemde olduğu ileri sürüldü (6). Clozapin'in DI reseptörlerinde DA'ni 5HT2 reseptörlerin de 5HT'yi bloke ederek etki gösterdiği anlaşılmıştır şizofrenide duyulanı kültüğü dahil negatif semptomlarında etkili en bu ilacın üstünlüğünü sağlayan etki mekanizmasına benzer ilaçları geliştirme araştırmaları arttırdı. Ritanserin 5HT2 antagonisti bir antipsikotik ve AD'tir (6,14). Mianserin ve trazodonunda 5HT reseptörlerine kompleks ve özel etkileri vardır.

Buspiron (Buspon, Nopiron, Piranil) gepiron ve ipsapiron'un anksiyolitik ve ADETİSİ 5HT IA parsiyel agonisti olması dan ileri gelmektedir (14,18). Tam agonistle parsiyel agonist arasındaki spektrumunda aktivite gösterdiği, serotonin yokluğunda agonist gibi, varsa antagonist gibi etkilediği ileri sürülmektedir. Ancak bu ilaçların AD olarak kullanışları yaygın değildir. Distimilerde kullanımının yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda en yaygın çalışma, yayın ve piyasaya sunuş 5HT geri alınışı engelleyen AD'lerde oldu (12,14,20). Citalopram, Zimelidine, Fluoksetin (Prozac), fluoksamin (Faverin) paroksetin, sertralin bunların başlıcalarıdır Bu gruptaki yeni AD'ların ileri sürülen özellikler şunlardır: 1) Antikolinerjik etkileri yoktur. Kilo almaya neden olmazlar. 2) Sedatif antihistaminik etkileri yoktur. Bundan ötürü Psikomstor aktiviteyi ve kognitif fonksiyonları bozmazlar. 3) Dirençli vakalarda etkili olduklarını bildiren raporlar vardır. 4) Aşırı doz alınımında toksik etkileri öldürücü değildir. 5) Aynı zamanda kişilik bozukluğu ile ilgili depresyonlarda, sınırlı kişilikte, opsessiv kompulsiv bozukluklarda ve bulimide özel tedavi edici rolleri vardır. Bu olumlu yönleri yanında yan etki olarak şunlar görülebilir. 1) Sinirliklik, sıkıntı veya ajitasyon yapabilirler. 2) Bulantı, kilo kaybı, aşırı hallerde kusma yapabilirler. Depresyon profilaksisinde de daha üstün oldukları savunulmaktadır. Olumlu yönleri arasında suisid düşüncelerini daha çabuk düzelttiğini bildiren raporlarda sayılabilir. Bu araştırmalar eskiden beri bilinen fakat son yıllarda daha çok ilgi çeken serotonerjik metabolizmadan kaynaklanmaktadır. Serebros spinal sıvıdaki 5HT son metaboliti 5HIAA'nın sadece depressiv hast a ve suisidal davranışı fazla olan irklarda değil, impulsiv katillerde kundaklarda da düşük olduğu bulguları vardır (14). Serotonin çalışmaları psikiyatri dışına çıkmıştır. Akreplerin zehirlerinin kuvveti oranında radyasyona dayanıklılık gösterdiği, insanlarda 600 rad olan düzeyin en zehirli sarı sahra çözü akrebinde 85.000 rad'a kadar çıkışın zehirde bulunan serotoninle ilgili olduğu bildirilmektedir.

5) Dopaminerjik sisteme etkili Antidepressivler:

Bu güne kadar çalışmalar daha çok noradrelin ve serotonin metabolizmasına yoğunlaşmıştır. Dopaminle ilgili çalışmalar azdır. Halbuki serebros spinal sıvıdaki dopamin metabolitleri ölçüleride depresyonla ilgili bulunmuştur. Nomifensin etkili bir AD olarak dopamin geri alınışı da engellemektedir. Yeni dopamin etkili AD'lar araştırılabilir. Yeni AD'lerden bupropion (Welbutrin) dopaminin geri alınışı yolu ile etkilidir. Antikolinerjik ve sedatif etkisinin çok az olduğu, ortostatik hipotansiyon yapmadığı, anlamlı kardiak etkisi olmadığı yapılan reklamların temel ilkelileridir. Prozakdan daha üstün olduğu bu reklam sayfalarına başlık olarak atılmaktadır. Ancak %1 konvulziyon görüldüğü bildirilmektedir. Satıcı firma bu oranın %0.4 olduğunu, bu oranın karşılaştırmalı çalışmalar olmadığından ortalama bir sayı olarak verdiğini bildirmektir (5,13) Bulimide ve anorekside epilepsi oranı fazla olduğu için verilmesi sakıncalı bulunmaktadır.

Amineptin de dopaminerjik etkili bir AD'dir.

6) Antikonvulsiv ilaçların AD olarak kullanılması.

Son yıllarda karbamazepin (Tegretol) in AD olarak ve depresyon profilaksisinde kullanıma çalışmaları vardır. Olumlu sonuçlar bildirilmektedir (1).

7) Reversibl ve seçici MAO inhibitörleri.

1980'lerden sonra AD'ler alanında en etkin araştırmaların serotonin geri alınışı engelleyengrup ve reversibl MAOI'ler üzerinde olduğu söylenebilir. MAO enziminin insanda A ve B olarak iki tipte olduğu, A tipinin insanlarda AD etkisi ve zayıf tramin etkisi olduğunun anlaşılması araştırmaları arttırdı. Eski MAOI'lerin sakıncaları bunlarda yoktu. Bu sakıncaları şöyle sıralayabiliriz: 1-Tehlikeli peynir etkisi.

2-Hepatotoksite.

3-Trisiklikler, barbituratlar vb. ile uyumsuzluk.

MAO I verilen hayvanlara intravenöz tiramin verildiğinde tansiyonu artırıcı etki görülmüş fakat kısa sürmüştür. Özellikle yemek üzerine peynir yenirse tehlikeli değildir. Yine de çok beklemiş peynirler yenmemelidir (21). Antikolinerjik etki TAD'lerden azdır; yeni AD'lar kadardır. Kardiyovasküler etki yenilerden fazla gastroentestinal bozukluklar yenilerden az bulunmuştur. Ortostatik hipotansiyon, toksik antikolinerjik delirium, konvulziyon yapma etkisi görülmemiştir (9,16) 2 gram üstünde maklobemid alan 6 kişide konvulziyon, kardiotoksite, solunum zaafı veya diğer hayat tehdit eden komplikasyonlar olmamıştır (3).

Maklobemid, toloksaton, brofaromin, simoksatan, amiflamin en çok bilinendir. Maklobemi d dışındakilerde bazı riskler vardır. En yaygın kullanılan maklobemid'tir (17,21).

Yeni AD'lar üzerinde yapılan genel bakış açısında en belirgin çarpıcı özellik bu yeni bileşiklerin yan etkilerinin ve toksik etkilerinin eski TAD'lara göre olmaması veya az olmasıdır. Daha erken başlayan tedavi edici özellikleri hemen hiç birinde kesin kanıtlanmamıştır. Son yıllarda herbirine özel bazı yan etkiler bildirilmeye başlanmışsa da en önemli yeni araştırmalar yeni AD'ların eskilerine göre tedavi edici etkilerinin az olduğu sonucuna varanlardır. Eski MAOI'lerin arkasından imipramin ve diğer TAD'lar çıktığında depresyon psikiyatrinin kolay tedavi edilebilir, yüz güldürücü sonuçlar kolay elde edilebilir bir hastalık olarak görüldü. Antibiyotiklerle tedavideki kurallar gibi kesin kurallar ortaya çıkınca hastaların ilk olarak başvurduklarını pratisyen hekimler depresif hastaları rahatlıkla tedavi eder oldular. Bugün psikiyatristlerin tedavi ettikleri hastalar pratisyenlerin tedavisinden geçmiş, yeterli doz ve sürede etkin AD verilmesine rağmen iyileşmemiş dirençli vakalardır. Bu yüzden ancak bu konuda özelleşmiş hekimlerin izleyip uygulayabileceği yeni ilaçlara ihtiyaç vardır. Bilindiği gibi depresyonluların %30'u zaten tedaviye dirençlidir. Yeni formülde değişik etki mekanizmalı, özellikle sadece direk antidepresif etkisi olan, yan etkileri doğuran diğer sistemlere etkisi olmayan, AD'lere çok ihtiyaç vardır. Ancak bugün için eski AD'lerden üstün tedavi edici bir yeni AD bileşiğinin varlığı söylenemeyeceği gibi yukarıda belirtildiği gibi daha zayıf etkide oldukları sonucuna varan araştırmalar yapılmaktadır.

Imipramin, nor triptilin, amitriptilin ve maprotilinle Coding Tömmel ve Von Zerssen'in (1982)'de Kragh-Sorensen ve ark'nın (1983)'te yaptıkları karşılaştırmalı, longitudinal araştırmada Mianserin'in endojen depresyonlu hastalarda antidepresif etkisi olmadığı sonucuna vardılar (8).

Gram ve ark.(1983)'te Guy ve ark.(1986)'da seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin TAD'lardan daha etkisiz olduğu sonucuna varan araştırmalarını yayınladılar (8).

Bu raporlar üzerine yeni AD'ları kontrol etmek üzere Danimarka'da çok merkezli devamlı çalışan özerk AD grubu kuruldu ve 1986'da 102 hastada seçici serotonin geri alımını inhibe eden citalopram'ın kontrol TCA olarak kullanılan klomipramin'den daha az ve yavaş etkili olduğunu yayınladı. Aynı grup 1990'da yayınladığı diğer bir çalışmada 120 major depresif bozukluğu olan hastaya yine seçici 5HT geri alım inhibitörü bir ilaç olan proksetin ile kontrol ilaç olarak klomipramin verdi. Çalışma çift -kör, rasgele, sabit doz, plazma kontrollü, yatan hasta üzerinde yapılmış özelliklerini taşıyordu. Paroksetinin diğer seçici 5HT geri alım inhibitörlerinde olduğu gibi otonomik ve kardiyovasküler yan etki göstermediği, az toksik olduğu fakat tedavi edici etkisinin zayıf olduğu geç cevap verdiği bulguları saptandı.

Seçici 5HT geri alım inhibitörlerinin TAD'lar kadar veya plasebodan güçlü etki gösterdiği bulgularını içeren birçok araştırma vardır. Danimarka grubu farklı bulguların şu faktörlerden ileri gelebileceğini ileri sürüyor:

- 1) Diğer araştırmalarda hastaların çoğu ayaktan izlenmişti. Kendi çalışmalarında tüm hastalar baştan sona yatırılarak izlenmişti.
- 2) Plazma düzeyi kontrolü hakkında bilgi yetersizdi.
- 3) Sabit doz kullanılmamış belkide tedavi dozu altında verilmişti (8).

Bu araştırmadan daha önce 1988'te yayınlanan Montgomery'nin makalesinde tersine, eski TAD'ların 5HT geri alım inhibitörlerinden üstün etkide olduğunu bildiren araştırmaların metodoloji hataları vardır denilmektedir (14).

Priest'in editörlüğünde yeni perspektivle MAOI'lere bakış açısını toplayan yayının ön yazısı elimizdeki tüm AD'ları yetersiz, etkileri sınırlı, yan etkileri problem, geç etkileyen, bazı hastaları hiç etkilemeyen, sıfatları ile anlatılmakta ve yeni ilaçlara ihtiyacımız var denmektedir. Yeni AD'lerin baş ağrısı, sersemlik, bulantı, uykusuzluk gibi istenmeyen yan etkisi varlığından şikayet etmektedir (16). Son yıllarda bir yandan yeni AD'ların üstünlükleri sergilenirken adeta bu yayınlara bir reaksiyon olarak yukarıda belirttiğimiz gibi etki üstünlüklerini kabul etmeyen ve yan etkilerinin varlığını belirten yazılar yayınlanmaktadır. Maprotilin ve bupropionun epileptik nöbete neden olduğu, trazodonun priapizm yaptığı, amoksopinin geç diskinazi ve nöroleptik gibi yan etkiler yaptığı, fluoksetinin iştah kestiği, bulantı ve uykusuzluk yaptığı, reversibl MAOI'lerinin huzursuzluk ve uyku bozukluğu 5HT 1A antagonistlerinin bulantı ve başdönmesi yaptığı belirtilmektedir. TCA'ların dahi geç etkilerinin esasta serotonerjik olduğu savunulacak kadar (10) 5HT metabolizmasına ilgi artarken 5HT geri alımını inhibitörlerinin yan etkilerine ilgiyi çeken yazılar artmaktadır. Bunlar arasında Am J Psychiatry'e fluoksetin için yazılan mektuplarda şu yan etkiler belirtilmektedir:

Cunnigham ve arkadaşları 2 hastalarında fluoksetinin tik ve duyma bozukluğu yaptığını (7).

Cohen ve ark. fluoksetinin yaşlı hastalarda anti diüretik hormon değişikliği yaptığını (4). Hansen ve ark. fluoksetinin bir narkotik ilaç olan Pentazosinle birlikte alındığında hayati tehlike yaratan etki meydana getirdiğini (11). Musher fluoksetin verdiği 32 hastasından %16'sının anorgasmi gösterdiğini bunun bildirilenlerden yüksek bir oran olduğunu bildirmiştir.

Bu mektuplara karşı bir ilaç piyasaya yeni çıktığında yan etkileri daha dikkatli incelenir. Eski ilaçların yan etkileri kanıksandır. Onun için sadece az etkilere rastlayan doktorların gönüllü bildirilerine değil yeni AD'lerin eski TAD'larla karşılaştırılması araştırmalara değeri verilmelidir denmektedir.

Görüldüğü gibi yeni AD'lar ilk beklentiler gibi bir panacea değillerdir. Ancak psikiyatristlere özellikle tedaviye dirençli hastalarında kardiyovasküler hastalıklı, kapalı aç gökumlu, prostat hipertrofilisi gibi, eski AD'ları veremedikleri hastalarında kullanabilecekleri yeni imkanlar vermektedirler. Obsesif kompulsif bozukluk gibi bazı hastalıklarda yeni ufukların açılmasını sağlamaktadırlar.

KAYNAKLAR

- 1) Beasley CM et al. Fluoxetine. *Psychophore Bul* 26:18-24,1990.
- 2) Beaumont G. The Toxicity of antidepressants. *British Journal of Psychiatry*. 154:454-458, 1989.
- 3) Beaumont G. Suicide and antidepressant Overdosage in General Practice. *British Journal of psychiatry* 155(Suppl.6) 27-31, 1989.
- 4) Cohen B et al. More cases of SIADH with fluoxetine (letter) *Am.J.Psychiatry* 147:949,1990.
- 5) Cole O.J. Wehere Are Those New Antidepressants We Were promised? *Arch.Gen Psychiatry* 45:193-195,1988.
- 6) Cookson J.C. Drug Treatment and negative symptoms of schizophrenia in Proceeding of a ayposium held at the VII the World Congress of Psychiatry. EC. Johnstone (Ed) Oxford C.C.1990.
- 7) Cunningham M. et al. Eye Tics and subjective Hearing Impairment During Fluoxetine Therapy (letter) *Am.J.Psychiatry*.147:947-48,1990.
- 8) DUAG. Paroxetin :A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect *J.Affective Disorders*.18:289-99,1990.
- 9) Emre I et al. Antidepressant drug therapy: associated Risk *J.Neural Transm (Suppl)* 26:73-86,1988.
- 10) Garattini S. Samanin R. Biochemical hypotheses on antidepressant drugs. *Psychological Medicine*, 18:287-304, 1988.
- 11) Hansen T. et al. Interaction of Fluoxetine and Pentazocinle (letter) *Am.J.Psychiatry* 147:949,1990.
- 12) Leonard B.E. Pharmacological Effects of serotonin Reuptake inhibitors. *J.Clin Psychiatry* 49:12-17, 1988.
- 13) Michael G.R et al. Effect of Bupropion on chocolate Craving *Am.J.Psychiatry* 146,119-120, 1989.
- 14) Montgomery SA: New Antidepressant and 5HT uptake inhibitors *Acta Psychiatr.Scand* 80(supp 350): 107-116, 1988.
- 15) Musher J. Anorgasmia with use of fluoxetine (letter) *Am.J.Psychiatry* 147: 948, 1990.
- 16) Priest R.G. Editor's Preface, Antidepressants of the Future. *British J.of Psychiatry* 155(suppl.6) 7-8, 1989.
- 17) Soykan N. Tuğlular I. MAO inhibitörlerinin yeniden doğuşu mu? *Türk Psikiyatri dergisi* 2:25-27, 1990.
- 18) Stahl MS, Serotonergic subsystems. VII World Congress of Psychiatry Symposium, Congress News, 1989.
- 19) Ünal S. Psikotrop ilaçların kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2:31-35, 1990.
- 20) Yazıcı M.K. Bir serotonin Geri Alınım İnhibitörü: Fluoxetin. *Türk psikiyatri Dergisi* 1:28-29, 1990.
- 21) Youdim MBH et al. Foreword of the Editors. The Cheese Effect and New Reversible MAO-A Inhibitors. M.B.H Youdim et al (Ed) Springer Verlag. Wien. New York 1988.