

Kronik Depresyon ve Major Depresyonda Antidepresan Tedavi Uygulamaları: Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Dr. Pinar Demirarslan¹, Dr. Peykan Gökalp¹, Dr. Kültegin Ögel², Dr. Ali N. Babaoğlu³

ÖZET

Bu çalışmanın amacı belirgin yetiyitimine yol açan kronik depresyondaki klinik seyir özellikleri ve tedavinin önemine dikkati çekmektir. Kronik depresyon ve iyileşen major depresyon olgularında tedavi uygulamaları araştırılmıştır. Her iki grupta geçmiş depresif nöbetlerde ve süregelen depresif durum boyunca uygulanan tedaviler karşılaştırılmıştır. Kronik depresyon grubunda tedavi başvurusunun anlamlı oranda yüksek bulunmasına karşın olguların %1'ne hiç tedavi uygulanmadığı, 55.6-60.0'na yetersiz tedavi uygulandığı görülmüştü. Kronik depresyon olgularının üçte ikisi geçmiş depresif nöbetlerde hiç tedavi görmemiştir. Çalışmaya alındığı sırada kronik depresyon tanısı almış olgularda uygulanan tedaviler araştırıldığında olguların %63.5'unda ortalama, %25.4'ünde yetersiz dozda antidepresan ilaç kullanıldığı saptanmıştır. Yeterli dozda antidepresan tedavi gören olguların oranı ise %11'dir. Kronik depresyon olgularında antidepresan tedaviye başlanması geç olmaktadır. Kronik depresyonun seyri boyunca olguların çoğuna yetersiz ya da orta dozda antidepresan tedavi uygulanmaktadır. Bu durumun kronik depresyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği ve depresyonun seyrini olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Sözcükler: Kronik depresyon, major depresyon, süregelenleşme, yetersiz antidepresan tedavi
Kl. Psikofarmakol. Bül. 8:1 (8-13),1998

SUMMARY

ANTIDEPRESSANT TREATMENT METHODS IN CHRONIC AND MAJOR DEPRESSIVE PATIENTS: A COMPARISON STUDY

In this study, treatment methods are investigated in two groups of patients, chronic depressives and major depressives in remission. Treatment methods are compared in both groups during past depressive episodes and ongoing depressive episode. The purpose is to raise attention to the fact that; although the percentage of treatment seeking is high in chronic depressives, 11% of the cases had no treatment, 55.6-60.0% had insufficient treatment. Two-thirds of the chronic depressives had no treatment in past depressive episodes. In the chronic depression group, 63.5% had medium; 25.4% had insufficient doses of antidepressant treatment. Those who had a sufficient dose of antidepressant treatment were 11% of sample. In chronic depressives treatment is also delayed. This might cause the development of chronicity in depressive cases and thus cause disability and other secondary complications. These features are important in the primary care and psychiatric education of mental health professionals.

Key Words: Chronic depression, major depression, chronicity, insufficient antidepressant treatment
Bul.Clin. Psychopharmacol. 8:1 (8-13), 1998

Depresyon önceleri tedaviye oldukça iyi yanıt veren bir psikiyatrik bozukluk olarak tanınmıştır; ancak bu gün depresif bozuklukların önemli bir kısmının iyileşmediği ve depresyonda süregelenleşme oranının sanıldığından daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda depresyonda süregelenleşme oranı farklılıklar göstermekle birlikte, bir depresif nöbeti izleyen iki yıl içinde iyileşmeyen ve kronik seyir gösteren olguların oranı %12-21 arasında değişmektedir (1,2,3,4).

Kronik depresyon izleme çalışmalarında, olguların dörtte birinde beş yıl içinde hiç iyileşme olmadı-

ğı saptanmıştır (5). Kronik depresif olguların dörtte üçünde ise, kısa süreli iyileşme dönemleri görülmüştür. İyileşmeyen hastaların büyük çoğunluğunda depresyonun düşük şiddetli depresif belirtiler ile sürdüğü izlenmiştir. Yapılan çalışmalar depresif bozuklukların önemli oranda kronik seyir izlediğini ve bu dönemde hastalık tablosunun major depresyondan çok, kronik minor depresyon ya da distimi görünümünde olduğunu göstermektedir (5,6).

Depresyonda kronik seyir izleyen olguların tanınması ile birlikte süregelenleşmeye yol açtığı düşünülen etkenlerin araştırılması da önem kazanmıştır.

(1) Psikiyatri Uzmanı, 10. Psikiyatri Birimi;

(2) Psikiyatri Uzmanı, AMATEM Servisi;

(3) Psikiyatri Doçenti, 10. Psikiyatri Birimi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Bakırköy-İstanbul.

TABLO 1. Kronik Depresyon ve Major Depresyon Olgularında Depresyonun Klinik Olarak Karşılaştırılması

	Kronik Depresyon		Major Depresyon	
	n	%	n	%
Hafif	42	67.7	5	10.6
Orta	18	29.0	29	61.7
Ağır	2	3.2	13	27.7

$\chi^2: 42.84, SD=2, p<0.001$

TABLO 2. Kronik Depresyon ve Major Depresyon Olgularının HDDÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Kronik Depresyon		Major Depresyon	
	n	ort.	n	ort.
Hamilton değeri	61	20.62	48	26.64

Major depresif nöbetle iyileşmeyi geciktirdiği düşünülen çeşitli etkenler vardır. İleri yaş, kadın olma, evli olma, düşük sosyoekonomik düzeye sahip olma gibi sosyodemografik etkenlerin süregenleşme riskini arttırdığı bilinmektedir (1,7,8,9). Depresif nöbetin süresinin uzun olması, sık yinelenmesi, kişilik bozukluğunun varlığı, ikincil psikiyatrik komplikasyonların gelişmesi, eşlik eden bedensel hastalığın bulunması da depresyonun seyrini kötüleştirir (1,7,10).

Depresyonla süregenleşme nedenleri arasında tedavi ile ilişkili olan etkenler de önemli bir yer tutmaktadır. Bu etkenler başlıca üç grupta incelenebilir:

a) Yetersiz tedavi: Kronik depresyon tanısı almış olan hastaların önemli bir kısmında uygulanan tedavi düşük dozlardadır ya da bu hastalar hiç tedavi görmemişlerdir (7,11). Depresyonun başlangıç döneminde uygulanan tedavi ile hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Hastalığın başlangıcında yetersiz tedavi uygulamasının kronik seyrene yol açtığı bildirilmektedir (7). İlk üç ay içinde iyileşme süresinin tedavinin yoğunluğu ile ilişkili olmadığını bildiren araştırmalar da vardır (1). Öte yandan, yetersiz tedavinin sürmekte olan depresyonun kronik seyrini belirginleştirdiği konusunda görüş birliği vardır.

b) Uygunsuz tedavi: Kronik depresyon hastalarının bir kısmında depresyon tedavisine yönelik olmayan ilaçların, özellikle anksiyolitik ilaçların kullanıldığı ve bu durumun süregenleşmeye yol açan etkenlerden biri olduğu bildirilmektedir. Kronik depresyonda belirtilerin genellikle bir major depre-

sif nöbet şiddetinde olmaması depresyonun tanınmasını güçleştirmektedir. Bu uzun süreli ve hafif şiddette depresif belirtilerin anksiyolitik ilaçlar ile tedavi edilmesine sık rastlanmaktadır.

c) Tedaviye geç başlanması: Kronik depresyon olgularının bir kısmında, özellikle erken başlangıçlı ve depresif belirtilerin hafif şiddette olduğu durumlarda antidepresan tedaviye başlanmadığı görülmektedir. Bu durumun hekimin bu kronik hafif depresif belirtileri bir kişilik özelliği olarak değerlendirme eğiliminden kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

Yapılan çalışmalar kronik depresyonun antidepresan ilaç tedavisine yanıt verdiğini göstermektedir. Distimik bozukluk için yapılan çalışmalarda bu oran %50-80 arasında değişmektedir (12-15). Ancak kronik depresyonun tedavisi major depresif nöbetin tedavisinden önemli farklılıklar göstermektedir.

Kronik depresyonda "yeterli doz ve sürede tedavi"nin ne olduğu konusu oldukça önemlidir. Önerilen antidepresan dozları major depresyon için kullanılan dozlardan çok daha yüksektir (16-18). Tedavi edici doz trisiklik antidepresanlar için 200-300 mg/gün imipramin ve eşdeğeri, fluoksetin için 60 mg/gün, sertralın için 200 mg/gün, fenelzin için 90 mg/gün ve moklobemid için 700 mg/gün olarak bildirilmektedir.

Antidepresan tedavinin süresinin ne kadar olması gerektiği konusu da tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Kronik depresyon izleme çalışmalarında antidepresan tedaviye %50-70 oranında olumlu yanıt alındığı ancak özellikle ilk iki ay içinde yüksek oranda nüks izlendiği görülmüştür. Çalışmalardaki tedavi süresi genellikle 5-8 hafta arasında değişmektedir. Fluoksetin ve trazodon ile yapılan bir çalışmada antidepresan tedaviye yanıt %72 oranında bulunmuş, ancak 2 aylık izleme döneminde nüks oranı %50 olarak bildirilmiştir (18). Desimipramin ile yapılan bir başka çalışmada antidepresan tedaviye yanıtın %50 oranında olduğu, ancak özellikle ilk 3-4 ay içinde nüks olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Genel olarak antidepresan tedavinin aynı dozda en az bir yıl sürmesi gerektiği belirtilmektedir (18).

YÖNTEM

Örnekleme:

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Aralık 1995- Ağustos 1996 tarihleri arasında, ayaktan ya da yatarak tedavi gören 63 kronik depresyon olgusu ile, major depresif nöbet tanısı alan 48 olgu örnekleme oluşturmuştur.

DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk (tek nöbet, yineleyici ya da kronik) ve distimik bozukluk (erken ya da geç başlangıçlı) tanısı alan olgular ve ayrıca halen distimik bozukluk üzerine eklenmiş major depresif nöbeti olan olgular çift depresyon olarak değerlendirilip çalışmaya alındı (19).

Halen distimik bozukluk üzerine eklenmiş major depresif nöbeti olan olgular Double Depresyon olarak değerlendirilip çalışmaya alındı.

Kronik depresyon grubunun belirlenmesinde depresif belirtilerin en az iki yıldır sürüyor olması ve iki aydan uzun iyileşme döneminin bulunmaması koşulu esas alınmıştır. Kronik depresyon grubunda erken ve geç başlangıçlı distimik bozukluk, double depresyon ve kronik major depresyon olguları değerlendirildi.

Major depresyon grubu ise DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk (tek nöbet ya da yineleyici) tanısı alan, belirtilerin en az 1 aydır sürdüğü olgulardan oluşmaktaydı.

Her iki grupta da depresif belirtilerin organik bir nedene bağlı olduğu olgular, iki uçlu mizaç bozukluğu tanısı alan ve kronik psikotik bozukluğu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgularda depresif bozukluğun seyrini, geçmiş depresif nöbetlerdeki tedavi uygulamalarını ve halen uygulanmakta olan antidepresan tedavilerin özelliklerini araştıran bir veri toplama formu uygulandı.

Depresif bozukluğun şiddetini belirlemek amacıyla Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandı (20).

İşlem:

Kronik depresyon tanısı alan 63 hasta ve major depresif nöbet tanısı alan 60 hasta ile ilk görüşmeden 2 ay sonra kontrol görüşmesi yapıldı. Major depresif bozuklukta iyileşme klinik tanı ölçütleri ve

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanarak değerlendirildi. DSM-IV'e göre depresif bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan ve Hamilton Depresyon Ölçeği'nde toplam puanları 13'ten düşük olan olgular "iyileşen major depresif bozukluk" grubu olarak çalışmaya alındı. Yapılan ikinci görüşmede halen depresif bozuklukta düzelme izlenmeyen 4 olgu ve ikinci görüşme için ulaşılamayan 8 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Kronik depresyon grubunda yer alan 63 hasta ile iyileşen major depresyon grubunu oluşturan 48 hasta yukarıda belirtilen veri toplama formu ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği esas alınarak karşılaştırıldı.

İstatiksel çalışmalar için SPSS-PC(5.0) programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 63 kronik depresyon, 48 major depresyon olgusu alınmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında olguların büyük çoğunluğu kadındır. Kronik depresyon olgularında kadın/erkek oranı birbirine yakinken (%57.1 kadın, %42.9 erkek), major depresyon olgularında kadın hastaların çoğunlukta olduğu (%79.2 kadın, %20.8 erkek) izlenmiştir.

Kronik depresyon olgularının yaş ortalaması 40.34 (± 1.445), major depresyon olgularının yaş ortalaması 34.95 (± 1.449) olarak bulunmuştur.

Her iki grupta da olguların büyük çoğunluğunun evli olduğu; bekar, boşanmış ya da ayrı yaşıyor olma oranında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Kronik depresyon ve major depresyon gruplarında olguların büyük kısmının ilköğretim mezunu olduğu, meslek dağılımında ise olguların çoğunluğunun ev kadınlarının oluşturduğu görülmüştür.

Her iki grupta gelir dağılımına bakıldığında olguların büyük kısmının düşük ve orta gelir düzeyine sahip oldukları izlenmiştir.

TABLO 3. Sürekli Depresif Durum İçinde Tedavi Uygulamaları

	Yetersiz		Bir Dönem Yeterli		Yeterli		Tedavi Yok	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erken Başlangıçlı Distimi	5	55.6	3	33.3	-	-	1	11.1
Geç Başlangıçlı Distimi	28	65.1	9	20.9	1	2.3	5	11.6
Double Depresyon	3	60.0	2	40.0	-	-	-	-
Kronik Major Depresyon	-	-	4	100.0	-	-	-	-

$\chi^2: 20.07, SD=12, p>0.05$

Depresyonun Şiddeti:

Depresyonun şiddeti klinik görüşmeye göre değerlendirildiğinde kronik depresyon olgularının çoğunluğunun hafif şiddette depresif belirtiler gösterdiği, major depresyon grubunda ise orta şiddette depresif belirtilerin en fazla oranda izlendiği görülmüştür (Tablo 1). Her iki gruptaki HDDÖ puanları Tablo 2'de izlenmektedir.

Sürekli Depresif Durum İçinde Tedavi:

Sürekli depresif durum içindeki tedavi uygulamaları açısından kronik depresyon alt tiplerinde bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemektedir. Olguların büyük çoğunluğunun depresif durum boyunca yetersiz tedavi gördüğü izlenmektedir (Tablo 3).

Sürekli depresif durum içinde uygulanan tedavinin cinsine bakıldığında, en fazla antidepresan ilaçlar ve antidepresanlar ile anksiyolitik ilaçların kombinasyonu izlenmektedir.

Kronik depresyon tanısı almış olan hastalara şu an uygulanan antidepresan ilaç dozları değerlendirildiğinde, antidepresan tedavinin olguların %63.5'ine orta dozda, %25.4'üne yetersiz dozda uygulandığı görülmüştür. Antidepresanların yeterli dozda kullanıldığı olguların oranı ise %11'dir (Tablo 4).

Kronik depresyon tanısı almış olan hastalara uygulanan antidepresan tedavinin süresine bakıldığında olguların büyük çoğunluğunda bu tedavi süresinin yeterli olduğu görülmektedir.

Geçmiş Depresif Nöbetlerde Tedavi :

Geçmiş depresif nöbetlerde tedavi değerlendirildiğinde, kronik depresyon olgularının üçte ikisinin hiç tedavi görmediği, bu oranın major depresyon grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek olduğu izlenmiştir. Major depresyon grubunda yeterli tedavi gören olgu sayısı 9 iken, kronik depresyon grubunda yeterli tedavi gören yalnızca 1 olgu vardır. Kronik depresyon olgularının sürekli depresif durum boyunca yeterli tedavi görmediği izlenmektedir (Tablo5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik depresyon olguları ile major depresyon olguları tedavi uygulamaları açısından karşılaştırıldığında önemli bazı farklılıklar izlenmektedir. Depresif belirtilerin başlangıcında hekime başvuru oranı kronik depresyon olgularında major depresyon olgularına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu fark çalışmaya alınan major depresyon olgularının önemli bir kısmında depresif nöbetin süresinin bir ay gibi, görece kısa bir zaman olması ile açık-

TABLO 4. Kronik Depresyon Tanısı Almış Olan Hastada Şu An Tedavide Uygulanan Antidepresan İlacın Dozu

	Kronik Depresyon	
	n	%
Yeterli	7	11.1
Orta	40	63.5
Yetersiz	16	25.4

lanabilir. Bunun yanı sıra hekime başvuru oranının kronik depresyon grubunda % 74 gibi yüksek bir oranda görülmesi, bu olguların depresif belirtilerinin düşük şiddette olmasına karşın tedavilerinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sürekli depresif durum içinde tedavi uygulamalarına bakıldığında kronik depresyon olgularının büyük çoğunluğuna süreç boyunca yetersiz tedavi uygulandığı, daha az bir kısmının bir dönem yeterli tedavi gördüğü, süreç boyunca yeterli tedavi gören yalnızca 1 olgu olduğu görülmüştür. Kronik depresif hastaların önemli bir kısmında antidepresan tedavinin düşük dozlarda uygulandığı bilinmektedir. Bu durum depresyonun süregelenleşmesine yol açan etkenler arasında sayılmaktadır. Depresif belirtilerin düşük şiddette oluşu, hastanın işlevselliğinde çok belirgin bozulma olmayışı hekimi yeterli süre ve dozda, etkin bir antidepresan tedavi uygulamaktan alıkoymuyor gibi görünmektedir. Tedavi edici dozun altında uygulanan antidepresan ilaçla depresif belirtilerde düzelme olmamakta ve bu durum depresyonun kronik seyrine katkıda bulunmaktadır. Etkin antidepresan tedavi uygulanmamasının bir başka nedeni de kronik depresyonun yeterince tanınmaması olabilir.

Bu çalışmada kronik depresyon tanısı almış olan hastalara şu an uygulanan antidepresan tedavilere bakıldığında da durum çok da farklı görünmemektedir. Kronik depresyon tanısı almış olan hastaların %63.5'ine ortalama, %25.4'üne yetersiz dozda antidepresan tedavi uygulandığı izlenmiştir. Antidepresanların yeterli dozda kullanıldığı olguların oranı ise yalnızca %11'dir. Bu durum hekimin kronik depresyon tanısını koymakla birlikte tedavide orta ve

TABLO 5. Kronik Depresyon ve Major Depresyon Olgularında Geçmiş Depresif Nöbetlerde Tedavi

	Kronik Depresyon		Major Depresyon	
	n	%	n	%
Hiç tedavi görmemiş	9	60.0	4	15.4
Yetersiz tedavi	5	33.3	13	50.0
Yeterli tedavi	1	6.7	9	34.6

$\chi^2=10.03$, $SD=2$, $p<0.05$

düşük dozda ilaç kullanma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Tedaviye dirençli depresyonlar da çoğu zaman kronik depresyon olarak değerlendirilmektedir. Tedaviye dirençli depresyon çeşitli araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmakla birlikte, genel olarak yeterli süre ve dozda uygulanan antidepresan tedaviye yanıt vermeyen depresyon, tedaviye dirençli olarak kabul edilmektedir. Tanım gereği tedaviye dirençli depresyonlar tam dirençli ve kısmi dirençli depresyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Tedaviye dirençli depresyonların çoğunluğunu oluşturan kısmi dirençli depresyonlar yetersiz tedavilerden kaynaklanıp, uygun doz ve sürede antidepresan tedavi uygulandığında düzelebilmektedir.

Bu grubun süreç boyunca etkin dozun altında antidepresan tedavi gören, düşük şiddetli depresif belirtiler ile seyreden kronik depresyonlar ile örtüşme olasılığı yüksektir. Tam dirençli depresyon ise çok daha az oranda görülmekte ve yeterli süre ve dozda uygulanan antidepresan tedavilere karşın düzelme olmamaktadır. Ancak tam dirençli depresyonlar her zaman kronik değildir, spontan düzelmeler izlenebilmektedir.

Her iki grupta geçmiş depresif nöbetlerdeki tedavi uygulamalarına bakıldığında kronik depresyon olgularının %60'ının daha önceki nöbetlerde hiç tedavi görmediği görülmüştür. Major depresyon olgularında önceki nöbetlerde tedavi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu yineleyen major depresif nöbetleri olan olguların bu nöbetler sırasında tedavi gördüklerini, ancak kronik depresyon olgularının çoğunda geçmiş depresif nöbetlerin tedavi edilmediğini düşündürmektedir.

Bu durum major depresyon grubunda önceki nöbetlerin tedavi edilmesi sonucu yinelemeler ve arada tam düzelmeler ile seyrettiği, ancak kronik depresyon grubunda tedavi edilmeyen bir ya da daha fazla depresif nöbetin ardından kronik seyir geliştiği şeklinde de yorumlanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada kronik depresyon olgularının tedavisinde önemli eksiklikler izlendiğini söylemek mümkündür. Kronik depresif olguların depresif nöbet başlangıcında hekime başvuruları yüksek oranda olmasına karşın tedaviye başlanması geç olmaktadır. Sürekli depresif durum boyunca uygulanan tedavilerin de genellikle yetersiz olduğu görülmektedir. Kronik depresyon tanınsa bile antidepresan ilaçların tedavi edici dozun altında uygulandığı ve bu durumun hastalığın kronik seyrini daha da belirginleştirdiği düşünülmektedir.

Tüm bu bulguları bir neden-sonuç ilişkisi içinde değerlendirerek kronik depresyonun yalnızca yetersiz tedavi sonucu geliştiğini söylemek mümkün değildir. Ancak yetersiz doz ve sürede uygulanan tedavilerin depresyonun seyrini olumsuz etkilediğinin ve kronik bir süreçte uzun süre ve daha yoğun antidepresan kullanılması gerekliliğinin bilinmesi depresif bozuklukların seyri açısından önemli görünmektedir. Kronik depresyonun klinik özellikleri ve tedavisinin kendine özgü yönlerinin daha fazla aydınlatılmasını sağlayacak araştırmala-

rı, özellikle izleme çalışmalarının gerekli olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Keller MB, Klerman GL.: Long term outcome of episodes of major depression. JAMA 1984,252:788-792.
2. Lehmann HE, Fenton FR, Feldman S.: An 11 year follow up study of 110 depressed patients. Acta Psychiatr Scand 1987, 78:57-65.
3. Keitner GL, Ryan CE, Miller IW.: Recovery and major depression: Factors associated with twelve month outcome Am J Psychiatr 1992, 149:93-99.
4. Uluğ B, Uluşahin A, Üstün TB.: Depresif bozukluklarda bir izleme çalışmasına göre süregelenleşme ve yinelenme oranları. Ulusal Psikiyatri Kongresi 1993, Bursa.
5. Coryell W, Endicott J, Keller M.: Outcome of patients with chronic affective disorder: a five year follow up. Am J Psychiatry 1990, 147: 1627-16336.
6. Keller MB, Shapiro RW.: Double Depression superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. Am J Psych 1982, 139:438-4427.
7. Akiskal HS.: Factors associated with incomplete recovery in primary depressive illness. J Clin Psychiatry 1982, 43:266-2718.
8. Keller MB, Leven DW, Endicott J, Caryell W ve ark.: Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depressions. Arch Gen Psych 1992 49:809-8169.
9. Scott J, Barker WA, Eccleston D.: The Newcastle Chronic Depression Study Patients Characteristic and Factors with Chronicity. British Journal of Psychiatry 1988,152:28-33.
10. Keller MB, Lavori PW.: The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder. Am J Psychiatry 1986, 143: 24-28.
11. Quitkin FM.: The importance of dosage in proscribing antidepressants. British Jour of Psych 1985, 147: 593-597.
12. Wolls K, Burnham A, Rogers W, Hays R, Comp P.: The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcome study. Arch Gen Psychiatry 1992, 49: 788-794.
13. Kocsis JH, Allen J ve ark.: Imipramine treatment for chronic depression. Arch Gen Psychiatry 1988, 45:253-257.
14. Kocsis JH, Allen J, Frances HA, Woss E ve ark.: Prediction of chronic depression to imipramine. J Aff Disord 1989, 17:255-260.
15. Lapiere YD.: Pharmacological therapy of dysthymia. Acta Psychiatr Scand 1994, 89:42-48.
16. Keller MB, Sessa FM, Dysthymia: development and clinical course, in Dysthymic Disorder, Burton SW, Akiskal HS(eds), American Psychiatric Press London,1990, pp: 16.
17. Weismann MM, Myers JK.: Affective disorders in a US urban community, the use of research diagnostic criteria is an epidemiologic survey. Arch Gen Psychiatry 1978, 35:1304-1311.
18. Bakish D, Lapiere YD, Weinstein R ve ark.: Ritanserin, imipramine and placebo in the treatment of dysthymic disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 1993, 13, 409-414.
19. DSM-IV Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington 1992. Türkçe çevirisi Koroğlu E. Medikomat, Ankara. 1995.
20. Hamilton M.: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1960, 23-56 62.