

Venlafaksin'in Major Depresyonda Etkinlik ve Emniyeti; Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi ve Anksiyete Üzerine Etkisi: Bir Açık Çalışma*

Nesrin Dilbaz¹, Ali Rıza Özen², Meryem Ay³, Hatice Güz⁴, Selma Karademir²

ÖZET:

VENLAFAKSİN'İN MAJÖR DEPRESYONDA ETKİNLİK VE EMNİYETİ; ÜMİTSİZLİK, İNTIHAR DÜŞÜNÇESİ VE ANKSİYETE ÜZERİNE ETKİSİ: BİR AÇIK ÇALIŞMA

Amaç: Bu açık çalışmanın amacı serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin'in major depresyondaki etkinlik ve emniyetini belirlemek, depresyona eşlik eden ümitsizlik, anksiyete ve intihar düşünceleri üzerine olan etkisini araştırmaktır. **Yöntem:** Yapılandırılmış DSM-III-R tanı ölçütlerine göre major depresyon tanısı alan ve Hamilton Depresyon Ölçeği'ne (HAM-D) göre 16 ve üzerinde puan alan, gönüllü onayı alınan çalışmaya katılım ölçütlerini karşılayan 33 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalara 75-300 mg/gün arasında değişen dozlarda venlafaksin verildi. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında klinik olarak kan, biyokimyasal parametreler, kan basıncı, nabız sayısı, vücut ağırlığı ve sistemik muayene yönünden değerlendirildi. Altı haftalık bu çalışmada hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıt başlangıçta ve 1. haftadan sonra her 2 haftada bir uygulanan HAM-D, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Klinik Global İzlenim ve İyileşme Ölçekleri ile değerlendirildi. Ümitsizlik ve intihar düşüncesi ise Beck Ümitsizlik Ölçeği ve İntihar Düşüncesi Ölçeği ile çalışmanın başlangıcı ve sonunda değerlendirildi. Her görüşmede yan etkiler de kaydedildi. **Bulgular:** HAM-D başlangıç değerlerinden %50 azalma tedaviye yanıt ölçütü olarak kabul edildi. 1., 2., 4. ve 6. haftalarda sırasıyla %6.7, %36.7, %80 ve %93.3'ünün HDÖ başlangıç puanından %50'den fazla düşüş şaptandı. 3 hasta yan etki nedeniyle ilk 3 hafta içinde çalışmayı bıraktı. Bulantı-kusma ve baş ağrısı çalışmanın başlangıcında daha sıklıkla görüldü. Ayrıca çalışmanın sonunda anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncesi puanlarında belirgin bir düşüş gözlemlendi. **Tartışma:** Venlafaksin major depresyon tedavisinde etkili bir ilaçtır. Ayrıca deprese hastalarda anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncesinin şiddetinde de belirgin bir azalma oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: major depresyon, venlafaksin, etkinlik ve emniyet, ümitsizlik, intihar düşüncesi, anksiyete.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 197-202.

SUMMARY:

EFFICACY AND SAFETY OF VENLAFAXINE IN MAJOR DEPRESSION; EFFECTS ON HOPELESSNESS, SUICIDE IDEATION AND ANXIETY: AN OPEN LABEL STUDY.

Object:The aim of this 6 week open-label study in outpatients with major depression was to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine, a serotonin and NA reuptake inhibitor, and also to investigate the effect on hopelessness and suicide ideation. **Method:** The 33 patients who are diagnosed as major depression by using structured Clinical Interview for DSM-III-R, and who had given the written informed consent and had Hamilton Rating Scale for Depression score >16 were included in the study. Patients received venlafaxine 75-300 mg/day. Severity and treatment response evaluated using rating scales (Hamilton Depression Scale and Hamilton Anxiety Scale) and Clinical Global Impression and Clinical Global Improvement administered at baseline and every two weeks after the first week, in this 6 weeks study. Side effects were also recorded at every evaluation. Severity of hopelessness and suicidality were also evaluated by using rating scales (Beck Hopelessness Scale and Suicidal Ideation Scale) at the beginning and at the end of the study. **Results:** The positive response was defined as end HAM-D-17 < 50% of pretreatment score, reduction of %6.7, %36.7, %80 and 93.3% of the patients had HAM-D-17 <50% of pretreatment score at weeks 1, 2, 4 and 6 respectively. 3 of the patients drop-out because of the side effects. Nausea and vomiting, and headache were more common in the beginning of the study. Hopelessness, anxiety and suicidal ideation scores were also decreased dramatically at the end of trial. **Conclusions:** Venlafaxine is effective in major depression and also produce marked decrease in anxiety, hopelessness suicide ideation of depressed patients.

Key words: major depression, venlafaxine, efficacy and safety, hopelessness, suicide ideation, anxiety.

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9: 197-202.

GİRİŞ

Venlafaksin son yıllarda hızla yaygınlaşan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) farklı serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) grubuna ait antidepressandır (1). Venlafaksinle

ilgili daha önce yapılan çalışmalarda majör depresyon tedavisinde plaseboya göre üstün, ayrıca anti-depresif etkinliğinin de trisiklik antidepressanlara eşdeğer olduğu ve trisikliklere göre daha iyi tolerabilite ve daha çabuk başlayan etki profili ve daha düşük yan etki profiline sahip olduğu öne sürülmüştür

¹ Psikiyatri Doçenti, ² Psikiyatri Uzmanı. Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği. ³ Psikiyatri Uzmanı. 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AnaBilim Dalı. Samsun. ⁴ Psikiyatri Uzmanı. Antakya Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği.

*Bu çalışma 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde (Çeşme-İzmir) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

(2,3). Ayrıca depresyona eşlik eden anksiyete üzerine etkisi olduğu da gösterilmiştir (4).

Major depresyona sıklıkla eşlik eden ümitsizlik ve intihar düşüncesi deprese hastaların mortalitesini etkileyen etmenlerdendir. Bu nedenle son yıllarda anti-depresanlarla yapılan çalışmalarda, ilaçların intihar düşüncelerine ve ümitsizlik üzerine olan etkileri de araştırılmaya başlanmış ve bu eğilimleri azaltma özelliğinin ilaç için ayrı bir yön olduğu vurgulanmıştır (5).

Ülkemizde 1996 yılında piyasaya sürülen Venlafaksin' in etkinliği ve emniyetini belirlemeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır (6,7). Biz de bu çalışmada Venlafaksin'in majör depresyon tedavisindeki etkinlik ve emniyetini, depresyona eşlik eden anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncelerine olan etkisini sınamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu yapılandırılmış DSM-III-R ölçütlerine göre majör depresyon tanısını alan, çalışmaya katılım ölçütlerini karşılayan 33 hasta alındı. Çalışma için etik kuruldan onay alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olma ve çalışmaya katılmayı kabul etme.
2. Venlafaksin'e aşırı duyarlı olmama.
3. Gebelik veya laktasyonda olmama.
4. Fiziksel hastalık nedeniyle tedavi görüyor olmama.
5. Son 14 gün içinde MAOI kullanmama, son 2-4 hafta içinde SSRİ kullanmama ve son bir hafta içinde TCA kullanmama.
6. Öyküde şizofreni, psikotik bozukluk ve bipolar bozukluğu olmama.
7. Alkol veya madde bağımlılığı olmama.
8. Ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olmama.
9. Başka psikotrop ilaç veya EKT uygulanmamış olma.
10. Geçirilmiş unstable angina, miyokard infarktüsü ve hipertansiyonu olmama.

Hastalar tedavi öncesi ve sonrasında klinik olarak kan, biyokimyasal parametreler, kan basıncı, nabız sayısı, vücut ağırlığı ve sistemik muayene yönünden değerlendirildi. 6 Haftalık olarak yapılan çalışmada değerlendirmek amacıyla aşağıdaki ölçekler kullanıldı.

1. **Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D):** Hamilton tarafından geliştirilen ölçek görüşmeye dayanan,

depresyonla ilgili gözlemlerin sistematik olarak kayıt edildiği bir çizelgedir. 17 maddelik formun 3 dereceli bir ölçekte değerlendirilerek toplam puan elde edilir. Ayrıca 21 ve 24 maddelik formlarında vardır (8). Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmıştır (9). HAM-D ölçeği tedavi başında 1. 2. 4. ve 6. haftalarda hastalara uygulandı.

2. **Klinik Global İzlenim ve İyileşme Ölçekleri (KGIÖ):** Depresyonun şiddetine ve klinik çalışmalar sırasında hastanın tedaviye verdiği yanıtla ilişkin genel bir değerlendirme yapmak amacıyla geliştirilen bu ölçekler, hastalığın şiddeti ve ilaç tedavisiyle sağlanan genel düzelmeye olarak iki ana kategoriye ayrılır (10). Hastalığın şiddeti; normal hasta değil (1), ileri derecede hasta (7) arasında değerlendirilen ölçek tedavinin başında ve 1., 2., 4. ve 6. haftada uygulandı. İyileşme ise (1-çok iyileşti, 2 oldukça iyileşti, 3 minimal iyileşme, 4 değişiklik yok, 5 minimal kötüleşme, 6 oldukça kötüleşti 7 çok kötüleşti) 1, 2, 4 ve 6. haftalarda uygulanan izleme ölçeği ile değerlendirildi.

3. **Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A):** Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçekte anksiyetenin bedensel ve psikik belirtilerinin derecelendirildiği 14 madde bulunmaktadır. Derecelendirmeler belirtinin şiddetine göre 0-4 arası yapılmaktadır (11). Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmış, değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayıları ve Spielberger Durumluluk Anksiyete Ölçeği ile yapılan ölçüt bağımlı geçerlilik kat sayısı yüksek bulunmuştur (12). HAM-A Ölçeği; tedavinin başlangıcı 1., 2., 4. ve 6. haftalarda uygulandı.

4. **Ümitsizlik Ölçeği (HS):** 1974'de Beck ve Weissman'ın geliştirdiği ve ülkemizde geçerliliği sınıranan bu ölçek, kişinin gelecekle ilgili duygu ve düşüncelerini belirleyen 20 maddeden oluşan kişinin kendini değerlendirdiği bir ölçektir (13,14). Maddelerin 11'inin anahtar cevabı doğru, 9'unun ise yanlış olup ümitsizlik için maksimum puan 20'dir. Yüksek puan umutsuzluk derecesinin fazlalığını göstermektedir. Hastalara tedavinin başlangıcı ve sonunda uygulandı.

5. **İntihar Düşüncesi Ölçeği (İDÖ):** Linehan ve Nilsen'in geliştirdiği ölçektir (15). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Dilbaz ve ark. yapmıştır (16). Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 17 olup, yüksek puan intihar düşüncelerinin varlığına işaret etmektedir.

6. **Yan Etki Değerlendirme:** Tedavinin 1., 2., 4. ve 6. haftada hekim tarafından yan etki, başlangıcı, şiddeti ve sonlanması klinik görüşmeyle değerlendirildi. **Tedavinin Uygulanması ve Etkinlik**

Değerlendirilmesi;

Tanı konan ve çalışma ölçütlerine uygun olan hastalara 75 mg/gün Venlafaksin başlandı. Alınan yanıt, yan etki, klinik durum gözönüne alınarak 1., 2., 4. ve 6. haftalarda hastayı takip eden hekim tarafından ilaç dozu ayarlandı. En fazla 300mg/ güne çıkıldı. Tedavi etkinliği HAM-D skorlarında % 50'lik azalma ve KG İzlenimden 1 ve 2 puan (hasta değil ve sınırda hasta) ve KG İyileşmeden 1, 2 puan (çok ve oldukça iyileşme) ilaca pozitif yanıt olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS paket programı uygulanarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 hastanın 20'si (% 60.6) kadın, 13'ü (% 39.4) erkekti. Yaş ortalaması 38.84'tür (23-61). Tablo 1'de hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 1. Venlafaksin verilen hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri.

Yaş Ortalaması	38.84 (23-61)
Kadın	20 (% 60.6)
Erkek	13 (% 39.4)
İlk Atak Majör Depresyon	25 (% 75.8)
Tekrarlayan Majör Depresyon	8 (% 24.2)
Çalışmayı Bırakan Hasta sayısı	3 (%9.0)
Yan etki Görülen Hasta Sayısı	12 (%36.4)
Ortalama İlaç Dozu	155 mg/Gün (75-300mg/gün)

30 hasta çalışmayı tamamladı. Tedaviyi bırakan üç hastanın birincisi 1. hafta içerisinde bulantı-kusma nedeniyle, diğer hasta ise 2. hafta içinde yine aynı nedenle, üçüncü hasta ise 3. hafta içinde manik atak gelişmesi nedeniyle çalışma dışı kaldı.

Tedavinin başlangıcında ortalama HAM-D puanı 30.03 iken, 1. haftanın sonunda 25.13, 2.haftanın sonunda 16.13, 4. haftanın sonunda 10.30, 6. haftanın sonunda ise 5.93'tü. HAM-D puanı 1., 2., 4., 6. haftalarda HAM-D puanlarında olan azalma farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$) (Tablo2).

Tablo 2. Haftalara göre HAM-D değerleri (Student t testi).

HAM-D Haftalar	Ort. + SS	t	p
HAM-D O. Gün	30.033±6.184		
HAM-D 1. Hafta	25.133±7.436	-4.91	$p<0.0001$
HAM-D 2. Hafta	16.133±7.855	-11.13	$p<0.0001$
HAM-D 4. Hafta	10.300±7.498	-13.17	$p<0.0001$
HAM-D 6. Hafta	5.933±5.502	-17.33	$p<0.0001$

Tedavinin başlangıcında HAM-A ortalama puanı 26.63 iken, 1. haftanın sonunda ortalama 24.16, 2. haftanın sonunda 15.9, 4. haftanın sonunda 10.03, 6. haftanın sonunda ise 5.8'tü. HAM-A puanlarının 1., 2., 4., 6. haftalar arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$) (Tablo3).

Ümitsizlik Ölçeği puanı tedavinin başlangıcında ortalama 13.06 iken, tedavinin sonunda 3.96'tü. Tedavinin başlangıcı ve sonundaki ortalama ümitsizlik puanı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$) (Tablo 4).

İntihar Düşüncesi Ölçeği puanı tedavi öncesi ortalama 10.00 iken tedavinin sonunda 3.36 olarak saptandı. Tedavinin başlangıcı ve sonundaki ortalama intihar düşüncesi puanı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$) (Tablo 4).

Ortalama ilaç dozu 1. hafta ort. 57.5 mg/gün (37.5-75), 2. hafta ort. 87.5mg/gün (75-150), 4. hafta ort. 160 (75-300) mg/gün, 6. hafta ort. 155 mg/gün (75-300) dü. Tedavi süresince kullanılan ortalama ilaç dozu 155 mg/ gündü.

Görülen Yan Etkiler: Bulantı (n=10), kusma (n=3), başağrısı (n=3), sıkıntı (n=1), iştahsızlık (n=1), halsizlik (n=1), somnolans (n=1), uykusuzluk (n=1), tremor (n=1) du. 1. hafta içinde 12 hastada (%36) yan etki görülürken, 2. hafta 9 hastada (%27), 4. hafta 3 hasta da (%9) ve 6. haftada hiç bir hasta yan etkiden yakınmadı (Tablo5).

HAM-D başlangıç skoruna olan %50'den daha fazla azalma olan hasta yüzdesi 1., 2., 4 ve 6. haftalarda sırasıyla %6.7,%36.7,%80, %93.3 idi(Tablo6).

Ayrıca hastalık şiddetini belirleyen KG İzlenimden 1 veya 2 puan alan hasta yüzdesi 1.,2.,4. ve 6. haftalarda sırasıyla %3.3, %23.3, %46.7 ve %90 idi (Tablo7).

KG İyileşme ölçeğine belirgin veya oldukça iyileşen hasta yüzdesi 1.,2.,4.ve 6. haftalarda sırasıyla %10, %36.7, %76.6, %90 idi (Tablo8).

Buna göre 6 haftalık tedavi sonunda hastaların %90'ında klinik olarak belirgin iyileşme saptandı.

Venlafaksin kullanan hastalarımızda vücut ağırlığı, nabız sayısı, tansiyon arteriyel, kan ve biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı olabilecek değişirici bir etki izlenmedi.

TARTIŞMA

Tablo 3. Haftalara göre HAM-A değerleri (Student t testi).

HAM-A Haftalar	Ort. + SS	t	p
HAM-A O. Gün	27.633±6.446		
HAM-A 1. Hafta	24.166±7.377	-4.61	p<0.0001
HAM-A 2. Hafta	15.900±7.466	-12.00	p<0.0001
HAM-A 4. Hafta	10.033±7.416	-11.28	p<0.0001
HAM-A 6. Hafta	5.800±6.980	-13.99	p<0.0001

Tablo 4. Tedavinin başlangıcı ve sonundaki Ümitsizlik Ölçeği ve İntihar Düşüncesi Ölçeği ortalama puanları (Student t testi).

	Ort.+SS	t	p
İDÖ 1. gün	10.000±4.676	6.58	p<0.0001
İDÖ 42. gün	3.366±3.228		
ÜÖ 1. gün	13.066±4.127	11.22	p<0.0001
ÜÖ 42. gün	3.966±2.059		

Tablo 5. Yan etkiler.

Yan Etkiler	Hasta sayısı	Yüzde %
Bulantı	10	30
Kusma	3	9
Başağrısı	3	9
İştahsızlık	1	3
Tremor	1	3
Halsizlik	1	3
Uykusuzluk	1	3
Somnolans	1	3
Sıkıntı	1	3

*Bazı hastalarda birden çok yan etkiye rastlanmıştır.

Tablo 6. HAM-D skorlarında %50 azalma olan hasta sayısı (haftalara göre)

	1. hafta	2. hafta	4. hafta	6. hafta
HAM-D %50 >azalan hasta sayısı(n)	2	11	24	28
%	6.7	36.7	80	93.3

Tablo 7. CGI (hastalığın ağırlığı puanı) olan hastalar (haftalara göre).

	1. hafta	2. hafta	4. hafta	6. hafta
CGI 1veya 2 (hasta değil veya sınırda hasta) olan hasta sayısı(n)	2	7	14	27
%	6.6	23.3	46.7	90

Tablo 8. CGI 1 ve 2 olan (oldukça veya belirgin iyileşen) hastalar (haftalara göre).

	1. hafta	2. hafta	4. hafta	6. hafta
CGI 1 ve2 (çok veya oldukça iyileşen hasta sayısı)(n)	3	11	23	27
%	10.0	36.7	76.6	90

Majör depresyon tanısı alan hastalarda açık ve kontrolsüz olarak yaptığımız çalışmada Venlafaksin kullanan hastaların %90'ında klinik iyileşme gözlemlendi. Bulgularımız Venlafaksin ile yapılan plasebo kontrollü ve açık çalışmalardan elde edilen sonuçlardan daha üstündü (3,17). Ülkemizde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada bu oran %79'du (7). Elde ettiğimiz yüksek oran çalışmamızın açık olması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Venlafaksinin majör depresyona eşlik eden anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncelerine etkili olduğu şeklindeydi.

İntihar düşüncesi ve ümitsizlik sıklıkla majör depresyona eşlik eden bulgulardır. Yapılan çalışmalarda intihar düşüncesinin doğrudan ümitsizlik ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Major depresyonda mortaliteyi ciddi anlamda etkileyen intihar davranışının önceden belirleyici olan intihar düşüncesi ve ümitsizlik üzerine ilaç tedavisinin etkilerini inceleyen çok fazla çalışma yoktur (5, 8). İntihar düşüncesi ve ümitsizlik üzerine Venlafaksin'in etkinliğini de sınıadığımız bu çalışmada başlangıç değerlerine göre belirgin oranda intihar düşüncesi ve ümitsizlik puanında azalma olduğu görülmüştür.

Venlafaksin'in vücut ağırlığı, nabız sayısı ve tansiyon arteriyel üzerinde plasebodan anlamlı derecede farklı olmayan değişiklikler olduğu şeklinde literatür bilgileri ile uyumlu sonuçlar bulduk (1, 2, 17, 19).

Çalışmamızda yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma %9'du. Literatürde %19'lara varan karşılaştırmalı çalışma sonuçlarından bahsedilmektedir (2). Ülkemizde yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada bu oran % 21'di

(7). İlacın yan etkileri büyük sıklıkla tedavinin ilk 2-3 haftasında ortaya çıktığı, bulantı yakınmasının ilacın kesilmesine neden olan en önemli yan etki olduğu bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda 1. haftada %36.4 yan etki görülürken, 2. haftada bu oran %27'ye, 4. haftada da ise %9'a inmişti. Bulgularımız yan etkilerin sıklıkla ilk haftalarda ortaya çıktığı şeklindeki literatür bilgileri ile uyumluydu. Benzer şekilde en sık görülen yan etki bulantı (%30), onu sırasıyla kusma (%9) ve başağrısı (%9) izliyordu. 2 hastamız çalışmayı bulantı- kusma nedeniyle ilk iki hafta içerisinde bıraktı. Bu nedenle 2. haftadan sonra rapor edilen yan etki oranı düşük bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık yan etki ağız kuruluğu (%21,2), bulantı ve baş ağrısı (%18,2) olarak bulunmuştu. Diğer bir çalışmada ise bulantı (%30) olarak ilk sıradaydı (6). Diğer bir hastamız ise 3. hafta içinde manik atak nedeniyle çalışma dışı kaldı. Ülkemizde bu konuda bildirilmiş vakaya rastlamadık. Hastanın öyküsünde bipolar bozukluk yoktu. 2 Hafta süreyle klorpromazin 300 mg/ gün başlanan hasta daha sonraki kontrollere gelmedi.

Sonuçlarımız SNRİ grubu bir antidepresif olan Venlafaksin'in majör depresyon tedavisinde etkili olduğu yönündeydi. Benzer şekilde depresyona eşlik eden anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncelerini de belirgin olarak azalttığı saptandı. Görülen yan etkiler en sık bulantı-kusma olup genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıktı. Açık ve kontrolsüz yapılan çalışmamızın sonuçları venlafaksin'in majör depresyon tedavisinde etkin ve emniyetli bir ilaç olduğu yönündeydi.

Kaynaklar:

1. Montgomery SA. Venlafaxine: A new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 119-126.
2. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS et al, A Comparison of venlafaxine, trazodone, and plasebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 99-106
3. Entsuah R, Upton GV, Rudolph R, Alcorta Y. Meta-analysis of venlafaxine treatment in retarded and agitated depressed patients (abstract). *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (suppl): 24.
4. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou Ph, Hackett D, Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice, *Acta Psychiatr Scand* 1997; 94: 1-13.
5. American Psychiatric Association, Practice guideline for major depressive disorder in adults, *Am J Psychiatry* 1993; 150 (4. Suppl): iii -v- 1- 26.
6. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Başoğlu C, Tosuner C, Yılmaz V, Venlafaksin'in majör depresyonda etkinliği ve emniyeti: Bir açık çalışma. 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı, 1997: 175-178.
7. Tezcan AE., Kuloğlu M., Ülkeroğlu F., Atmaca M. ve Ark. Majör Depresif Bozukluk Tedavisinde Venlafaksin ve Fluoksetin'in Etkinlikleri ve Güvenirliklerinin Karşılaştırılması. *Düşünen Adam* 1997; 10: 12-16
8. Hamilton M., A Rating Scale for depression *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960; 23: 56-62

9. Akdemir A., Örnel S. D., Dağ İ. ve ark.:Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259
10. Lingjaerde O., Ahlfors UG., Bech P., et al: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in neuroleptic treatment patients, *Acta Psychiatr Scand* 76 (Suppl 334): 81-94,1987
11. Hamilton M. A.: The Assessment of anxiety states by rating scale. *Br J of Medical Psychology* 1959; 32: 50-55
12. Yazıcı K. M., Demir B., Tanrıverdi N ve ark.: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Çalışması, *Türk Psikiyatri Dergisi*: 1997; 9: 114-118
13. Beck A.T., Kovacks M.,Wiessman A., Hopelessness and suicidal behavior. *JAMA* 1975; 134 :1146-1149
14. Seber G., Dilbaz N., Kaptanoğlu C., Tekin D., Ümitsizlik ölçeğinin geçerlilik, güvenilirliği, *Kriz Dergisi* 1993; 1 :139-142
15. Linehan M.M., Nielsen S.L., Assusment of suicide ideation and parasuicide: Hopelessness and Social Desirability, *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1981; 49: 773-775
16. Dilbaz N., Holat H., Bayam G., Tüzer T. ve ark.: İntihar Düşüncesi Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenirliđi. XXXI. Ulusal Psikiyatri Kongresi: İstanbul 1995
17. Schewizer E., Feighner J., Mandos L.A., et al Comparison of Venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in out patients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 104-108
18. Rouillon F., Serrurier D., Miller HD., et al.Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J. Clin Psychiatry* 1991; 52: 423-4331
19. Schewizer E., Weisse C., Clary C., Fox I., Rickel SK.; Plasebo-Controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*;1991;11: 233-238