

Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tedavisinde Buspirone'un Etki ve Yan Etkilerinin Placebo İle Çift-Kör Karşılaştırılması

Mesit ÇETİN
Nevzat TARHAN
Aksın SÜRMEİ
Salih BATTAL
Zeynep GÜLÇAT
Gülnur TEKELİ

A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF THE EFFECTS AND SIDE-EFFECTS OF BUSPIRONE WITH PLACEBO IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER (GAD)

GATA ve GAIT Psikiyatri ABD ve Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Geliş Tarihi: 7 Kasım 1989
Kabul Tarihi: 7 Nisan 1990

ÖZET

Buspirone'un etki ve yan etkilerini belirlemek amacıyla DSM-III-R tanı kriterlerine göre Yaygın Anksiyete Bozukluğu (GAD) tanısı konmuş yatan 40 hasta üzerinde çalışıldı.

Bü hastaların yansı kadın, diğer yansı da erkeklerden oluşmaktaydı. Hastalar randomize yöntemle iki gruba ayrılarak, çiftkör birinci gruba 20mg/gün buspirone ve ikinci gruba da placebo verilerek beş hafta STAI verilerek hastaların anksiyete düzeyleri belirlendi.

GAD dışında başka fiziksel veya ruhsal hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastaların kan tabloları, rutin biyokimyasal tetkikleri ve hormonal değerleri karşılaştırıldı. Tedaviden sonra hastalar bir hafta daha izlenip, rebound anksiyete ve withdrawal fenomenleri araştırıldı.

Buspirone'un placeboya göre anksiyete üzerinde daha etkili olduğu, yan etkilerinin başlıca baş dönmesi, sinirlilik, baş ağrısı, ve uyuklama olmak üzere % 10 hastada görüldüğü belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Placebo, Anksiyolitik ilaçlar,

SUMMARY

The effects and side effects of Buspirone were studied on 40 patients (20 patients males and 20 patients females) diagnosed as GAD according to DSM-III-R criteria.

Patients: Who have with physical or mental illness other than GAD were excluded pretreatment and during the four-week-treatment period, weekly anxiety levels were measured with Spiegelberger's State Trait Anxiety Inventory (STAI). Patients were randomly assigned to two groups; the first group was given 20 mg/day Buspirone and the second group was given placebo. Pretreatment and posttreatment examinations of peripheral blood samples, biochemical examinations and hormonal measures were compared. During the one-week-posttreatment patients were followed to research of rebound anxiety and withdrawal phenomenon.

Results show that Buspirone is more effective on anxiety than placebo and as major side-effects in only ten percent of patients there were observed irritability, dizziness, headache, and nausea.

KeyWords: Buspirone. Placebo; Generalized Anxiety Disorder. Anxiolytic Drugs.

TJ Research Med Sci. C.8, N.6, W 1.569-575

TJK Tıp Bil Araş Dergisi, C.8, S.6,1990, 569-575

GİRİŞ

Anksiyete bozukluklarında benzodiazepin (Hz.)'lerin anksiyolitik etkinliği bilinmektedir. Ancak, kullanımları sırasında sedatif etkilerinin

olması, tolerans ve bağımlılık potansiyelleri, belleği zayıflatmaları ve alkolün etkilerini şiddetlendirmeleri nedeniyle bu konuda alternatifler aranmıştır. Bunlardan son zamanlarda en çok bahsedilenlerden birisi de Buspirone olmuştur (2-21).

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.6,1990
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.8, N.6, 1990

Azospirodecanedione grubu yeni bir anksiyolitik olan Buspirone'un Bz.reseptörlerine bağlanmadığı, GABA bağlantısını değiştirmediği; bu yüzden antikonvulsif ve miyorelaksan etkileri olmadığı, motor ve kognitif fonksiyonları bozmadığı sedatif etkisinin çok az olduğu ve bağımlılık yapmadığına ilişkin çok sayıda araştırma bulunmaktadır (4-21).

Buspirone'un monoaminerjik ve GABA-erjik sistemlere benzodiazepinler (Bz)'in aksine, nucleus raphe'de serotonerjik (5-HT-jik) aktiviteyi bastırırken, substantia nigra'da dopaminerjik (DA-jik) ve locus coeruleus'da noradrenerjik (NE-jik) hücre ateşlemesini artırdığı bildirilmiştir (2,4,9,16). Bilindiği gibi benzodiazepinler 5-HT-jik Ne-jik ve Da-jik aktiviteyi Gamma Amnio Butirik Asid (GABA) üzerinden deprese etmektedirler (4-17). Buspirone ise, GABA'nın S.Nigradaki DA hücreleri üzerindeki inhibitör etkisini durdurarak etki ettiği için, Buspirone'un Bz'lerin aksine anksiyeteyi tedavi ederken uyanıklık ve dikkat gibi kognitif fonksiyonları bozmadığı sedasyon yapmadığı, diğer SSS depresantları ile etkileşmediği öne sürülmüştür (7,14).

Buspirone'un başta DSM-III-R'de 302.00'la kodlanmış Yaygın Anksiyete Bozukluğu (Generalized Anxiety Disorder = CAI)'unda olmak üzere anksiyete bozukluklarında etkili olduğu bildirilmiştir (4,5,10,15,21).

Buspirone'un ayrıca alkolle etkileşmemesi (11) bağımlılık yapıcı potansiyelinin olmaması (8,10) sedatif yan etkilerinin olmaması (14,18) gibi nedenlerle de anksiyete bozukluklarının tedavisinde ayrı bir önem kazanmıştır. Buspirone, yaygın olarak rastlanan anksiyete bozukluklarının tedavisinde Bz'lerin sayılan bu sakıncalarından dolayı tüm hekimleri umutlandırmıştır. İlaçların etki ve yan etkileri yönünden ırk faktörünün önemi ise tartışmasız kabul edilmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı, Buspirone placebo ile çiftkör karşılaştırılarak Türk toplumunda GAD tanısı konmuş hastalarda etki ve hemolopoetik, hepatik, renal, hormonal ve diğer periferik ve sistemik yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Psikiyatri ABD Polikliniğinde bir uzman doktor tarafından SCID-DSM-III-R tam

kriterlerine göre DSM-III-R'de 302.00 olarak kodlanan ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu (GAD) tanısı konan hastalara 15 gün süre ile placebonun verildiği bir washout periyodunu takiben STAI (State-Trait Anxiety Inventory) Form-I (durumsal kaygı ölçeği) ile Form-II (Genel-sürekli kaygı ölçeği) testleri verilmiştir. Hastaların yarısını kadınlar, diğer yarısını da erkekler oluşturmuştur. Hastaların yaş dağılımı, yaş ortalamaları ve öğrenim düzeyleri Tablo-1, 2 ve 3'de gösterilmiştir. Kadınlardan hamile ve emzikli olanlarla menapoza girenler çalışmaya alınmamıştır. Yine STAI'den 35 puanın altında kaygısı tesbit edilenler de araştırmamıza dahil edilmemişlerdir. Daha sonra hastaların EKG'leri, telekardiyografileri çekilmiş; açlık kan şekeri (AKŞ), üre, ürik asid, kreatinin (Kret.), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), transaminazlar (SGOT,SGPTO), alkalen fosfat (ALK-P), bilirubinler (İ.B1., D.Bİ.) Çinko bulanıklık (Zn-Bk), total protein (T.Pro.), albumin (Alb.), kolesterol (Kol.), trigliserit (Tr.Gl.) gibi rutin kan biyokimyası tetkikleri, ayrıca tam kan [lökosit, eritrosit hemoglobin (Hb) hemotokrit (Ht.)], tam adrar ve formül lökosit tetkikleri yapılmıştır. Bundan başka, hem GAD'ın ayırıcı tanısının yapılması ve hem de buspirone'un nöroendokrin (hormonal) etkilerinin belirlenmesi amacıyla, GATA Nükleer Tıp ABD'da radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile Parathormon (PH), FSH, LH, Cortisol, Prolaktin (PRL), ACTH, Aldosteron, İnsülin, Östradiol, Progesteron/Testosteron, T-3, T-4, Free T-4, TSH, ile B-12 vitamini ve Folat düzeylerine bakılmıştır. Stresin PRL salımı üzerine etkisini önlemek için hastalar 20 dakika sakın bir odada istirahat ettirilmişler; akşamdan aç bırakılan hastalardan ertesi gün saat 8-10 arasında kan örnekleri alınmıştır. Bundan sonra hastaların bir iç hastalıkları uzmanı tarafından muayeneleri gerçekleştirilerek, Tablo 4'deki Fiziksel hastalıklar yönünden ayırıcı tanıları yapılmıştır.

Hastalar randomize yöntemle, çiftkör buspirone ve placebo gruplarına ayrılmışlardır. Her grubun yarısını erkekler, diğer yarısını da kadınlar oluşturmuştur. Tedavi süresi 4 hafta olarak planlanmıştır. Kullanılan ilaç ve dozu, Buspirone 20mg./gün şeklindedir.

Tedavi sonrasında B-12, Folate düzeyleri ve tiroid tetkikleri dışındaki tüm hormonal tetkikler,

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Yaş Ortalamaları (n = 40)

	Buspirone	Placebo
Erkek (n = 20)	25	22.5
Kadın (n=20)	30.9	27

Tablo 3. Araştırmaya Katılanların Öğrenim Düzeyleri (n = 20)

	İlk	Orta	Yüksek
Buspirone (n = 10)	3	5	2
Placebo (n = 10)	3	4	3

ilacın nöroendokrin etkilerini belirlemek amacı ile tekrarlanmıştır. Yine tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan biyokimyası tetkikleri periferik kan yaymaları ile formül lökositlerine ve ayrıca hastaların kan tablolarına bakılarak karşılaştırılmıştır.

Hastalarla en sık her gün en az haftada bir olmak üzere görüşüldü ve ilacın etkileri ile "Yan Etki Çeklisti'ne" göre yan etkileri soruşturulmuş; nabız ve vücut sıcaklıkları ölçülmüştür. Yine bu sırada, hastalara her tedavi haftası sonunda STAI verilmiş; bu testler uzman psikologlar tarafından değerlendirilmiştir. Bir ay sonunda ilaç ve placebo kesilerek, rebound anksiyete ve withdrawal fenomenleri araştırılmak üzere bir hafta daha hastalar gözlenmiştir. Böylece araştırmanın toplam süresi yedi hafta olmuştur.

Araştırmanın istatistiksel değerlendirmeleri Hv.K.K.lığı İstatistik ve Menanjman Şb.si ve H.Ü.F.F. İstatistik Bilimleri Bölümü elemanları tarafından yapılmıştır. İlaç etkileri için "t" testi ve yan etkiler için "Ç°k Değişkenli Varyans Analizi (MANOVA)" yöntemi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Buspirone grubu hastalarının haftalara göre Durumsal ve Genel = sürekli kaygı puanları anlamlı olarak daha fazla düşmüş olup; buspirone'un GAD tedavisinde placeboya göre daha üstün olduğu anlaşılmıştır (P<0.05), (grafik-1 ve tablo-

Tablo 2. Araştırmaya Katılan Erkeklerin Öğrenim Düzeyleri (n = 20)

	İlk	Orta	Yüksek
Buspirone (n = 10)	3	5	2
Placebo (n = 10)	2	5	3

Tablo 4. GAD ile Aynı Semptomları Gösteren ve Sıklıkla Karışan Diğer Fiziksel Hastalıklar (1)

Kardiyovasküler/Respiratuvar

Asthma
Kardiyak aritmiler
K O A H
Konjestif kalp yetmezliği
Koroner yetmezlik
Hipertansiyon
Hiperventilasyon sendromu
Hiperdinamikfj — adrenerjik durum
Hipoksi, emboli, enfeksiyonlar

Endokrin

Karsinoid sendrom
Cushing sendromu
Hipertirodi
Hipoptrioidi
Hipoparatiroidi
Hipoglsemi
Menapoz
Feokromasitoma

Premenstrüel sendrom

Nörolojik

Kollajen damar hastalıkları
Epilepsi
Huntington hastalığı
Multiple sclerosis
OBS (delirium, demans)
Vestibüler disfonksiyon
Wilson hastalığı

Maddelere bağlı

Entoksikasyonlar

Antikolenjrikler
Kokain
Aspirin
Kafein
Hallusinojenler
(PCP gibi)
Steroidler
Sempatomimetikler
THC

Withdrawal sendromlar

Alkol
Narkotikler
Sedatif hipnotikler

6). Ancak bu etki haftalarla ölçülebilecek uzun bir sürede ortaya çıkmaktadır. İlacın cinsiyetler üzerine etkileri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P>0.05).

Tablo 5. Hastalarda Tedavi Boyunca Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması (n = 40)

	Buspirone (n = 20)		Placebo (n = 20)	
	n	%	n	%
Uyuklama	1	5	1	5
Sinirlilik	1	5	1	5
Baş dönmesi	1	5	1	5
Baş ağrısı	1	5		

Tablo 6. Buspirone ve Placebo Grubundaki Hastaların Tedavi Haftalarına Göre STAI Puanı Ortalamalarının Karşılaştırılması (n = 40)

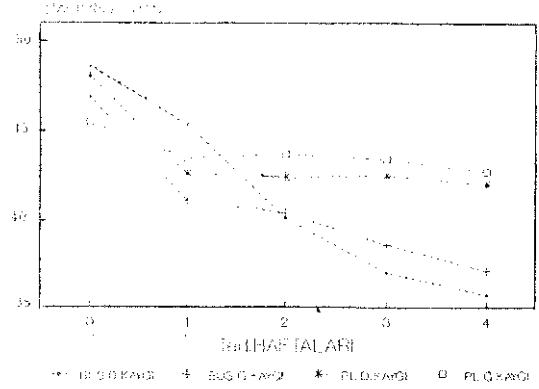
Tedavi Haftaları/STAI Puanları	0	1	2	3	4
	Dur.kaygı	48.20	46.10	40.10	36.80
Buspirone (n = 20)					
Gen.kaygı	45.80	41.20	40.80	38.20	35.80
Dur.kaygı	48.00	42.60	42.65	42.70	42.65
Placebo (n = 20)					
Gen.kaygı	45.75	44.40	44.50	44.55	44.25

Yan etkiler açısından buspirone'un kan tablosuna, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına ve endokrin değerler üzerine placeboya göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P>0.05) (Tablo 7,8 ve 9).

Hastalar ilaç ve placebo aniden kesildikten sonra bir hafta süre ile izlenmişler ve her iki grupta da rebound anksiyetec ve/veya kesilme belirlileri görülmemiştir.

TARTIŞMA

Buspirone grubu Türk soyundan GAD hastalarının STAI ortalamaları placebo grubuna göre anlamlı olarak (P<0.05) düşük bulunması, buspirone'un başka uluslarda olduğu gibi Türklerde de GAD tedavisinde etkili olduğunu



Şekil 1. Buspirone ve Placebonun hastalara uygulanan STAI testinde durumsal ve genel kaygı üzerine haftalara göre etki ortalamalarının karşılaştırılması (n = 40).

göstermektedir. Ancak bu etki haftalarla ölçülebilecek uzun bir sürede ortaya çıkmaktadır, aynı sonuca başka araştırmacılar da varmıştır (19). Bu yüzden akut anksiyetec nöbetlerinde buspirone'un etkili olamayacağı kanısı doğmuştur.

Buspirone'un anksiyolitik etkisinin nasıl olduğu konusunda yapılan diğer bazı araştırmalarda buspirone'un SSS'de DA reseptörleri ile, hipokampusda bulunan 5-HT(1) reseptörlerine affinitesi olduğu (4,8); L.coeruleusda Bz'lerin aksine NE-jik ve ortabeyinde DA-jik deşarjı artırdığı rapor edilmiştir (1). Buspirone, presinaptik DA reseptörlerini bloke etmektedir. Bunun yanında buspirone'un DOPA'dan DA yapımında görevli "lirozin hidroksilaz" enziminin aktivitesini artırdığı, dolayısı ile DA sentezini etkilediği bildirilmiştir (15). Buspirone'un bir DA agonisti olan ve D-2 ve D-4 reseptörleri üzerinden etkili olan apomorfinin rafa larda oluşturduğu stereotipik hareketleri engelleylebilmesi ve ayrıca yüksek dozlarda verildiğinde serum prolaktin (PRL) düzeyini artırması postsinaptik DA-jik (D-2 ve D-4) reseptörleri de bloke ettiğini göstermektedir (4). Buna karşılık 30 mg/gün dozda bile serum PRL düzeyini etkilemediği, ancak çok yüksek dozlarda PRL düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (21).

Tablo 7. Hastaların Tedavi Öncesi (TÖ) ve Tedavi Sonrası (TS) Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması (n = 40)

Erkekler											
	FSH	EH	Test	Aldost	Insul.	ACTH	Cont.	GH	PRE	Par.H	
Placebo (n = 10)											
TÖ	4.60	4.75	8.20	6.30	10.7	11.03	12.9	4.57	6.5	1.08	
TS	4.7	4.7	8.3	6.3	10	10.9	12.6	4.65	6.4	1.1	
TÖ	4.7	4.7	8.25	6.4	10	9.3	11.9	4.7	6.6	1.1	
Buspirone (n = 10)											
TS	4.8	4.75	8.3	6.45	9.9	9.2	10	4.6	6.6	1.2	
Kadınlar											
	FSH	EH	Östr.	Prog.	Aldost.	Insul	ACTH	Cont.	GH	PRE	PH
Placebo (n = 10)					565z						
TÖ	10.7	5.6	18.8	0.6	5.6	12.10	22.7	13	2.6	7	2
TS	10	5.7	16.4	0.7	5.6	13.2	20.6	12	3	7.1	2
TÖ	11.02	6.6	18.4	0.7	5.6	12.4	20.6	13.6	2.4	7.1	2
Buspirone (n = 10)											
TS	11.7	6.8	17.8	0.8	5.5	13	21	12.4	2.6	7	2

(P>0.05)

Tablo 8. Hastaların Kan Tablolarının Tedavi Öncesi (T.Ö.) ve Tedavi Sonrası Ortalamalarının Karşılaştırılması (n = 40)

	Parçalı	Lenfo	Mono	Fo	Hazo	Hb.	Ert.	Lök.	I It.
Placebo (n = 10)									
TÖ	%	%	%	%	%	%	%	%	mil/m3
TS	58	38	2	1	1	15	4.6	6.2	44.5
Buspirone (n = 10)									
TÖ	59	37	2	1	1	14.8	4.2	6.8	43.5
TS	60	36	2	1	1	14.8	4.4	6.6	44
Placebo (n = 10)									
TÖ	Parçalı 64z	Lenfo 33	Mono 2	Eo. 1	Bazo	Ert. 4.0	Lök. 6.5	lib. 14.2	Bt. 44.0
TS	60	37	2	1	—	4.1	5.5	14.3	44
Buspirone (n = 10)									
TÖ	62	36	1	1	1	4.0	5.8	14.1	41.0
TS	60	36	2	1	—	4.00	6.0	14.0	41.0

(P>0.05)

Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum PRL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (P>0.05) (Tablo 7). PRL'den başka diğer nöroendokrin değerlerinde

de tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P>0.05). Bundan da anlaşılacağı üzere buspirone'un Türk toplumunda, tedavi dozlarında diğer ırklarda

Tablo 9 Hastaların Biyokimyasal Tetkiklerinin Tedavi Öncesi (T.Ö.) ve Tedavi Sonrası (T.S.) Ortalamalarının Karşılaştırılması (n = 40)

		AKŞ.	ÜRE.	Ü. ASİD	KRETF	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	SGOT	SGTP	ALK.P	LDL	D.Bİ.	Zn - Bİ.	T.Pro.	Alt.	Kol.	Fr.Gl.
		%mg.	%mg.	%mg.	%mg.	mEq/l	%mg.	U	U	U	nUmf	%mg.	%mg.	U	%gm.	%gm.	%mg.	%mg.
PLACEBO (n = 10)	TÖ	34	40	3.6	0.8	141	4.6	10	22	23	60	0.1	0.4	6	6.8	3.8	194	120
	T.S	32	36	3.4	0.8	143	4.6	10	24	22	58	0.1	0.4	5	6.9	3.8	190	125
BUSPIRONE (n = 10)	TÖ	36	30	3.9	0.8	139	3.6	10	24	21	56	0.1	0.4	7	6.8	3.8	184	110
	T.S	34	32	3.9	0.8	136	3.8	10	26	22	58	0.1	0.4	7	6.9	3.8	180	112
PLACEBO (n = 10)	TÖ	30	28	3.6	0.8	140	4.2	10.1	20	21	58	0.1	0.4	6	6.8	3.9	160	110
	T.S	34	26	3.6	0.7	141	4.3	10	22	20	60	0.1	0.4	7	6.8	3.8	170	118
BUSPIRONE (n = 10)	TÖ	36	28	3.4	0.7	141	4.3	10	20	22	56	0.1	0.4	5	6.9	3.8	160	110
	T.S	34	24	3.4	0.7	142	4.2	9.5	20	20	58	0.1	0.4	5	6.8	3.8	160	110

(P > 0.05)

olduğu gibi endokrin fonksiyonlar üzerine yan etkisi yoktur.

Buspirone'un aynı şekilde GAD tedavisinde kullanılan dozlarda, batı toplumlarında olduğu gibi (3-5,7,14,17). Türk toplumunda da hematopoetik sistem üzerine, karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine yan etkileri placebodan farklı değildir (P>0.05).

Newton ve arkadaşlarının (14) hazırlamış olduğu kardiyovasküler, santral sinir sistemi, gastroentestinal sistem, nörolojik, dermatolojik, göz ve başağrısı, bitkinlik, terleme gibi diğer semptomları içeren "Yan Etki Çeklisti"ne göre ise buspirone grubunda başdönmesi, sinirlilik, başağrısı ve uyuklama şeklinde %10 hastada yan etkiler görülürken, placebo grubunda uyuklama, sinirlilik ve başdönmesi tarzında %7 hastada yan etkilere rastlanmıştır. Bu yönden de placeboya ben-

zer yan etkilerinin tesbit edilmiş olması literatürle uyumludur (3-5,7,14,17).

Dört haftalık tedavi periyodundan sonra ilaç ve placebo aniden kesilmiş ve hastalar bir haftalık sürede hergün izlenip; rebound anksiyete ve withdrawal semptomları araştırılmış, her iki grupta da rebound anksiyete ve withdrawal semptomlarına rastlanmamıştır. Bu da, literatüre uyumlu olarak (1,3,5,6,8,10,11,15) batı toplumlarında olduğu gibi, buspirone'un Türk toplumunda da GAD'ı tedavi ederken, kötüye kullanma ve bağımlılık yapıcı potansiyelinin olmadığı sonucunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, buspirone placeboya göre GAD tedavisinde daha etkili olduğunun saptanması ve yan etkilerinin placeboya yakın olması sebebiyle ve rebound anksiyete ve withdrawal semptomlarının görülmemesi gibi nedenlerden dolayı GAD'unun uzun süreli tedavisinde tercih edilebilecek bir ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. Ashok, BR, Sheehan DV.: Medical Evaluation of the Aaxious Patient. Psychiatric Annals, 18: 176-81,1988.
2. Cohn, .IB: Neurocndocrin Effects ofBuspirone in Patients with GAD, Am. J.Med., 80: 36-40,1986.
3. Cohn, JB, Bowden CL: Double-Blind Comparison of Buspirone and Clorazepate in Outpatients. Am.J.Med. 80(3B): 10-16,1986.
4. Eison, AS, Temple DL.: Buspirone: Review of its Pharmacology and Current Perspectives on its Mechanism of Action. Am.J.Med., 80:(suppl. 3B) 1-9,1986.
5. Eighncr, JP, Merideth, CII: Hendrickson. GA: A Double-Blind Comparison of Busprinoc. Diazepam in Outpatients with GAD. J. Clin. Psychiatry, 43: 103-107, 1982.

6. Fontaine. R., et al: Comparison of Withdrawal of Buspirone and Diazepam: A Placebo Controlled Study. *Prog.Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, D: 189-97, 1987.
7. Gammans R.: Metabolism and Disposition of Buspirone, *Am.j. Med.*, 80 (Suppl. 5A): 41-50, 1986.
8. Griffith J.: Investigation of the Abuse Liability of Buspirone in Alcohol Dependent Patients, *AmJ.Med.*, 80 (Suppl. 3B) 30-34,1986.
9. Iljorth S., Caresson A.: Buspirone: Effects on Central Monoaminergic Transmission. *Eur. J. Pharmacol.* 83: 299-303, 1982.
10. Jacobson A., et al.: Comparison of Buspirone and Diazepam in GAD, *Pharmacotherapy*, 5: 290-96, 1985.
11. Lader, M.: Assessing the Potential for Buspirone Dependence or Abuse and Effects of Its Withdrawal, *AmJ. Med.* 82(Suppl. 5A): 27-33,1987.
12. Mattila. MJ; aranko, K; Seppala, T: Acute Effects of Buspirone and Alcohol on Psychomotor Skills, *J.Clin. Psychiatry* 43: 12(sec,2): 55-60,1982.
13. Meitzer H.& Renting R.: Effects of Buspirone on Prolactin and Gil Secretion in Laboratory Rodents and Man, *J Clin. Psychiatry* 43: 12(sec,2): 4-9, 1982.
14. Newton, RII Marunyez, JD: Review of Side Effects of Buspirone, *AmJ. Med.* 80(Suppl. 3B) 17-21,1986.
15. Olajide D&Lader M.: A comparison of Buspirone, Diazepam and Placebo in GAD, *J.Clin. Psychopharmacol.* 7:148-52, 1987.
16. Reizen HIV & DE GRAFF JS: A Neuropsychopharmacologist's View on Anxiety, *J. Drug Res.* 83-92, July 1982.
17. Skolnick P., Paul MS: Discussant Presentation Buspirone: chemistry, Pharmacology and Behavior, *J.Clin. Psychiatry* 43: 12 (Sec.2), 40-42,1982.
18. Smiley A, Moskowitz IE: Effects of Longterm Administration of Buspirone and Diazepam on Driver Steering Control, *AmJ. Med.*, 80:(suppl. 3B)22-29,1986.
19. Tuncer C. Bir Anksiyolitik olan Buspiron'un Alkol Bağımlılarında Etkinliği 24. Psik. ve Nör.Bil.Kongresi, Ankara 1988.
20. Uhlenhuth Eli.: Discussant Presentation: Buspirone: A Review of A Anksiyolitik effects, *Clin. Psychiatry* 43: 12 (sec.2), 109-114,1982.
21. Wheatley- Buspirone: Multicenter Efficacy Study, *J.Clin. Psychiatry* 43: 12 (sec.2) 92-94, 1984.