

Depresyonun Biyolojik Tedavileri

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN*, Dr. Beril YAZAN*

Özet

Depresyon oldukça yaygın, bireyi günlük yaşamından koparan ve zaman zaman tekrarlayıcı bir gidiş göstererek yaşam boyu devam edebilen bir hastalık olmasına karşın tedavi edilebilir bir bozukluktur. Bu yazıda pratisyen hekimler tarafından yeterince tanınmadığı için etkin bir biçimde tedavi edilemeyen depresyonun biyolojik tedavileri üzerinde durulacaktır.

PSİKİYATRİ DÜNYASI 1998;2:60-67

Depresyonda biyolojik tedaviler, farmakoterapi, elektrokonvulsif terapi, fototerapi, uyku deprivasyonu olarak tanımlanabilir.

Fototerapi: Mevsimsel duygulanım bozukluğu düşünülen hastalarda günde iki saat parlak ışık tedavisi önerilmiştir. Sonuçlar halen tartışmalıdır.

Uyku Yoksunluğu Tedavisi: Depresif hastalarda 24 saat tam bir uyanıklık sağlama ya da REM uykusunu ortadan kaldırma şeklinde tedavi yaklaşımları denenmiştir. Kısa sürede etki sağlamakla birlikte terapötik etki kalıcı olmamaktadır.

Elektrokonvulsif Terapi (EKT): Depresyon tedavisinde halen en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir (%80-90). Farmakoterapiden yarar görmeyen hastaların %50'si EKT'den yarar görür, özellikle yaşlı, psikotik semptomları olan ve intihar riski yüksek hastalarda EKT en etkili tedavi seçeneğidir. Lityum kullanan hastalarda EKT sırasın-

da lityum kesilmelidir. EKT kontrendikasyonları; akut miyokard enfarktüsü, aktif akciğer infiltrasyonu, kafa içi yer kaplayan lezyonlar, kafa içi basınç artması, son zamanlarda ortaya çıkmış karbonmonoksit zehirlenmesi olarak sayılabilir.

DEPRESYONDA FARMAKOTERAPİ

Depresyon, tedavi edildiği zaman çoğunlukla tam olarak düzelir. Hastaların önemli bir kısmı birinci basamak sağlık hizmetlerinde tedavi edilebilir.

Depresyonun farmakoterapisine geçmeden önce bazı tanımları öğrenmek tedavi stratejilerini anlamayı kolaylaştıracaktır.

Maskeli Depresyon: Hasta, depresif bir duygu durumdan söz etmeyebilir, uykusuzluk, yorgunluk ve somatik şikayetleri olabilir. Bazen de huzursuzluk biçiminde bir duygulanım gözlenir. Klinisyen bu semptomların arkasında bir major depresyon olduğunu anlayamazsa tedavi gecikir.

Tedaviye Dirençli Depresyon: Uygun dozda tedaviye rağmen altı hafta içinde semptomlarda

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, IV. Psikiyatri Birimi, İSTANBUL

belirgin değişiklik olmaması durumunda tedaviye dirençli depresyondan söz edilebilir. Bu durumda öncelikle tanı, uygulanan tedavinin dozu ve hastanın ilaç uyumu gözden geçirilmelidir.

Depresyonun Alt Tipleri: Önce klinisyen muayene anındaki depresif epizodun manik/hipomanik epizodlarla giden iki uçlu duygulanım bozukluğunun depresif bir atağı olup olmadığını ayırt etmelidir. Bu ayırımı çoğunlukla hastanın anamneziyle yapılabilsede bazen çok zor olabilir. Bunun için aşağıdaki ipuçları verilebilir.

- 1) Hasta ne kadar gençse iki uçlu duygulanım bozukluğu olma olasılığı o kadar yüksektir.
- 2) İki uçlu duygulanım bozukluğunda sıklıkla aile öyküsü vardır.
- 3) Depresif epizoddan önce hipomanik bir dönemin olması iki uçlu duygulanım bozukluğu lehinedir.

a) Melankolik (klasik) depresyon: Bu tip depresyonda derin bir disforik duygudurum, ahnedoni, suçluluk, değersizlik, ümitsizlik duyguları, insomni, anoreksi ve kilo kaybı, psikomotor retardasyon veya ajitasyon vardır. Daha geç yaşlarda başlar (40'lı yaşların ortasında) aile öykülerinde depresyona daha sık rastlanır.

b) Atipik depresyon: Bu tip depresyonda hipersomni, hiperfaji, psikomotor ajitasyon ve anksiyeteli duygudurumu vardır. Daha genç yaşlarda (20'li yaşlarda) başlar. Atipik depresyonu olan hastalarda özellikle erkeklerde alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kötüye kullanımı siktir.

c) Psikotik özellikli depresyon: Çoğunlukla duygudurum ile uyumlu sanrı ve varsanılar eşlik eder.

Distimi: Distimi, en az iki yıl süren anhedoni, endişe, anksiyete, benlik saygısında düşme ile giden kronik bir bozukluktur.

Mevsimsel duygudurum bozuklukları: Belli bir mevsimde tekrarlayan depresyon atakları görülür. İki mevsimde pik yapar: Sonbahar ve ilkbahar. İlkbaharda tekrarlayan depresyonlarda melankolik semptomlar baskındır, sonbaharda tekrarlayanlarda atipik semptomlar kliniğe hakimdir.

Sekonder Depresyon

Tıbbi durumlar arasında en sık hipotiroidizm, malabsorbsiyon, malign tümörler, kronik böbrek yetmezliği, demans, otoimmün bozukluklar (özellikle SLE), influenza, nörolojik bozukluklarla (Strok,

tümör, Parkinson ve Huntington hastalığı) birlikte görülür.

Psikiyatrik bozukluklar arasında ise en sık panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), yaygın anksiyete bozukluğu ile birlikte bulunabilir.

İlaçlar; reserpin, α -metildopa, psikostimülanlar (kokain, amfetamin), alkol.

Sedatif-Hipnotik ilaçların yoksunluğu da sekonder bir depresyona neden olabilir.

Depresyonun uzun süreli tedavisinde aktif olarak ilaç kullanmış olsalar bile hastalar %20 oranında relaps gösterirler. Bu nedenle relapsları önlemek için tedavinin kısa tutulmaması gerekir. Depresif semptomların tamamen ortadan kalkmasından sonra tedaviye en az altı ay daha devam edilmelidir. Ama bu süre hastalığın yinelenme sıklığına, hastanın ilaca verdiği yanıt gibi etkenlere bağlı olarak uzayabilir.

Psikiyatride uzun süreli tedavide üç aşama vardır. Akut, idame ve koruyucu tedaviler. Akut tedavi; hastaya akut hecme sırasında başlanıp remisyonun başına kadar devam eden tedaviye verilen addır. Akut hecme sırasındaki semptomların bastırılması için yapılır. İdame tedavi ise; remisyon başından tam iyileşmeye kadar süren tedavidir. Relapslar genellikle bu süreçte oluşur. Baskılanan semptomların tamamen kaybolmasını, iyileşmeyi sağlar. Koruyucu tedavi; iyileşme dönemindeki tedavidir. Yeni bir hecmenin ortaya çıkmasına engel olmak için yapılır. Yinelemeler (rekürrensler) bu tedavi sırasında görülür.

İdame tedavisinde önemli olan nokta, akut tedavide kullanılan ilaca devam edilmesi ve aynı dozda verilmesidir.

ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre şöyle gruplandırılırlar.

1) TRİSİKLİK VE TETRASİKLİK ANTİDEPRESANLAR (TSA)

Trisiklik Antidepresanlar:

İmipramin, desipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin, trimipramin, doksapin, protriptilin

Tetrasiklik Antidepresanlar:

Maprotilin ve mianserin

Bu ilaçların ortak özellikleri depresyonda belirgin iyileşme sağlamasıdır. Etkinliği konusunda önceden

Tablo 1. TSA'ların biyokimyasal etkileri ve yarılanma ömürleri

İlaç	Geri alım inhibisyonu			Reseptör affinitesi					t 1/2
	NE	5-HT	DA	α 1	α 2	H1	M	D2	
İmipramin	+	+	0	++	0	+	++	0	12
Desipramin	+++	0	0	+	0	0	+	0	18
Amitriptilin	+/-	++	0	+++	+/-	++++	++++	0	24
Nortriptilin	++	+/-	0	+	0	+	++	0	28
Klomipramin	+	+++	0	++	0	+	++	0	24
Trimipramin	+	0	0	++	+/-	+++	++	+	24
Doksepin	++	+	0	++	0	+++	++	0	16
Protriptilin	++	0	0	+	0	+	++	0	74
Maprotilin	++	0	0	+	0	++	+	0	43

tahmin yapmak zordur (%60, %70 etkili). Bağımlılık yapmazlar. Bu nedenle kötüye kullanımları pek görülmez. Antidepresif etkiye karşı tolerans oluşturmamakla birlikte yan etkilere karşı tolerans gelişir.

Etki Mekanizmaları: Antidepresanlar, nöron kavşaklarında nöratransmitterlerin işlevlerini değiştirme yolu ile etki göstermektedirler. TSA'lar alınmaya başlandıktan sonra ilk günlerde noradrenerjik ve serotonerjik geri alımı bloke ederler. Ama, bu etki antidepresan etki değildir; çünkü, iyileşme ilaca başlandıktan iki-üç hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Kronik kullanımda ise β - α adrenerjik reseptör sayıları azalır, α 1 noradrenerjik reseptör sayısı artar. Sonuçta nöron kavşaklarında noradrenalin ve serotonin iletimi artar.

Tedaviye düşük dozlarda başlanır. Terapötik doza yavaş yavaş çıkarılır. Etkinlik iki-dört hafta içinde görülür. En az altı hafta uygun dozda kullanmadan ilaç değiştirilmemelidir.

TSA'ların, emilim, dağılım, yıkılım, atılım özellikleri bireysel farklılık gösterir. Kan albuminine bağlanırlar. Karaciğerde mikrozomal enzimlerle parçalanır ve idrarla atılırlar. Trisikliklerin yarılanma ömürleri 16-24 saat arasında değişir. Tetrasiklik olan maprotilin'in yarılanma ömrü 43, mianserin'in ise 33 saattir.

Endikasyonları: Major depresyon, OKB (içlerinde sadece klomipramin), enüresis (özellikle imipramin), panik bozukluk (en çok imipramin, nortriptilin), migren (amitriptilin), kemoterapide bulantı (nortriptilin) kronik ağrı (amitriptilin, desipramin)

TSA'ların yan etkileri:

1. Kardiyovasküler sistem yan etkileri: Desipramin gibi sekonder amin TSA'larda belirgin

olan noradrenalin (NF) geri alım blokajına bağlı olarak kalp hızında 12, 20 atımlık artışa neden olurlar. α 1 noradrenerjik reseptör blokajına bağlı olarak (tersiyer amin TSA'larda daha belirgin) ortostik hipotansiyona neden olurlar. Bu etki nortriptilinde en azdır.

EKG'de PR, QRS, QT aralıkları uzar. Yapılan araştırmalarda, QRS aralığının uzamasının kırmızı kürelerdeki TSA metabolit miktarı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle QRS aralığı, TSA zehirlenmelerinde indeks olarak kullanılabilir. TSA'ların hipotansif etkisi başlangıçta çok rahatsız edici olsa da birkaç haftada azalır. Hastalara çabuk ayağa kalkmamaları, yeterli tuz ve sıvı almaları önerilir.

2. Antikolinergik yan etkiler: Bu yan etkiler muskarinik reseptörlerin blokajına bağlıdır.

a) Çevresel antikolinergik yan etkiler: Ağız kuruluğu, ciltte kuruluk, terleme, görme bulanıklığı, taşikardi, kabızlık, işeme güçlüğü sık görülür. Bu yan etkilerin çoğu iki-üç hafta içinde azalır ya da tamamen kaybolur. Terleme, ağız kuruluğu ve kabızlık genellikle devam eder. Bu yan etkiler nedeni ile yaşlılarda, prostat hipertrofisi ve dar açılı glokomu olan hastalarda çok dikkatli olunmalı ya da hiç kullanılmamalıdır.

b) Merkezi antikolinergik yan etkiler: Bellek bozukluğu, bulantı, ajitasyon, konfüzyon olabilir. Yüksek dozda alındığında; ajitasyon, bilinç değişikliği, konfüzyon, yönelim, algı bozuklukları ile giden deliryum, taşikardi, aritmi, midriyazis, ışık refleksinde azalma, idrar tutukluğu, ateş, epileptik nöbetler ve ileusla giden merkezi antikolinergik sendrom ortaya çıkabilir. Bu durumda ilaç hemen kesilmeli ve fizostigmin verilmelidir.

3. Nöropsikiyatrik yan etkiler: TSA'lar genellikle sedatif etkilidir, özellikle amitriptilin, trazodon, doksapin örnek verilebilir. Baş ağrısı sık görülür. Tüm antidepresifler epileptik nöbet eşiğini düşürür. Nöbet eşiğini en çok düşüren TSA klomipramindir. İnce ve postüral tremor görülebilir, antikolinerjik ilaçlarla kötüleşir, tedavi için β -bloker vermek gereklidir. Antidepresif ilaçların birden kesilmesi durumunda baş ağrısı, uyku bozukluğu, hipersavilyasyon, bulantı, kusma, mide krampları, diare gibi yoksunluk belirtileri görülebilir. İlaç çok yavaş ve kademeli olarak kesilmelidir. Psikiyatrik yönden ise antidepresifler bipolar hastalarda manik nöbetleri başlatabilir, şizofren hastalarda psikotik semptomları kötüleştirir, organik bozukluklarda konfüzyonu arttırabilir.

4. Gastrointestinal yan etkiler: Midede yanma, bulantı, kusma yapabilirler. Çok nadir olarak karaciğerde kolestatik tipte ya da direkt toksik etkiye bağlı olarak sarılığa neden olabilirler. Karaciğer hastalarına verilmemeleri gerekir.

5. Kilo alımı: TSA kullanımı sırasında çoğunlukla depresyon sırasında verilen kilodan daha fazla kilo alımı olmaktadır. Bu etkinin antihistaminik ve olasılıkla α reseptör blokajına bağlı olduğu düşünülmekle birlikte TSA'ların neden olduğu karbonhidrat arayışı ve metabolizmanın yavaşlamasının nedeni hala tam olarak anlaşılmamıştır.

2) SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

SSRI'lar

- * Paroksetin
- * Sitalopram
- * Fluvoksamin
- * Sertralin
- * Fluoksetin

Etki Mekanizmaları: SSRI'lar etkinliklerini 5-HT geri alımını inhibe ederek gösterirler. SSRI'lar, genel olarak 5HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptör yoğunluğunu dengeler. 5HT_{1A} bağlanma yerleri somatodendritik ve presinaptik oto reseptörler ve postsinaptik reseptörlerdir. Hipokampal bölgede bulunurlar, kronik antidepresan kullanımından sonra duyarlılıklarında azalma olur. 5-HT₂ reseptörleri hipokampus, korteks ve spinal kortta postsinaptik olarak yerleşmiştir. Uyarının postsinaptik iletimini inhibe ederler. Major depresyonda 5-HT₂ bağlanma yerlerinde "upregulation" olduğu saptanmıştır.

SSRI'ların belirgin noradrenerjik aktivitesi yoktur. Hayvan çalışmalarında 5-HT sistemi, santral dopaminerjik sistem üzerinde tonik inhibitör etki göstermiştir. Teorik olarak, SSRI'ların dopaminerjik iletimi azaltmaları gerekir. Bazı çalışmalarda, SSRI'lar amfetamin, metilfenidat gibi dopaminerjik ajanların hipermotilitesine neden olmuşlardır. Sitalopram farelerde striatolimbik D1 reseptörlerinde down regülasyon yapmıştır. Fakat genelde SSRI'ların dopaminerjik sistem üzerine yan etkileri yoktur.

Diğer antidepresanlara göre yanılama ömürleri uzundur. Ama başka bir antidepresana geçerken dikkatli olmak gerekir. Örneğin; fluoksetinden monoaminoksidaz inhibitörlerine (MAOI) geçerken 5 hafta beklemek gerekir.

Endikasyonları: Depresyon, OKB, panik bozukluk, yeme bozuklukları, uyku bozuklukları.

Yan Etkileri: TSA'lara göre yan etkileri çok azdır. En sık görülen yan etkiler; ajitasyon, uyku bozukluğu, tremor, cinsel işlev bozuklukları (özellikle anorgazmi) ve baş ağrısıdır. Çok nadir olarak, artralji, lenfadenopati, antidiüretik sendrom, agranülositoz, hipoglisemi bildirilmiştir.

Çok nadir, fakat öldürücü olabilen bir yan etki merkezi serotonerjik sendromdur. Bu genellikle ikin-

Tablo 2. SSRI'ların karşılaştırılması

	Fluoksetin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram	Fluvoksamin
Kan proteinlerine bağlanma	94	95	99	80	77
Yarı ömür	24-72	20	25	33	15
Melabolit yarı ömür	7-15 gün	-	66 st	-	-
Standart doz (mg)	20-80	10-50	50-200	10-40	50-300
Yaşlı hastalarda t 1/2 ↑	-	+	+	+	-
Böbrek hst. klerens ↓	+/-	+	+/-	+/-	+/-

ci bir serotonin arttırıcı ajanla birlikte kullanıldığında (özellikle MAOI) görülür. Karın ağrısı, diare, terleme, ateş, taşikardi, kan basıncında artış, deliryum, miyokloni, irritabilite, hostilite, mizaç değişiklikleri görülür. Hiperpireksi, kardiovasküler şok ve ölüm olur. Bu durumda tedavide dantrolen kullanılır.

3) MONOAMİNOKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

a) İrreversibl MAOI'leri:

Bu MAOI'leri (fenelzin, izokarboksazid ve tranilsipromin) benzer etki mekanizmalarına sahip olup, sinir uçlarında bulunan monoaminoksidaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederler. Monoaminoksidaz enzimi, serotonin, noradrenalin ve dopamin katabolizmasını regüle eden bir enzim olup, bloke edilmesi sonucu sinaptik aralıkta nörotransmitter birikimine yol açar. Bu durumda noradrenalin ve serotonin düzeyleri artar. Son yıllarda monoaminoksidazın iki alt grubu belirlenmiştir. MAO-A beyinde ve yoğunlukla lokus ceruleusta noradrenalin ve serotonin sinir uçlarının bulunduğu bölgede bulunur. MAO-B ise beyinde dopaminerjik nöronlarda (özellikle dorsal rafe çekirdeklerinde) ve trombositlerde bulunur. İrreversibl MAO inhibitörleri nonselektif olarak her iki enzimi birlikte inhibe ederler. MAO-A enziminin inhibisyonu antidepresif etkiyi oluştururken, MAO-B enziminin inhibisyonu ciddi yan etkilerden sorumludur. Yan etkisi ise tiramin içeren gıdalarla (süt, yoğurt, bira mayası, kırmızı şarap vb.) alındığında "hipertansif kriz" ortaya çıkmasıdır. Yüksek tansiyon, baş ağrısı, taşikardi ve çarpıntı gibi belirtilerle başlayıp ölüm görülebilir. Türkiye'de piyasada bu ilaç grubu bulunmamaktadır.

b) Reversibl MAOI'leri (RIMA):

Bu grup ilaçlar antidepresif etkiyi ortaya çıkaran MAO-A enzimini bloke ederken MAO-B'yi etkilemezler. Bu nedenle hipertansif krize yol açmazlar.

MONOAMİNOKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

MAOI'LERİ	Hidrazin	selektif	geri dönüşümlü
fenelzin	+	-	-
isokarboksazid	+	-	-
tranilsipromin	-	-	-
deprenil	-	+	(MAO-B)
moklobemid	-	+	(MAO-A)
broferomin	-	+	(MAO-A)

Türkiye'de piyasada bulunan moklobemidin major depresyon ve atipik depresyonda, sosyal fobide etkin olduğu gösterilmiştir. Etkinliği diğer antidepresiflere göre daha çabuk başlar. Tedavinin kesilmesi ile enzim aktivitesi süratle normale döner. Plazma yarı ömrü 1.6 saat olup ortalama dozu 300-600 mg'dır. En yaygın görülen yan etkiler: Ağız kuruluğu, baş dönmesi, sedasyon, bulantı ve cilt rahatsızlıklarıdır. Stimulan etkisi nedeni ile uykusuzluk huzursuzluk, anksiyete, ajitasyon ve agresivitenin yanı sıra bipolar hastalarda manik nöbet ortaya çıkabilir. Özel bir diyet uygulamaya gerek olmamakla birlikte hipertansif hastaların fazla miktarda tiramin zengin gıdalar almamaları ve ilacın yemeklerle alınması önerilmiştir. Serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında serotonerjik sendroma yol açabilir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz yarı yarıya azaltılmalıdır.

4) DİĞERLERİ

a) Trazodon: Kimyasal yapısı diğer antidepresanlara benzemez. Düşük serotonin geri alım inhibisyonu ve noradrenalin, dopamin geri alımında minimal etkileri vardır. Serotonin reseptör antagonist etkisi vardır. Aktif metaboliti olan MCPP, potent 5HT agonisti ve postsinaptik $\alpha 1$ noradrenerjik reseptör antagonistidir.

Etkisinin erken başlaması (3-7 gün) özellikle insomni ve anksiyete yakınması olan hastalarda kullanımına öncelik sağlar. En çok görülen yan etkileri, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, uyuklama, bulantı, nadir olarak priapizmdir (uzun ve ağrılı penis ereksiyonu). Günlük ortalama dozu 200-400 mg'dır.

b) Amoksapin: Belirgin etkisi noradrenalin geri emilim inhibisyonu olup antikolinerjik etkisi zayıftır. Dopamin reseptör aktivitesini de bloke edici etkisi nedeniyle antipsikotik etki gösterir ve bu nedenle psikotik ya da ajite depresyon vakalarında kullanılabilir. Buna karşılık antidopaminerjik etki sonucu ekstrapiramidal sendrom, hiperprolaktinemi, kadınlarda amenore, galaktore, erkeklerde cinsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu nedenle kullanımı oldukça kısıtlıdır. Günlük doz 200-400 mg'dır.

c) Bupropion: Diğer antidepresiflerden daha seçici olarak dopamin geri emilimini inhibe eder. Ayrıca düşük oranda noradrenalin üzerine etkisi olup, serotonerjik ve antikolinerjik etkisi yoktur. Yan etki olarak anksiyete, huzursuzluk, tremor, uyku bozukluğu görülebilir. Stimulan etki nedeniyle anoreksia ve hafif ajitasyon ortaya çıkabilir. Epileptik nöbet riski

TSA'lara göre fazladır. 450 mg/gün üzerindeki dozlarda risk artar. Epileptik nöbet öyküsü, alkol, anksiyolitik ilaç kullanımı ve bırakılması, anormal EEG, epilepsi eşliğini düşüren diğer ilaçların kullanımı riski arttırır.

d) Venlafaksin: Bisiklik bir bileşiktir. Venlafaksin ve metaboliti ODV, noradrenalin ve serotoninin geri alımını inhibe eder. Dopamin geri alımını çok daha zayıf olarak inhibe eder. Depresyonda etkinliği gösterilmiştir. Anksiyete bozukluklarında kullanımı için yeterli bilgi yoktur.

En sık görülen yan etkileri; asteni, terleme, bulantı, konstipasyon, anoreksi, somnolans, ağız kuruması, sersemlik hissi, sinirlilik, anksiyete, tremor bulanık görme, ejakülasyon-orgazm bozukluğu, ereksiyon bozukluğudur. Bulantı, diyastolik hipertansiyon ve cinsel işlev bozuklukları doza bağlıdır. Bulantı ve sersemlik hissi kullanmaya başladıktan bir süre sonra azalır.

ANTİDEPRESAN SEÇİMİ

Erken tanı ve tedaviye başlama, depresyon için çok önemlidir. Depresyon tanısı konulmuş hastanın öyküsü ayrıntılı bir şekilde alınmalı, fizik muayenesi ve rutin laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir (Tablo 3-4).

Hastada, depresyon yanısıra başka bir tıbbi hastalığının varlığını bilmek antidepresan ilaç seçimini etkileyecektir (Tablo 5).

Major depresyonda tüm antidepresanlar eşit etkinliktedir. Antidepresan ilaç seçimi; yan etkilere, tıbbi hastalık varlığına, aile öyküsüne, varsa daha önceki antidepresan cevabına bağlıdır. Semptom profilindeki değişiklikler ve depresyon alttıplerine göre de ilaç seçimi yapılabilir.

Semptom Profili:

Anhedoni, sabah erken uyanma, suçluluk duyguları, psikomotor retardasyon, ilgi azalması gibi semptomlarla giden melankolik depresyon TSA'lara daha iyi cevap verir. Uyku ve iştah bozuklukları antidepresan cevap için gösterge olarak kabul edilmezler. Kişilik bozukluğu eşlik ederse TSA'lara cevap azalır.

Depresyonun süresi uzadıkça ve yineleme sayısı arttıkça tedaviye yanıt şansı azalır. Distimi, tıbbi bir durumun eşlik etmesi prognozu olumsuz yönde etkiler.

Depresyon Altıpleri:

Atipik depresyonda MAOI ve SSRI'ların TSA'lara daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Psikotik özellikli depresyonda antidepresan ilaçlar tek başına yeterli değildir. Antipsikotik ilaçlarla kombine edilmelidir. EKT diğer bir tedavi seçeneği olabilir.

Bipolar depresyon tedavisinde MAOI'leri TSA'lara göre daha etkilidir. Tüm antidepresanlar manik faza geçişe neden olabilirler. En az manik faza geçişe neden olan ilaç bupropiondur. Bipolar depresyon lityuma daha iyi yanıt verir. Dirençli vakalarda MAOI veya karbamazepin lityuma eklenebilir.

Distimik bozukluk tedavisinde, antidepresan etkinlik major depresyona göre düşüktür. MAOI ve SSRI'ların daha etkin olduğuna dair çalışmalar vardır.

Geriatrik depresyonda antidepresan ilaç seçerken kolinerjik ve kardiyovasküler yan etkileri az olan ilaçlar seçilmelidir. Desipramin, nortriptilin, SSRI ve bupropion tercih edilebilir. Genellikle düşük dozlarda kullanılır.

Tablo 3. Depresif semptomlara neden olan ilaçlar

Kötüye kullanımı olan ilaçlar:	Esrar	Antihipertansif ilaçlar:	Reserpin
	Amfetamin		Propranolol
	Kokain		Metildopa
	Opiatlar		Guanetidin
	Alkol		Klonidin
	Sedatif-hipnotikler		
Gastrointestinal:	Cimetidin		
Stitoksik ajanlar			
Kortikosteroidler			
Oral kontraseptifler			

Tablo 4. Depresif semptomlarla birlikte olabilen tıbbi durumlar

Endokrin bozukluklar:	Hipotiroidizm Hipertiroidizm Cushing Hastalığı Addison Hastalığı Hiperparatiroidizm Hipoparatiroidizm Hipoglisemi Feokromasitoma Karsinoid sendrom Ovarian yetmezlik Testiküler yetmezlik	Vitamin eksiklikleri:	Folat Vit B ₁₂ Piridoksin (B ₆) Riboflavin (B ₂) Tiamin (B ₁) Demir
Enfeksiyonlar:	Sifiliz Mononükleozis Hepatit AIDS Tüberküloz Influenza Ensefalit Lyme hastalığı	Nörolojik hastalıklar:	Alzheimer hastalığı Multipl Skleroz Parkinson hastalığı Kafa travması Narkolepsi Tümörler Wilson hastalığı
Kanser:	Pankreas kanseri Akciğer kanseri	Kardiyovasküler hastalıklar:	Kardiyomiyopati Serebral iskemi Konjestif kalp yetm. Myokard enfarktüsü

Tablo 5. Komorbid bozukluklarda ilaç seçimi

Komorbid bozukluk	İlaç seçimi
Kardiyovasküler hastalıklar Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hast. İletim bozuklukları, taşikardi, Ortostatik hipotansiyon	Bu durumlar için SSRI'lar seçilebilir (paroksetin, sertralin veya fluoksetin) veya bupropion seçilmelidir. TSA'lardan en uygunu desipramin ve nortriptilindir.
Nörolojik bozukluklar Epilepsi Organik beyin sendromu Migren Parkinson hastalığı Kronik ağrı İnme	Desipramin, MAOI, SSRI, (bupropion, klomipramin ve maprotilin verilmemelidir) SSRI, bupropion, trazodon Amitriptilin, trazodon, amoksapin, doksepin Amitriptilin, doksepin, SSRI (amoksapin verilmemelidir) SSRI, amitriptilin, doksepin SSRI
Gastrointestinal bozukluklar Peptik ülser Kronik daire Kronik konstipasyon	Doksepin, trimipramin Doksepin, trimipramin, amitriptilin SSRI, bupropion, trazodon
Cinsel işlev bozuklukları Erektile bozukluk Anorgazmi	Bupropion Bupropion, desipramin
Dar açılı glaukom	SSRI, bupropion, trazodon

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON

Major depresyonu olan hastada bir antidepresan ilaçla en az altı hafta ve terapötik dozda tedaviye rağmen semptomlarda belirgin düzelme olmaması dirençli bir depresyonun varlığını gösterir.

Bu durumda üç seçenek vardır:

1. Kullanılan antidepresan ilacın dozunu arttırmak; Bu durumda ilacın plazma seviyesini kontrol ederek dozunu artırmak yararlı olabilir.

2. Antidepresan ilacı değiştirmek; Çoğunlukla başka bir sınıf antidepresan ilaç seçilir.

3. Kombine tedaviler denemek;

a) Trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz inhibitörleri: Teorik olarak; TSA'ların biyojenik aminlerin geri alımını inhibe etmesi ve MAOI'lerin biyojenik aminlerin metabolizmasını yavaşlatması birleşince sinaptik aralıkta nörotransmitterlerde artış olacaktır. Dirençli depresyonlarda, TSA-MAOI kombine tedavi çalışmaları kontrollü çalışmalar değildir.

Buna karşın açık çalışmalarda tedaviye cevabın arttığı saptanmıştır.

b) Trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar birlikte kullanıldığında birbirlerine sinerjistik etkileri olduğu gösterilmiştir.

c) Lityum, antidepresan bir ilaçla kombine edildiğinde serotonerjik iletimi artırır. Yapılan araştırmalarda dirençli depresyonlarda lityum verilmesi hem akut tedaviye cevapta artış hem de relaps oranlarında düşmeye neden olmuştur. Lityum kan düzeyi 0.5-0.8 mEq/L seviyesinde tutulmalıdır.

d) Antidepresan ilaçlar ve tiroid hormonları: Triiodotironin (T3) eklenebilir. Günde 25 µg verilmesi önerilmektedir. Semptomlarda daha çabuk düzelme saptanmıştır. Kadınlar erkeklere göre daha iyi cevap vermektedir.

e) Östrojen: Kadınlarda östrojen preparatlarının tedaviye eklenmesi denenmiştir. Sonuçları tartışmalıdır.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV), Washington DC., 1994, Çev. E. Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Post RM (1995) Mood disorders and somatic treatment, Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6. Baskı, Cilt 1, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams & Wilkins. s.1152-1178.
- Richelson E (1993) Review of antidepressants in the treatment of mood disorders. Current Psychiatric Treatment, DL Dunner, Pennsylvania, WB Saunders Company, s.232-239.
- Prich RF, Potter WZ. (1993) Maintenance treatment for mood disorders. Current Psychiatric Treatment, DL Dunner (Ed), Pennsylvania, WB Saunders Company, s.255-260.
- Gelder M, Gath D, Mayou R (1989) Oxford Textbook of Psychiatry, s.654-665.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (1995) Textbook of Psychopharmacology, Washington DC, American Psychiatric Press, s.141-215, 575-603.
- Pande AC (1994) Pharmacotherapy of depressive disorders. Severe Depressive Disorders, J Grunhaus, JF Greden (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s.243-269.
- Bernstein JG (1995) Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, 3rd ed, Vol. 1, Missouri, Mosb, s.112-149.
- Öztürk O (1997) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 7. Basım, Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Quikin FM, Harrison W, Stewart JW et al. (1991) Response to phenelzine and imipramine in placebo non-responders with atypical depression. Arch Gen Psychiatry, 48:319-323.
- Fava M, Rosenbaum JF, Cohen L et al. (1992) High dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. J Affect Disord, 25:229-234.
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al. (1992) Five year outcome for maintenance therapies in the recurrent depression. Arch Gen Psychiatry, 49:769-773.
- Austin MP, Souza FG, Goodwin GM (1991) Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients: a quantitative analysis. Br J Psychiatry, 159:510-514.
- Nierenberg AA, Price LH, Charney DS et al. (1990) After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. J Affect Disord, 18:167-175.