

# Tedaviye Dirençli Depresyon \*

## (Bir natüralistik çalışma)

M. Kemal ARIKAN\*\*, M. Reha BAYAR\*\*\*, Hasan MIRSAL\*\*\*\*, Tamer ŞUER\*\*,  
Zekeriya KÖKREK\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışmada, depresyonun tedaviye direnci bir kavram olarak tartışılmıştır. Sonuçta direnç durumunun tedavi modalitesine spesifik olarak tanımlanması gerektiği yorumuna varılmıştır. Bu bağlamda günlük klinik uygulamada kendi doğal koşullarımızda, ICD 10 tanı kriterlerine göre F32 depresif nöbet tanısı alan 37 hastanın amitriptiline uygun süre ve dozda cevap verirliliği ve direnç durumunun bir değerlendirilmesi yapılmıştır.*

*Anahtar kelimeler: Tedaviye dirençli depresyon, amitriptilin*

*Düşünen Adam; 1994, 7 (3): 55-58*

### SUMMARY

*In this article, therapy resistant depression has been discussed as a concept. Finally, it has been concluded that the concept of therapy resistance should be specified in terms of the selected therapy modality. In this context, under our regular practice, we have included 37 patients into the study, diagnosis made according to the ICD 10 criteria of depressive episode (F32), and evaluated their response and resistance rate to the amitriptyline.*

*Key words: Therapy resistant depression, amitriptyline*

### GİRİŞ

Şu anda dünyada 100.000.000 insanda depresyon olduğu tahmin edilmektedir. Depresyon sıklıkla tekrarlayıcı ve kronik bir seyir izler. Depresyon olgularının % 50'si ilk ataktan sonra tekrarlar, % 20'si de kronikleşir. Depresif popülasyon eşlik eden vejetatif semptomlardan dolayı sıklıkla pratisyen hekimlere veya psikiyatrist olmayan uzmanlara başvurmaktadır. Depresyonda psikiyatrist dışı uzmanlara başvurma oranının yaklaşık % 10-15 olduğu tahmin edilmektedir<sup>(4)</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre trisiklik anti-depresanlar (örn. amitriptilin, imipramin) depresyon tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Kontrollü klinik çalışmalar bu ilaçların terapötik etkinliğini kanıtlamış fakat birbirlerine karşı üstünlüklerini gösterememiştir. Bu ilaçlara verilen cevabı belirleyen en önemli faktörler; uygun doz ve süredir. Antidepresanlara cevap ortalama 3-4 haftalık süre gerektirmektedir.

Trisiklik antidepresanların sedatif ve anksiyolitik özellikleri bilhassa anksiyete ve ajitasyonu olan hastaların bu ilaçlara uyum göstermelerini kolaylaş-

\* III. Anadolu Psikiyatri Günleri'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur (22-25 Haziran 1994, Trabzon).

\*\* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

\*\*\* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

\*\*\*\* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

**Tablo 1. Depresyonda tedaviye dirence yolaçan faktörler**

1. Yetersiz doz	6. Somatik hastalık
2. Kısa süre	7. Premorbid kişilik bozukluğu
3. Yaş	8. Madde kötüye kullanımı
4. Yeme bozuklukları	9. Panik bozukluk
5. Disritmi	10. Eşlik eden psikotik semptomlar

tırmaktadır. Hastalığa cevap alındıktan sonra tedavinin 6 ay sürmesi gerektiğine dair bir görüş birliği vardır. Bu altı aylık periyod boyunca tavsiye edilen idame dozu etki sağlanan dozun yarısıdır (2,3).

Uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen anti-depresonlara cevap vermeyen bir popülasyonun varlığı bilinmektedir. Böyle tedaviye dirençli depresyon olgularının genel olarak % 10-30 arasında değiştiği bildirilmiştir. Trisiklik antidepresanlara da direnç % 30 civarında bulunmuştur (3). Tedaviye direnci etkileyen bir faktör olarak yaş önemlidir. 60 yaş üzerindeki popülasyonda direnç oranı % 30'un üzerindedir. Tedaviye dirençte yaş, uygun süre ve doz dışında rol oynadığı düşünülen diğer faktörler; sözkonusu uygun doz ve süreyi zorlaştıran yan etkiler, ilaçların merkezi sinir sistemi (MSS) hedeflerine düşük biyoyararlanım göstermeleri, reseptör disfonksiyonları, somatik bir hastalığın eşlik etmesi, premorbid kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı, yeme bozukluğu, disritmi ve panik bozukluğunun varlığıdır (Tablo 1).

## AMAÇ

Bu çalışmanın amacı depresyonda direnç kavramının tedavi modalitesine spesifiye edilmesi gerektiğini vurgulamaktır. Bu suretle, herbir tedavi modalitesi için ve herbir tanı grubu için bir veri bankası oluşturabilecek ve dolayısıyla, en azından tedavi modalitesinin parametrik (doz: başlangıç, etkin, idame ve süre: titrasyon, akut idame) olarak düzenlenebilmesi konusunda ulusal bir uyuşma temin edilebilecektir. Ulusal uyuşma gereksinimi farmakolojik olarak sözkonusu parametreler açısından MSS ne etkili ilaçların transkültürel farklılıklar göstermesi rasyonaline dayanmaktadır (1).

Bu çalışmada özellikle amitriptilin seçilmesinin sebepleri; bu ilacın major depresyonda etkin olması,

hekimler tarafından sık kullanılıyor olması, ucuz ve kolay bulunuyor olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada depresif popülasyonun amitriptiline hangi dozda ne kadar sürede cevap verdiği ve buna direncin ne oranda olduğu araştırılmak istenmiştir. Konu ile ilgilenen diğer araştırmacılarla uyum sağlanmasına yardımcı olmak amacıyla çalışmanın planı detaylı olarak açıklanmıştır.

## MATERYEL ve METOD

Bu çalışma natüralistik olarak düzenlenmiştir. Popülasyon şu kriterlere göre seçilmiştir:

1. Yaş: 21-65
2. Ayaktan veya yatan hasta
3. ICD 10 kriterlerine göre, F32 (depresif nöbet) ve F33 (tekrarlayıcı depresif bozukluk) tanısı almış olmak
4. Hamilton Depresyon Skalasına (HAM-D) göre minimum 16, Klinik Genel İzlenim Skalasına (CGI) göre minimum 3 puan almış olmak

*Popülasyonun çalışmaya alınmama ve çıkarılma kriterleri:*

1. Duygudurumla uyumsuz psikotik semptomlar içeren şiddetli depresif nöbet (F32.3)
2. Tekrarlayıcı depresif bozukluk tanısı almış olmak ve şimdiki nöbet sırasında duygudurumla uyumsuz psikotik semptomları olan hastalar (F33.3)
3. Herhangi bir ilaç kullanmayı gerektiren somatik hastalığı olanlar
4. Mental retardasyon
5. Ciddi intihar riski olan hastalar
6. Özgeçmişinde son üç yıl içinde üç ya da daha fazla sayıda farklı psikiyatrik tanı alan hastalar
7. ICD 10 kriterlerine göre son altı ayda ilaç ya da alkol bağımlılığı tanısı alan hastalar
8. Trisiklik antidepresan kullanımının kontrendike olduğu tıbbi durumlar (aritmî, kardiyak yetersizlik, glokom, prostat hipertrofisi vs.)
9. Çalışmaya girmeden önceki iki hafta içinde Monoaminooksidaz İnhibitörü (MAOI) kullanmış olmak (ikinci jenerasyon MAOI hariç)
10. Son iki ay içinde elektrokonvülsif tedavi (EKT) görmüş olmak
11. Gebelik ve laktasyon

Bu koşullara uyan 37 hasta çalışmaya alınmıştır. Kendilerine çalışmanın rasyonelleri, riskleri, alternatifleri konusunda bilgi verilmiş verilen bilgiyi iyice anladıkları anlaşıldıktan sonra bir kabul belgesi imzalatılmıştır. Ayrıca araştırma fakültemizin lokal etik kurulunun onayı takiben başlatılmıştır. Çalışmayı etik fazda bırakan hasta sayısı altıdır.

Çalışmaya alınan hastalara üç günlük drug-free washout periyod uygulanmıştır. Tedaviye 75 mg/gün amitriptilin ile başlanmış, doz bir hafta içinde titre edilerek 150 mg/gün'e çıkarılmıştır. Klinik cevaba göre bundan sonraki doz artışları üçüncü haftadan sonra yapılmıştır. Tedavi süresi titrasyon periyodu dahil altı hafta olmuştur. Amitriptiline ilave olarak hiçbir psikotropik ilaç kullanılmamış ve hiçbir yapılandırılmış psikoterapi uygulanmamıştır.

Tedavinin terapötik değeri HAM-D ve CGI skalaları ile takip edilmiştir. Altı hafta sonunda bazal değerlere göre HAM-D skalasındaki düşüş % 50'den az ise ve CGI skoru 4 ya da daha büyük veya bazal değerine göre 2 puandan daha az bir düşme göstermiş ise tedaviye direnç kararı verilmiştir (4). Bu skalalar aynı hastalar için aynı hekim tarafından uygulanmış, altı hafta sonunda tedaviye cevap vermeyen hastalar başka bir tedavi programına alınmıştır. Cevap vermeyen hastalardaki ortalama dozların üzerindeki doz artışları, genellikle üçüncü haftadan sonra olmuş ve dozun ne kadar yükseltileceğine hastanın tolerabilitesine bağlı olarak karar verilmiştir.

İlacın yan etkileri Asberg Yan Etki Skalası ile takip edilmiştir. 9 hasta yan etkiler nedeniyle değişik aşamalarda kendi istekleriyle çalışmayı bırakmış ve başka bir hekim tarafından takip edilmişlerdir. En sık görülen yan etkiler; ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, ortostatik hipotansiyon, çarpıntı ve kabızlık olmuştur.

## SONUÇ

37 hastanın 22'si çalışmayı tamamlamıştır. Bu hastaların 19'u kadın, 3'ü erkektir. Minimum yaş 21, maksimum yaş 53 olup yaş ortalaması 35.2'dir. Çalışmayı tamamlayan hastalardan 4 tanesi 6 hafta sonunda amitriptiline dirençli bulunmuştur (% 20). Hastalarla ilgili diğer veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Depresyonda tedaviye direnç kavramının tedavi modalitesine spesifik olması gerektiği konusunda muhtabakat geliştirmek şu nedenlerden dolayı güç değildir:

1. Depresyon klinik olarak aynı semptomatolojik özellikleri gösterse de biyokimyasal açıdan farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir.

2. Farklı terapötik ajanların farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri vardır. Bu nedenle etkinliği belirleyen farmakolojik paternler değişmektedir.

Bu iki maddeyi kısaca özetlersek, birincisi hastalığın, ikincisi tedavinin farklı olduğunu vurgulamaktadır. Bu durumda tedaviye dirençli depresyon gibi genel bir kavram ileriye sürmek olanaksız gibi görünmektedir. Daha da ileri gidilerek her iki faktör açısından da tedaviye direnç kavramının transkültürel özellikler göstereceği iddia edilebilir (1).

Bu temel görüşlerle yaptığımız çalışmayı şöyle değerlendirebiliriz; bu çalışmada bizim popülasyonumuz ortalama 150 mg/gün amitriptiline 2 haftada cevap vermektedir. Tedaviye dirençli popülasyon 22 de 4'tür (% 20). Bu oran Dünya Sağlık Örgütü verilerine uygun düşmektedir (4). Yan etki profili benzeri çalışmalardan farklı değildir.

Olgu sayısının azlığı nedeniyle bu çalışma istatistiksel detaylı analizlere tabi tutulmamıştır ve bu çalışmanın verileri Türk toplumu yansıtmada iddiasında değildir. Bu eksikliği gidermenin tek yolu olgu sayısını arttırmaktır. Bu konuda bir fikir birliği oluşturarak, uygulamada mümkün olduğunca ülke ekonomisi, etik sorunlar ve kurumlarımızın özgün koşulları gözönünde tutularak daha geniş katılımı, çok merkezli ortak çalışmalar yürütülmelidir.

Bu çalışmada ayrıca sözkonusu genişletilmiş bir projede karşılaşılabilecek sorunların analizi de yapılmaya çalışılmıştır. Etik konusuna önem verilmiştir. Popülasyonun tahmin edilenden daha az bir kısmının böyle bir çalışmaya tepkisel olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, klinik farmakolojide yapılacak araştırmaların etik düzenlenişi için Türk bilim adam-

Tablo 2.

No	Yaş	Seks	Med. hal.	HAM-D		CGI		Max. D mg/gün	Sonuç	Cevap süresi
				1-6	1-6	1-6	1-6			
1	35	K	E	30	6	4	1	150	R	2 hafta
2	34	K	E	30	23	4	3	225	NR	--
3	32	K	E	25	6	4	1	150	R	2 hafta
4	38	K	E	24	8	3	1	150	R	3 hafta
5	31	K	E	25	0	4	1	150	R	3 hafta
6	39	K	E	24	5	4	1	150	R	2 hafta
7	47	K	E	41	36	6	6	225	NR	--
8	32	K	D	35	29	6	6	300	NR	--
9	35	K	E	38	2	6	1	150	R	2 hafta
10	27	K	E	36	3	6	1	150	R	2 hafta
11	32	K	E	28	2	4	1	150	R	2 hafta
12	39	K	E	29	1	4	1	150	R	3 hafta
13	35	K	E	28	0	4	1	150	R	1 hafta
14	43	K	E	22	2	4	1	150	R	2 hafta
15	21	K	E	23	0	4	1	150	R	2 hafta
16	25	E	E	26	1	4	1	150	R	2 hafta
17	31	E	E	24	2	4	1	150	R	1 hafta
18	53	K	E	31	1	6	1	150	R	2 hafta
19	27	E	E	27	1	4	1	150	R	2 hafta
20	29	K	E	25	0	4	1	150	R	2 hafta
21	50	K	E	39	1	6	1	150	R	2 hafta
22	30	K	E	41	22	6	4	175	NR	--

Seks: kadın (K), erkek (E), Med. hal: medeni hal, E: evli, B: bekar, D: dul, HAM-D: Hamilton depresyon skalası, 1: tedavi öncesi, 6: altı hafta sonra, CGI: klinik genel izlenim skalası, 1: tedavi öncesi, 6: altı hafta sonra, R: tedaviye cevap (var), NR: tedaviye cevap (yok).

ları arasında konuya özgü bir aktivitenin başlatılmasında teşvik edici bulunmuştur. Çalışmanın planı ve kullanılan ilacın seçimi, ülke ekonomisi ve kurumların genel durumu gözönüne alınarak yapılmıştır.

Bu bakımdan bizim çalışmamızda herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır. Özellikle rutin uygulamaları aksatmamış ve araştırmacı için fazladan bir eforu gerektirmemiştir. Bu tür klinik farmakoloji araştırmalarını yürütmek üzere gönüllü merkezlerin oluşturulması ve bu merkezlerin, çalışmalarını periyodik olarak ülke çapında psikiyatristlere bilgi ak-

taracak şekilde organize olmalarını teklif etmekteyiz. Böyle bir "network"ün üyesi olduğumuzu da ifade ediyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. İtil TM, Fink M, Polvon N: The effects of extreme high doses fluphenazine on resistant schizophrenics in two different countries. In: Transcultural Neuropsychopharmacology, Ed. İtil TM, Bozak Yayınları, İstanbul, Turkey. p.95-100, 1975.
2. Keller MB, Klerman GL, et al: Longterm outcome of episodes of major depression, clinical and public health significance. JAMA 252:788-792, 1984.
3. Nierenberg AA, Amsterdam JD: Treatment resistant depression: Definition and treatment approaches. J Clin Psychiat 51:39-50, 1990.
4. WHO: Implementation of the global strategy for health for all by the year 2000. Eight Report of the World Health Stiation. Vol. 1 Global Review, Geneva, World Health Organization, 1993.