

Major Depresyonda Antidepresan Tedaviye Erken Cevabın Tedavi Yanıtını Yordayıcılığı

Sedar Bulut¹, Süheyla Doğan Bulut², Emine Ak³, Melike Ceyhan Balcı Şengül⁴

ÖZET:

Major depresyonda antidepresan tedaviye erken cevabın tedavi yanıtını yordayıcılığı

Amaç: Depresif bozukluğu olan olgularda, başlanan anti-depresan tedaviye cevabın nasıl olacağı öngörülebilir mi? Günümüzde antidepresan tedavide etkinliğin ortaya çıkması için beklenmesi gereken ve genel görüş haline gelen 6 haftalık sürenin kısaltılması tedavi müdahalelerinin daha erken yapılabilmesi açısından önemli olabilir. Bu çalışmada depresyonda antidepresan tedavi ile belirtilerde erken dönemdeki azalmanın tedavi yanıtına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan, ayaktan ya da yatarak antidepresan tedavi başlanan 87 olgu alınmıştır. Tedavinin başlangıç, 2., 4. ve 6. haftalarında Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) uygulanmış; altıncı haftada HAM-D puanlarında %50 ve daha fazla azalma tedaviye yanıt olarak belirlenmiştir. HAM-D puanlarında 2. ve 4. haftalardaki azalmanın derecesi ile 6. haftadaki yanıt oranları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Altıncı haftanın sonunda 87 depresyon olgusunun 73'ü (%83.9) tedaviye yanıt vermiş, 14'ü (%16.1) yanıt vermemiştir. İkinci hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile 6. haftadaki yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dördüncü hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile 6. haftadaki yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.003).

Tartışma: Çalışmamızda tedavinin erken dönemlerinde belirtilerinde iyileşme olmayan olguların, süreçte de tedavi yanıtının iyi olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen veriler doz artırımı ya da ilaç değişikliklerinin hastalığın daha erken dönemlerinden itibaren gündeme getirilebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Anahtar sözcükler: depresyon, antidepresan tedavi, tedaviye cevap, erken yanıt

Journal of Mood Disorders 2015;5(3):113-9

ABSTRACT:

Value of early symptomatic response to antidepressant treatment in predicting treatment response in major depression

Objective: Is it possible to predict the antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder? For the antidepressant treatment, the common belief is to wait 6 weeks for deciding its effectiveness. It seem to be crucial to shorten this period for the patients with depressive symptoms in order to make earlier interventions. The aim of this survey is to find the association between early symptomatic improvement and the clinical response to antidepressant treatment in depression.

Method: Eighty-seven participants who met the DSM-IV criteria for major depressive disorder in both inpatient and outpatient clinics were included in this study. During the initial, second, fourth and sixth weeks of the treatment Hamilton Depression Scale (HDS) were applied; the %50 reduction of the HDS score achieved in the sixth week was defined as treatment response. The relation between the degree of decrease in second and fourth week HDS scores with the response in the sixth week were investigated.

Results: At the end of sixth week, 73 (%83.9) of 87 patients responded to their treatment, whereas 14 (%16.1) of them did not. The correlation between the degree of reductions in HDS scores at the second and sixth weeks was not statistically significant, whereas statistically significant results were found between the decreases in HDS scores at fourth and sixth weeks.

Discussion: The findings of this study suggest that the patients who did not respond to their treatment in the early stage did not show satisfactory response to their treatment afterwards. Based on the results, increasing the doses and switching the drugs may well be considered even in the early stages of the disorder.

Key words: depression, antidepressant medication, early improvement

Journal of Mood Disorders 2015;5(3):113-9



¹GATA, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye
²Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye
³Gaziantep Medical Park Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Gaziantep-Türkiye
⁴Pamukkale Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Emine Ak,
Gaziantep Medical Park Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Gaziantep-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
emine.ak@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
27 Ağustos 2015 / August 27, 2015

Bağıntı beyanı:
S.B., S.D.B., E.A., M.C.B.Ş.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:
S.B., S.D.B., E.A., M.C.B.Ş.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Depresyon, geçmişte olduğu gibi bugün de ruhsal bozukluklar arasında önemini korumaktadır. Yaşadığımız modern çağda işlevselliği önemli ölçüde azaltması, tekrarlama, kronikleşme ve kimi zaman özkıyım gibi sonuçlara yol açması tedavinin önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Farklı etki mekanizmaları olsa da tüm antidepresanların etki göstermesi zamanla olmakta ve bu gecikme reseptör hipotezi ile açıklanmaktadır (1). Gecikmiş etki başlangıcı nedeniyle depresyon tedavisinde yanıtızılığın ortaya konulabilmesi için 6 haftalık sürenin beklenilmesi gerektiği genel kabul gören bir görüştür. Bu süre bazı yayınlarda 8 haftaya kadar uzatılabilmekte, bazı yayınlarda ise 2 hafta ile sınırlanmaktadır (2,3).

Depresif bozukluğu olan olgularda başlanan tedaviye cevabın nasıl olacağını öngörüp tedaviye erken dönemlerde gerekli müdahaleleri yapmak önemlidir. Tedavinin erken dönemlerinde, belirtilerde azalma ile yanıt arasında ilişkinin bulunup bulunmadığı değişik çalışmalarda incelenmiştir. Antidepresanların erken dönemdeki etkinliği ile uzun süreli tedavi yanıtı arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi (2,4-12), tedavinin erken döneminde ortaya çıkan cevabın plasebo etkisinden ayırt edilemeyeceğini ifade eden görüş de bulunmaktadır (13).

Bu çalışmada depresyon tedavisinde belirtilerde erken dönemdeki azalmanın tedavi yanıtını yordayıcılığını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya DSM-IV ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan, ayaktan ya da yatarak antidepresan tedavi başlanan 87 olgu alınmıştır. Olgular çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri; DSM-IV ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alması, en az 2 haftadır antidepresan tedavi almıyor olması, ölçekleri anlayabilir ve uygulanabilir düzeyde olması, 18-65 yaş arasında olması, çalışmaya gönüllü katılmış olması olarak belirlenmiştir.

Gebe ve emzirmekte olan kadın olgular, organik ruhsal bozukluk öyküsü olanlar, alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olanlar, şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoafektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, kısa psikotik bozukluk, iki uçlu bozukluk, psikotik özellikli depresyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan olgularda kullanılan bütün antidepresanlar tedavi edici doz aralığında ve esnek dozda kullanılmıştır. Ek tedavi olarak düşük doz benzodiyazepin ya da antihistaminik kullanımına izin verilmiştir. İzlem sürecinde tedavisi değiştirilen, ilaç uyumu bozuk olan ya da belirlenen tedavilerin dışında tedavi eklenen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastane etik kurulundan çalışma için onay alınmıştır.

İlgili hekimi tarafından depresyon tanısı konulan olgular yine ilgili hekimi tarafından tedavisi başlanmadan önce araştırmacılara yönlendirilmiş, bu olgulardan çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar ile başlangıç görüşmesi yapılmış ve sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Sonrasında

DSM-IV'e göre Eksen I'de major depresif bozukluk tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olgulara HAM-D ölçeği uygulanmış, ardından aynı gün tedavisine başlanması için yeniden ilgili hekimine yönlendirilmiştir. Aynı gün ilgili hekiminden, başlanan antidepresan tedavi öğrenilmiş ve izlem sürecine alınmıştır. Çalışmaya alınan bütün olguların tedavileri ilgili hekimlerce verilmiş, hekimlerin tedavi seçimine ve birincil takiplerine müdahale edilmemiştir. Başlangıç görüşmesinin sonrasında 14. (ikinci hafta), 28. (dördüncü hafta) ve 42. günlerde (altıncı hafta) HAM-D testleri yeniden uygulanmıştır. Altıncı haftada HAM-D puanlarında %50 ve daha fazla azalma tedaviye yanıt olarak belirlenmiştir. HAM-D puanlarında 2. ve 4. haftalardaki azalmanın derecesi ile 6. haftadaki yanıt oranları arasındaki ilişki incelenmiştir. 2. ve 4. haftalardaki azalmanın derecesi "%20 ve daha az", "%20-40" ve "%40 ve daha fazla" olarak sınıflandırılmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışmaya uygunluk durumunu anlamaya yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Eksen-I Tanıları İçin Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorder) (SCID-I): First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen-I tanılarının konulması için geliştirilmiş görüşme formudur (14). Çalışmada ölçeğin Türkçeye uyarlanmış, geçerlik ve güvenilirliği yapılmış şekli kullanılmıştır (15).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Hamilton tarafından 1960'larda geliştirilen tanı

koydurucu bir ölçek olmayıp, depresyon tanısı konulmuş olgularda hastalık şiddetini ölçen, görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir (16). 17 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53'dür. 25 puan ve üzeri ağır depresyon, 18-24 puan arası orta şiddette depresyon, 7-17 puan arası hafif depresyon ve 7 puanın altı depresif olmayan ya da iyileşmiş kişileri gösterir. Çalışmada ölçeğin Akdemir ve arkadaşları tarafından geçerliği ve güvenilirliği yapılmış Türkçe çevirisi kullanılmıştır (17).

İstatiksel Yöntem

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 11.0 paket programı ile analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri (SS) kullanılmış, iki grup karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için parametrik koşullar karşılanıyorsa Student t testi, parametrik koşullar karşılanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 (Ki-kare) testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 36.37 ± 10.206 'dır. Olguların 61'i (%70.1) kadın, 26'sı (%29.9) erkektir. Altmış beş olgu (%74.7) evli, 18 olgu (%20.7) bekar,

2 olgu (%2.3) dul, 2 olgu da (%2.3) eşinden boşanmış olup, 40'ı (%46.0) halen çalışmakta, 47'si (%54) çalışmamaktadır. Eğitim düzeylerine bakıldığında, 27 olgu (%31.0) üniversite mezunu ya da eğitimine devam etmekte, 27 olgu (%31.0) lise, 13 olgu (%14.9) ortaokul, 19 olgu (%21.8) ilkokul mezunu olduklarını bildirmiştir. 1 olgu (%1.1) okur-yazar değildir.

Altı haftalık takipte 87 olgunun 73'ü (%83.9) antidepresan tedaviye yanıt vermiş, 14'ü (%16.1) yanıt vermemiştir. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Tüm antidepresanlar tedavi edici doz aralığında kullanılmıştır. Olgulara verilen antidepresanların dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. İkinci haftadaki ortalama HAM-D puanlarının tedaviye yanıt vermeyen grupta tedaviye yanıt veren gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.006$) (Tablo 3). Dördüncü haftadaki ortalama HAM-D puanları da tedaviye yanıt vermeyen grupta tedaviye yanıt veren gruba göre daha yüksektir ($p=0.001$) (Tablo 3).

İkinci hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile altıncı haftadaki yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.137$). Dördüncü hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile altıncı haftadaki yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.003$) (Tablo 4). Dördüncü haftada HAM-D

Tablo 1: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Tedaviye Yanıt Veren n=73		Tedaviye Yanıt Vermeyen n=14		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Kadın	54	74.0	7	50.0	p=0.109*
Erkek	19	26.0	7	50.0	
Medeni Durum					
Evli	56	76.7	9	64.3	p=0.437*
Bekar	15	20.5	3	21.4	
Ayrılmış	2	2.8	2	14.2	
Eğitim Düzeyi					
Üniversite	22	30.1	35.7	35.7	p=0.973*
Lise	23	31.5	28.6	28.6	
Ortaokul	11	15.1	14.3	14.3	
İlkokul	16	21.9	21.4	21.4	
Okur-Yazar değil	1	1.4	-	-	
Çalışma Durumu					
Çalışıyor	31	42.5	9	64.3	p=0.154*
Çalışmıyor	42	57.5	5	35.7	
Yaş Ortalaması (Yıl±SD)	36.71±10.388		34.57±9.346		p=0.475**

*Ki-kare testi, **Mann whitney U

Tablo 2: Olgulara verilen antidepresanların dağılımı

Antidepresanlar	Sayı	%	Ortalama doz (mg/gün)	SD
SNGİ				
Venlafaksin	19	21.8	150.00	25.000
SSGİ (n=54)				
Sertralin	18	20.7	66.66	24.253
Sitalopram	16	18.5	22.50	6.831
Paroksetin	9	10.3	20.22	-
Fluoksetin	6	6.9	33.33	10.327
Essitalopram	4	4.6	15.00	5.773
Fluvoksamin	1	1.1	400.00	-
MAOİ				
Moklobemid	5	5.7	510.00	82.158
a2 Ant.				
Mirtazapin	5	5.7	36.00	13.416
TSA				
Amitriptilin	4	4.6	100.00	-

Tablo 3: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların başlangıç, 2 ve 4 ve 6.hafta ortalama HAM-D puanları

HAM-D Puanları	Tedaviye Yanıt Veren n=73		Tedaviye Yanıt Vermeyen n=14		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Başlangıç puanı	23.27	4,659	27.36	3,608	p=0.003*
2. Hafta puanı	18.52	5,838	23.21	4,594	p=0.006*
4. Hafta puanı	11.38	5.617	19.79	6.818	p=0.001**
4. Hafta puanı	5.81	2.890	21.07	4.969	p=0.001*

*Student T Testi, **Mann Whitney U Testi

Tablo 4: Başlangıca göre ikinci ve dördüncü haftalardaki HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile altıncı haftanın sonunda yanıt arasındaki ilişki

HAM-D Puanlarında Azalma	2.Hafta* 6. haftada yanıt verenler		4.Hafta** 6. haftada yanıt vermeyenler		6. haftada yanıt verenler		6. haftada yanıt vermeyenler	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
	%20 ve daha az	37/ 48	77.1	Kas.48	22.9	5.Kas	45.5	6.Kas
%20-40	26/ 28	92.9	Şub.28	7.1	13/ 16	81.3	Mar.16	28.7
%40 ve daha fazla	10.Kas	90.9	1.Kas	9.1	55/ 60	91.7	May.60	8.3

puanlarında başlangıca göre %40 ve daha fazla azalma gösteren olguların %91.7'sinde (55 olgu) altıncı haftanın sonunda yanıt görülürken, %20-40 arası azalma görülen olguların %28.7'sinde, %20 ve daha az azalma görülen olguların ise %45.5'inde (5 olgu) yanıt görülmüştür (Tablo 4).

TARTIŞMA

Major depresyon sağaltımında antidepresan ilaçlar ilk seçenek olarak kabul edilmektedir (18). Ancak yeterli doz ve süre kullanılmalarına rağmen, hastaların %19-34'ünde

yanıtsızlık, %12-15'inde ise kısmi yanıt görülmektedir (19,20). Yanıtsızlık ya da kısmi yanıt diyebilmek için 6 haftalık bir sürenin bekleniyor olması, bu süreçte hastalık belirtilerinin kısmen ya da tamamen devam etmesi, hastanın yakınmalarından kurtulamaması ve işlevselliğin bu süre içerisinde olumsuz etkilenmesi anlamına gelir. İlaç değişiminde beklenmesi gereken bu sürenin kısaltılabilmesi hastaların yararına olacaktır.

Depresyonda antidepresan tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda tam olarak standart bir yol izlenmesi mümkün olmamıştır. Öncelikle kullanılan ölçekler çeşitlilik

göstermektedir. En çok kullanılan ölçekler HAM-D'nin 17 ve 21 soruluk versiyonları, Beck Depresyon Envanteri, Montgomery Asberg Depresyon skalasıdır. Bir diğer durum antidepresan tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için beklenen süredir. Bu süre 4, 5, 6 ve 8 hafta şeklinde değişmektedir. Antidepresan tedaviye erken cevap ya da cevapsızlığı değerlendiren çalışmalarda bu durumlara ilave olarak erken cevabın hangi ölçütlere göre belirlendiği de farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda erken yanıt için, kullanılan ölçek puanlarında %0-25, %25-50 azalma şeklinde bir sınıflandırma yapılmışken, bazılarında ise %0-20, %20-40 ve %40 ve üzeri azalma şeklinde bir yol izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda değişmeyen tek ölçüt ise kullanılan ölçek puanlarında %50 ve daha fazla azalmanın yanıt olarak kabul edilmesidir (2,4-8,21). Bizim çalışmamızda Türkçe geçerliği ve güvenilirliği yapılmış HAM-D ölçeğinin 17 soruluk formu, yanıt için günümüzde genel kabul gören 6 haftalık sürenin beklenmesi ve ölçek skorlarında 6 hafta sonunda %50 ve daha fazla azalmanın olması ölçüt olarak belirlenmiştir. Tedaviye erken cevabın ölçütlerinin belirlenmesinde ise ölçek puanlarında %0-20, %20-40, %40 ve üzeri şeklinde 3 kategorili bir ayrımın sonuçlar açısından daha duyarlı olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından farklılık bulunmamasının örneklemin homojenitesini göstermesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 87 majör depresyon olgusunun 73'ü (%83.9) antidepresan tedaviye yanıt vermiş, 14'ü (%16.1) yanıt vermemiştir. Çalışmamızda depresyon olgularının tedaviye yanıtı oranının literatürde bildirilenden düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun, çalışmanın doğal izlem çalışması olması ve ilgili hekimi tarafından hastaya uygun olabileceği düşünülen antidepresanla tedaviye başlanmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 2. hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile 6. haftanın sonundaki tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da ikinci hafta HAM-D puanlarında da azalması belirgin (%40 ve daha fazla) olan olgulardaki yanıt oranı (%90.0), %20 ve daha az azalma gösteren olgulardaki yanıt oranına göre (%77.1) daha fazla olmaktadır. Literatürde tedavinin 2. haftasında HAM-D değerlerinde düşme saptanmayan olgular-

da tedavinin değiştirilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7,9,22,23). Katz ve arkadaşlarının paroksetin ve desipraminin etki başlangıçlarını plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada, klinik etkinliğin desipramin ile 3-13. günlerde, paroksetin ile ortalama 13. günde başladığını ve 6. haftanın sonunda hangi hastaların antidepresan tedaviye yanıt vereceğinin esasen 1 ya da 2. hafta sonunda tespit edilebileceğini ifade etmişlerdir (4). Papakostas ve arkadaşlarının çalışmasında da antidepresanlara yanıtın tedavinin 2. haftası yanı sıra 1. haftasında da alınabileceği bildirilmektedir (23). Paroksetin ve mirtazapin ile yapılan başka bir çalışmada, tedavinin ilk iki haftasında mirtazapin ile hastaların %72.72'sinde ve paroksetin ile %64.9'unda erken yanıt (Çalışma yöntemine göre HAM-D skorlarında %20 lik azalma) olduğu, paroksetin ile ilk 3 haftada, mirtazapin ile ilk 2 haftada erken yanıt göstermeyen hastaların, tedavinin ilerleyen döneminde kararlı yanıt düzeyine ulaşmadıkları bildirilmiş ve tedaviye erken cevabın kararlı iyilik durumu için yüksek hassasiyette yordayıcı olduğu belirtilmiştir (7). 795 hastalık geniş bir doğal izleme çalışmasında farklı bir yöntem kullanılarak yordayıcılığın gücüne bakılmış ve 2. haftada HAM-D skorlarında %20 lik bir azalma görülmesinin 4. hafta sonunda yanıtı %75 oranında gösterebilecek bir prediktör olduğu tespit edilmiştir (10). Yine bir metaanaliz çalışmasında ilaç etkinliğinin ilk iki haftada başladığı, ilaç ve plasebo etkinlik ayrımının ilk iki haftada yapılabileceği bildirilmektedir (6). Çalışmamızda 2. hafta için elde edilen veriler, 6. Haftadaki yanıtın 2. Haftada öngörülebileceğini bildiren çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda 4. hafta HAM-D puanlarındaki azalmanın derecesi ile 6. Haftanın sonundaki tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.003$).

Nierenberg ve arkadaşlarının 182 majör depresyon hastasını 8 hafta süreyle 20 mg/gün dozunda fluoksetin tedavisi ile 2 hafta arayla izlemişlerdir. Çalışmada cevabın başlaması HAM-D puanlarında %30'luk azalma olması, yanıt ise 8. Haftada %50'lik azalma olması olarak tanımlanmıştır. Çalışmada 2, 4 ve 6. haftalardaki cevap oranları sırasıyla %55.5, %80.2 ve %89.5 olarak bulunmuş ve bu bulgulara göre tedavinin 2. haftasında hastaların hemen hemen yarısında ve 4. haftada %75 den fazlasında düzelmeye olduğu (HAM-D skorlarında %50 den fazla azalma), tersine 4-6. haftalarda tedaviye yanıt oranları düşük olanlarda 8. haftada yanıt alınmadığı sonucuna varılmıştır (2). Fluoksetin kullanan 131 hastanın katıldığı, 6 haftalık bir izlem çalışmasında, 6. haftanın sonundaki yanıtı öngörebilecek optimum azalma değerleri-

nin 1. hafta için %25, 2. hafta için %39, 3. hafta için %43 ve 4. hafta için %50 olduğu tespit edilmiştir (19). Başka bir geniş örneklemlili gözden geçirme yazısında, SSRI'lar ile tedavinin 1. haftasının sonunda tedavide erken yanıt elde edilmeye başlandığı ve 6. haftaya kadar azalan oranlarda yanıtın devam ettiği sonucuna varılmıştır (24).

Çalışmamızda özellikle 4. hafta için elde edilen veriler tedavinin erken dönemlerinden itibaren antidepresana cevap alınmasının uzun süreli yanıtı etkilediğini bildiren çalışmalarla uyumludur (2,4,5,7,25). Bu verilerin, tedavi müdahalelerinin daha erken dönemde yapılabileceğini göstermesi bakımından önemli olduğu düşünülmüştür. Günümüzde bir antidepresan tedavide etkinlik için beklenilmesi

gereken genel kabul gören 6 haftalık sürenin öne çekilmesi hastaların yararına olabilir. Bu şekilde tedavi stratejileri daha erken dönemde gözden geçirilebilir ve doz artırımı ya da tedavi değişikliği yapılabilir.

Bu çalışma yöntem olarak ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda örneklemin sayıca az olması ve standart bir antidepresan tedavinin uygulanmamış olması, değerlendirmenin sadece HAM-D ile yapılması, izlem süresinin 6 hafta ile sınırlı olması, çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Gelecekte çok daha fazla hasta sayıları ve çeşitli gruplardan standart tedavi ile yapılacak çalışmalar bu konudaki bilgi birikimine ve klinik pratiğe katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar:

1. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basic and Practical Applications. Second Edition, United Kingdom: Cambridge University Press, 2000:199-297.
2. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1423-8.
3. Kok RM, van Baarsen C, Nolen WA, Heeren TJ. Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:1299-30.
4. Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, Brannan S, Houston JP, Berman N, et al. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:566-79.
5. Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:645-52.
6. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:148-58.
7. Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:413-20.
8. Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Kozeny J, Höschl C. The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data. *Eur Psychiatry* 2012; 27(7):522-7.
9. Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H, Uchida H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:259-64.
10. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2009;115:439-49.
11. Lin CH, Lane HY, Chen CC, Juo SHH, Yen CF. Early prediction of fluoxetine response for Han Chinese inpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:187-93.
12. Angst J, Amrein R, Stahl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:16-23.
13. Quitkin FM, Stewart JW, Mcgrath PJ, Nunes E, O'cepek-Welickson K, Tricamo E, Rabkin JG, Ross D, Klein DF. Loss of drug effects during continuation therapy. *Am J Psychiatry*. 1993;150:562-5.
14. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
15. Özkürkçügil A, Aydemir O, Yıldız M, Esen DA, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkiye'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-6.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
17. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin Geçerliliği, Güvenirliği ve Klinikte Kullanımı. *3P Dergisi*. 1996;4:251-9.
18. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G et al. Evidence based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008;22:343-96.
19. Fava M, Davidson KG. Definition and Epidemiology of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:179-200.
20. Fawcett J, Barkin RL. Efficacy Issues With Antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:32-9.
21. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen, TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:56-60.

22. Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:344-53.
23. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1217-27.
24. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1217-23.
25. Lin CH, Lane HY, Chen CC, Juo SH, Yen CF. Early Prediction of Fluoxetine Response for Han Chinese Inpatients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:187-93.