

Çocuk ve Ergenlerde Depresyonun İlaçla Tedavisi: Bir Gözden Geçirme

Mustafa Deniz Tutkunkardaş¹, Ayşe Kılınçaslan¹

ÖZET:

Çocuk ve ergenlerde depresyonun ilaçla tedavisi: Bir gözden geçirme

Çocuk ve ergenlik dönemi depresyonu (ÇED) sık, tekrarlayıcı ve kronik bir seyir izleyebilen bir bozukluk olup ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde ÇED tedavisinde antidepresan ilaçlar, bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve kişiler arası terapi (KAT) etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleridir. Bu gözden geçirmede ÇED'in ilaçla tedavisi gözden geçirilecek ve son on yılda basılmış, ileri dönük ve yöntemsel olarak daha güvenilir ve kıyaslanabilir çalışmalara öncelik verilecektir. Seçici serotonin geri alım engelleyicileri ve diğer antidepresanlarla yapılan çalışmaların yanı sıra, ilaç tedavilerinin davranışçı tedaviler ile karşılaştırıldığı ya da birlikte kullanıldığı çalışmalar özetlenecektir. Ayrıca ÇED'in tek başına ve ek hastalıklarla birlikte bulunduğu durumlardaki tedavisiyle ilgili öneriler sunulacak ve ilaç tedavisi ile görülebilen yan etkiler değerlendirilecektir.

Anahtar sözcükler: Depresyon, çocuk, ergen, ilaçla tedavi, bilişsel davranışçı terapi

Journal of Mood Disorders 2011;1:34-45

ABSTRACT:

Pharmacotherapy of child and adolescent depression: a review

Child and adolescent depression (CAD) is a frequent disorder, which may have a recurring and chronic course and, as a result may cause significant morbidity and mortality. Currently, antidepressant medications, cognitive behavioral therapy (CBT), and interpersonal therapy (IPT) are the treatment options whose efficacies have been proven in the treatment of CAD. Here, pharmacotherapy of CAD will be reviewed and priority will be given to prospective, methodologically more reliable and comparable studies, published in the past ten years. Studies on selective serotonin reuptake inhibitors and other medications, along with those comparing or combining medications to behavioral treatments will be summarized. Furthermore, suggestions regarding the treatment of CAD with and without comorbidities and possible side effects will be evaluated.

Key words: Depression, child, adolescent, pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy

Journal of Mood Disorders 2011;1:34-45

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mustafa Deniz Tutkunkardaş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, 34093, Fatih, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-2000/32194

Elektronik posta adresi / E-mail address: deniztutkun@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Mart 2011 / March 20, 2011

Bağıntı beyanı:

M.D.T., A.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

M.D.T., A.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlik dönemi depresyonu (ÇED) sık, tekrarlayıcı ve kronik bir seyir izleyebilen, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilen bir bozukluktur. Çocuklardaki nokta prevalansı %1-2 iken, ergenlikte bu oran %3-8'lere çıkar. Ergenlik döneminin sonuna kadar yaklaşık 5 ergenden birinin en az bir depresyon dönemi geçirdiği bildirilmiştir (1). Tedavi edilmediği takdirde sosyal, akademik, ailesel işlevsellikte ciddi zorlukların yanı sıra intihar ile de sonuçlanabilmesi, depresyonu tespit edildiğinde uygun şekilde müdahale edilmesi gereken önemli bir tablo haline getirmektedir.

Günümüzde ÇED tedavisinde antidepresan ilaçların, bilişsel davranışçı terapinin (BDT) ve kişiler arası terapinin (KAT) etkinliği kanıtlanmıştır. Bu gözden geçirmede özellikle ÇED'in ilaçla tedavisi üzerine odaklanılacak ve son on

yılda basılmış, ileri dönük ve yöntemsel olarak daha güvenilir ve kıyaslanabilir çalışmalara öncelik verilecektir. İlaç tedavisi çalışmalarının yanı sıra ilaç tedavilerinin davranışçı tedaviler ile karşılaştırıldığı ya da birlikte kullanıldığı çalışmaların özetlenmesinden sonra, mevcut tedavi algoritmalarından faydalanılarak eş hastalısız ve eş hastalıklı depresyonun tedavisiyle ilgili öneriler sunulacak ve ilaç tedavisi ile görülebilen yan etkiler değerlendirilecektir.

ÇED tedavisi ile ilgili çalışmalara geçmeden önce yanıt, düzelme, iyileşme, depreşme ve yineleme terimlerini açıklamak gerekmektedir. Yanıt (response) en az iki hafta boyunca hiç depresif belirtinin olmaması veya belirtilerde ciddi azalmanın görülmesidir. Düzelme (remission), iki hafta ile iki ay arası bir sürede belirtilerin olmaması ya da çok azalmış olmasıdır. Düzelme dönemi içinde belirtilerin tekrar alevlenmesi depreşme (relapse) olarak adlandırılır.

İki aydan daha uzun süren iyilik dönemi iyileşme (recovery) ve bu evre içinde belirtilerin yeniden ortaya çıkması yineleme (recurrence) olarak isimlendirilir (2).

Depresyonda ilaç tedavisi ana hatlarıyla üç evreden oluşur, bunlar akut evre, sürdürme evresi ve idame evresidir. Akut evrenin amacı, belirtilerde hızlı bir düzelme sağlamaktır. Bunu takip eden sürdürme evresinde, belirtilerde sağlanan gerilemenin korunması ve yerleşmesi, son evre olan idamede ise hastalığın yinelemesinin engellenmesi amaçlanır. ÇED’de yineleme oranları düzelme sonrasında 1-2 yıl içinde %20-60 ve 5 yıl içinde %70

olduğundan, belirtilerde hızlı bir düzelme sağlandıktan sonra tedaviyi kesmemek büyük öneme sahiptir (3,4).

ÇOCUK VE ERGENLİK DÖNEMİ DEPRESYONUNDA KULLANILAN İLAÇLAR

2.1. Seçici Serotonin Gerialım Engelleyicileri (SSGE)

Serotonin gerialımını engelleyerek etki gösteren fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve

Tablo 1: Seçici serotonin gerialım engelleyicileri ile yapılan çalışmalar

Çalışmacı Adı	İlaç Adı	Katılımcı Sayısı	Yaş Aralığı	Ölçüm Aracı	İlaç Dozu	Süresi	Yorum
Emslie ve ark. 1997 (5)	Fluoksetin	96	7-17	KGI ÇDPÖ-G	20 mg/gün	8 hafta	Plasebo ile fluoksetin arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
Emslie ve ark. 2002 (6)	Fluoksetin	219	8-18	ÇDPÖ-G	20 mg/gün	8 hafta	Plasebo ile fluoksetin arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
March ve ark. 2004 (7)	Fluoksetin	439	12-17	ÇDPÖ-G	10-40 mg/gün	12 hafta	Tek başına fluoksetin ve BDT+fluoksetin ile tedavinin, tek başına fluoksetin tedavisinden daha üstün olduğu gösterilememiştir.
Goodyer ve ark. 2008 (11)	Fluoksetin	208	11-17	ÇEUSÖ	10-60 mg/gün	12 hafta akut evre, 16 hafta idame evresi	Ağır derecedeki depresyonda BDT+fluoksetin ile tedavinin, tek başına fluoksetin tedavisinden daha üstün olduğu gösterilememiştir.
Berard ve ark. (12)	Paroksetin	286	13-18	MADPÖ	20-40 mg/gün	12 hafta	Birincil sonlanım ölçütü açısından paroksetin ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. KGI ile paroksetin grubu plaseboda anlamlı olarak üstün bulunmuştur.
Emslie ve ark. 2006 (13)	Paroksetin	206	7-17	ÇDPÖ-G	10-50 mg/gün	8 hafta	Plasebo ile paroksetin arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
Keller ve ark. 2001 (14)	Paroksetin	275	12-18	HDPÖ	20-40 mg/gün	8 hafta	Paroksetin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmuşken, imipramin plaseboda farklı bulunamamıştır.
Wagner ve ark. 2006 (15)	Essitalopram	268	6-17	ÇDPÖ-G	10-20 mg/gün	8 hafta	6-11 yaş arasında essitalopram plaseboda farklı değilken, 12-17 yaş arasında GO analizinde essitalopram plaseboda üstün bulunmuş ancak SGİT analizinde gruplar arasındaki fark anlamsız kalmıştır.
Emslie ve ark. 2009 (16)	Essitalopram	316	12-17	ÇDPÖ-G	10-20 mg/gün	8 hafta	SGİT analizinde essitalopram plaseboda üstünken, GO analizinde bir fark bulunamamıştır.
Wagner ve ark. 2003 (17)	Sertralin	376	6-17	ÇDPÖ-G	50-200 mg/gün	10 hafta	Sertralin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
Wagner ve ark. 2004 (18)	Sitalopram	174	7-17	ÇDPÖ-G	20-40 mg/gün	8 hafta	Sitalopram ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
Von Knorring ve ark. (19)	Sitalopram	244	13-18	MADPÖ ÇDGŞ-Ş	10-40 mg/gün	12 hafta	Sitalopram ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, ÇDGŞ-S: Okul çağı çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdiki Şekli
ÇDPÖ-G: Çocuklarda Depresyon Puanlama Ölçeği - Gözden Geçirilmiş, ÇEUSÖ: Çocuk ve Ergenler için Ulusun Sağlığı Sonlanım Ölçekleri
GO: Gözlemlenen olgular, KGI: Klinik Global İzlenim, HDPÖ: Hamilton Depresyon için Puanlama Ölçeği, MADPÖ: Montgomery-Asberg Depresyon Puanlama Ölçeği
SGİT: Son gözlemin ileri taşınması

essitalopram, erişkin dönem depresyon tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Çocuk ve ergenlerde fluvoxamin dışındakilerle yapılmış çift kör, plasebo kontrollü, rastgele (ÇKPKR) çalışmalar olsa da (Tablo 1), ÇED'de tutarlı bir şekilde etkinliği gösterilen tek ilaç fluoksetindir. Fluoksetinin, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 8 yaş ve üzeri çocuklardaki depresyonda kullanımını onaylanmıştır.

2.1.1. Fluoksetin

Fluoksetinin ÇED'de kullanımı ile ilgili dört adet iyi tasarlanmış çalışma bulunmaktadır. Bunların ilk ikisi ÇKPKR çalışma olup, bunlarda fluoksetin akut dönemde ve depresyonun önlenmesinde plasebodan daha etkili bulunmuşken, diğer iki çalışmada BDT'nin eklendiği ve eklenmediği olgularda fluoksetinin etkinliği değerlendirilmiştir. İlk çalışmada Emslie ve arkadaşları, plasebo etkisini azaltmak için tüm katılımcılara tek kör olarak bir hafta boyunca plasebo uyguladıktan sonra, olguları rastgele olarak plasebo ve fluoksetin gruplarına ayırmışlardır (5). Fluoksetin ilk hafta 10 mg, daha sonra 20 mg olarak kullanılmıştır. Yanıtın Klinik Global İzlenim ölçeği iyileşme (KGI-İ) puanı ve Çocuklarda Depresyon Puanlama Ölçeği - Gözden Geçirilmiş Form (ÇDPÖ-G) kullanılarak değerlendirildiği çalışmada, fluoksetin alan grubun %56'sı, plasebo alan grubun ise %33'ü "çok" veya "çok fazla" iyileşmiş olarak puanlanmıştır. Ayrıca fluoksetin ve plasebo grupları için tam iyileşme sırasıyla %31 ve %23 olarak bildirilmiştir. Emslie ve arkadaşlarının diğer çalışmasında, benzer yaş grubundaki çocuk ve ergenler, bir haftalık ortak plasebo kullanımını takiben fluoksetin ve plasebo gruplarına ayrılmıştır (6). İlaç grubunda fluoksetin 1 hafta 10 mg, sonraki 7 hafta boyunca 20 mg dozda kullanılmıştır. Yanıtın ÇDPÖ-G ile değerlendirildiği çalışmada fluoksetin grubu 1. haftanın sonundan itibaren plasebo grubundan daha büyük ortalama düzelme göstermiştir. Fluoksetin grubunda daha fazla olgu çalışmayı tamamlarken yan etki sebebiyle çalışmayı bırakma her iki grupta benzer olarak bildirilmiştir.

Büyük, çok merkezli bir çalışmada (Depresyonlu Ergenlerin Tedavi Çalışması; Treatment of Depression Study, TADS) ergen katılımcılar, rastgele olarak fluoksetin (10-40 mg), BDT, BDT ile birlikte fluoksetin (BDT+fluoksetin (10-40 mg)) ve plasebo gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir (7). Çalışmada fluoksetin ve plasebo gruplarındaki olgular, uygulanan tedaviye köriken, BDT ve BDT+fluoksetin

gruplarındaki olgular kör değildi. Yanıt ölçütünün KGI ≤ 2 olarak belirlendiği 12 haftalık tedavi süreci sonucunda, yanıt BDT+fluoksetin grubunda %71, fluoksetin grubunda %60.6, BDT grubunda %43.2 ve plasebo grubunda %34.8 olarak bulunmuş, BDT ve plasebo grupları birbirinden istatistiksel olarak fark göstermezken, diğer gruplar birbirinden farklı bulunmuştur. Ayrıca BDT+fluoksetin grubu ÇDPÖ-G puanında diğer tüm gruplardan daha fazla düşüş gösterirken, fluoksetin grubu da bu açıdan BDT grubundan daha üstün bulunmuştur. Başta %29 olguda tanımlanan intihar düşünceleri tüm gruplarda azalırken BDT+fluoksetin grubunda bu alanda da daha iyi sonuç bulunmuştur. Düzeltme oranları ise BDT+fluoksetin, fluoksetin, BDT ve plasebo grupları için sırasıyla %37, %23, %16 ve %17 olarak bulunmuştur (8). DET çalışmasında BDT+fluoksetin grubunda tedavi yanıtının diğerlerine kıyasla daha hızlı başladığı bildirilse de, bu durum orta-ağır düzey depresyonu olan olgularda gösterilememiştir (9).

DET çalışmasının 12 haftalık akut tedavi sonuçlarını takiben, plasebo grubu dışındaki üç gruptaki (BDT+fluoksetin, fluoksetin ve BDT) olgular açık bir şekilde izlenerek 18., 24. ve 36. haftadaki düzelme oranları bildirilmiştir (10). Çalışmada her üç tedavi grubu düzelme oranları bakımında 24. haftanın sonunda birbirine yaklaşılmaya başlayarak, 36 haftanın sonunda %60'lar düzeyine ulaşmıştır. On iki haftalık akut tedavi sonrası iyileşme gösteren olguların üçte ikisinin sürdürme ve idame dönemlerinde iyileşme durumunu korudukları bulunmuştur. Ayrıca akut tedavi sonrası kalıntı (residual) depresif belirtilerin varlığının 18. ve 36. haftaların sonundaki iyileşmeyi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir.

SSGE'lerin BDT ile birlikte ya da tek başına kullanımında etkinliklerini karşılaştıran rastgele bir başka çalışmada 11-17 yaş arası ergenler 12 haftalık akut evre ve 16 haftalık idame evresi boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmada fluoksetinin 10-60 mg dozlar arasında kullanıldığı ve fluoksetine yanıtızsızlık durumunda uygun diğer bir SSGE'ye geçildiği bildirilmektedir. Yüz üç hastaya sadece SSGE, 105 tanesine SSGE+BDT uygulanmış, hangi hastalara BDT ekleneceği rastgele olarak belirlenmiştir. Klinik olarak orta-ağır derecede depresif belirtilerin ve yüksek oranda (%88.5) ekhastalıkların gözlemlendiği katılımcılarda cinsiyet, yaş, hastalık şiddeti, ekhastalıklar, BDT tedavisinin niteliği ve niceliği ve kliniğe gelme sayısı kontrol edildiğinde, BDT+fluoksetinin yalnızca fluoksetine üstünlüğü gösterilememiştir (11).

2.1.2. Paroksetin

Paroksetin ile yapılan 3 ÇKPKR çalışmanın ilkinde depresyonu olan 286 ergene, iki haftalık tek kör plaseboyla başlangıç aşamasının ardından, 12 hafta boyunca esnek doz paroksetin veya plasebo verilmiştir (12). Tedavi sonrası iki grup depresif belirtilerin şiddetinde azalma bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Paroksetin grubunda KGI-İ ölçeği ile değerlendirilen yanıt oranı %69.2, plasebo grubunda ise %57.3 olarak bulunmuştur ($p=0.045$). On altı yaş üstü hastalar diğerlerine göre paroksetine daha iyi yanıt verme eğiliminde olsalar da, ilaca bağlı yan etki oranı ve yan etki dolayısıyla ilacı bırakma bu yaş grubunda daha fazla bulunmuştur. Paroksetin genel olarak iyi tolere edilse de intiharla ilişkili yan etki plasebo grubunda %2.1 iken, paroksetin grubunda %4.4 olarak bildirilmiştir.

Paroksetinin ÇED'de etkinliğini araştıran ikinci çalışmada Emslie ve arkadaşları, çocuk ve ergen katılımcıları yaklaşık eşit sayılarda olacak şekilde paroksetin ve plasebo gruplarına ayırmışlardır (13). Toplamdaki 206 katılımcıdan 149'unun 8 haftayı tamamladığı çalışmada çalışmayı bırakma oranları, paroksetin ve plasebo grupları arasında birbirinden farklı bulunmamıştır. Tedaviye yanıtın ÇDPÖ-G ile ölçüldüğü çalışmada paroksetin alan grup ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Öksürük, kusma, hazımsızlık ve baş dönmesi gibi yan etkiler ilaç grubunda plasebo grubuna göre en az iki kat yüksek ve %5'den daha sık olarak bildirilmiştir.

Keller ve arkadaşları ise depresyonu olan ergenlerde paroksetin ve imipraminin etkinliğini değerlendirmek üzere planladıkları ÇKPKR çalışmada katılımcıları paroksetin, imipramin ve plasebo gruplarına ayırarak 8 hafta boyunca izlemişlerdir (14). Sonlanımın Hamilton Depresyon için Puanlama Ölçeği (HDPÖ, Hamilton Rating Scale for Depression) ile değerlendirildiği çalışmada, çalışmayı tamamlayan 190 ergenden türetilen sonuçlarda, paroksetin grubunun %76.1'i, imipramin grubunun %64.3'ü ve plasebo grubunun %57.6'sı HDPÖ ≤ 8 şeklindeki sonlanım şartını karşılamıştır. Etkinlik bakımından karşılaştırıldığında, paroksetin grubu plasebodan anlamlı olarak farklıyken ($p=0.02$), imipramin plasebodan farklı bulunmamıştır. Herhangi bir sebep ya da yan etki nedeniyle çalışmayı bırakma paroksetin ve plasebo gruplarında birbirine benzer, imipramin grubunda ise diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

2.1.3. Essitalopram

Bu ilaçla yapılmış iki ÇKPKR çalışmanın ilkinde, 6-17 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerdeki depresyonda essitalopramın etkinliği araştırılmıştır (15). Bir haftalık plaseboyla başlangıç evresinden sonra katılımcıların essitalopram veya plasebo aldıkları çalışmada birincil sonlanım ölçümü olarak ÇDPÖ-G kullanılmış ve sekiz haftalık tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak diğer antidepresanlarda da belirtildiği gibi, ergenlerde antidepresan yanıtının daha iyi olabileceği bilindiğinden çalışma grubu 6-11 yaş arasındaki çocuklar ile 12-17 yaş arasındaki ergenler olacak şekilde ikiye ayrılarak ÇDPÖ-G değerlerindeki değişim tekrar analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz gözlemlenen olguların incelenmesi yöntemi ile yürütüldüğünde, 8 hafta sonunda yalnızca ergenlerde essitalopramla elde edilen yanıt plasebodan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Veriler son gözlemin ileriye taşındığı ve çalışmayı bırakanların da değerlendirilebildiği farklı bir yöntem ile incelendiğinde ne çocuk ne de ergen grubunda plasebo ve essitalopram arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Yakın tarihli diğer bir ÇKPKR çalışmada essitalopramın etkinliği ergenlerde sınınmıştır. Plasebo ile başlangıç aşamasının ardından katılımcıların 8 hafta boyunca esnek doz essitalopram veya plasebo aldıkları çalışmada yine birincil sonlanım ölçümü olarak ÇDPÖ-G kullanılmıştır (16). Analiz yapılırken son gözlemin ileriye taşınması yöntemi kullanıldığında essitalopram ile plasebo arasında anlamlı bir farklılık bulunmuş ($p=0.02$) ve bu fark ilk olarak 4. haftada anlamlı hale gelmiştir. Gözlemlenen olguların incelendiği analiz uygulandığında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

2.1.4. Sertralin

Wagner ve arkadaşlarının iki ÇKPKR çalışmanın verilerini birleştirerek oluşturdukları çalışmalarında, 6-17 yaş arası katılımcılara esnek doz sertralin tedavisi veya plasebo uygulanmıştır (17). On haftalık çalışmayı tamamlayanlar arasında ÇDPÖ-G puanındaki ortalama düşüş sertralin grubunda 30.2 iken, plasebo grubunda 25.8 olarak bulunmuş ($p=0.001$) ve gruplar arası fark 3. haftada anlamlı hale gelmiştir. Sertralin alan grubun %63, plasebo grubunun ise %53'ünde tedavi sonrası KGI-İ ≤ 2 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki olgular yaşlara göre çocuk (6-11 yaş) ve ergen (12-17 yaş) gruplarına bölünerek değerlendirildiğinde, plaseboya göre sertraline belirtiler-

deki azalmanın ergen yaş grubunda daha anlamlı olduğu bulunmuştur. İshal, kusma, iştahsızlık ve ajitasyon plasebo grubuna göre en az iki kat yüksek ve %5'den daha sık olarak bildirilmiştir. Sertralin kullanan hastaların 13'ü çocuk yaş grubunda olmak üzere 17'si (%9) yan etki sebebiyle çalışmayı bırakırken, plasebo kullananlarda bu oran %3 olarak bulunmuştur. İntihar girişimi sertralin ve plasebo alan ikişer hastada, intihar düşünceleri ise sertralin alan 3 hastada bildirilmiştir.

2.1.5. Sitalopram

Sitalopramın ÇED'de kullanımını değerlendiren iki ÇKPKR çalışma yapılmıştır. Bunların ilkinde Wagner ve arkadaşları 7-17 yaşlar arasındaki 174 hastayı sitalopram ve plasebo gruplarına ayırmışlardır (18). ÇDPÖ-G puanlarındaki değişim ilk haftadan çalışma bitimine dek iki grup arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Çalışma sonunda sitalopram grubunun %36'sının, plasebo grubunun ise %24'ünün yanıt ölçütünü karşıladığı bulunmuştur (ÇDPÖ-G ≤ 28). Grupların yan etki sebebiyle çalışmadan ayrılma oranları birbirine benzer iken, iki gruptaki olgularda %10 ya da daha sık görülen yan etkiler karın ağrısı, bulantı ve rinit olarak bildirilmiştir.

İlk çalışmanın aksine ikinci ÇKPKR çalışmada 13-18 yaş grubu ergenlerde depresyon tedavisinde sitalopram plasebodan daha etkili bulunmamıştır (19). Yüz yirmi dört hastanın sitalopram, 120 hastanın ise plasebo aldığı ve olguların üçte birinin erken dönemde ayrıldığı çalışmada, 12 haftanın sonunda yanıt ölçütü olarak belirlenen Montgomery-Asberg Depresyon Puanlama Ölçeği (MADPÖ) ve Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi –Şimdiki Şekli (ÇDŞG-Ş) depresyon alt ölçeği ile belirtilerde ≥ 50 düzelme, gruplarda sırasıyla %59 ve %61 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın post hoc analizleri sonucu tüm hastaların üçte ikisinin psikoterapi aldığı ve psikoterapi alanlar ayrıca analiz edildiğinde yanıt ve düzelme oranlarının plasebodan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sitalopram ile yan etkilerin plaseboya benzer oranlarda görüldüğü çalışmada, intiharla ilişkili yan etkiler ilaç grubunda 14 hastada, plasebo grubunda ise 5 hastada gözlenmiştir.

Yukarıda ifade edilen çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, SSGE'ler ile yapılan çalışmaların sonuçları kesin kararlar çıkartmaya yetecek ölçüde tutarlı sonuçlar sunmamaktadır. Yalnızca fluoksetin ile yapılan her üç ÇKPKR

çalışmada, fluoksetinin ÇED tedavisinde plasebodan anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir. Paroksetin ve essitalopramın çocuklarda etkin olduğu gösterilememiş olup, yalnızca birer çalışma ikisinin de ergenlerde etkili olduğunu göstermiştir. Sertralin ve sitalopramın ise hem çocuk hem de ergenlerde etkili olduğu yine yalnızca birer çalışma ile gösterilmiştir. Genel olarak tüm çalışmalarda plaseboya yanıt yüksek oranlarda gözlenmiştir. SSGE'lerin ÇED'deki etkilerini değerlendirmek üzere, daha fazla ÇKPKR çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2. Diğer Antidepresanlar ve Güçlendirici İlaçlar

SSGE'ler dışında, serotonin noradrenalin gerialım engelleyicileri olan venlafaksin, duloksetin ve milnasipran, noradrenalin dopamin gerialım engelleyicisi bupropion, seçici noradrenalin gerialım engelleyicisi reboksetin, alfa 2 antagonist mirtazapin, serotonin antagonisti ve gerialım engelleyicileri trazodon ve nefazodon ve klasik antidepresanlardan monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar erişkinlerde depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlardan trisiklik antidepresanlar (TSA), venlafaksin, mirtazapin, nefazodon ve moklobemid ÇED'de plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Amitriptilin ve desipraminle üçer, imipraminle 5, nortriptilinle 2 ve klomipraminle 1 rastgele plasebo kontrollü çalışmada trisiklik antidepresanların ÇED'de etkinliği sınınmıştır. Bunlardan 9 çalışmada 12 yaş üzeri ergenler, 4 tanesinde çocuklar ve 1 tanesinde çocuk ve ergenler birlikte incelenmiştir (20). Genel olarak küçük ölçekte gerçekleştirilen bu çalışmalarda, daha önce bahsedilen Keller ve arkadaşlarının paroksetin ve imipramini birlikte değerlendirdikleri çalışma hariç tutulduğunda, toplam 385 hasta incelenmiştir (ortalama 30 hasta/çalışma). Çalışmalarda çok farklı yanıt ölçütleri uygulanmış ve hiçbirinde plaseboya istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük gösterilememiştir. Sistemik bir meta-analizde Tsapakis ve arkadaşları ortalama 6.7 hafta boyunca 200mg imipramine karşılık gelecek TSA dozlarının kullanıldığı çalışmalarda plaseboya göre farkın anlamlı olmadığını ve tedaviye gerekli sayının (number needed to treat, NNT) 14.5 olduğunu bildirmişlerdir (21). Aynı meta-analizde SSGE ve venlafaksinle yapılan, 2332 depresyonlu çocuk ve ergenin katıldığı 12 çalışma birlikte değerlendirildiğinde yanıt oranları plasebodan farklı bulunmuş ve tedaviye

gereklisi sayı 8.85 olarak bildirilmiştir.

Venlafaksinın ÇED tedavisindeki etkinliği üç ÇKPKR çalışma ile değerlendirilmiştir. İlk çalışmada, yaşları 8 ile 17 arasında değişen 40 çocuk ve ergene, 6 hafta boyunca rastgele olarak plasebo veya anında salınımlı venlafaksin (V-AS) verilmiştir (22). Nihai dozun 8-12 yaş arasındaki çocuklarda 37.5 mg, 13-17 yaş arasındaki ergenlerde ise 75 mg olarak uygulandığı çalışmada sonlanım HDPÖ, ÇDPÖ, Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL) ve Çocuk Depresyon Envanteri (ÇDE) kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda plasebo ve V-AS grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yapılan analizlerde, yanıtın yaş ve hastalık ciddiyetiyle ilişki göstermediğine karar verilmiştir.

Venlafaksinle ilgili ikinci ve üçüncü çalışmaların sonuçları derlenerek bir çalışma halinde yayımlanmıştır. Her iki çalışmada toplam 367 çocuk ve ergene, plaseboyla başlangıç evresinin ardından, 8 hafta boyunca plasebo veya uzamış salınımlı venlafaksin (V-US) verilmiştir (23). Tüm katılımcılar ilk hafta 37.5 mg dozun ardından kiloya göre esnek dozlarda ayarlanan (en yüksek doz 225 mg) V-US almıştır. Çalışma sonunda birincil sonlanım ölçütü olan ÇDPÖ-G puanlarındaki değişim açısından ilaç ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Katılımcılar 7-11 yaş arasındaki çocuklar ve 12-17 yaş arasındaki ergenler olacak şekilde ikiye ayrıldığında, çocuklarda plasebo ve V-US arasında anlamlı bir farklılık gösterilemezken, ergenlerde ÇDPÖ-G puanındaki değişim V-US grubunda plasebodan daha fazla bulunmuştur ($p=0.02$). V-US ile en sık yan etkiler karın ağrısı ve iştahsızlık olarak gözlenmiş, tamamlanmış intihar bildirilmese de intiharla ilişkili yan etkiler ilaç grubunda plasebodan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada her ne kadar venlafaksinin ergenlerdeki depresyonun tedavisinde etkili olabileceği öne sürülse de, daha net sonuçlara ulaşmak için destekleyici ÇKPKR çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mirtazapinin ÇED tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek üzere, üretici firma tarafından iki tane ÇKPKR çalışma düzenlenmiştir (24). İlk çalışmada yaşları 7 ile 17 arasında olan 126 katılımcı, 8 hafta boyunca 15-45 mg dozlarında mirtazapin veya plasebo almış ve ilaca yanıt ÇDPÖ-G, HDPÖ ve KGI ile değerlendirilmiştir. İkinci çalışmada da aynı yaş aralığındaki 133 hastaya, 8 hafta boyunca aynı doz aralığında mirtazapin veya plasebo verilerek yanıt aynı ölçeklerle değerlendirilmiştir. Her iki çalışma sonucunda da mirtazapinin ÇED'de plasebodan farklı olduğu gösterilememiştir.

Nefazodonun ÇED tedavisindeki etkinliği üretici firmanın gerçekleştirdiği, yayınlanmamış iki çalışmada değerlendirilmiştir. On iki ile on yedi yaşlar arasındaki 195 ergende birincil yanıt ölçüğü olan ÇDPÖ ile plaseboya göre fark görülmezken, KGI ile yanıt oranı ilaç grubunda %62, plasebo grubunda ise %42 olmuştur ($p=0.005$) (25). Yedi ila on yedi yaşlardaki 273 hastada gerçekleştirilen diğer çalışmada ise ÇDPÖ ile yine gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (26).

Moklobemidle yapılan tek plasebo kontrollü çalışmada ise 9-15 yaşlar arasındaki 10 hastaya 150 mg moklobemid, 10 hastaya ise plasebo verilerek olgular 5 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonunda her iki grupta da sekizer hastanın klinik olarak yanıt verdiği bildirilmiştir (27).

Erişkinlerde ilaçla güçlendirme stratejileri olarak anti-depresan tedaviye lityum (28), triiyodotironin (T3) (29) veya bir atipik antipsikotik (30) ekleme tedavisi kullanılsa da çocuk ve ergenlerde bunların kullanımına dair yapılmış herhangi bir ÇKPKR çalışma bulunmamaktadır. Çocuklarda uyarıcı ilaçların, bupropionun veya venlafaksinin SSGE ile kombine edilmesine dair de herhangi bir çalışma mevcut değildir (2).

TEDAVİ ALGORİTMASI

3.1. Ekstalsız Depresyonun Tedavisi

Burada ÇED'da Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatri Akademisi kılavuzu ve Teksas Çocuklarda Depresyonun İlaçla Tedavisi algoritmasından uyarlanan tedavi şeması özetlenecektir (2, 31). ÇED olgularını tedavi seçenekleri açısından değerlendirilirken çocuğun yaşı, bilişsel gelişimi, depresyonun şiddeti ve tipi, depresif sürecin uzunluğu, intihar riski, ekstalsızlar, ailedeki psikiyatrik öykü, aile ve sosyal çevre, aile ve hasta tercihleri ve beklentileri, kültürel özellikler, ilaç tedavisi ve psikoterapi uygulamalarında uzmanlara ulaşılabilirlik gibi özellikler tedavinin tüm basamaklarında değerlendirilmelidir. Tedavinin her adımı hastalıkla ilgili psikoeğitimi, destekleyici yaklaşımı, aile ve okul katılımını içermelidir. Komplike olmayan, kısa süreli ya da düşük psikososyal bozulma varlığında tek başına bu yaklaşım bile yeterlidir. ÇED'deki yüksek plasebo yanıtının yanı sıra hafif depresyonda destekleyici yaklaşımın BDT ya da KAT ile benzer etki düzeyinde bulunması bu tutumu desteklemektedir. Kısa destekleyici tedavilerle yanıt 4-6 hafta

içerisinde olabilmekte ve olguların %15-30'unda etkin olduğu bildirilmektedir (32, 33). Daha şiddetli depresyon, belirgin melankolik özellikler, ümitsizlik, intihar düşünceleri ve davranışı varlığında ise destekleyici psikoterapi bu özelleşmiş terapilerden geride kalmaktadır (7, 34).

Depresyon orta ya da ağır derecede ise, kısa destekleyici tedaviye cevapsızsa, kronik ya da tekrarlayıcı özellikteyse, belirgin psikososyal bozulma, ajitasyon ya da intihara eğilim eşlik ediyorsa, hastanın yatırılarak tedavi seçeneği değerlendirildikten sonra, özelleşmiş psikoterapiler (BDT/KAT), ilaçlı tedavi ya da bu iki yöntemin kombinasyonu düşünülmelidir. Orta derecede depresyonda BDT ya da KAT'nin tek başına etkili olabileceği (35), daha şiddetli ve kronik depresyonda genellikle antidepresanlara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (2). Uygun olgularda iki tedavinin (ilaç+BDT/KAT) birlikte başlanması ya da herhangi biri yetersiz kaldığında diğerinin eklenmesi düşünülebilir. Yoğun ajitasyon, psikotik durum, düşük konsantrasyon, uyku bozukluğu gibi durumlarda ilaç tedavisi ve destekleyici tedavilerle başlamak uygun olabilir.

Çocuk yaş grubunda BDT ve ilaç tedavisinin birlikte ve ayrı ayrı kullanımdaki etkinliği ile ilgili çalışmalar mevcut değildir. Ergenlerde yapılan üç çalışmadan ikisinden daha önce bahsedilmişti (7-11). Melvin ve arkadaşları hafif ve orta şiddetteki major depresyon, distimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozuklukta BDT, ilaç ve kombine tedavilerinin hepsinin etkili olduğunu bildirmiştir (35). Aynı çalışma tek başına BDT'yi tek başına sertralin tedavisinden daha etkin bulmuş ancak sertralinin düşük dozlarda kullanımı eleştirilmiştir. Depresyon şiddeti, ailenin yıllık geliri ve depresif bilişsel çarpıtmaların düzeyi, DET çalışmasındaki aracı (moderater) etmenler olarak belirlenmiştir. Depresyon şiddeti genel tedavi yanıtının olumsuz bir yordayıcısı iken, hafif-orta şiddetteki depresyonda BDT+fluoksetin tedavisi tek başına fluoksetin tedavisinden belirgin derecede daha etkili olmuş, şiddetli depresyonda ikisi arasında fark bulunmamıştır. Yıllık geliri yüksek ailelerden gelen ergenlerde plaseboya göre BDT yanıtı en fazla düzeyde bulunmuştur. Yüksek düzeyde bilişsel çarpıtması olan ergenler BDT+fluoksetin tedavisinden tek başına BDT'ye göre daha fazla yanıt vermişlerdir. Diğer bir çalışma da ekhastalıkların ve aile anlaşmazlığının tek başına fluoksetine daha kötü yanıtla ilişkili olduğunu bildirmiştir (36). ÇED'de etkinliği en fazla gösterilen ve FDA'nın onayladığı tek ilaç olan fluoksetin öncelikli tercih olarak bildirilse de,

kullanımını kısıtlayan durumlarda (olası ilaç etkileşimleri, önceki kullanımlarda olumsuz yanıt, aile direnci gibi) birer çalışmayla etkinlikleri bildirilen sitalopram ve sertralin de birinci tercih ilaçlar arasında sayılmaktadır (31). Tedaviye başlanırken düşük dozla başlanması, dozun kademeli olarak artırılması ve tedavi görüşmelerinin özellikle erken dönemde daha sık yapılması (1-2 haftada bir) önerilmektedir. Hastanın sık görülmesi olası depresif belirtilerin kötüleşmesi, intiharla ilgili belirtilerin ortaya çıkışı, sıkıntı verici yan etkiler gibi durumların görülerek uygun şekilde müdahalesine imkan verir. Bu tutum tedavi ilişkisini ve ilaç uyumunu desteklemenin yanı sıra psiko eğitim için de ek süre kazandırır. FDA 2004'deki intiharla ilgili kara kutu uyarısında (black-box warning), çocuk ve ergenlerin antidepresan tedavi sırasında aileleri ile ilk ay boyunca en az haftada bir görüşmelerini, sonraki iki ay süresince iki haftada bir ve 12. haftadan sonra klinik gerekliliğe göre görüşmelerin yapılmasını önermektedir. Dört ila altı haftalık dönemde belirgin bir yanıt alınmayan olgularda doz artımına gidilmesi, 8-10 haftanın sonunda yanıt alınmayan olgularda ikinci basamağa geçilmesi önerilmektedir. Quitkin ve arkadaşları ise tedaviye 12 hafta devam edildiği takdirde birçok yanıt alınmayan olgunun tedaviye yanıt verdiğini bildirmiştir (37). Doz artırımlarında davranışsal aktivasyon, motor huzursuzluk, mani belirtileri, saldırgan davranışlar özellikle değerlendirilmelidir. Ayrıca çocuklarda ilaç yarı ömrü daha kısa olduğundan bazı çocuk ve ergenler fluoksetin dışındaki ilaçlarla son dozdan 8-12 saat sonra çekilme belirtileri yaşayabilirler ve bu durum ilaca yanıtızsızlık ya da yan etki ile karıştırılabilir. Böyle olgularda bölünmüş ilaç dozlarına ihtiyaç duyulabilir.

Birinci tercih bir SSGE'nin yeterli doz ve süre kullanıma rağmen, uygun yanıt alınmadığında ikinci basamağa geçilir. İkinci basamakta yine monoterapi şeklinde ikinci bir SSGE'nin verilmesi önerilmektedir. Birinci basamaktan farklı olarak burada seçilebilecek SSGE'ler fluoksetin, sitalopram ve sertraline ek olarak essitalopramı ve yalnızca ergenlerde olmak üzere paroksetini de kapsamaktadır. Çalışma sonuçları tutarlı olmamakla birlikte essitalopram ve paroksetine yönelik olumlu yanıtların bildirilmesi bunların ikinci seçenek ajanlar olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Ergenlerde SSGE'ye dirençli depresyonun tedavisi (Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents, TORDIA) çalışmasında bir SSGE ile iki aylık tedaviye yanıtızsız 334 major depresyonlu ergen hasta rastgele olarak şu

dört gruba ayrılmıştır (38): ilkinden farklı 2. bir SSGE (fluoksetin, paroksetin, sitalopram 20-40 mg/gün)'ye geçen grup, farklı SSGE+BDT'ye geçen grup, venlafaksine (150-225 mg/gün) geçen grup ve venlafaksin+BDT'ye geçen grup. Yanıt kriteri KGI ≤ 2 ve ÇDPÖ'deki belirtilerin ≥ 50 azalması olarak belirlendiğinde, 12 haftanın sonunda ilaç+BDT alan hastalar tek başına ilaç değişimi yapılanlara göre daha yüksek düzelme göstermiştir. SSGE ve venlafaksin grupları yanıt oranları, ciddi yan etki, yan etki sebebiyle çalışmadan ayrılma bakımından birbirine benzer bulunmakla birlikte, kalp atımı ve diyastolik kan basıncında artış, cilt problemleri venlafaksin kullananlarda daha sık gözlenmiştir. Ayrıca istatistiksel anlamlılık olmasa da venlafaksin kullanan olgularda intihar girişimi daha sık olarak bildirilmiştir (venlafaksin alan 11 olgu ve SSGE alan 6 olgu). TORDIA çalışmasında da depresyon şiddeti, ümitsizlik, intihar düşünceleri, ergenin bildirdiği aile geçimsizliği ve işlevsel bozulma daha fazla tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (39).

TORDIA çalışmasında 12. haftada yanıt verenlerin baştaki tedavileriyle, diğerlerinin ise açık olarak izlendiği çalışmanın sürdürüm fazında, baştaki tedavi yönteminden bağımsız olarak olguların %39'unun 24. hafta sonunda düzelme sağladığı bildirilmiştir. On ikinci haftada yanıt alınanların %61.6'sında düzelme bildirilirken %19.6'sında depresme olmuştur. Düzelme oranı 12. haftada yanıt sağlanamayan olguların ancak %18.3'ünde gerçekleşmiştir. Sonuç olarak ergenlerdeki dirençli depresyonda da, erişkinlere benzer şekilde olgularının tedaviye devamıyla üçte birinde düzelmeye ulaşılabileceği ifade edilmiştir (40). Aynı çalışmanın 72. haftasının sonunda olguların %61.1'inin, 3 hafta ya da daha uzun süre en fazla bir depresif semptomu olma ve işlevsel bozulma göstermeme olarak tanımlı, düzelme gösterdiği bildirilmiştir (41). Ayrıca SSGE alan hastalar kendilerinin bildirdiği depresif belirtilerde ve intihara eğilimde venlafaksine göre daha hızlı azalma gösterirken, 24. haftada düzelme olanların dörtte birinde bir yıl sonrasında depresyon tekrarlamıştır.

ÇED'de ilaçlı tedavi ile yanıt sağlandıktan sonra yanıtın korunması için, akut evrede kullanılan ilaç dozu ile 6-12 ay arasında bir sürdürme evresi önerilmektedir. Düzelme sağlandıktan sonra 3 ayda bir (mümkünse 1-2 ayda bir) hastanın görülmesi depresme belirtilerinin gözlenmesi ve intihar riskinin değerlendirilmesi bakımından önemlidir. İki uçlu bozukluk ilk olarak depresyon dönemiyle ortaya çıkabileceğinden olası bir manik dönem de belirlenmelidir. Sürdürme evresinin ardından ilk depres-

yon dönemi için ilacın yavaş yavaş azaltılarak (haftada kullanılan dozun %25'inden fazla olmayacak şekilde) 2-3 ay içinde kesilmesi planlanmalıdır. Erişkinlere benzer şekilde çocuk ve ergenlerde de depresyon büyük oranda tekrarlama eğilimi gösterir (3). Bu yüzden 3. depresyon dönemini geçiren ya da bazı risk faktörlerine sahip olup (aile öyküsü, şiddetli hastalık, iyileşmeye kadar geçen sürenin uzun olması, dönemler içinde intihara eğilim, psikoz gibi) 2. dönemi geçiren olgulara idame tedavisi önerilmektedir. Çocuk ve ergenler için uygun idame tedavisinin süresi ile ilgili bir çalışma mevcut değildir ancak bazı olgularda erişkinlerdeki gibi 3 yıl ve üzeri idame tedavilerinin önerilebileceği bildirilmektedir.

İkinci bir SSGE ile kısmi yanıt sağlanması ya da belirgin klinik iyileşmeye rağmen tam yanıt sağlanamayan olgularda lityum, mirtazapin ve bupropionla güçlendirme yapılması ya da 3. basamağa geçilmesi önerilmektedir. Başka bir antidepresana geçmeye göre güçlendirme yöntemlerinin olası avantajı ilk ilacı bırakmak zorunda olmamak, yanıt için daha az süre beklemek ve ara vermeyle belirti şiddetinde artış yaşamamadır. Ancak güçlendirme amacıyla kullanılacak ilaçlar çocuk ve ergenlerde yeterli şekilde değerlendirilmemiştir.

Eğer iki SSGE ile yeterli yanıt sağlanamamışsa üçüncü basamakta farklı grup bir antidepresana geçilmesi önerilmektedir. Çocuk ve ergenlere dair sınırlı verilerden ve büyük oranda erişkinlerden elde edilen verilerden yola çıkarak bu basamakta bupropion, venlafaksin, mirtazapin ve duloksetinin kullanılması düşünülebilir. Bu aşamada da yanıtızsızlık durumunda depresyon tanısının, madde kullanımı gibi eşlik eden hastalıkların, ilaç uyumsuzluğunun ve tedavi yanıtızsızlığını ortaya çıkaran diğer faktörlerin tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir. Bazı kaynaklarda ergen depresyonunda intravenöz klomipraminin, elektrokonvülsif tedavinin, monoamin oksidaz engelleyicilerinin, lamotrijinin ve vagal sinir uyarısı, transmanyetik kranyal rezonans gibi somatik tedavilerin denenebileceği ifade edilmektedir (42).

3.2. Ek hastalıklı Depresyonun Tedavisi

3.2.1. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile depresyon

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile depresyon birlikte olduğunda hangisinin ilk tedavi edileceğine dair karar, hangi durumun daha büyük bir işlevsel-

lik kaybına yol açtığına bakılarak verilmelidir (31). Eğer ilk DEHB'nin tedavi edilmesine karar verilmişse, birinci basamakta metilfenidat veya amfetamin ile başlamak uygundur (43). Eğer hastanın hem DEHB hem de depresyonu iyileşirse, tedaviye bu şekilde devam edilir. Eğer DEHB belirtileri iyileşirken, depresyon belirtilerinde bir değişiklik olmazsa, uyarıcı ilacın yanına depresyonun birinci basamak tedavisini, yani fluoksetin, sitalopram veya sertralini, eklemek ve depresyon algoritmasıyla devam etmek uygundur. Eğer verilen DEHB tedavisiyle ne depresyon ne de DEHB iyileşmişse, DEHB tedavisi kesilerek depresyon, algoritmasına göre tedaviye başlanmalıdır. Depresif belirtiler yatıştıktan sonra DEHB belirtileri tekrar gözden geçirilerek, hâlâ ihtiyaç duyuluyorsa DEHB algoritmasına geri dönülebilir.

Depresyonun daha büyük bir işlevsellik kaybına yol açtığı ve öncelikle depresyonun tedavi edilmesi kararı alındığında, depresyon tedavisinin birinci evresi uygulanır. Hem depresyon hem de DEHB belirtilerinde iyileşme görülürse, tedaviye bu şekilde devam edilir. Depresyonda yeterli yanıt sağlanmış ancak DEHB belirtileri hala sorun oluşturuyorsa, o zaman DEHB algoritmasına göre uyarıcı ilaç eklemek uygulanır. Hastanın depresif belirtileri iyileşmediği takdirde depresyon algoritmasının ikinci basamağı ile tedaviye devam edilir.

3.2.2. Kaygı bozuklukları ile depresyon

Rastgele kontrollü çalışmalarda genelleşmiş anksiyete bozukluğu (44-46), sosyal fobi (47) ve obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) (48-50) SSGE etkinlikleri bildirilmiştir. Bu yüzden eşlik eden kaygı bozukluklarında, yalnızca depresyona yönelik SSGE tedavisinin başlanması genellikle her iki durumun belirtilerine iyi gelebilmektedir (31). Ayrıca anksiyete bozukluğuna yönelik BDT gibi ilaç dışı yöntemler de mevcut tedaviye eklenebilir.

3.2.3. Psikotik özellikleri olan depresyon

Bu alanda az sayıda çalışma olmasına rağmen psikotik özelliklerin eşlik ettiği depresyon tedavisinde antidepresan ve antipsikotik ilaçların birlikte kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir (2). Hafif ya da belli belirsiz psikotik belirtileri olan çocuklarda yalnızca antidepresana yanıt alınabilse de psikotik belirtilerin ağırlaşması ya da manik kayma açısından çok dikkat edilmelidir. Daha belirgin psikotik belirtiler varlığında tedaviye ilk olarak antipsikotik ile başlanıp, depresif belirtilerde iyileşme

görülmeyince antidepresan eklenmesi düşünülebilir. Schur ve arkadaşları psikotik belirtilerde düzelme elde edilen dozda antipsikotik ile tedaviye 2-3 ay daha devam edilmesini, daha sonra antipsikotik dozunun azaltılarak kesilmesini önermektedir (51). Hangi antipsikotik psikotik depresyonda daha etkili olduğuna dair net bir veri mevcut değildir ancak daha güvenli yan etki profilleri nedeniyle atipik antipsikotiklerin kullanılması önerilmektedir (31). Depresyonun psikotik özellik göstermesi iki uçlu bozukluk gelişiminin olası bir belirteci olduğundan (52) antidepresan kullanımında bu olasılık akılda tutulmalıdır.

YAN ETKİLER VE İNTİHAR

SSGE ve diğer antidepresanlar ile bildirilen yan etkiler genellikle kısa dönemde ortaya çıkmakta ve tedavinin devamı ile ortadan kalkmaktadır. En sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal belirtiler, huzursuzluk, terleme, baş ağrısı, akatizi, iştahta artma ya da azalma, uyku ve cinsel işlev değişiklikleri olarak bildirilmektedir (53).

Antidepresan kullanan çocukların yaklaşık %3-8'inde artmış dürtüsel davranışlar, öfke nöbetleri, saçma hareketler ve ajitasyon gibi belirtilerle karakterize "davranışsal aktivasyon" denilen bir tablo ile karşılaşılabilir. Bu belirtiler mani ya da hipomaniden ayırt edilmelidir. Daha nadir olarak antidepresanlar serotonin sendromu ve kanama ile ilişkili bulunmuşlardır. Bu yüzden özellikle cerrahi girişim planlanan çocuklarda bu durum ilgili hekime bildirilmelidir. Venlafaksin ve diğer serotonin noradrenalin gerilim engelleyicileri kan basıncını yükseltebilir ve taşikardiye sebep olabilir.

FDA 24 akut rastgele kontrollü çalışmada, farklı hastalıklarda (16 major depresyon, 4 OKB, 3 anksiyete bozukluğu, 1 DEHB) kullanılan 9 antidepresanın intiharla ilişkisini araştırmıştır (54). Temel sonlanım ölçütleri olarak intihar düşüncelerinin (ideation) ve davranışlarının kendiliğinden bildirimini, "intiharla ilişkili yan etkiler" ve depresyon ölçeklerinde intiharla ilgili maddelerde intihara eğilimin ortaya çıkışı ya da kötüleşmesi olarak belirlenmiştir. Analizler intihar yan etkisi için risk oranının 1.95, intihar düşünceleri için 1.74 ve intihar girişimleri için 1.90 olarak bildirmiştir. Sadece depresyon çalışmalarında bu oran 1.66 olarak bulunmuştur. Antidepresanlar arasında sadece venlafaksinle ve TADS çalışmasında da fluoksetinle plaseboya göre artmış intiharla ilişkili yan etkiler bildirilmiş-

tır. FDA çalışmasında 100 hastanın 1-3'ünde ilaçlarla böyle bir yan etki bildirilmiştir. Ölçeklerle değerlendirilen intihar eğiliminde plaseboya göre artmış bir risk (risk oranı 0.90) ve ya tamamlanmış bir intihar olgusu bildirilmemiştir. FDA çalışmasının verileri sadece intiharla ilişkili olay bildiren çalışmaların analize katılması, verilerin kısa süreli olması, ulaşılabilir tüm çalışmaları kapsamamsı, çoklu karşılaştırmaların yapılması, kendiliğinden bildirimlerin esas alınması gibi kısıtlılıkları ile birlikte değerlendirilmiştir. Daha fazla sayıda basılmış ve basılmamış çalışmayı içeren bir başka meta-analiz ise sadece depresyonu olanlarda kendiliğinden bildirilen intiharla ilişkili yan etkilerin

plaseboya benzer olduğunu, ancak tüm hastalık grupları analiz edildiğinde plaseboya göre farkın küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir (55).

Çalışmalarda her ne kadar antidepresan kullanımı ile kendiliğinden bildirilen intiharla ilişkili yan etkilerde artış bildirilse de bunun intihar ve buna bağlı ölümleri artırdığına dair kanıtlar bulunmamaktadır. Ayrıca 2003'lere kadar tüm dünyada artan SSGE kullanımı ile ergen intiharında dramatik bir düşme (56) ve sonraki dönemde FDA'nın antidepresanlarda kara kutu uyarısı uygulaması ile antidepresan reçetelenmesinde azalma ile birlikte intihar davranışında artış olduğu bildirilmektedir (57).

Kaynaklar:

- Lewinsohn P, Rohde P, Seeley J. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clin Psychol Rev.* 1998;18:765-94.
- Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:1503-26.
- Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002;11:619-37.
- Costello E, Pine D, Hammen C, March J, Plotsky P, Weissman M, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2002;52:529-42.
- Emslie G, Rush A, Weinberg W, Kowatch R, Hughes C, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:1031-7.
- Emslie G, Heiligenstein J, Wagner K, Hoog S, Ernest D, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:1205-15.
- March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:807-20.
- Kennard B, Silva S, Vitiello B, Curry J, Kratochvil C, Simons A, et al. Remission and residual symptoms after short-term treatment in the Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1404-11.
- Curry J, Rohde P, Simons A, Silva S, Vitiello B, Kratochvil C, et al. Predictors and moderators of acute outcome in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1427-39.
- Kennard B, Silva S, Tonev S, Rohde P, Hughes J, Vitiello B, et al. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:186-95.
- Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess.* 2008;12:iii:iv-ix-60.
- Berard R, Fong R, Carpenter D, Thomason C, Wilkinson C. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:59-75.
- Emslie G, Wagner K, Kutcher S, Krulwicz S, Fong R, Carpenter D, et al. Paroxetine Treatment in Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:709-19.
- Keller M, Ryan N, Strober M, Klein R, Kutcher S, Birmaher B, et al. Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:762-72.
- Wagner K, Jonas J, Findling R, Ventura D, Saikali K. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Escitalopram in the Treatment of Pediatric Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:280-8.
- Emslie G, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized Placebo-Controlled Multisite Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:721-9.
- Wagner K, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum M, et al. Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2003;290:1033-41.
- Wagner K, Robb A, Findling R, Jin J, Gutierrez M, Heydorn W. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Citalopram for the Treatment of Major Depression in Children and Adolescents. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1079-83.
- Von Knorring A, Olsson G, Thomsen P, Lemming O, Hultén A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:311-5.

20. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating children and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ*. 1995;310:897-901.
21. Tsapakis E, FSoldani, Tondo L, Baldessarini R. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;193:10-7.
22. Mandoki M, Tapia M, Tapia M, Sumner G, Parker J. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:149-54.
23. Emslie G, Findling R, Yeung P, Kunz N, Li Y. Venlafaxine ER for the Treatment of Pediatric Subjects With Depression: Results of Two Placebo-Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:479-88.
24. Cheung A, Emslie G, Mayes T. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46:735-54.
25. Rynn M, Findling R, Emslie G, Marcus R, Fernandes L, D'Amico M, et al., editors. Efficacy and safety of nefazodone in adolescents with MDD (Abstract NR57). 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002; Philadelphia: American Psychiatric Press.
26. Review and Evaluation of Clinical Data-NDA: 20-152 [Internet veritabanı]. 2002. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM164073.pdf>.
27. Avci A, Diler R, Kibar M, Toros F. Comparison of moclobemide and placebo in young adolescents with major depressive disorder. *Ann Med Sciences*. 1999;8:31-40.
28. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*. 2010;62:36-42.
29. Cooper-Kazaz R, Apter J, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D, et al. Combined treatment with sertraline and lithium in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:679-88.
30. Komossa K, Depping A, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12(CD008121).
31. Hughes C, Emslie G, Crimmon L, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: Update From Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:667-86.
32. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behavior therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:142.
33. Renaud J, Brent D, Baugher M, Birmaher B, Kolko D, Bridge J. Rapid response to psychosocial treatment for adolescent depression: a two-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1184-90.
34. Mufson L, Weissman M, Moreau D, Garfinkel R. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:573-9.
35. Melvin G, Tonge B, King N, Heyne D, Gordon M, Klimkeit E. A comparison of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:1151-61.
36. Emslie G, Rush A, Weinberg W, Kowatch R, Carmody T, Mayes T. Fluoxetine in child and adolescent depression: acute and maintenance treatment. *Depress Anxiety*. 1998;7:32-9.
37. Quitkin F, McGrath P, Stewart J, Deliyannides D, Taylor B, Davies C, et al. Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:670-6.
38. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner K, Asarnow J, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:901-13.
39. Asarnow J, Emslie G, Clarke G, Wagner K, Spirito A, Vitiello B, et al. Treatment of selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression in adolescents: predictors and moderators of treatment response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:330-9.
40. Emslie G, Mayes T, Porta G, Vitiello B, Clarke G, Wagner K, et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes. *Am J Psychiatry*. 2010;167:782-91.
41. Vitiello B, Emslie G, Clarke G, Wagner K, Asarnow J, Keller M, et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a follow-up study of the TORDIA sample. *J Clin Psychiatry*. 2010;[Epub ahead of print].
42. Brent D, Birmaher B. Treatment-Resistant Depression in Adolescents: Recognition and Management. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2006;15:1015-34.
43. Pliszka S, Crimmon M, Hughes C, Corners C, Emslie G, Jensen P, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-57.
44. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Clark D, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:415-23.
45. Rynn M, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2008-14.
46. Walkup J, Labellarte M, Riddle M, Pine D, Greenhill L, Fairbanks J, et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12:175-88.
47. Wagner K, Berard R, Stein M, Wetherhold E, Carpenter D, Perera P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1153-62.
48. Riddle M, Reeve E, Yaryura-Tobias J, Yang H, Claghorn J, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:222-9.

49. Riddle M, Scahill L, King R, Hardin M, Anderson G, Ort S, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:1062-9.
50. March J, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook E, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1752-6.
51. Schur S, Sikich L, Findling R, Malone R, Crismon M, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:132-44.
52. Akiskal H, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:114-23.
53. Boylan K, Romero S, Birmaher B. Psychopharmacologic treatment of pediatric major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 2007;191:27-38.
54. Hammad T, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-9.
55. Bridge J, Iyengar S, Salary C, Barbe R, Birmaher B, Pincus H, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2007;297:1683-96.
56. Olfson M, Shaffer D, Marcus S, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:978-82.
57. Gibbons R, Brown C, Hur K, Marcus S, Bhaumik D, Erkens J, et al. Early evidence on the effect of regulators' suicidality warning on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1356-63.