

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESYONDA ANTİDEPRESAN  
TEDAVİ VE ELEKTROKONVÜLZİF  
TERAPİYE ERKEN YANITIN TEDAVİ  
YANITINI YORDAYICILIĞI**

**Dr. Aşlı ÇİFTÇİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2011**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESYONDA ANTİDEPRESAN  
TEDAVİ VE ELEKTROKONVÜLZİF  
TERAPİYE ERKEN YANITIN TEDAVİ  
YANITINI YORDAYICILIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı ÇİFTÇİ

TEZ DANIŞMANI

UZM. DR. Halis ULAŞ

## I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER .....	i
II. TABLO LİSTESİ .....	iii
III. KISALTMALAR .....	iv
IV. TEŞEKKÜR .....	v
V. ÖZET .....	1
VI. İNGİLİZCE ÖZET .....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Major Depresif Bozukluk .....	6
2.1.1. Major Depresif Bozukluğun Tarihçesi .....	6
2.1.2. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi .....	7
2.1.3. Major Depresif Bozukluğun Alt Tipleri .....	8
2.1.4. Tedaviye Dirençli Major Depresif Bozukluk .....	9
2.2. Antidepresan İlaçlar .....	10
2.2.1. Antidepresan İlaçlar ile Tedavide Etkinliğin Başlaması .....	11
2.2.2. Antidepresan İlaçlar ile Tedavide Etkinliğin Öngörülmesi .....	13
2.3. Elektrokonzülf Terapi .....	15
2.3.1. Elektrokonzülf Terapinin Tarihçesi .....	15
2.3.2. Elektrokonzülf Terapinin Etki Mekanizması .....	16
2.3.3. Klinik Uygulama .....	17
2.3.4. Elektrokonzülf Terapinin Etkinliği ve Etkinliğin Başlaması .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3.1. Çalışma Örneklemi .....	19
3.1.1. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri .....	19
3.1.2. Dışlama ölçütleri .....	19
3.2. Ölçüm Araçları .....	20
3.3. EKT uygulaması .....	20
3.4. Tedaviye Yanıt Ölçütleri .....	21
3.5. İstatistik Analiz .....	21
4. BULGULAR .....	23
4.1. Demografik ve Klinik Veriler .....	23
4.1.1. Antidepresan ve EKT Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması .....	23

4.1.2. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tedavi Yanıtına Etkisi .....	25
4.1.3. Birinci Hafta Tedavi Yanıtının Üçüncü Hafta Tedavi Yanıtını Yordayıcılığı .....	35
5. TARTIŞMA .....	41
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tedavi Yanıtına Etkisi.....	41
5.2. Antidepresan Tedavi ile Erken Etki ve Etkinliğin Yordanması .....	42
5.3. Elektrokonzülf Terapide Erken Etki ve Etkinliğin yordanması.....	45
5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER .....	56
8.1. Gözlemsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı .....	56

## **II. TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 2.</b> Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının çeşitli klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 3.</b> Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının çeşitli klinik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 4.</b> EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 5.</b> Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 6.</b> EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 7.</b> Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 8.</b> EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 9.</b> Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 10.</b> Antidepresan gruplarının birinci hafta yanıtı etkisi .....	30
<b>Tablo 11.</b> EKT grubunda üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 12.</b> Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 13.</b> . EKT grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 14.</b> Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 15.</b> EKT grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 16.</b> Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 17.</b> Birinci hafta HDDÖ puanında gözlenen %25 azalmanın üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 azalmayı yordayıcılığı .....	36
<b>Tablo 18.</b> Antidepresan grubunun ROC analizi .....	36
<b>Tablo 19.</b> EKT grubunun ROC analizi .....	38

### **III. KISALTMALAR**

<b>DA</b>	Dopamin
<b>EKT</b>	Elektrokonvülfik terapi
<b>HDDÖ</b>	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>KKM</b>	Kısa Kognitif Muayene
<b>MAOI</b>	Monoamin oksidaz inhibitörü
<b>MDB</b>	Major Depresif Bozukluk
<b>MMT</b>	Mini Mental Test
<b>NE</b>	Norepinefrin
<b>NPD</b>	Negatif prediktif değer
<b>NT</b>	Nörotransmitter
<b>PPD</b>	Pozitif prediktif değer
<b>SCID-II</b>	DSM-III-R Eksen II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
<b>SNGİ</b>	Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
<b>SSGİ</b>	Seçici serotonin geri alım inhibitörü
<b>TSA</b>	Trisiklik antidepresan
<b>YDB</b>	Yineleyici depresif bozukluk
<b>5-HT</b>	Serotonin

#### **IV. TEŞEKKÜR**

Sevgileri, güvenleri ve destekleri ile her zaman yanımda olan anneme ve babama teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarındaki destek ve yardımları için tez danışmanım Uzm.Dr. Halis Ulaş'a, proje aşamasındaki desteği için Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya teşekkür ederim.

Psikiyatri eğitimim süresince bilgi, destek ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Can Cimilli'ye, Prof. Dr. Köksal Alptekin'e, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede'ye, Prof. Dr. Tunç Alkın'a, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız'a, Doç Dr. Elif Onur Aysevener'e teşekkür ederim.

Eğitimime olan katkıları nedeni ile Çocuk Psikiyatrisi A.D. ve Nöroloji A.D. öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Başak, Yaprak, Nefize, Deniz, Levent, Zeliha, Sinem, Burcu, Ece, Ulaş, Selim, Onur, Havva, Handan, Sevay, Canem, Ceren, Damla, Dilay, Yusuf, Mustafa, Murat, Özlem ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizlerinin yapılması sırasındaki ilgi ve emekleri için Dr. Ahmet Topuzoğlu'na teşekkür ederim.

## V. ÖZET

### **MAJOR DEPRESYONDA ANTİDEPRESAN TEDAVİ VE ELEKTROKONVÜLZİF TERAPİ İLE ERKEN YANITIN TEDAVİ YANITINI YORDAYICILIĞI**

Dr. Aslı Çiftçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Halis Ulaş

**Amaç:** Yeni kanıtlar antidepresan ilaçların etkinliğinin ilk haftalarda ortaya çıktığı ve bu erken yanıtın nihai tedavi yanıtı için öngörücü bir faktör olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı major depresyon tanılı hastalarda uygulanan antidepresan tedavi ve EKT'ye birinci haftada gözlenen kısmi yanıtın tedavi sonunda gözlenen yanıt için yordayıcılığını araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya servisimizde major depresyon tanısı ile yatarak izlenen ve antidepresan ilaç (n=52) ya da elektrokonvülf terapi (EKT) (n=48) uygulanan hastalar alınmıştır. Hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak birinci haftada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanında gözlenen %25 düşüşün üçüncü haftada %50 düşüşü yordayıcılığı geçerlilik analizi ile araştırılmıştır. Çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenlerin yanıt üzerindeki etkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** Birinci haftada HDDÖ puanındaki %25 düşüşün, üçüncü haftada HDDÖ puanındaki %50 düşüşü antidepresan ilaçlar için %78.3 pozitif prediktif değer, %62.1 negatif prediktif değer, %62.1 duyarlılık ve %78.3 seçicilik; EKT için %88 pozitif prediktif değer, %52.2 negatif prediktif değer, %66.7 duyarlılık ve %80 seçicilik ile yordadığı bulunmuştur. Daha önce hastaneye yatış sayısı, komorbid tıbbi hastalık varlığı, toplam epizod sayısı, hastalık süresi, şimdiki epizod süresi gibi faktörlerin tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Birinci haftada gözlenen yanıt üçüncü hafta gözlenen yanıtı yüksek bir seçicilik ve pozitif prediktif değer ile yordamaktadır. Tedavi yanıtının birinci haftadan itibaren yakından izlenmesi daha sonraki yanıtın öngörülmesini sağlayabilir.



**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan tedavi, elektrokonvülsif terapi, major depresyon, yanıt, yordama

## VI. İNGİLİZCE ÖZET

### **PREDICTING RESPONSE TO ANTIDEPRESSANT TREATMENT AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN MAJOR DEPRESSION BASED ON EARLY IMPROVEMENT**

Dr. Aslı Çiftçi

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry

Supervisor: Uzm Dr. Halis Ulaş

**Aim:** New evidence suggests that the efficacy of antidepressants can be observed from the first weeks of treatment and this early response predicts later response. The purpose of this study is to investigate if the partial response in the first week predicts the response at the end of treatment in patients with major depressive disorder who are treated with either antidepressant medication or electroconvulsive therapy

**Method:** Inpatients with major depressive disorder, treated with antidepressant medication (n= 52) or with electroconvulsive therapy (ECT) (n=48) were recruited for the study. The data were collected retrospectively to decide if the 25% decrease in the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score at the first week of treatment predicts the 50% decrease at the third week using the validity analysis. The affect of various sociodemographic and clinical variables on the treatment response were assessed.

**Results:** 25% decrease in the HDRS score in the first week of treatment predicted %50 decrease in the HDRS score in the third week with 78,3% positive predictive value, 62,1% negative predictive value, 62,1% sensitivity and 78,3% specificity for antidepressant medications and 88% positive predictive value, 52,2% negative predictive value, 66,7% sensitivity and 80% specificity for ECT. Number of previous hospitalizations, comorbid medical illness, number of depressive episodes, duration of illness and duration of current episode were related with the treatment response.

**Conclusion:** Treatment response in the first week predicted response in the third week with a high specificity and a high positive predictive value. Close monitoring of response from the first week of treatment may help clinician predict subsequent response.

**Key words:** Antidepressant medications, electroconvulsive therapy, major depression, response, prediction

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Majör depresif bozukluk (MDB) yaşamın herhangi bir döneminde toplumun ortalama %17'sini etkileyen, önemli sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan ciddi bir bozukluktur. İyi seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu yönündeki gözlemler yerini, yüksek tekrarlama oranlarının, süregenliğin ve kalıntı belirtilerin görülebildiği; bilişsel bozulma ve psikososyal yeti yitiminin oldukça yüksek ve sonlanımın olumsuz olabildiğine ilişkin yeni çalışma sonuçlarına bırakmıştır (1). Getirdiği sosyal yük ve morbidite düzeyi diyabet gibi kronik fiziksel hastalıklarla eşittir (2). Eaton ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği yirmi üç yıl süreli toplum temelli izlem çalışmasında ilk depresif epizod sonrası %15 hastanın iyileşmeksizin kronik bir seyir gösterdiği, %35 hastanın yineleyen epizodları olduğu, %50 hastanın ise tamamen iyileştiği saptanmıştır (3).

Depresyonun tedavisinde güncel yaklaşım, bir antidepresan tedaviye başlayarak yan etkilerin izin verdiği ölçüde dozu artırılmak ve belirli bir süre (2-8 hafta) bekledikten sonra gözlenen yanıt doğrultusunda tedaviye devam etme ya da etmemeye karar vermek şeklindedir (4). İki ayı bulabilen bu bekleme süresi hasta ve yakınları için oldukça sıkıntı verici olabilmekte; yalnızca tedavi gecikmesi ile kalmayıp hasta ve yakınlarının hekime olan güvenini ve tedavi uyumunu zedeleyebilmektedir.

Antidepresan ilaçlarda etkinliğin geç başladığı görüşü son dönemde tartışılmaya başlanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalar, antidepresanlar ile tedavide yanıtın birinci haftadan itibaren ortaya çıkabildiğine (5) ve ilk haftalarda gözlenen bu yanıtın nihai yanıt için öngörücü olabildiğine (6) işaret etmektedir.

Elektrokonvülf terapi (EKT), şiddetli ya da tedaviye dirençli depresyonda son derece etkin bir tedavi seçeneğidir. Anestezi, oksijenasyon ve monitorizasyon eşliğinde uygulanan modern EKT geçmiş ile kıyaslandığında oldukça güvenli bir yöntemdir ve majör depresyonda hızlı etkinlik göstermektedir (7).

Bu çalışmada majör depresyon tanısı ile izlenen hastalarda antidepresan tedavi ya da EKT'ye verilen yanıtın örüntüsü belirlenerek; Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) ilk haftadaki puan düşüşünün nihai tedavi yanıtı üzerindeki belirleyiciliği geriye dönük olarak araştırıldı. Çalışmanın temel varsayımı birinci hafta bu tedavilere verilen yanıtın nihai yanıt için yordayıcı bir faktör olduğu idi. Ayrıca, antidepresan ve EKT'ye yanıtın güncel literatür ile uyumlu olarak birinci haftadan itibaren ortaya çıktığı

varsayılmıştır. Ek olarak, hastalar birinci haftada ve üçüncü haftada tedaviye yanıt verip vermemelerine göre alt gruplara ayrılmış ve çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerin yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Major Depresif Bozukluk**

#### ***2.1.1. Major depresif bozukluğun tarihçesi***

Depresyona ve daha genel olarak duygudurum bozukluklarına ilişkin gözlemler, insanlık tarihi boyunca, değişik çağlarda ve değişik toplumlarda, çeşitli mitolojilerde, eski ve semavi dinlerde yer almıştır. İnsanlığın ilk destanlarından biri olan, tarih boyunca Akat, Asur, Sümer gibi Mezopotamya ülkelerinden dünyaya yayılan ‘Gılgamış Destanı’nın kahramanı Kral Gılgamış, dostu olan Enkidu’nun ölümünden sonra durgun, isteksiz, ilgisiz olmuş, iştahı bozulmuş, geceleri uyuyamamış, gündüzleri odasından çıkmamış, kimseyle konuşmamış, çıktığında da kendi başına dağlarda, ovalarda dolaşmaya başlamış. Bu anlatı doğrultusunda Kral Gılgamış duygudurum bozukluğuna sahip bir insan olarak değerlendirilebilir (8). Melankoli deyimini ilk olarak İ.Ö. V. yüzyılda Hipokrat kullanmıştır ve durgunluk, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve intihar düşünceleri ile ortaya çıkan bu hastalığı kara safraya bağlamıştır (9). Orta çağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayan İbn-i Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir. Çağdaş psikiyatrinin kurucularından sayılan Philippe Pinel, kendinden önce ortaya atılan bütün adlandırmaları ve sınıflamaları inceleyerek ruh hastalıklarını belirti ve bulgularına göre, mani, melankoli, bunama ve zeka geriliği olmak üzere dört temel grupta toplamıştır. Emil Kraepelin daha önce kullanılan kavramları bütünleştirerek mani ve melankoliyi yeniden tanımlamıştır. Mani ve melankoli belirtileriyle ortaya çıkan klinik tabloların ‘psikoz manyak depresif’ adlı hastalığın iki ayrı tablosu olduğunu öne sürmüştür. 1893 yılında Moebius’un ortaya attığı, akıl hastalıklarını nedenleri bakımından eksojen ve endojen olarak ayırma yaklaşımının etkisinde kalan Kraepelin, iç kaynaklı olarak kabul ettiği melankoliye karşılık, dış kaynaklı olarak kabul ettiği psikojen nevrozları ve bunlara bağlı depresyonu tanımlamıştır. Sigmund Freud 1917 yılında ‘Yas ve Melankoli’ adlı yapıtında depresyonun psikodinamiği üzerinde durmuş ve sevilen nesnenin kaybının önemini belirtmiştir. Kraepelin ile başlayan, ruhsal hastalıkları nedenlerine göre tanımlayıp sınıflandırma görüşü daha sonraki sınıflandırmalarda da etkisini sürdürmüştür. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisi azalmış; özellikle ABD’de ruhsal bozukluklar ve hastalıklar birer tepki (reaksiyon) olarak sınıflandırılmışlardır (8). 1952 yılında yayınlanan DSM-I bu yaklaşımı yansıtmaktadır; duygudurum bozuklukları ‘organik’ ya da ‘reaktif’ olarak ayrılmıştır. DSM-II ‘psikotik’ ve ‘nevrotik’ temel ayrımını yapmakta ve Kraepelin’in yaklaşımını sürdürmektedir. DSM-III’te tanımlayıcı yaklaşım

benimsenmekte, bozuklukların tanısı açıkça tanımlanmış ölçütler karşılandığında konabilmektedir (9). 2000 yılından bu yana psikiyatrik bozukluklarının sınıflanmasında yaygın olarak kullanılan DSM-IV'e göre majör depresyon tanısı, iki haftalık bir dönem sırasında depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ve anhedoni belirtilerinin en az birinin ve işlevsellik kaybının varlığında; iştah değişiklikleri, uykusuzluk ya da uykuda artış, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması, enerji kaybı, değersizlik ve suçluluk duyguları, konsantrasyon kaybı, ölüm düşünceleri ya da planlarının en az beşinin bulunduğu; bu belirtilerin tıbbi bir durum ya da yas ile daha iyi açıklanamadığı durumda konulmaktadır (10,11)

### **2.1.2. Major depresif bozukluğun epidemiyolojisi**

Birleşik Devletler'de yürütülen önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Baltimore Epidemiyolojik Alan Çalışması'nda (Epidemiologic Catchment Area Study) (12) altı aylık periyotta herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı toplumun %19,5'inde görülmektedir. Major depresyonun ise önceki bir ayda %5,2, önceki altı ayda %5,8, önceki bir yılda %6,3 ve yaşam boyu %8,3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Kessler ve arkadaşları tarafından yürütülen 'Ulusal Komorbidite Çalışması'nda majör depresyonun yaşamboyu prevalansı %14,9, bir yıllık prevalansı %8,6 olarak bildirilmiştir (13). 2001 yılında gerçekleştirilen 'Ulusal Komorbidite Çalışması Replikasyonunda' (14) yaşamboyu prevalans %16,2 ve bir yıllık prevalans %6,6 saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 14 Avrupa ülkesinden toplanan veriler doğrultusunda bir yıllık majör depresyon prevalansını erkeklerde 100.000'de 16, kadınlarda 1000.000'de 27 olarak bildirmiştir (15). Görüldüğü gibi depresyon, toplumiçi yaygınlığıyla ciddi bir ruh sağlığı/toplum sağlığı sorunu konumundadır. Genel olarak son bir aylık yaygınlığı kadınlarda %5-6, erkeklerde %2-3 düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Hastalık birinci derece akrabalarında benzer hastalığı olan kişilerde 1,5 ile 3 kat daha fazla oranda görülür (16). Eşlik eden psikiyatrik bozukluk oranı yüksektir; örneğin 'Ulusal Komorbidite Çalışması Replikasyonu'nda (14) majör depresif bozukluğu olan bireylerin %72,1'inde başka bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği saptanmıştır. Bunun %59,2'sini anksiyete bozukluğu, %24'ünü madde kullanım bozuklukları, %30'unu dürtü denetim bozuklukları oluşturmaktadır. Anksiyete bozuklukları içinde depresyon ile en yakın ilişkili olanlar travma sonrası stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve sosyal fobidir. Komorbidite, depresif belirtilerin daha şiddetli oluşu, tedavi yanıtının daha kötü oluşu ve işlevsellikte daha çok bozulma ile ilişkilidir (17). Depresyon ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, diyabetes mellitus, HIV enfeksiyonu, irritabl barsak sendromu ve inme gibi fiziksel hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir (17). Ortalama başlangıç

yaşı 20’li yaşların sonlarıdır, ancak herhangi bir yaşta başlayabilir. Belirtiler günler ya da haftalar içinde gelişir. Özellikle bir psikososyal zorlayıcı etmenin varlığında depresyon birden başlayabilir. Depresif dönemin süresi de değişkendir, tipik olarak altı ay sürer. Kadınlarda prevalansın daha yüksek olması yanında, depresif epizodların süresi de sıklıkla daha uzundur (15). Epizod süresinin uzaması, hastalık şiddetinin yüksek olduğu durumda ve komorbid distimik bozukluğun varlığında görülmektedir; tam tersine kısa epizodların yineleyici depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). Hastaların yaklaşık %50-80’inde daha sonra yineleyici MDB ölçütlerini karşılayan yeni bir hastalık dönemi ortaya çıkar (16).

### ***2.1.3. Major depresif bozukluğun alt tipleri***

MDB şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’de belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’de ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrıları eşlik etmesi durumunda ise psikotik özellikli ağır bir hastalık döneminden söz edilir.

Klinik özelliklerine göre de MDB, çeşitli alt tiplere ayrılabilir (16). Psikotik özellikli majör depresyonda psikotik belirtiler duygudurumla uyumlu ya da nadiren duygudurumla uyumsuz olabilir. Kurt Schneider’a göre duygudurumla uyumlu psikotik belirtiler insanın dört temel güvensizliğinden kaynaklanmaktadır; sağlık, maddi durum, ahlaki değerler, diğer insanlarla ilişkiler (11). Şiddetli depresyonu olan hastalarda suçluluk, değersizlik, günahkarlık, perseküsyon, referans sanrıları olabilir. Ayrıca hastalar, paralarını yanlış yönettikleri, bu nedenle ailelerinin kıtlık çekeceğini düşünebilir (yoksulluk sanrıları), kanser ya da HIV enfeksiyonu gibi gizli bir hastalıkları olduğunu (somatik sanrılar) ya da bedenlerinin bir parçasının olmadığını (nihilistik sanrı) düşünebilirler. Bu düşünce içeriğinin uygun işitsel ya da görsel varsanılar eşlik edebilir. Duygudurumla uyumlu olan bu psikotik belirtilerin dışında duygudurumla uyumsuz Schneider belirtileri depresyonun seyri sırasında ortaya çıkabilir.

Melankolik özellikli depresyon tanısı için DSM-IV’e göre hemen tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve hoşnutluk verici uyaranlara karşı tepkisizlik belirtilerinden biri ile birlikte sevilen birinin kaybından kaynaklanan üzüntüden farklı nitelikte depresif duygudurum,

sabahları kötüleşme, sabahları normale göre en az iki saat erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, belirgin kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır (10). Hastaneye yatırılan depresyon hastalarının üçte ikisinin melankolik özellikli olduğu bildirilmiştir (19). Depresyonun ağır bir biçimi olan melankolik özellikli MDB somatik tedavilere daha iyi yanıt verir (16).

Atipik özellikli MDB tanısı DSM-IV'e göre, duygudurum reaktivitesinin varlığında, iştahta artış ya da kilo alımı, hipersomni, kurşun paralizisi, depresif epizod ile sınırlı olmaksızın bir davranış örüntüsü olarak kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye aşırı duyarlılık belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olduğu durumda konur. MAO inhibitörlerine iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (20).

Mevsimsel özellikli MDB tanı ölçütleri, depresyon epizodlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam remisyonun yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, önceki iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve mevsimle ilişkili olmayan depresif epizodun saptanmaması, yaşam boyu mevsimsel depresif epizodların mevsimsel olmayanlardan sayıca önemli ölçüde daha fazla olması şeklinde sıralanmaktadır (10). Mevsimsel depresyon bipolarite açısından dikkat edilmesi gereken bir bozukluktur; bu bağlamda antidepresan sağaltımının yanısıra duygudurum dengeleyiciler de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (16). Fototerapi mevsimsel depresyona özgül olarak kullanılabilen bir tedavi yöntemidir ve plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (21).

Katatonik özellikli MDB'de, katalepsi ya da stupor ile belirli motor hareketsizlik; dış uyaranlardan bağımsız ve amaçsız aşırı motor aktivite; aşırı negativizm ya da mutizm; postur alma, stereotipik hareketler, manyerizm ya da grimas ile kendini gösteren istemli hareketlerde tuhaflık; ekolali ya da ekopraksi belirtilerinden en az iki tanesi klinik tabloya hakimdir (10). Katatonik depresyon nadir görülmekle birlikte hasta açısından yaşamsal tehdit oluşturması nedeni ile en ağır alt tip olarak kabul edilmektedir. Tedavide EKT ilk seçenek olarak düşünülmelidir (16)

#### ***2.1.4. Tedaviye dirençli major depresif bozukluk***

Yakın zamanda gerçekleştirilen STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) çalışmasında, hastaların yaklaşık olarak yarısının ilk basamak antidepresana yanıt



vermediği, ilk basamakta yalnızca üçte birinin remisyona ulaştığı; hastaların yaklaşık üçte birinin multiple ilaç denemelerine rağmen remisyona girmediği saptanmıştır (22). Tedaviye dirençli depresyonun yaygın olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur; bazı klinik araştırmalarda bir antidepresan rejimine yanıtızsızlık olarak tanımlanırken, bazılarında elektrokonzulzif terapi olsun ya da olmasın en az dört antidepresan tedaviye yanıtızsızlık olarak tanımlanmaktadır (23). Dirençli depresyonun tedavisinde çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. Bunlar ilaç dozu yükseltilmesi, eğer mümkünse ilacın plazma düzeyinin ölçümü; aynı sınıftan başka bir antidepresan tedaviye geçmek; bir sınıf antidepresandan diğer bir sınıfa geçmek; mevcut tedaviyi lityum, triiyodotironin (T3) ya da mirtazapin gibi başka bir ilaç ile güçlendirmek sayılabilir. Bunlardan başka farmakolojik olmayan yaklaşımlar da mevcuttur: Elektrokonzulzif terapi (EKT), vagal sinir uyarımı, transkraniyal manyetik uyarım gibi (23).

## 2.2. Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçların tarihi 1952'de tüberküloz tedavisinde kullanılan iproniazidin psikoaktif özellikleri olduğunun fark edilmesi ile başlamıştır. İproniazid ile tedavi edilen hastaların, terminal dönemde dahi olsalar, daha neşeli, daha iyimser ve daha enerjik oldukları bildirilmiştir (24). Kısa süre sonra iproniazid ve akrabalarının mitokondriyal monoamin oksidaz enzim inhibisyonu yolu ile norepinefrin(NE), serotonin (5-HT) ve dopaminin (DA) yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir (25). Aynı dönemlerde, fenotiazinlerin moleküler modifikasyonu ile ilk trisiklik antidepresan olan imipraminin sentezlenmiştir. Bu ajanların NE ve 5-HT geri alımını engelleyerek sinaptik aralıktaki miktarlarını artırdığı gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhiitörleri (MAOI) depresyon tedavisinde büyük avantajlar sağlamakla birlikte geniş yan etki profilleri ve diğer ilaç ve yiyeceklerle etkileşimleri kullanımlarını zorlaştırmıştır (26).

Psikoaktif ilaçların keşfi ile birlikte beynin temel işlevsel elemanlarını anlamamıza yarayan teknik gelişmeler, ruhsal hastalıkların nedenlerine ilişkin hipotezler üretilmesini sağlamıştır. Depresyonun katekolamin hipotezi bunlardan biri olup belirli nörotransmitterlerin (NT) düzeyindeki düşüşün hastalık patogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir (27). İlerleyen dönemde serotoninin rolü üzerinde odaklanan araştırmalar ilk seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) olan fluoksetinin sentezi ile sonuçlanmıştır (28).

SSGİ'ler son 20 yılda hızla TSA ve MAOI'nin yerini alarak, depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde en sık kullanılan antidepresan ilaç sınıfı olmuşlardır. SSGİ'leri takiben TSA'lara benzer şekilde 5-HT ve NE üzerinden etki eden ancak yan etki profilleri çok daha dar olan serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ) kullanıma sunulmuştur. SSGİ ve SNGİ'ler sırası ile dünyada en sık reçetelenen üçüncü ve dördüncü ilaç grubudur (29).

### ***2.2.1. Antidepresan ilaçlar ile tedavide etkinliğin başlaması***

Güncel tedavi kılavuzlarında antidepresan, ilaçlarla tedaviye başlandıktan sonra özgül terapötik etkilerin gözlenmesi için belirli bir süre beklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Örneğin, psikiyatride sık başvurulan ve önemli ders kitaplarından biri olan Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry'de 'antidepresanların etkilerinin ortaya çıkması için sıklıkla 2-4 hafta geçmesi gerekmektedir' ifadesi yer almaktadır (11). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin kılavuzunda (4) ilaç sağaltımına yanıt ya da düzelmeyi değerlendirmek için 4-8 hafta beklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Teksas Depresyon Sağaltım Algoritması'nda (30) da antidepresan ilacın uygun dozda en az 4-8 hafta uygulanması; ancak hastada 4-6 haftada istenilen ölçüde yanıt alınmadıysa ya da 6-8 haftada kısmi yanıt alındıysa başka sağaltım stratejilerinin düşünülmesi önerilmektedir.

Antidepresanların ilk kullanılmaya başladıkları yıllarda bildirilen yanıt sürelerine bakıldığında şimdi genel kabul görmüş olan bu görüşü desteklemedikleri ortaya çıkmaktadır. İmipramin ile ilgili ilk yayınında Roland Kuhn antidepresan etkinin kısa süre içinde ortaya çıktığını, 'kural olarak, imipramine yanıt 2-3 gün içinde belirginleşir', şeklinde belirtmiştir(31). Bu gözlem Angst tarafından da doğrulanmıştır (32). Benzer şekilde Braithwaite ve arkadaşları, Haskell ve arkadaşları ve Small ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda trisiklik antidepresanların, tedaviye yanıt veren hastalarda, çekirdek belirtilerde hızlı bir şekilde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (33, 34, 35). Ancak daha sonra Quitkin ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen trisiklik antidepresanlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalar (36, 37) antidepresanların etkinliğinin geç ortaya çıktığını, erken dönemde gözlenen yanıtın plasebo yanıt ile ilişkili olduğu görüşünün yerleşmesine yol açmıştır. Plasebo yanıt tedavinin ilk 2 haftası içinde ani ortaya çıkan kısa süreli bir iyileşme olarak tanımlanmış ve gerçek ilaç yanıtından ayrılmıştır. Bu çalışmalar, hem antidepresanlarda etkinliğin gecikmesi görüşünün kabul edilmesi hem de antidepresanlarla yapılan

araştırmaların sürelerinin 6 haftaya uzatılmasını sağlaması yönünden tarihsel öneme sahiptir. Aynı grup daha sonra yayınladıkları çalışmalarda, plasebo alan hastalarda, ani iyileşmenin plasebo, kademeli iyileşmenin ise spontan iyileşme ile ilişkili olduğunu (38); aktif ilaca plasebo benzeri yanıt veren hastaların, sürdürüm ve idame tedavisinde relaps açısından daha büyük risk altında olduğunu bildirmiştir (39).

Antidepresanların etkinliğinin geç başladığı görüşü nörobiyolojik araştırmaları da etkilemiş, araştırmacıları geç etkiye karşılık gelen mekanizmaları aydınlatmaya itmiştir. Bilindiği gibi, majör depresyon tedavisinde etkili olan antidepresanların etki mekanizması genel prensip olarak aynıdır. Tüm antidepresanlar bir ya da daha fazla monoaminin sinaptik aktivitesini artırır. Bu farmakolojik etki depresyonun monoamin hipotezi ile uyumludur. Buradaki sorun, antidepresanların monoamin taşıyıcıları üzerindeki etkisi ile sinaptik aralıktaki monoamin düzeyleri hızla artış gösterirken, klinik etkinin haftalar sonra gözlenmesidir. Bu sorunun yanıtı reseptör duyarlılığındaki değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır (40). Buna göre, birçok antidepresan için ortak mekanizma olan serotonin taşıyıcısı protein inhibe olduğunda öncelikle Raphe Çekirdeği'nde bulunan serotonerjik nöronların somatodendritik alanlarında serotonin düzeyi artar ve burada bulunan 5-HT 1a otoreseptörlerini uyarır. 5-HT 1a reseptörlerinin uyarılması anidepresan uygulaması ile erken dönemde ortaya çıkan yan etkileri açıklamaktadır. Zamanla bu reseptörler duyarsızlaşır; bu duyarsızlaşma için geçen zaman antidepresan etkinin otaya çıkması için gereken zamanla örtüşmektedir. Otoresseptörlerin duyarsızlaşması sonucunda serotonerjik nöron disinhibe olur ve serotonin salınımı artar. Sinaptik aralıkta serotonin artışı postsinaptik 5-HT 2a, 5-HT 2c ve 5-HT 3 reseptörlerinin duyarsızlaşmasına yol açar; bu duyarsızlaşma da yan etkilere tolerans gelişmesini açıklar. Görüldüğü gibi, klinik etkinliğin geciktiği görüşü antidepresanların akut farmakolojik etkilerinin önemsiz sayılmasına; kronik ve yavaş ortaya çıkan mekanizmaların vurgulanmasına yol açmıştır (32). Nörobiyolojik araştırmalar alanındaki sonuçlarının yanında, etkinliğin gecikmesi görüşünün klinik alanda da önemli sonuçları olmuştur: Erken dönemde gözlenen iyileşme daha sonraki tedavi yanıtının belirleyicisi olarak kullanılmak yerine plasebo yanıtı bağlanmış, hekimin, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda daha hızlı hareket etmesi engellenmiştir (32).

Tedavi kılavuzlarında hala yer almakla birlikte, antidepresanların etkinliğinin geç ortaya çıktığı görüşü karşı yöndeki kanıtların artışıyla giderek geçerliliğini yitirmektedir. Taylor ve arkadaşlarının yakın zamanda gerçekleştirdikleri meta-analizde (41) unipolar depresyon tanılı hastalarda SSGİ'lerle yapılan 50 plasebo kontrollü randomize çalışmanın verileri kullanılmış;

sonuçta belirtilerde iyileşmenin büyük oranda birinci haftada başladığı ve daha düşük bir hızla olmak üzere 6 haftaya kadar devam ettiği saptanmıştır. Posternak ve Zimmerman'ın 2005 yılında yayınladıkları meta-analizde (21) 1981 ile 2000 yılları arasında yayınlanmış 8500 hastadan oluşan (5100 aktif ilaç, 3400 plasebo) 47 çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmanın verileri analiz edilmiştir. SSGİ'lere ek olarak, TSA ve SNGİ'leri içeren çalışmalar da kullanılmıştır. Bu çalışmaların tamamında tedavi yanıtının ölçülmesinde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (42) kullanılmış, altı haftanın sonunda HDDÖ puanındaki düşüş aktif ilaç grubunda 13.05, plasebo grubunda 8.96 saptanmıştır. Plasebo ve aktif ilaç kullanan hastalarda iyileşmenin önemli bir kısmının tedavinin birinci haftasında olduğu belirlenmiştir. Aktif ilaç alan hastalarda HDDÖ puanındaki toplam düşüşün yalnızca %39.8 kadarının 3 ile 6. haftalar arasında gerçekleştiği kaydedilmiştir. Bu oran, plasebo grubunda aynı zaman diliminde gözlenen düşüş (%38.4) ile benzerdir. İlk 2 hafta süresince kaydedilen iyileşme oranları ise aktif ve plasebo ilaç alan hastalar için sırasıyla %60.2 ve %61.6 olarak bildirilmiştir. Aktif ilaç ile plaseboya yanıt karşılaştırıldığında, her ikisi arasındaki farkın genel inanışın tersine ilk 2 haftada belirginleştiği ve yalnızca vejetatif belirtilerdeki düzelme ile açıklanamayacağı saptanmıştır.

### ***2.2.2. Antidepresan ilaçlar ile tedavide etkinliğin öngörülmesi***

Antidepresan ilaçlara yanıtın erken dönemde belirginleştiğinin ortaya konulmasının ardından akla gelen soru erken yanıtın geç yanıtın öngörülmesinde ne ölçüde önemli bir faktör olduğudur. Şu anda geçerli olan birçok tedavi kılavuzunda hastanın tedaviye yanıtı kabul edilmesi için 4 ile 6 hafta beklenmesi önerilmektedir. Umutsuzluk ve karamsarlığın hastalığın temel belirtileri olduğu düşünüldüğünde bu bekleyişin hastalar için ne kadar güç olacağı anlaşılabilir (43). Tedavinin etkisiz olduğu durumda beklemek, gereksiz ilaç kullanımının yol açtığı zararların yanında, hastanın tedaviye uyumunu bozabilir ve tedaviyi bırakmasına yol açabilir; bu nedenle özkıyım gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Tüm bu olumsuzluklar tedaviye verilecek yanıtın erken dönemde öngörülmesi ile azaltılabilir.

Stassen ve arkadaşları (44) depresyon hastalarında tedaviye yanıtın zaman içindeki değişimini araştırmış, tedavinin ilk iki haftasında iyileşme (HDDÖ puanında başlangıca göre %20 düşüş) gösteren hastaların, çalışma bitiminde de tedaviye yanıt verdiklerini (HDDÖ puanında %50 düşüş) bildirmiştir. Bu çalışmada erken dönemde yanıt vermemenin geç dönemde yanıtızsızlık için belirleyici olduğu da belirtilmiştir. Katz ve arkadaşları 1987'de (45)

trisiklik antidepressanlarla tedavi edilen yatan hastaların, ilk 10 gün içinde iyileşmeye başladıklarını bildirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları plasebo kontrol grubu içermemesinden dolayı sorgulanabilir. Aynı grubun daha sonra yaptıkları, bir serotonin geri-alım inhibitörü olan paroksetin, bir norepinefrin geri-alım inhibitörü olan desipramin ve plasebo alan hastalarla yapılan randomize plasebo kontrollü çalışma (46) öncekinin verilerini doğrulamıştır. Buna göre, ilk haftalarda plasebo alan grupta olmayan tedaviye özgül değişiklikler gözlenmiş; bu değişikliklerin daha sonraki yanıtı yüksek oranda yordadığı bildirilmiştir. Nierenberg ve arkadaşları da 8 hafta sonunda fluoksetin tedavisine yanıt veren hastaların yarısından fazlasının ikinci hafta itibarı ile iyileşmeye başladıklarını (47) ve fluoksetine erken dönemde yanıt vermemenin 8. haftada yanıt vermeme ile yakın ilişkili olduğunu (48) bildirmiştir. 2003 yılında Szegedi ve arkadaşları (43), majör depresyon hastalarında mirtazapin ve paroksetini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada erken iyileşmeyi araştırmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin ilk iki haftası içinde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu iyileşmenin daha sonraki stabil yanıt ya da stabil iyileşmeyi öngördüğü bildirilmiştir. Ayrıca, negatif prediktif değer mirtazapin için iki, paroksetin için üçüncü hafta itibarı ile en yüksek değerine ulaşmaktadır. İkinci haftanın sonunda hiç iyileşme göstermemiş hastaların ancak %10 kadarı çalışmanın sonunda stabil yanıt verir hale gelmiştir. Bu sonuçlar antidepressan tedaviye yanıt ve yanitsızlığın iki hafta kadar erken bir dönemde yüksek duyarlılıkla yordanabileceğini göstermektedir. Szegedi ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları meta-analize (49) mirtazapini plasebo ya da aktif ilaç ile karşılaştıran majör depresyon tanılı toplam 6562 hastayı içeren kırk bir çalışma dahil edilmiş ve erken dönemde antidepressanlara verilen yanıtın geç yanıtı yordayıcılığı araştırılmıştır. Sonuçta erken yanıtın daha sonraki stabil yanıt ve remisyonu sırası ile %81 ve %87 duyarlılıkla yordadığı saptanmıştır. Benzer şekilde, ikinci haftada iyileşme göstermeyen hastaların daha sonra iyileşme oranlarının düşük olduğuna işaret eder şekilde negatif prediktif değer yüksek bulunmuştur. Yakın zamanda Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (50) iki antidepressan kombinasyonunu (bupropiyon+essitalopram ve venlafaksin+mirtazapin) essitalopram+plasebo ile karşılaştıran tek-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmanın verileri kullanılmış ve erken yanıtın geç yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yazarlar pozitif ve negatif prediktif değerlerin hekimlerin tedavi seçimi konusunda karar vermesi için duyarlılık ve seçicilikten daha değerli olduğunu ifade etmiş ve negatif prediktif değerlerin %75'e ulaşmasını anlamlı kabul etmişlerdir. Erken yanıtın yanında tedaviye yanıtı belirleyebilecek cinsiyet, yaş, anksiyete belirtilerinin fazla oluşu ve indeks epizodun kronik oluşu, başlangıçtaki depresyon şiddeti gibi çeşitli tedavi öncesi faktörler de analize katılmıştır.

Sonuçta ikinci haftadaki yanıtızsızlık, indeks epizodun kronik oluşu faktörü ile birlikte olduğunda negatif prediktif değer anlamlı kabul edilen %75'e ulaşmıştır. Tedavi öncesi faktörlerin tek başlarına yeterli olmadığı görülmüştür. 2011 yılında Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (51) majör depresyon tanısı ile yatarak izlenen 131 hasta alınarak altı hafta süresince sabit doz fluoksetin 20 mg/gün uygulanmış ve ilaca yanıt örüntüsü ile ilk haftalarda HDDÖ puan düşüşü ile belirlenen erken yanıtın geç yanıt üzerindeki yordayıcılığı araştırılmıştır. Altıncı tedavi haftasına kadar her hafta değerlendirilen HDDÖ puanı başlangıçtaki HDDÖ puanından çıkarılarak yüzde değişim hesaplanmıştır. Stabil yanıt HDDÖ puanında %50 düşüş olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, altıncı haftada tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıtı ve yanıtızsızlığı ilk haftalarda en yüksek duyarlılık ve seçicilik ile öngörececek HDDÖ yüzde değişim oranının hesaplanmasında ROC eğrisi kullanılmıştır. Sonuçta tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında klinik ve sosyodemografik özellikler açısından fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın temel bulgusu ise HDDÖ puanında başlangıca göre, birinci haftada %25, ikinci haftada %39, üçüncü haftada %43 ve dördüncü haftada %50 düşüşün çalışmanın bitimi olan altıncı haftada gözlenen yanıtı yüksek duyarlılık ve seçicilik ile yordadığıdır.

## **2.3. Elektrokonvülfik Terapi**

### **2.3.1. Elektrokonvülfik terapinin tarihçesi**

Konvülfik terapinin ilk örneği sayılabilecek Sakel'in insülin terapisi 1933 yılında kullanılmaya başlanmış ve şizofreni tedavisinde popüler bir yöntem haline gelmiştir. İnsülin, ajite psikotik hastaları tedavi etmek için kullanılıyor, hastalar birkaç saat süren hipoglisemi sonrası daha sakin uyanıyorlardı. Bazen uzamış hipoglisemi nöbet oluşumuna yol açıyordu; ancak nöbetin terapötik değeri, Sakel tarafından fark edilmemişti (52).

1934 yılında Macar psikiyatrist Ladislaus Meduna, şizofreni hastalarının beyinlerinin gliyal hücrelerden fakir, epilepsi hastalarının beyinlerinin ise tam tersine gliyal hücrelerden zengin olduğu gözleminden yola çıkarak, her iki hastalığın biyolojik olarak birbirinin zıttı olduğu hipotezini öne sürmüştü; şizofreni hastalarında kimyasal bir madde (kafur) yardımıyla terapötik amaçlı jeneralize tonik klonik nöbetleri indüklemiş ve hastaların önemli bir kısmının psikotik belirtilerin iyileştiğini göstermiştir. Bunun ardından konvülfik terapi hızla diğer

ülkelere yayılmıştır. Meduna kafurun yan etkilerinin fazla oluşu nedeni ile yerine kardiazol kullanmaya başlamış; insülin şoku ve kardiazol konvulzif terapileri sıklıkla bir arada kullanılan yaygın yöntemler haline gelmiştir (53).

Elektrik akımının ruhsal bozukluklarda kullanımı ilk kez 1801'de Giovanni Aldini'nin iki melankoli hastasını baş bölgesine elektrik akımı uygulayarak tedavi etmesi ile olmuştur. Bu dönemde nöbetin değil elektrik akımının iyileştirici olduğu düşünülmüştür. Bundan bir yüzyıl sonra Babinski grand-mal nöbetlerin melankoli tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. Ne var ki Aldini ve Babinski'nin yayınları fazla dikkat çekmemiştir. 1938 yılında Lucio Bini ve Ugo Cerletti nöbet indüksiyonu için elektrik akımı kullanmış, ilk kez bir şizofreni hastası elektrokonvülzif terapi ile tedavi edilmiş ve tedaviden belirgin düzeyde yarar görmüştür (52). Konvülsiyonların elektrik akımı ile uyarılmasının kimyasal yöntemlerden daha güvenli ve kısa etkili olduğu fark edilmiş, EKT 1940'lı yıllardan itibaren kimyasal yöntemlerin yerini almıştır.

1940 yılında Bennett nöbetlerin tonik fazında görülen kemik fraktürlerini önlemek için kürar kullanımını önermiş, 1950'li yıllarda kısa süreli genel anestezi ve süksinilkolin uygulaması kürarın yerini almış; seans süresince oksijenasyon, kardiyak monitorizasyonun devreye girmesi ve kısa akım elektrik uyarımının kullanılmaya başlanması ile komplikasyonların azaltılması sağlanmıştır (11)

### ***2.3.2. Elektrokonvülzif terapinin etki mekanizması***

EKT'nin etki mekanizması hakkında birçok görüş ortaya konulmuştur ancak kesin etki mekanizması bilinmemektedir. EKT'nin antidepresan etkisini açıklamaya çalışan görüşler, bölgesel beyin işlevlerini etkileyen kortiko-limbik devrelerin regülasyonu üzerinde durmaktadır (55).

Sacheim ve arkadaşları tarafından öne sürülen mekanizma 'antikonvulzan hipotezi'dir. Buna göre EKT ile kortikal ağlarda azalmış olan GABA işlevinin artması ve bölgesel olarak nöronal metabolik aktivitenin azalması ile antidepresan ve antikonvulzif etkinlik gelişmektedir. Bu nedenle, EKT'nin tedaviye dirençli epilepsi tedavisinde bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (56). Tedaviye dirençli depresyonda EKT uygulaması sonrasında oksipital kortekste manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile GABA konsantrasyonunu artışı gösteren çalışma bu görüşü desteklemektedir (57). Yakın zamanda depresyonun

hayvan modelleri üzerinde hipokampus ve prefrontal kortekste glutamat/GABA oranında artış olduğu; bu artışın antidepresan ilaç ya da EKT uygulaması ile düzeldiği gösterilmiştir (58)

EKT'nin etkinliğinin olası mediatörleri olarak monoaminler üzerinde durulmuştur. EKT ile özellikle 5-HT 1a olmak üzere serotonerjik reseptör işlevlerinde artış olduğu (59), hayvanlarda striatal dopamin reseptör bağlanmasında artış olduğu (60), lokus seruleustaki noradrenerjik nöronlarda bulunan alfa-2 reseptörlerinin azaldığı (61) bildirilmiştir. Dopamin düzeylerinde ve reseptörlerindeki değişikliklerin EKT etkinliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (62)

EKT yalnızca en etkili akut antidepresan terapi değil, nöroplastisite mekanizmaları üzerinde de en etkili olan terapötik araçtır. Hayvan çalışmalarında nörotrofik faktörlerin ve hücre proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir (63)

EKT uygulaması ile anterior ve posterior frontal bölgelerde serebral glukoz metabolizmasında değişiklikler ve singulat ve dorsolateral prefrontal kortekste serebral kan akımında azalma bildirilmiştir (64).

### **2.3.3. Klinik uygulama**

Günümüzde EKT'nin en sık uygulandığı endikasyon majör depresif bozukluktur. EKT MDB'de altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Depresyon sağaltım algoritmalarında iki antidepresan ilacın etkin doz ve süre kullanımından yarar görmeyen hastalarda lityum ve tiroid hormonu güçlendirme seçeneklerinden sonra kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte EKT'nin ilk seçenek olarak kullanılabilceği durumlar da mevcuttur: Daha önce EKT'ye olumlu yanıt alan hastalar, diğer tedavilere direnç, ciddi özkıyım riski, homisid düşüncesi, oral alımı reddeden hastalar, gebe hastalar bunlar arasında sayılabilir(16). EKT için kesin bir kontrendikasyon yoktur ancak hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, aritmiler, anevrizmalar, kafa içi yer kaplayan lezyonlar (kafa içi basınç artışı yoksa EKT uygulanabilir), serebrovasküler hatsalıklar, ciddi solunum yolu hastalıkları, epilepsi, osteoroz gibi durumlarda EKT uygulaması sırasında risk oluşabilir ve dikkatli olunmalıdır (54)



#### **2.3.4. Elektrokonvülf terapi etkinliği ve etkinliğin başlaması**

EKT'nin etkinliği unipolar ve bipolar depresyonda %80-90 olarak kabul edilmektedir. EKT, karşılaştırıldığı bütün biyolojik sağaltımlardan daha etkilidir. Yaş arttıkça EKT yanıtının arttığına dair veriler bulunmaktadır. Psikotik ve katatonik özellikler EKT'ye yanıtı artırır. Psikomotor retardasyonu olan hastalarda yanıt daha fazladır. Depresyon alt tiplerinin EKT'ye yanıtı konusunda fark bulunamamıştır (16).

EKT etkinliğini ve etkinliğin başlangıç süresini değerlendirmek amacı ile Husain ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (65) majör depresyon tanılı 253 hastaya haftada üç kez EKT uygulanmış; 217 hasta çalışmayı tamamlamış; birbirini takip eden iki Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-24 (HDDÖ-24) puanlamasında başlangıca göre %50 azalma olarak tanımlanan stabil yanıt hastaların %79'unda; HDDÖ-24 puanının 10'un altına inmesi olarak tanımlanan remisyon hastaların %75'inde gerçekleşmiştir. Hastaların %34'ü remisyon altıncı EKT'den önce girmiş, %65'i onuncu EKT'den önce ya da onuncu EKT'de girmiştir. Hastaların yarısından fazlası üçüncü EKT itibarı ile yanıt verir hale gelmiştir. Bu sonuçlara bakarak yazarlar EKT'nin hızlı etki başlangıçlı ve yüksek etkinliği olan bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmiş, tedavi algoritmalarında daha erken dönemde düşünülmesi gerektiği yorumunda bulunmuşlardır.

Rodger ve arkadaşları EKT'ye yanıt örüntüsünü araştırdıkları çalışmalarında majör depresyon tanılı 11 hastanın kayıtları incelenmiştir. Hastalara ortalama 6.6 EKT seansı uygulanmış ve sonuçta ilk üç EKT seansında gözlenen iyileşmenin tedavinin geri kalanında gözlenen iyileşmeden altı kat fazla olduğu saptanmıştır. İlk üç EKT seansında daha belirgin iyileşme gösteren hastaların tedavi sonunda iyileşme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (66).

### **3. GEREK VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Örnekleme**

Çalışmaya 01.01.2002 ile 01.07.2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Hastanesi Psikiyatri Servisi'nde MDB tanısı ile yatarak tedavi görmüş olan hastalar alındı. Bu amaçla hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak gerekli verilere ulaşılmıştır.

##### ***3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:***

- a) 18-65 yaş arasında olmak
- b) MDB ya da yineleyen depresif bozukluk (YDB) tanılarını almış olmak
- c) Servis yatışı süresince tek bir antidepresan tedavi ya da EKT ile tedaviye başlanmış olması
- d) Servis yatışının 20 günden uzun olması
- e) Ek tanıların varlığında birincil tanının MDB ya da YDB olması

##### ***3.1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri:***

- a) Psikiyatrik belirti ve bulguları açıklayacak organik bir hastalığın bulunması
- b) Birden fazla psikotrop kullanımı (benzodiazepinler ya da uyku indüksiyonu amacı ile sedatif yan etkiye sahip düşük doz trazodon veya mianserin kullanımı olan hastalar dışlanmamıştır).
- c) EKT ile birlikte antidepresan tedavi başlanmış ya da var olan antidepresanın dozu yükseltilmiş olan hastalar (servis yatışı öncesi kullanmakta olduğu antidepresan tedaviye aynı dozda ya da dozu düşürülerek devam edilen hastalar dışlanmamıştır).
- d) Bipolar bozukluk ya da psikotik bozukluklar spektrumunda yer alan bir tanı almış olmak

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.11.2011 tarihli onayı ile yapıldı (Ek-1).

### 3.2. Ölçüm Araçları

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ):** 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir (40). Depresyonun şiddetini değerlendirmek amacı ile kullanılan ve görüşmeci tarafından puanlanan HDDÖ 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (67).

Servisimizde majör depresyon tanısı ile izlenmekte olan tüm hastalara, depresif belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi ve izlenmesi amacı ile haftalık olarak HDDÖ uygulanmaktadır.

**Kısa Kognitif Muayene (KKM):** Kayatekin ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bir ölçektir (68)

**Mini Mental Test (MMT):** İlk kez Folstein ve arkadaşları tarafından uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak geliştirilmiştir (69). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (70). Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan 30 üzerinden değerlendirilmektedir.

**DSM-III-R Eksen II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-II):** Spitzer ve Williams tarafından 1985'te geliştirilmiştir (71). Türkçe'ye çevirisi Sorias ve arkadaşları (72), geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Coşkunol ve arkadaşları (73) tarafından yapılmıştır DSM-III-R sınıflandırma sisteminde yer alan kişilik bozukluklarının tanı ölçütlerine göre hazırlanmış ve hasta tarafından doldurulan 120 sorudan oluşan bir form ve ardından uygulanan yapılandırılmış görüşmeden oluşmaktadır.

### 3.3. EKT uygulaması

EKT endikasyonu konulmuş olan hastalar Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü'ne konsülte edilmekte anestezi uygulaması açısından değerlendirilmektedir. EKT standart olarak haftada üç sıklıkta anestezi eşliğinde, Thymatron System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL) EKT cihazı ile uygulanmaktadır. Anestezi öncesi 0.5 mg atropin intravenöz verilmekte, anestezi uygulaması sırasında propofol (1ml/kg) anestezik madde olarak, süksinil kolin (0.5 mg/kg) kas gevşetici olarak uygulanmaktadır.

### 3.4. Tedaviye Yanıt Ölçütleri

Tedaviye erken yanıt antidepresan ilaç ya da EKT başlandıktan sonra birinci tedavi haftasında HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş olarak tanımlandı. Tedaviye geç yanıt ise tedavinin üçüncü haftasında HDDÖ puanında başlangıca göre %50 düşüş olarak tanımlandı. Bu tanımlar %25'ten daha az azalmayı 'yanıt yok', %25-50 arasındaki azalmayı 'minimal yanıt', %50-75 azalmayı kısmi yanıt ve %75-100 azalmayı 'tam yanıt' olarak tanımlayan 'Teksas Depresyon Sağaltım Algoritması' ile uyumludur (27)

### 3.5. İstatistik Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi 'SPSS for Windows (Release 15.0) kullanılarak yapıldı. Erken dönemde gözlenen yanıtın geç dönemde gözlenen yanıtı yordayıcılığını değerlendirmek amacı ile geçerlilik analizi kullanıldı. Buna göre duyarlılık, seçicilik, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer hesaplandı.

	Geç yanıt var	Geç yanıt yok
Erken yanıt var	a	b
Erken yanıt yok	c	d

Duyarlılık (sensitivite):  $[\text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt veren hastalar} / \text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt veren hastalar} + \text{Erken dönemde yanıt yok ancak geç dönemde yanıt veren hastalar} (a/a+c)] \times 100$

Seçicilik (spesifite):  $[\text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt vermeyen hastalar} / \text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt vermeyen hastalar} + \text{Erken dönemde yanıt vermiş ancak geç dönemde yanıt yok hastalar} (d/b+d)] \times 100$

Pozitif prediktif değer:  $[\text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt veren hastalar} / \text{Erken dönemde tedaviye yanıt veren tüm hastalar} (a/a+b)] \times 100$

Negatif prediktif değer:  $[\text{Erken dönemde ve geç dönemde tedaviye yanıt vermeyen hastalar} / \text{Erken dönemde tedaviye yanıt vermeyen tüm hastalar} (d/c+d)] \times 100$

Olabilirlik oranı: Duyarlılık/(1-Seçicilik). Olabilirlik oranı testin gerçek pozitifleri yanlış pozitiflerden ayırabilme yeteneğini gösterir

Birinci hafta tedavi yanıtı HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş olarak tanımlanmıştı. Önceden belirlenen bu kesme noktasına ek olarak, duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu, dolayısı ile yanlış pozitif ve yanlış negatiflerin en düşük olduğu kesme noktasına karar verebilmek için ROC analizi kullanıldı. Her bir kesme noktası için pozitif ve negatif olabilirlik oranı hesaplandı.

İstatistik analizde tanımlayıcı veriler için sayı ve yüzdeler, ölçülmüş veriler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Niteliksel verilerin ikili karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-karesi kullanılırken, ölçülmüş ve normal dağılmayan grupların ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İstatistik karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Demografik ve Klinik Veriler**

Bu tez çalışması majör depresyon tanısı ile 01.01.2002-01.07.2011 tarihleri arasında servise yatmış antidepresan tedavi ya da elektrokonvulzif terapiye başlanmış hastalarla yapıldı. Tedaviye birinci haftada verilen yanıtın, üçüncü haftada gözlenen yanıt üzerindeki yordayıcılığı araştırıldı. EKT ya da antidepresan tedavi alan hastalar ayrı gruplar olarak analiz edildi.

#### ***4.1.1. Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması***

Antidepresan grubu 52 (34 kadın, 18 erkek) hastadan oluştu ve yaş ortalaması 41.42±14.35 idi. EKT grubu 48 (34 kadın, 14 erkek) hastadan oluştu, yaş ortalaması 42.64±15.11 idi.

Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te antidepresan ve EKT gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması görülmektedir. İki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, eğitim yılı, çalışma durumu, medeni durum, psikotik özellik, aile öyküsü, suisid girişimi, tıbbi hastalık varlığı, komorbid psikiyatrik hastalık, kişilik bozukluğu, toplam epizod sayısı, hastalık başlangıç yaşı, indeks epizod süresi açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Toplam hastaneye yatış sayısı ise EKT grubunda antidepresan grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.02).

**Tablo 1.** Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Antidepresan	EKT	p
Cinsiyet			
Kadın	34/52 (%65.4)	34/48(%70.8)	0.669
Erkek	18/52 (%34.6)	14/48 (%29.2)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	27/52 (%51.9)	19/48 (%36.9)	0.235
Çalışmıyor	25/52 (%48.1)	29/48 (%60.4)	
Medeni durum			
Bekar	11/52 (%21.2)	14/48 (%29.2)	0,039
Evli	36/52 (%69.2)	22/48 (%45.8)	
Boşanmış	4/52 (%7.7)	5/52 (%10.4)	
Dul	1/52 (%1.9)	7/48 (%14.6)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 2.** Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının çeşitli klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Antidepresan (n=52)	EKT (n=48)	p
Psikotik özellik			
Var	5/52 (%9.6)	11/48 (%22.9)	0.101
Yok	47/52 (%90.4)	37/48 (%77.1)	
Aile öyküsü			
Var	18/52 (%34.6)	20/48 (%41.7)	0,538
Yok	34/52 (%65.4)	28/48 (%58.3)	
İntihar girişimi			
Var	25/52 (%48.1)	21/48 (%43.8)	0,692
Yok	27/52 (%51.9)	27/48 (%56.3)	
Tıbbi hastalık			
Var	22/52 (%42.3)	16/48 (%33.3)	0,412
Yok	30/52 (%57.7)	32/48 (%66.7)	
Komorbid psikiyatrik hastalık			
Var	21/52 (%40.4)	12/48 (%25)	0.137
Yok	31/52 (%59.6)	36/48 (%75)	
Kişilik bozukluğu tanısı			
Var	16/52 (%30.8)	10/48 (%20.8)	0,362
Yok	36/52 (%69.2)	38/48 (%79.2)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 3.** Antidepresan tedavi ve EKT gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Antidepresan (n=52)	EKT (n=48)	p
Yaşı	40,73 ± 12,5	41,92 ± 13,6	0,72
Eğitim yılı	10,62 ± 3,4	11,19 ± 4,6	0,11
Toplam Epizod Sayısı	2,42 ± 1,7	2,88 ± 2	0,25
Hastalık başlangıç yaşı	32,75 ± 10,8	34,73 ± 14	0,70
Şimdiki epizod süresi	10,2 ± 12,3	8,1 ± 14,4	0,81
Toplam yatış sayısı	1,44 ± 0,8	1,83 ± 1,1	0,02
Kısa Kognitif Muayene puanı	48 ± 6,3	49 ± 7	0,65
Minimental Durum Değerlendirmesi Testi puanı	26,82 ± 2,8	27,6 ± 3,7	0,50

. Sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı

#### ***4.1.2. Sosyodemografik ve klinik özelliklerin tedavi yanıtına etkisi***

EKT ve antidepresan tedavi grupları birinci haftada HDDÖ puanında %25, üçüncü haftada HDDÖ puanında %50 azalma gösterip göstermemelerine göre alt gruplara ayrıldı ve klinik ve sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırıldı. Tablo 1, Tablo 3 ve Tablo 5'te EKT grubunun birinci tedavi haftasında yanıt gözlenen ve gözlenmeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özellikleri görülmektedir. Buna göre, EKT'ye bir hafta sonra yanıt veren grup ile yanıt vermeyen grup arasında cinsiyet ( $p=0.412$ ), medeni durum ( $p=0.59$ ) ve çalışma durumu ( $p=0.263$ ) bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kişilik bozukluğu tanısının varlığı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte birinci hafta EKT'ye yanıt vermeyen hastalarda, yanıt veren hastalara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (Tablo 3). Birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren hastaların, %25 düşüş göstermeyen hastalara göre toplam hastaneye yatış sayılarının anlamlı olarak daha düşük olduğu ( $p=0.02$ ) saptanmıştır (Tablo 5). Şimdiki epizod süresinin uzunluğu erken dönemde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, yanıt verenlere göre yaklaşık üç kat daha fazla olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulunmuştur ( $p=0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, birinci hafta tedaviye yanıtız olan hastalarda, toplam depresif epizod sayısı daha fazla (2.56 ve 3.22,  $p=0.09$ ) ve hastalık başlangıç yaşı daha erkendir (36.8 ve 32.48,  $p=0.45$ ). Diğer özellikler (yaş, eğitim yılı, intihar girişimi sayısı ve yatıştaki KKM ve MMDE puanları) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2, Tablo 4 ve Tablo 6'da antidepresan grubunun birinci tedavi haftasında yanıt gözlenen ve gözlenmeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özellikleri görülmektedir. Birinci haftada tedaviye kısmi yanıtı olan ve olmayan alt gruplar, cinsiyet ( $p=0.44$ ), medeni durum ( $p=0.189$ ) ve çalışma durumu ( $p=0.054$ ) açısından birbirinden farklı değildir (Tablo 2). Benzer şekilde, yaş, eğitim yılı, psikotik özellikler, aile öyküsü, geçmişte özkıyım girişimi ve sayısı, tıbbi hastalık ve başlangıçta ölçülen KKM ve MMDE puanları birinci hafta gözlenen tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 4 ve Tablo 6). Toplam hastaneye yatış sayısı, birinci haftada HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş göstermeyen hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0.01$ ). İstatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte, birinci hafta tedaviye kısmi yanıt vermeyen hastalarda toplam epizod sayısı daha fazla, hastalık başlangıç yaşı daha erken, şimdiki epizod süresi daha uzun ve kişilik bozukluğuna sahip olma oranı daha yüksektir.



**Tablo 4.** EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken yanıt var	Erken yanıt yok	p
Cinsiyet			
Kadın	19/34 (%55.9)	15/34 (%44.1)	0.412
Erkek	6/14 (%42.9)	8/14 (%57.1)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	8/19 (%42.1)	11/23 (%57.9)	0.263
Çalışmıyor	17/29 (%58.6)	12/29 (%41.4)	
Medeni durum			
Bekar	6/14 (%42.9)	8/14 (%57.1)	0.599
Evli	12/22 (%54.5)	10/22 (%45)	
Boşanmış	2/5 (%40.0)	3/5 (%60.0)	
Dul	5/7 (%71.4)	2/7 (%28.6)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 5.** Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken yanıt var	Erken yanıt yok	p
Cinsiyet			
Kadın	17/34 (%50.0)	17/34 (%50.0)	0.444
Erkek	7/18 (%38.9)	11/18 (%61.1)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	9/27 (%33.3)	18/27 (%66.7)	0.054
Çalışmıyor	15/25 (%60.0)	10/25 (%40.0)	
Medeni durum			
Bekar	8/11 (%72.7)	3/11 (%27.3)	0.189
Evli	14/36 (%38.9)	22/36 (%61.1)	
Boşanmış	2/4 (%50.0)	2/4 (%50.0)	
Dul	-	1/1 (%100)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 6.** EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken yanıt var	Erken yanıt yok	p
Psikotik özellik			
Var	6/11 (%54.5)	5/11 (%45.5)	0.852
Yok	19/37 (%51.4)	18/37 (%48.6)	
Aile öyküsü			
Var	13/20 (%65.0)	7/20 (%35.0)	0,130
Yok	12/28 (%42.9)	16/28 (%57.1)	
İntihar girişimi			
Var	13/21 (%61.9)	8/21 (%38.1)	0,230
Yok	12/27 (%44.4)	15/27 (%55.6)	
Tıbbi hastalık			
Var	8/16 (%50.0)	8/16 (%50.0)	0,838
Yok	17/32 (%53.1)	15/32 (%46.9)	
Kişilik bozukluğu tanısı			
Var	3/10 (%30.0)	7/10 (%70.0)	0,162
Yok	22/38 (%57.9)	16/38 (%42.1)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 7.** Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken yanıt var	Erken yanıt yok	p
Psikotik özellik			
Var	2/5 (%40.0)	3/5 (%60.0)	0.575
Yok	22/47 (%46.8)	25/47 (%53.2)	
Aile öyküsü			
Var	8/18 (%44.4)	10/18 (%55.6)	0.857
Yok	16/34 (%47.1)	18/34 (%52.9)	
İntihar girişimi			
Var	12/25 (%48.0)	13/25 (%52.0)	0.797
Yok	12/27 (%44.4)	15/27 (%55.6)	
Tıbbi hastalık			
Var	10/22 (%45.5)	12/22 (%54.5)	0.931
Yok	14/30 (%46.7)	16/30 (%53.3)	
Kişilik bozukluğu tanısı			
Var	6/16 (%37.5)	10/16 (%62.5)	0.404
Yok	18/36 (%50.0)	18/36 (%50.0)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 8.** EKT grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	%25 azalma var (n=25)	%25 azalma yok (n=23)	p
Yaşı	42,64 ± 15,11	41,13 ± 12	0,70
Eğitim yılı	10,28 ± 5,48	12,17 ± 2,8	0,45
Toplam Epizod Sayısı	2,56 ± 2,16	3,22 ± 1,9	0,09
Hastalık başlangıç yaşı	36,80 ± 15,97	32,48 ± 11,33	0,45
Şimdiki epizod süresi	4,60 ± 4	12,04 ± 19,9	0,05
Suisid girişimi sayısı	1,32 ± 2,04	1,26 ± 2,2	0,42
Toplam yatış sayısı	1,56 ± 1,08	2,13 ± 1	0,02
Kısa Kognitif Muayene puanı	47,10 ± 5,32	50,67 ± 8	0,19
Minimental Durum Değerlendirmesi Testi puanı	27,00 ± 4,47	28,33 ± 2,8	0,77

Sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı

**Tablo 9.** Antidepresan grubunun birinci hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %25 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	%25 azalma var (n=23)	%25 azalma yok (n=29)	p
Yaşı	41,42 ± 14,3	40,14 ± 10,9	0,76
Eğitim yılı	10,46 ± 3,7	10,75 ± 3,2	0,60
Toplam Epizod Sayısı	1,96 ± 1,2	2,82 ± 2	0,07
Hastalık başlangıç yaşı	35,13 ± 12,5	30,71 ± 8,8	0,39
Şimdiki epizod süresi	6,31 ± 7,4	13,45 ± 14,6	0,22
Suisid girişimi sayısı	0,79 ± 0,9	0,86 ± 1,8	0,86
Toplam yatış sayısı	1,13 ± 0,3	1,71 ± 1,1	0,01
Kısa Kognitif Muayene puanı	46,40 ± 7,62	49,10 ± 5	0,38
Minimental Durum Değerlendirmesi Testi puanı	27,50 ± 2,7	26,00 ± 3,1	0,40

Sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı

Hastaların %48,1'i SSGİ, %32.7'si SNGİ, %5.8'i TSA, %5.8'i tetrasiklik AD, %5.8'i NaSSA (mirtazapin) kullanmaktaydı. Antidepresan gruplarının erken yanıt ile ilişkili olmadığı saptandı (Tablo 7).

**Tablo 10.** Antidepresan gruplarının birinci hafta yanıt etkisi

	Erken yanıt var	Erken yanıt yok	p
SSRI			
Var	11/25 (%44)	14/25 (%56)	0.764
Yok	13/27 (%48.1)	14/27 (%51.9)	
SNRI			
Var	8/17 (%47)	9/17 (%53)	0,927
Yok	16/35 (%45)	19/35 (%55)	
TCA			
Var	-	3/3 (%100)	
Yok	24/49 (%49.0)	25/49 (%51)	0,099
Tetrasiklik			
Var	1/3 (%33.3)	2/3 (%67.7)	0.559
Yok	23/49 (%46.9)	26/49 (%53.1)	
NASSA			
Var	3/3 (%100)	-	0.092
Yok	21/49 (%42.9)	28/49 (%57.1)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

Birinci haftanın ardından, hastalar, ikinci değerlendirme zamanı olan üçüncü haftada HDDÖ puanında %50 düşüş olmasına göre alt gruplara ayrılmış ve sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılmıştır. Tablo 8, Tablo 10 ve Tablo 12'de EKT grubunda üçüncü hafta HDDÖ puanında başlangıca göre %50 düşüş gözlenen ve gözlenmeyen alt gruplarının karşılaştırılması sunulmuştur. Buna göre EKT'ye verilen yanıt, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, çalışma durumu, psikotik özellik, aile öyküsü, özkıyım girişimi ve sayısı, kişilik bozukluğu varlığı ve başlangıçta ölçülen KKM ve MMDE puanları ile ilişkili bulunmamıştır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, yanıt veren hastalara göre tıbbi hastalık bulunma oranı daha yüksek (p=0.048), toplam epizod sayısı daha fazla (p=0.036), hastalık süresi daha uzun (p=0.028), şimdiki epizod süresi daha uzun (p=0.041) ve hastaneye yatış sayısı daha fazladır (p=0.035). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedaviye yanıtı olmayan hastalarda hastalık daha erken yaşta başlamaktadır. Tablo 9, Tablo 11 ve Tablo 13'te antidepresan grubunun üçüncü haftada tedaviye yanıtı olan ve olmayan alt gruplarının analizi sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, eğitim yılı, psikotik özellik, aile öyküsü, intihar girişimi ve sayısı, tıbbi hastalık, kişilik bozukluğu, epizod sayısı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ve başlangıçta ölçülen KKM ve MMDE puanlarının üçüncü hafta antidepresan yanıtı üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur. İstatistiksel

anamlılığa ulaşmamakla birlikte şimdiki epizod süresi tedaviye yanıtız olan hastalarda daha uzundur. Buna ek olarak, üçüncü hafta tedavi yanıtı üzerine diğerk eksen I tanılarının varlığının etkisi araştırılmış; sonuçta antidepresan grubunda eksen 1 tanısı varlığının yanıtızlık ile ilişkili olduğu saptanmış ancak tanı grupları (anksiyete bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu, somatoform bozukluklar, distimik bozukluk) tek tek ele alındığında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

**Tablo 11.** EKT grubunda üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Geç yanıt var	Geç yanıt yok	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	24/34 (%70.6)	10/34 (%29.4)	0.738
Erkek	9/14 (%64.3)	5/14 (%35.7)	
<b>Çalışma durumu</b>			
Çalışıyor	11/19 (%57.9)	8/19 (%42.1)	0,218
Çalışmıyor	22/29 (%75.9)	7/29 (%24.1)	
<b>Medeni durum</b>			
Bekar	9/14 (%64.3)	5/14 (%35.7)	0.289
Evli	14/22 (%63.6)	8/22 (%36.4)	
Boşanmış	3/5 (%60)	2/5 (%40)	
Dul	7/7 (%100.0)	-	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 12.** Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Geç yanıt var	Geç yanıt yok	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	17/33 (%51.5)	16/33 (%48.5)	0.196
Erkek	12/17 (%70.6)	5/17 (%29.4)	
<b>Çalışma durumu</b>			
Çalışıyor	14/26 (%53.8)	12/26 (%46.2)	0.578
Çalışmıyor	15/24 (%62.5)	9/24 (%37.5)	
<b>Medeni durum</b>			
Bekar	8/11 (%72.7)	3/11 (%27.3)	0.087
Evli	21/35 (%60)	14/35 (%40)	
Boşanmış	-	3/3 (%100)	
Dul	-	1/1 (%100)	

Bağımsız gruplarda, kategorik/ikili değişkenler için  $\chi^2$  testi, beklenen değer beşin altında olduğunda Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı

**Tablo 13.** EKT grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Üçüncü hafta yanıt var	Üçüncü hafta yanıt yok	p
Psikotik özellik			
Var	9/11 (%81.8)	2/11 (%18.2)	0.462
Yok	24/37 (%64.9)	13/37 (%35.1)	
Aile öyküsü			
Var	14/20 (%70)	6/20 (%30)	0.875
Yok	19/28 (%67.9)	9/28 (%32.1)	
İntihar girişimi			
Var	16/21 (%76.2)	5/21 (%23.8)	
Yok	17/27 (%63)	10/27 (%37)	
Tıbbi hastalık			
Var	8/16 (%50)	8/16 (%50)	0,048
Yok	25/32 (%78.1)	7/32 (%21.9)	
Komorbid eksen I tanısı			
Var	8/12 (%66.7)	4/12 (%33.3)	1
Yok	25/36 (%69.4)	11/36 (%30.6)	
Komorbid anksiyete bozukluğu			
Var	6/8 (%75)	2/8 (%25)	1
Yok	27/40 (%67.5)	13/40 (%32.5)	
Komorbid alkol kullanım bozukluğu			
Var	1/2 (%50)	1/2 (%50)	0.5
Yok	32/46 (%69.6)	14/46 (%30.4)	
Komorbid somatoform bozukluk			
Var	½ (%50)	½ (%50)	0.5
Yok	32/46 (%69.6)	14/46 (%30.4)	
Kişilik bozukluğu tanısı			
Var	7/10 (%70)	3/10 (%30)	0.623
Yok	26/38 (%68.4)	12/38 (%31.6)	

**Tablo 14.** Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Geç yanıt var	Geç yanıt yok	p
<b>Psikotik özellik</b>			
Var	2/5 %40.0	3/5 %60.0	0.638
Yok	27/45 %60.0	18/45 %40.0	
<b>Aile öyküsü</b>			
Var	11/17 %64.7	6/17 %35.3	0.490
Yok	18/33 %54.5	15/33 %45.5	
<b>İntihar girişimi</b>			
Var	14/24 %58.3	10/24 %41.7	0.963
Yok	15/26 %57.7	11/26 %42.3	
<b>Tıbbi hastalık</b>			
Var	13/22 %59.1	9/22 %40.9	0.890
Yok	16/28 %57.1	12/28 %42.9	
<b>Komorbid eksen I tanısı</b>			
Var	8/20 %40	12/20 %60	0.035
Yok	21/30 %70	9/30 %30	
<b>Komorbid anksiyete bozukluğu</b>			
Var	3/9 %33.3	6/9 %66.7	0.1
Yok	26/41 %63.4	15/41 %36.6	
<b>Komorbid alkol kullanım bozukluğu</b>			
Var	-	2/2 %100	0.17
Yok	29/48 %60.4	19/48 %39.6	
<b>Komorbid somatoform bozukluk</b>			
Var	4/8 %50	4/8 %50	0.7
Yok	25/42 %59.5	17/42 %40.5	
<b>Komorbid distimik bozukluk</b>			
Var	2/2 %100	-	0.5
Yok	27/48 %56.3	21/48 %43.8	
<b>Kişilik Bozukluğu tanısı</b>			
Var	6/15 %40.0	9/15 %60.0	0.091
Yok	23/35 %65.7	12/35 %34.3	



Tablo 12 ve 13'te EKT uygulanan ve antidepresan kullanan hastaların üçüncü hafta tedaviye yanıtı olan ve olmayan alt gruplarının sürekli değişkenler olan bazı özellikler açısından karşılaştırılması görülmektedir. Buna göre EKT uygulanan hastalarda, toplam depresif epizod sayısının fazla olması, hastalık süresinin uzun olması, şimdiki epizod süresinin uzun olması ve yatış sayısının fazla olması, üçüncü haftada tedavi yanıtının olmaması ile ilişkili bulunmuştur. Antidepresan kullanan grupta ise bu faktörlerin üçüncü hafta gözlenen yanıt ile ilişkisi saptanmamıştır.

**Tablo 15.** EKT grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	%50 azalma var (n=33)	%50 azalma yok(n=15)	p
Yaş	41,61±14,93	42,60±10,49	,764
Eğitim yılı	10,64± 4,8	12,40± 3,25	,350
Epizod sayısı	2,58± 2,11	3,53± 1,92	,036
Hastalık başlangıç yaşı	35,64± 14,71	32,73± 12,41	,518
Hastalık süresi (yıl)	6,12± 7,57	9,87± 7,64	,028
Şimdiki epizod süresi (ay)	6,82± 14,31	11,13± 14,76	,041
Suisid girişimi sayısı	1,52± 2,35	0,80± 1,37	,330
Hastaneye yatış sayısı	1,61± 0,86	2,33± 1,35	,035
Kısa Kognitif Muayene Puanı	49,87± 6,36	47,29± 8,6	,525
Minimental Durum Değerlendirmesi Puanı	27,6± 4,14	27,67± 2,31	,605

Sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı

**Tablo 16.** Antidepresan grubunun üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 düşüş gösteren ve göstermeyen alt gruplarının çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	%50 azalma var (n=29)	%50 azalma yok (n=23)	P
Yaş	41,79± 13,85	39,67± 10,48	0,529
Eğitim yılı	10,31± 3,89	10,71± 2,87	0,732
Epizod sayısı	2,45± 1,43	2,43± 2,18	0,46
Hastalık başlangıç yaşı	32,97± 11,64	32,24± 9,6	0,937
Hastalık süresi (yıl)	8,87± 9,28	7,46± 8,14	0,883
Şimdiki epizod süresi (ay)	6,16± 6,28	15,35± 16,28	0,078
Suisid girişimi sayısı	0,76± 0,99	0,95± 1,36	0,838
Hastaneye yatış sayısı	1,24± 0,44	1,76± 1,26	0,143
Kısa kognitif muayene puanı	47,61± 7,25	47,82± 5,15	0,928
Mini mental test puanı	26,86± 3,02	26,75± 2,99	0,923

Sayısal/sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı

#### **4.1.3. Birinci hafta tedavi yanıtının üçüncü hafta tedavi yanıtını yordayıcılığı**

Yapılan geçerlilik analizinin sonunda antidepresan kullanan hastalarda birinci hafta gözlenen yanıt, üçüncü hafta gözlenen yanıtı %62.1 duyarlılık, %78.3 seçicilik, %78.3 pozitif prediktif değer ve %62.1 negatif prediktif değer ile yordamaktadır. EKT uygulanan hastalarda ise birinci gözlenen tedavi yanıtı üçüncü hafta gözlenen yanıtı %66.7 duyarlılık, %80 seçicilik, %88 pozitif prediktif değer ve %52.2 negatif prediktif değer ile yordamaktadır. Sonuçlar Tablo 14’te gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Birinci hafta HDDÖ puanında gözlenen %25 azalmanın üçüncü hafta HDDÖ puanında %50 azalmayı yordayıcılığı

	PPD	NPD	Duyarlılık	Seçicilik
EKT	22/25 %88	12/23 %52.2	22/33 %66.7	12/15 %80
Antidepresan	18/23 %78.3	18/29 %62.1	18/29 %62.1	18/23 %78.3

Geçerlilik analizinin ardından ROC analizi gerçekleştirildi. Tablo 15 ve 16’da ROC analizinin sonuçları sunulmuştur. Buna göre, EKT grubunda %25 kesme noktasının en yüksek duyarlılık ve seçicilik için uygun olduğu; antidepresan grubunda ise %21.21 kesme noktasının en yüksek duyarlılık ve seçicilik için uygun olduğu düşünülmüştür. EKT uygulanan hastalarda birinci hafta HDDÖ puanındaki düşüş için kesme noktası %25 alındığında duyarlılık 60.61, seçicilik 86.67, PPD 90.9, NPD 50 olmakta; olabilirlik oranı 4.55 saptanmaktadır. Antideprean grubunda, kesme noktası %25 alındığında, duyarlılık 58.62, seçicilik 76.19, PPD 77.3, NPD 57.1 olmakta; olabilirlik oranı 2.46 saptanmaktadır.

**Tablo 18.** Antidepresan grubunun ROC analizi

Kesme noktası	Duyarlılık	Seçicilik	Olabilirlik oranı	PPD	NPD
$\geq -17,65$	100,00	0,00	1,00	58,0	
$> -17,65$	100,00	4,76	1,05	59,2	100,0
$> 3,57$	100,00	9,52	1,11	60,4	100,0

>5,26	100,00	14,29	1,17	61,7	100,0
>5,56	96,55	14,29	1,13	60,9	75,0
>6,25	96,55	19,05	1,19	62,2	80,0
>6,67	96,55	23,81	1,27	63,6	83,3
>7,32	93,10	23,81	1,22	62,8	71,4
>7,69	93,10	28,57	1,30	64,3	75,0
>8	82,76	28,57	1,16	61,5	54,5
>8,33	79,31	28,57	1,11	60,5	50,0
>8,82	79,31	33,33	1,19	62,2	53,8
>10	75,86	33,33	1,14	61,1	50,0
>10,34	75,86	38,10	1,23	62,9	53,3
>10,71	72,41	38,10	1,17	61,8	50,0
>11,76	68,97	38,10	1,11	60,6	47,1
>12	68,97	42,86	1,21	62,5	50,0
>12,5	68,97	52,38	1,45	66,7	55,0
>12,9	68,97	57,14	1,61	69,0	57,1
>15,15	68,97	61,90	1,81	71,4	59,1
>16,22	65,52	61,90	1,72	70,4	56,5
>19,35	65,52	66,67	1,97	73,1	58,3
>20	65,52	71,43	2,29	76,0	60,0
>21,21	65,52	76,19	2,75	79,2	61,5
>21,43	62,07	76,19	2,61	78,3	59,3
>25	58,62	76,19	2,46	77,3	57,1
>31,25	55,17	76,19	2,32	76,2	55,2
>34,48	55,17	80,95	2,90	80,0	56,7
>35,71	55,17	85,71	3,86	84,2	58,1
>36,67	51,72	85,71	3,62	83,3	56,2
>36,84 *	51,72	90,48	5,43	88,2	57,6

>41,67	48,28	90,48	5,07	87,5	55,9
>42,86	44,83	90,48	4,71	86,7	54,3
>43,75	41,38	90,48	4,34	85,7	52,8
>44,12	37,93	90,48	3,98	84,6	51,4
>47,37	34,48	90,48	3,62	83,3	50,0
>47,62	31,03	90,48	3,26	81,8	48,7
>47,83	27,59	90,48	2,90	80,0	47,5
>48,48	27,59	95,24	5,79	88,9	48,8
>50	24,14	95,24	5,07	87,5	47,6
>52,38	20,69	95,24	4,34	85,7	46,5
>54,55	17,24	95,24	3,62	83,3	45,5
>56	13,79	95,24	2,90	80,0	44,4
>62,5	10,34	95,24	2,17	75,0	43,5
>66,67	6,90	95,24	1,45	66,7	42,6
>68,57	6,90	100,00		100,0	43,8
>72	3,45	100,00		100,0	42,9
>90	0,00	100,00			42,0

**Tablo 19.** EKT grubunun ROC analizi

Kesme noktası	Duyarlılık	Seçicilik	Olabilirlik oranı	PPD	NPD
>=-50	100,00	0,00	1,00	68,7	
>-50	96,97	0,00	0,97	68,1	0,0
>-4,55	96,97	13,33	1,12	71,1	66,7
>5,26	93,94	13,33	1,08	70,5	50,0
>6,06	90,91	13,33	1,05	69,8	40,0
>6,25	87,88	13,33	1,01	69,0	33,3

>7,41	84,85	13,33	0,98	68,3	28,6
>8,7	81,82	13,33	0,94	67,5	25,0
>10	78,79	13,33	0,91	66,7	22,2
>10,53	78,79	20,00	0,98	68,4	30,0
>11,11	75,76	20,00	0,95	67,6	27,3
>12,5	72,73	33,33	1,09	70,6	35,7
>13,04	72,73	40,00	1,21	72,7	40,0
>16	72,73	53,33	1,56	77,4	47,1
>17,39	69,70	53,33	1,49	76,7	44,4
>18,18	69,70	60,00	1,74	79,3	47,4
>20,83	69,70	66,67	2,09	82,1	50,0
>21,43	66,67	66,67	2,00	81,5	47,6
>22,22	66,67	73,33	2,50	84,6	50,0
>23,33	66,67	80,00	3,33	88,0	52,2
>25 *	60,61	86,67	4,55	90,9	50,0
>26,67	57,58	86,67	4,32	90,5	48,1
>29,41	54,55	86,67	4,09	90,0	46,4
>40	51,52	93,33	7,73	94,4	46,7
>40,74	48,48	93,33	7,27	94,1	45,2
>42,31	45,45	93,33	6,82	93,7	43,7
>44,83	42,42	93,33	6,36	93,3	42,4
>45,45	39,39	93,33	5,91	92,9	41,2
>45,83	36,36	93,33	5,45	92,3	40,0
>47,37	33,33	93,33	5,00	91,7	38,9
>52,17	33,33	100,00		100,0	40,5
>52,94	30,30	100,00		100,0	39,5
>55,81	27,27	100,00		100,0	38,5
>57,14	24,24	100,00		100,0	37,5

>57,69	21,21	100,00	100,0	36,6
>59,09	18,18	100,00	100,0	35,7
>59,26	15,15	100,00	100,0	34,9
>63,64	12,12	100,00	100,0	34,1
>66,67	9,09	100,00	100,0	33,3
>68,75	6,06	100,00	100,0	32,6
>85	3,03	100,00	100,0	31,9
>94,44	0,00	100,00		31,2

## **5. TARTISMA**

Bu çalışmada majör depresyon hastalarında EKT ve antidepresan tedavi ile birinci hafta gözlenen yanıtın üçüncü haftada verilen yanıt üzerindeki yordayıcılığı yatan hastalar üzerinde retrospektif olarak araştırılmıştır.

EKT ile hastaların %68.8, antidepresan tedavi ile %55.8'i HDDÖ'de başlangıca göre %50 düşüş olarak tanımlanan yanıtı ulaşmıştır. Antidepresan tedaviye verilen yanıt, 5.5 hafta sonunda %48.6 yanıt oranı bildiren 'Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression' (STAR\*D) çalışması ile benzerdir (75). EKT için ise, bizim saptadığımız yanıt oranı, literatürde bildirilen yanıt oranlarına göre düşüktür. Örneğin Husain ve arkadaşlarının çalışmasında yanıt oranı %79 olarak bildirilmiştir (65).

EKT ve antidepresan grupları sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, yalnızca hastaneye yatış sayısının EKT grubunda daha yüksek olduğu saptanmış; EKT grubunda hastalığın daha şiddetli olduğuna işaret edebilecek diğer özellikler açısından farklılık saptanmamıştır.

### **5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tedavi Yanıtı Üzerindeki Etkisi**

Riedel ve arkadaşları majör depresyon tanısı ile yatan 1079 hastada yanıt ve remisyonu yordayan klinik faktörleri araştırdıkları çalışmalarında, HDDÖ puanında başlangıca göre %50 düşüş olarak tanımlanan tedavi yanıtının, hastalık başlangıç yaşı, ailede alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü, nörotik, stresle ilişkili ve somatoform bozuklukların, kaçınan ve şizoid kişilik bozukluğunun ve diğer komorbid psikiyatrik bozukluklarının bulunmaması, indeks epizod süresinin 24 aydan kısa olması, hastalık süresinin kısa olması, daha önce hastaneye yatışın bulunmaması, başlangıçta hastalık şiddetinin fazla olması, psikotik belirtilerin bulunması ve tedaviye erken yanıt ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. HDDÖ puanının 7'nin altına düşmesi olarak tanımlanan remisyon ise emekli olmuş olma, affektif bozukluklar için pozitif aile öyküsü, birden fazla psikiyatrik komorbiditenin bulunması, nörotik, stresle ilişkili ve somatoform bozuklukların bulunması, kaçınan kişilik bozukluğu varlığı, indeks epizod süresinin, toplam hastalık süresinin ve hastane yatış süresinin uzun olması, daha önce hastaneye yatışının bulunması, yatış süresince antidepresan değişikliği sayısının fazla olması ve erken dönemde yanıt verme ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (76). Seemüller ve arkadaşları da major depresyon tanısı ile yatan 1014 hastanın tedaviye yanıtını ve yanıtı etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmalarında,



şimdiki epizod süresinin uzunluğu, anksiyete bozukluğu komorbiditesinin bulunması ve geçmişte hastaneye yatış öyküsünün olmasını yanıt ile negatif, hastalık şiddeti ve suisidalitenin bulunmasını ise yanıt ile pozitif ilişkili bulmuşlardır (77). EKT'ye yanıtı öngören etmenleri araştıran çalışma sayısı daha azdır. Vreede ve arkadaşları major depresyon tanısı ile EKT uygulanan 53 hastanın tedaviye verdikleri yanıtı belirleyen faktörleri araştırdıkları çalışmada, 31 hastanın (%58) HDDÖ puanında %50 düşüş olarak tanımlanan yanıt durumuna ulaşamadıklarını saptamışlardır. 65 yaştan küçük olmak, psikotik depresyon varlığı, antidepresan tedaviye yanıtız olmak ve kişilik bozukluğu varlığı tedaviye yanıtızlıkla ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (78).

Bizim çalışmamızda da antidepresan ve EKT grupları birinci ve üçüncü haftada, önceden tanımlanmış tedaviye yanıt ölçütleri uyarınca yanıt verip vermeme durumuna göre alt gruplara ayrılmış ve çeşitli klinik ve sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Birinci hafta gözlenen yanıtı etki eden faktörlere bakıldığında, EKT grubunda, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, geçmişte intihar girişimi, psikotik özellik, aile öyküsünün ve yatışta uygulanan KKM ve MMT puanlarının etkisiz olduğu; tedaviye yanıt vermeyen hastalarda daha önce hastaneye yatış sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca kişilik bozukluğu varlığı, şimdiki epizod süresinin uzunluğu, geçmiş epizod sayısının fazla oluşu, hastalık başlangıç yaşının erken oluşu yanıtızlık ile ilişkilidir. Antidepresan grubunda da benzer bulgular saptanmıştır. Üçüncü hafta gözlenen tedavi yanıtına etki eden faktörler ise EKT grubunda tıbbi hastalık varlığı, şimdiki epizod süresinin uzunluğu, hastalık başlangıç yaşının erken oluşu, daha önce hastaneye yatış sayısının fazla oluşu ve toplam epizod sayısının fazla oluşudur. Hastalığın kronisitesine işaret eden bu faktörler yanıtızlık ile ilişkili bulunmuştur. AD grubunda ise epizod süresi tedaviye yanıtız hastalarda daha uzun, psikiyatrik komorbidite oranı daha yüksektir.

## **5.2. Antidepresan Tedavi ile Erken Etki ve Etkinliğin Yordanması**

Bu çalışma antidepresan tedavi ile yanıtın erken dönemde gözlenmeye başladığını ve geç yanıtı yordadığını göstermektedir. Antidepresan tedavi alan hastaların %55,8'i üç haftanın sonunda tedaviye yanıt vermiş; geç dönemde yanıt veren bu hastaların %62,1'i birinci haftada da HDDÖ puanında %25 düşüş göstererek erken dönemde de kısmi yanıt vermişlerdir (duyarlılık). Erken dönemde kısmi yanıt veren hastaların %78,8'inin üçüncü haftada yanıt verdiği görülmektedir (pozitif prediktif değer). Pozitif ve negatif prediktif değerlerin klinik karar

verme sürecinde duyarlılık ve seçicilikten daha önemli olabileceği belirtilmiştir (49). Buna göre, erken yanıt geç yanıtı yüksek bir PPD ile yordamaktadır. Ayrıca bu sonuçlar antidepresan tedavi ile yanıtın birinci hafta kadar erken bir dönemde ortaya çıktığını kanıtlanması bakımından önemlidir ve ‘erken etki hipotezi’ni desteklemektedir.

Antidepresan tedaviye birinci haftada yanıt vermeyen hastaların içinde üçüncü haftada da yanıt vermeyenlerin oranı %62.1 saptanmıştır (negatif prediktif değer). Üçüncü haftada tedaviye yanıtı olmayan hastalar içinde birinci haftada da yanıtı olmayan hastaların oranı ise %78.3’tür (seçicilik). Seçicilik ve NPD birlikte erken yanıtızlığın geç yanıtızlığı yordayıcılığını göstermektedir. Buna göre birinci haftada HDDÖ puanında başlangıç değerine göre %25 azalmanın olmaması üçüncü haftada HDDÖ puanında başlangıca göre %50 azalma olmamasını %78.3 seçicilik ve %62.1 negatif prediktif değer ile yordamaktadır.

Szegedi ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında (41) SSGİ’lere ikinci hafta verilen yanıtın dördüncü hafta verilen yanıtı yordayıcılığı için duyarlılık %88, seçicilik %50, PPD %50 ve negatif prediktif değer %86 saptanmıştır. Bu meta-analizde, NPD’nin PPD’ye göre daha yüksek olması, erken yanıtızlığın geç yanıtızlık için, erken yanıtın geç yanıt için olduğuna göre daha iyi bir yordayıcı olduğunu göstermektedir. Seçicilik ve PPD’nin, duyarlılık ve NPD’ye göre daha düşük oluşu ise yanlış pozitiflerin; yani erken dönemde yanıt veren ancak bu yanıtı geç dönemde sürdüremeyen hastaların sayısının yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise tam tersine, duyarlılık ve NPD, seçicilik ve PPD’ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise yanlış negatiflerin; yani birinci haftada yanıtız iken üçüncü hafta tedaviye yanıt veren hastaların sayısının fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bu durum erken yanıtın diğer çalışmalardan farklı olarak ikinci hafta yerine birinci haftada değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir. Değerlendirme ikinci haftada yapılsaydı, HDDÖ puanında %25 düşüşü yakalayan hasta sayısının daha yüksek olacağı ve böylece yanlış negatiflerin sayısının azalacağı düşünülebilir.

Lin ve arkadaşları (51) antidepresanlarda erken yanıtın daha sonraki yanıtı yordayıcılığını araştırdıkları çalışmalarında ROC analizini kullanmış ve sonuçta birinci hafta HDDÖ puanındaki %25 düşüşün hastaların %78’inde yanıtı yordadığını (duyarlılık); birinci haftada %25 düşüş göstermeyen hastaların %61’inin tedavi sonunda yanıtız kaldığını (seçicilik) bulmuşlardır. Birinci hafta için en yüksek duyarlılık ve seçicilik değerlerine, bizim çalışmamızda olduğu gibi %25 kesme noktası ile ulaşılmıştır.

Antidepresan tedavide geç yanıt hipotezinin yaygınlaşmasını sağlayan grup olan Quitkin ve arkadaşlarının (79) yaklaşımı ile bizim yaklaşımımız arasında metodolojik olarak farklar bulunmaktadır. Quitkin ve arkadaşları, hastaların tedaviye yanıt vermiş sayılabilmesi için klinik Global İzlenim Ölçeği'ne göre 'oldukça iyileşti' ya da 'çok iyileşti' olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca çalışmalarında, subterapötik dozlarda başlanan ve terapötik doza ulaşılması yaklaşık iki hafta kadar zaman alan trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bu nedenle Quitkin ve arkadaşlarının antidepresanlarda erken dönemde yanıt gözlememeleri; iyileşmenin tanımı ve kullanılan antidepresanların ilk iki hafta subterapötik dozda olması ile ilişkili olabilir (41). Bizim çalışmamızda da trisiklik antidepresan kullanan 3 hastanın erken dönemde tedaviye yanıt vermedikleri görülmektedir; bu durum bu ilaç grubunun düşük dozda başlanarak haftalar içinde terapötik doza çıkarılması ile ilişkili olabilir.

Tedavi rejimi antidepresan etkinin başlangıcını etkileyen bir faktör olabilir. Örneğin, Watanebe ve arkadaşlarının, mirtazapini etkinlik ve etkinliğin başlaması yönünden diğer antidepresanlarla karşılaştırdıkları meta-analizde, altı ile on iki hafta süreli tedavinin sonunda gözlenen etkinlikte herhangi bir farklılık saptanmamakla birlikte; erken dönemde mirtazapinin etkinliğinin daha hızlı başladığı bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızda mirtazapin kullanan hasta sayısı oldukça az olmakla birlikte (n=3), bu hastaların tamamının tedaviye erken yanıt vermiş olmaları dikkat çekicidir. Hızlı doz titrasyonu da erken iyileşme ile ilişkili bir faktör olarak bildirilmektedir. Örneğin Bernardo ve arkadaşları venlafaksin ile hızlı doz titrasyonunun depresif belirtilerde, yavaş doz titrasyonuna göre daha hızlı iyileşme sağladığını bildirmiştir (81). Servisimizde yatan hastalarda sıklıkla hızlı doz titrasyonu yapılmaktadır; bu da erken yanıtı oranlarını artıran bir faktör olabilir.

Erken dönemdeki tedavi yanıtının nihai tedavi yanıtını yordayan bir faktör olarak kullanılabileceğini söylemekle birlikte, birçok hastada tedaviden kazanılacak maksimum yararın daha sonraki tedavi haftalarında ortaya çıkacağını belirtmekte yarar vardır. Taylor ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında (38) depresif belirtilerde iyileşmenin birinci haftada başladığı ve altıncı haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir. STAR\*D çalışmasında da iyileşmenin hastaların önemli bir kısmında sekiz hafta ya da daha sonrasına kadar uzayabileceği bildirilmiştir (82).

### 5.3. Elektrokonzulzif terapide etkinliğin yordanması

Çalışmamızda EKT'ye, üçüncü haftada HDDÖ puanında, başlangıca göre %50 düşüş olarak tanımlanan yanıt oranı literatürde bildirilen oranlardan düşüktür. Bunun nedeni serviste yatan hastaların sıklıkla, poliklinik koşullarında uygulanan tedavilere yanıtız kalmış, tedaviye dirençli hastalar olması olabilir.

EKT ile hastaların %52'si birinci haftada, yaklaşık olarak 3 EKT uygulaması sonrasında HDDÖ puanında başlangıç değerine göre %25 düşüş göstermiştir. Bu bulgu birinci haftanın sonunda %53.8 yanıt oranı bildiren Husain ve arkadaşlarının çalışması (64) ile benzerdir. Bu hastaların %88'inin üç hafta sonra HDDÖ puanında %50 düşüş göstermiştir (pozitif prediktif değer). Üçüncü haftada tedaviye yanıt veren hastaların %66.7'si birinci haftada da tedaviye kısmi yanıt vermiştir (duyarlılık). Birinci haftada HDDÖ puanında %25 düşüş göstermeyen hastaların %52.2'si üçüncü haftada da yanıtız kalmıştır (negatif prediktif değer). Üçüncü haftada tedaviye yanıtız hastaların %80'inin birinci haftada da tedaviye yanıt vermemiş olduğu saptanmıştır (seçicilik). Buna göre EKT ile erken yanıt geç yanıtı yüksek PPD ile yordamaktadır. Erken yanıtızlık da geç yanıtızlık için yüksek seçicilik ile yordayıcı bir faktördür. Duyarlılık ve NPD'nin, seçicilik ve PPD'ye göre daha düşük oluşu yanlış negatiflerin; yani tedaviye daha geç yanıt veren hastaların sayısının yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Bu durum, daha önce belirtildiği gibi, erken yanıtın değerlendirmesinin birinci hafta kadar erken bir dönemde yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

EKT için erken yanıtın nihai tedavi yanıtı üzerindeki yordayıcılığını araştırmaya odaklanmış çalışma bulunmamaktadır, ancak Husain ve arkadaşları EKT'ye yanıtın hızını araştırdıkları çalışmalarında ROC analizi kullanarak, EKT'ye nihai yanıtı yordayabilecek bir erken yanıt kesme noktası saptamaya çalışmış; beşinci EKT itibarı ile klinik olarak anlamlı bir eşik değer bulamamışlardır. Altıncı EKT'de HDDÖ puanında %30 düşüşün tedavi sonundaki yanıtı yordayıcılığını araştırdıklarında; %30 iyileşme göstermeyen hastaların %61'inin tedavi bitiminde EKT'ye yanıt verdiklerini bulmuşlardır. Bunun sonucunda yazarlar, altıncı EKT sonunda %30 iyileşme göstermenin EKT'ye devam etmek için klinik olarak anlamlı bir işaretçi olduğunu ancak %30 iyileşme göstermemenin nihai yanıtızlık için belirleyici olmadığı yorumunu yapmışlardır.

#### 5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri retrospektif bir çalışma olmasından kaynaklanan, izlem süresinin yetersiz oluşudur. Dosyalardaki verilerin eksikliği nedeniyle literatürde yer alan dört ya da altı haftalık izlem süreleri yerine, hastaların tedavi başladıktan sonra üçüncü haftada geldikleri durumu değerlendirebildik. Çalışmamızın sonuçlarına göre EKT ve antidepresan tedavi için erken yanıt geç yanıt için oldukça yüksek bir PPD ile yordayıcı bir faktördür. Erken dönemdeki yanıtızsızlık ise geç yanıtızsızlık için aynı derecede güçlü olmamakla birlikte yordayıcı bir faktördür. İzlem süresinin daha uzun olması durumunda; geç dönemde tedaviye yanıtı olmayan hastaların bir kısmının yanıt verir hale gelebileceği, yanlış negatiflerin oranının biraz daha artabileceği, duyarlılık, seçicilik ve NPD'nin de bir miktar azalabileceği, pozitif prediktif değer ise olasılıkla değişmeyeceği düşünülebilir. Bununla birlikte, erken yanıtın değerlendirilme zamanının ikinci haftaya kaydırılması, artmış olan yanlış negatiflerin sayısını tekrar azaltabilirdi.

Bir diğer kısıtlılık da oldukça hızlı etkinlik gösteren bir tedavi olan EKT'nin haftalık uygulanan ölçekle değerlendirilmesi; bu nedenle her uygulama sonrası gözlenebilecek iyileşmenin gözden kaçmış olmasıdır. Husain ve arkadaşlarının çalışmasında EKT'nin oldukça hızlı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Şöyle ki, birinci uygulamadan sonra hastaların %12,6'sının HDDÖ puanında %50 düşüş olarak tanımlanan ilk yanıt oranına ulaştığı, üçüncü ve altıncı EKT uygulaması sonrasında ise bu oranın sırası ile %53,8 ve %83,4 olduğu saptanmıştır (65).

## **6. SONUC VE ÖNERİLER**

Major depresyonda antideprean tedavi ve EKT ile birinci hafta gözlenen yanıt, üçüncü hafta gözlenen yanıtı yüksek bir seçicilik ve pozitif prediktif değer ve görece daha düşük bir duyarlılık ve negatif prediktif değer ile yordamaktadır. Bu bulgu yanıtın birinci hafta kadar erken bir dönemde ortaya çıkmaya başladığını ve erken yanıtın nihai tedavi yanıtı için belirleyici olduğunu göstermektedir.

Antidepresan ilaçların etkinliklerinin geç ortaya çıktığı görüşü yavaş yavaş geçerliliğini yitirmekte ve yerini etkinliğin birinci haftadan itibaren başladığı ve azalan bir hızda haftalar boyunca devam ettiği görüşü almaktadır. Ayrıca, ilk haftalarda gözlenen yanıtın daha sonraki yanıt için belirleyici olduğuna yönelik veriler giderek artmaktadır. Bu bağlamda, antidepresan tedavi başlanan hastaların, ilk haftalarda tedaviye verilen yanıtın gözden kaçmaması açısından, sık aralıklarla ve yakından izlenmesinin önemi anlaşılmaktadır. Polikliniklerinde rahatlıkla uygulanabilecek HDDÖ gibi bir şiddet ölçeğinin uygulanması yanıtın objektif olarak değerlendirilmesi ve sayısal olarak ifade edilmesine olanak sağlaması bakımından önemlidir.

EKT'ye yanıtın hızlı olduğu genel olarak kabul edilmekle birlikte; yanıtın hızını ve yanıtı etki eden faktörleri araştıran çalışma sayısı yetersizdir. Bu konuda geniş örneklem kapsayan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Güncel tedavi kılavuzlarının, giderek artmakta olan bu veriler ışığında yeniden düzenlenmesi hem hasta ve hasta yakınları hem de hekimler açısından kolaylık sağlayacaktır.

## **7. KAYNAKLAR**

- (1) Yüksek N, Soygür H, Tural Ü, Demet M. Temel Psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010 s. 317-329
- (2) Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ ve ark. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? Am J Psychiatry, 2003; 160:734-740
- (3) Eaton WW, Shao H, Nestadt G ve ark. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. Archives of Gen Psychiatry, 2008; 65: 513-520
- (4) American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders Compendium. American Psychiatric Association. Arlington, Virginia 2006 s. 763-841
- (5) Taylor MJ, Freemantle N, Geddes J.R ve ark. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry, 2006; 63: 1217-1223
- (6) Szegedi A, Jansen WT, Winnigenburg AP ve ark. 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: 344-353
- (7) Husain MM, Rush AJ, Fink M ve ark. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a consortium for research in ECT (CORE) report. J Clin Psychiatry, 2004; 65: 485-491
- (8) Özcan Köknel. Duygudurum Bozukluklarının Tarihi. Duygudurum Dizisi, 2000; 1: 5-11
- (9) Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Tıp Kitapevi 11. Baskı 2008 s.940-955
- (10) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994
- (11) Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh Edition 2000 s. 1284-1441, s. 2503-2516

- (12) Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ ve ark. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Reports*, 1992; 107: 663-668
- (13) Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA ve ark. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population. *Br J Psychiatry*, 1996; 168:17-30
- (14) Kessler RC, Berglund P, Demler O ve ark. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA*, 2003; 289: 3095-3105
- (15) Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S ve ark. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Bri Jour Psychiatry*, 2004; 184(5): 386-392
- (16) Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s. 79-99
- (17) Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clin Psychol Rev*, 2011; 31: 1117-1125
- (18) Spijker JAN, Graaf RON, Bijl RV ve ark. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*, 2002; 181: 208-213
- (19) Zimmerman M, Spitzer RL. Melancholia: From DSM-III to DSM-III-R. *Am J Psychiatry*, 1989; 146:20-28
- (20) Aşkın R. Depresyonun Klinik Alt tipleri. 2000; *Duygudurum Dizisi* 2: 53-63
- (21) Eastman CI, Young MA, Fogg LF ve ark. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55:883-889
- (22) Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH ve ark. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*, 2009; 60:1439-45
- (23) Philip NS, Carpernter LL, Tyrka AR ve ark. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother*, 2010; 11: 709-722



- (24) Crane GE. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiatry*, 1956; 112:494–501
- (25) Zeller EA. Amine oxidases: inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-thiumispropyl hydrazine. *J Biol Chem*, 1955; 214: 267–274
- (26) Lieberman JA. History of the use of antidepressants in primary care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003; 5[suppl 7]:6–10
- (27) Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 1965;122:509–522
- (28) Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)- N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci* 1974;15: 1161–1171
- (29) Bauer M, Monz BU, Angel L ve ark. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry*, 2008; 23: 66-73
- (30) Crimson ML, Trivedi MH, Pigott TA ve ark. The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 142-156
- (21) Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66: 148-158
- (32) Katz MM, Koslow SH, Frazer H. Onset of antidepressant activity: examining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depression and Anxiety*, 1997; 4:257-267
- (33) Braithwaite R, Goulding R, Theano G ve ark. Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. *Lancet*, 1972; 1:1297–1300
- (34) Haskell DS, DiMascio A, Prusoff B. Rapidity of symptom reduction in depressions treated with amitriptyline. *J Nerv Ment Dis*, 1975; 160:24-33
- (35) Small JG, Milstein V, Kellams JJ ve ark. Comparative onset of improvement in depressive symptomatology with drug treatment electroconvulsive therapy, and placebo. *J Clin Psychopharmacol*, 1981; 1(Suppl. 6):62–69S

- (36) Quitkin FM, Rabkin JG, Markowitz JM ve ark. Use of pattern analysis to identify true drug response; A replication. Arch Gen Psychiatry, 1987; 44: 259–264
- (37) Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D ve ark. Identification of true drug response to antidepressants. Arch Gen Psychiatry, 1984; 41:782–786.
- (38) Quitkin FM, Rabkin JG, Stewart JW. Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. Am J Psychiatry, 1991; 148: 193-196
- (39) Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ. Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. Arch of Gen Psychiatry, 1998; 55: 334-343
- (40) Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Third Edition. Cambridge University Press.2009. s.511-667
- (41) Taylor MJ, Freemantle N, Geddes J.R ve ark. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry, 2006; 63, 1217–1223
- (42) Hamilton M. A rating scale for depression, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960; 23: 56-62
- (43) Szegedi A, Jansen WT, Winnigenburg AP ve ark. 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: 344-353
- (44) Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. Eur Neuropsychopharmacol, 1993; 3:127-135
- (45) Katz MM, Koslow SH, Maas JW ve ark. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. Psychol Med, 1987; 17: 297-309

- (46) Katz MM, Tekell JL, Bowden CL. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29: 566-579
- (47) Nierenberg AA, Faraburgh AH, Alpert JE. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1423-1428
- (48) Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1500-1503
- (49) Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I. Early improvement under mirtzapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: 413-420
- (50) Li J, Kuk AYC, Rush AJ. A practical approach to the early identification of antidepressant medication non-responders. *Psychol Med*, 2011
- (51) Lin C, Lane H, Chen C ve ark. Early prediction of fluoxetine response for Han Chinese inpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2011; 31, 187-193
- (52) Faedda GL, Becker I, Baroni A ve ark. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *J Affect Disorders*, 2010; 120(1-3): 12-5
- (53) Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS ve ark. Convulsive therapy turns 75. *Br J Psychiatry*, 2009; 194: 387-388
- (54) Merkl A, Heuser I, Bajbouj M. Antidepressant electroconvulsive therapy: Mechanism of action, recent advantages and limitations. *Experimental Neurology*, 2009; 219: 20-26
- (55) Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I ve ark. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol. Psychiatry*, 1983; 18, 1301-1310

- (56) Sanacora G, Mason GF, Rothman DL ve ark. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160, 577–579
- (57) Sartorius A, Mahlstedt MM, Vollmayr B ve ark. Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness. *NeuroReport*, 2007; 18, 1469–1473
- (58) Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A ve ark. Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. *Neuropsychobiology*, 1994; 30, 53–56
- (59) Strome EM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive shock enhances striatal dopamine D1 and D3 receptor binding and improves motor performance in 6-OHDA-lesioned rats. *J. Psychiatry Neurosci*, 2007; 32, 193–202
- (60) Tepper JM, Nakamura S, Spanis CW ve ark. Subsensitivity of catecholaminergic neurons to direct acting agonists after single or repeated electroconvulsive shock. *Biol. Psychiatry*, 1982; 17, 1059–1070
- (61) Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Relationship between prolactin responses to ECT and dopaminergic and serotonergic responsivity in depressed patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*, 2002; 252, 166–171
- (62) Perera TD, Coplan, JD, Lisanby, SH ve ark. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J. Neurosci*, 2007; 27, 4894–4901
- (63) Schmidt E.Z, Reininghaus B, Enzinger C ve ark. Changes in brain metabolism after ECT-positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy—lessons, limitations and future applications. *J. Affect Disord*, 2008; 106, 203–208
- (64) Tomruk NB, Kutlar MT, Mengeş OO ve ark. Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı. Bakırköy Prof. DR. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007

- (65) Husain MM, Rush AJ, Fink M ve ark. Speed of response and remission in majör depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a consortium for research in ECT (CORE) report. J Clin Psychiatry, 2004; 65: 485-491
- (66) Rodger CF, Scott AIF, Whalley LJ. Is there a delay in the onset of the antidepressant effect of electroconvulsive therapy? Br J Psychiatry, 1994; 164: 106-109
- (67) Akdemir A, Örsel S.D, Dağ İ . Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi, 1996; 4: 251-259
- (68) Kayatekin MS, Öztürk MD, Savaşır I. Kısa Kognitif Muayene (KKM) çizelgesinin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları. Düşünen Adam, 1986; 1:63-66
- (69) Folstein MF, Folstein M, Hugh PR. Mini Mental State A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975; 12: 189-198
- (70) Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda haif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 2002; 13(4): 273-281
- (71) Spitzer RL, Williams J. Structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders (SCID-II). New York Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1985
- (72) Sorias S, Saygılı R, Elbi H. DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi. Türkçe versiyonu. SCID-II kişilik bozuklukları formu. Bornova Ege Üniversitesi Basımevi, 1990
- (74) Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S ve ark. SCID-II (Türkçe versiyonu) görüşmesinin kişilik bozukluklarındaki güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi, 9: 26-29
- (75) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR ve ark. Acute and longer term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. Am J Psychiatry, 2006; 163: 1905-1917

- (76) Riedel M, Möller HJ, Obermeier M ve ark. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J Affect Disord*, 2011; 133: 137-149
- (77) Seemuller F, Riedel M, Obermeier M ve ark. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010; 20: 346-355
- (78) Vreede IM, Burger H, Vliet IM. Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *J Affect Disord*, 2005; 86: 323-327
- (79) Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW ve ark. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 1993; 15: 390-394
- (80) Watanebe N, Omori IM, Nakagawa A ve ark. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69: 1404-15
- (81) Bernardo M, Busian E, Duran A ve ark. Venlafaxine titration dosage in depressive inpatients: a series of cases. *Actas Esp Psiquiatr*, 2003; 31:31-34
- (82) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR ve ark. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 28-40

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/35-09	Tarih: 03.11.2011
	Uzm.Dr.Halis ULAŞ'ın sorumlusu Dr.Aslı ÇİFTÇİ'nin yürütücüsü olduğu "Major Depresyonda Antidepresan Tedavi ve Elektrokonvülfiz Terapi ile Erken Yanıtın Geç Yanıtı Yordayıcılığı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	---

**ETİK KURUL ÜYELERİ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ncjat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	