

# ÇOCUKLUK VE ERGENLİK ÇAĞI DEPRESYONUNDA SEÇİCİ GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİSİ VE GÜVENİRLİĞİ: BİR META ANALİZ

Özgür YORBIK\*, Caner MUTLU\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda etkinlik ve güvenilirlik bağlamında hangi serotonin geri alım inhibitörünün (SSRI) en iyisi olduğuna dair kesin bir sonuç yoktur. Bu meta-analizin amacı, çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda SSRI antidepresanların etkinliğini, ciddi yan etki olayı, yan etkiden dolayı ilaç kesme, mani, hipomani, öz kıyım yatkınlığı ve öz kıyım girişimi alanlarındaki güvenilirliklerini değerlendirmektir. **Yöntem:** "Depression", "children", "adolescent", "treatment" ve "ilgili ilaç ismi" anahtar kelimeleri kullanılarak PubMed taraması yapıldı. Ayrıca, Mart 2011'e kadar olan makale ve gözden geçirme yazılarının kaynak listeleri araştırıldı. **Bulgular:** SSRI'lar ile yapılmış, 2608 çocuk ve ergeni içeren, 13 seçkisiz kontrollü çalışma dahil edildi. SSRI'ların için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 4.7 (fluoksetin için) ile 27.8 (sitalopram için) arasındaydı. SSRI'lar için OR 2.4 (%95 GA 1.7-3.4 fluoksetin için) ile 1.3 (%95 GA 0.6-2.5 sitalopram için) arasındaydı. Fluoksetin en yüksek OR'ye sahip olsa da, fluoksetinin yanıt oranı %63.2 iken, sertralinin %68.0 ve escitalopramın %63.6 idi. Plasebo yanıt oranı %47.1 olarak bulundu. Öz kıyım arttırılması ve girişimi için SSRI'ların sırasıyla OR'si 2.1 (%95 GA 1.2 – 3.7) ve 1.4 (%95 GA 0.7 – 2.8) idi. SSRI kullanımı sonucunda tamamlanmış öz kıyım girişimi gözlenmedi. Hipomani oranları mani oranlarına benzerdi (%0.2' ye karşı %0.1; OR: 1.2; %95 GA 0.4-3.7). SSRI kullanımı sırasında ciddi yan etki olaylarının ve ilaç kesimine yol açan yan etkilerin OR'si sırasıyla 1.7 (%95 GA 1.2 – 2.4) ve 1.6 (%95 GA 1.1 – 2.3) idi. **Tartışma:** Bu meta-analiz SSRI antidepresanların çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda sınırlı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. SSRI antidepresanların çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunun tedavisinde tedavi edici etkinlikleri farklı olabilir. Fluoksetin diğer antidepresanlara (örn. sertralin ve escitalopram) göre daha etkili gibi görünse de, çalışmalarda farklı plasebo yanıt oranlarının sonuçlara katkısı olabilir. Bu meta-analizin sonuçları SSRI'ların çocuk ve ergenlerde öz kıyım yatkınlığını ve girişimini artırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, meta-analize dahil edilen çalışmaların yöntemleri öz kıyım girişimi ve yatkınlığını araştırmak için uygun değildir. Depresyon olan çocuklar ve ergenlerde SSRI'ların etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için, karıştırıcı faktörleri hesaba katarak, yöntemsel olarak uygun çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Depresyon, tedavi, çocuk, ergen, öz kıyım, etkinlik

## SUMMARY: EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENT DEPRESSION: A META-ANALYSIS

**Objective:** There is no definite conclusion on which the best selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) is in the treatment of childhood and adolescents depression in terms of safety and efficacy. The aims of this meta-analysis are to evaluate efficacy and safety including serious adverse events, adverse events leading to discontinuation, mania, hypomania, suicide proneness and suicide attempt of (SSRIs) in children and adolescents with depressive disorder. **Method:** Using key words that include "depression", "children", "adolescent", "treatment", and "related drug name", the PubMed was screened. In addition, the reference lists of retrieved articles and reviews were searched up to March 2011. **Results:** Thirteen randomized controlled studies of SSRIs were included, covering a total of 2608 children and adolescents. Number needed to treat for SSRIs was between 4.7 (for fluoxetine) and 27.8 (for citalopram). The ORs of SSRIs were between 2.4 (95% CI 1.7-3.4 for fluoxetine) and 1.3 (95% CI 0.6-2.5 for citalopram). Although fluoksetin has the highest OR, the response rate of fluoksetin was 63.2% whereas 68.0% for sertraline, and 63.6% for escitalopram. The response rate of plasebo was found to be 47.1%. The pooled ORs of SSRIs for suicide proneness and suicide attempt were 2.1 (95% CI 1.2 – 3.7) and 1.4 (95% CI 0.7 – 2.8), respectively. Completed suicide as a result of treatment with SSRIs was not seen. The rates of hypomania was similar to the rates of mania (0.2% vs. 0.1%; OR: 1.2; 95% CI 0.4-3.7). The pooled ORs of serious adverse events in using SSRI and adverse events leading to discontinuation were 1.7 (95% CI 1.2 – 2.4) and 1.6 (95% CI 1.1 – 2.3), respectively. **Conclusions:** The meta-analysis suggested that SSRI antidepressants have limited efficacy on juvenile depression. The SSRI antidepressants in childhood and adolescent depression treatment may differ in therapeutic efficacy. Although fluoxetine seems to be more effective compared to other antidepressants (e.g. sertraline and escitalopram), diverse plasebo response rates among studies may contribute to results. The results of present meta-analysis suggested that the SSRIs may increase the rate of suicide proneness and attempt in children and adolescents. However, the methodologies of studies that included in meta-analysis were not proper for investigation of suicide proneness and attempt. Taking account potential confounding factors, methodologically suitable studies to evaluate efficacy and safety of SSRIs in children and adolescents with depression are warranted.

**Key words:** Depression, treatment, children, adolescent, suicide, efficacy.

## GİRİŞ

Majör depresyon çocuklarda yaklaşık %2 ergenlerde %8 oranlarında görüldüğü bildirilmektedir (Ford ve ark. 2003, Kashani ve ark. 1983, Lewinsohn ve ark. 1994a). Çocuk ve ergenlerde

depresif epizod sıklıkla işlevsellikte önemli ve devam edici bozulmalarla, madde kullanımıyla, öz kıyım düşünceleriyle ve girişimleriyle birliktedir (Birmaher ve ark. 1996, Lewinsohn ve ark. 1994b, Yorbik ve ark. 2004).

\*Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

\*\*Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Trisiklik antidepresanların çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunun tedavisinde yetersiz etkinliğinden ve olumsuz yan etkilerinden dolayı (Ha-

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 18 (3) 2011

zell ve ark. 2002), SSRI antidepresanlar tedavide birinci sıra ilaçlardır (Usala ve ark. 2008). Kısa süreli SSRI kullanımı ile gerçekleştirilen seçkisiz kontrollü çalışmalar ile yapılan bir meta-analiz sonucunda ise (Hammad ve ark. 2006), SSRI grubu ilaç alan çocuk ve ergenlerde öz kıyım riskinin hafif derecede artabileceği bildirilmiştir. Bu durum çocuk ve ergen psikiyatrisinde çeşitli tartışmaların başlamasına yol açmıştır. Üstelik daha önceki çalışmalar – noradrenerjik dizgenin gelişimi, olasılıkla bu nedenle trisiklik antidepresanlara az yanıt alınması gibi nedenlerden dolayı- çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu tedavisinin erişkinlerden biraz daha farklı olduğunu göstermiştir (Bylund ve Reed 2007, Hazell ve ark. 2002). SSRI'lar çocuk ve ergenlik depresyonunda birinci tercih ilaç olmalarına karşın, etkinlik ve yan etkinlik bakımından hangi SSRI antidepresanın daha avantajlı olduğu henüz bilinmemektedir.

Bu meta-analizin amacı, çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda SSRI antidepresanların etkinliğini, ciddi yan etki olayı, yan etkiden dolayı ilaç kesme, mani, hipomani, öz kıyım eğilimi ve girişimi alanlarındaki güvenilirliklerini değerlendirmektir.

## YÖNTEM

“İlgili ilaç ismi” olarak “fluoxetine”, “paroxetine”, “sertraline”, “citalopram”, “escitalopram” ilaç isimleri tek tek, “depression”, “children”, “treatment” anahtar kelimeleri ile kullanılarak Pubmed veritabanında yapılan taramada ilgili çalışmalara ulaşılmıştır. Ayrıca Mart 2011’e kadar olan çocuk ve ergenlerde depresyonun ilaç tedavisi ile ilgili yayınlanan meta-analiz çalışmaları incelenerek uygun araştırmalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### *Çalışmaya dahil edilme ölçütleri*

1. Hakemli dergilerde yayınlanmış SSRI'larla (fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram) ilgili çift kör seçkisiz plasebo kontrollü prospektif ve paralel çalışma olması

2. Yayın dilinin İngilizce olduğu çalışma olması
3. Yaş aralığının 0-18 yıl arasında olması
4. Olguların DSM-III, DSM-IV, DSM-IV-TR veya ICD-9 veya -10'a göre depresyon tanısı (major depresyon, distimi, başka türlü adlandırılmayan depresyon) konulmuş olması
5. İlaça/plaseboya yanıt sayıları açısından, açıkça yanıt ölçütü belirtilen ve yanıt verenlerin sayısının bildirildiği çalışma olması.
6. Yan etkiler açısından, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (The US Food and Drug Administration, FDA)'ne göre “ciddi yan etki olayları” (CYO, serious adverse events), açıkça tanımlanmış ve plasebo ve kontrol grubundaki CYO sayıları bildirilen çalışma olması.

Çocukluk çağı depresyonu tedavisi ile ilgili olgu ya da kongre sunumları, meta-analizler, gözden geçirme yazıları, ilaç dışı (örn. bilişsel davranışçı yöntemler) ya da adjuvan tedavi yöntemlerinin uygulandığı çalışmalar, basılmamış ya da yayınlanmamış çalışmalar, açık çalışmalar, tedaviye yanıt ölçütünün iyi belirlenmediği çalışmalar ya da SSRI grubu (fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram) dışı antidepresan ilaçlar ile yapılan çalışmalar, araştırma dışında bırakılmıştır. Çocukluk çağı depresyonu tedavisi ile ilgili çalışmalarda örneklem büyüklüğü, bu araştırmada dahil edilme ya da dışlama ölçütü olarak kullanılmamıştır.

Seçilen çalışmalarda olgu ve plasebo grubu için ayrı ayrı ilacın etkinliği, öz kıyım eğilimi, öz kıyım girişimi, CYO, yan etkiden dolayı ilacı kesme, mani, hipomani olup olmadığı sırasıyla değerlendirilmiştir.

FDA'ya göre, CYO, ölümlü sonuçlanan, yaşamı tehdit eden, hastaneye yatırılmayı gerektiren (kısa veya uzun süreli), sakatlıkla sonuçlanan, konjenital anomali veya doğum defektleri yapan, kalıcı bir bozukluğu veya hasarı önlemek için tedavi girişimi gerektiren, tıbbi veya cerrahi

hi girişimi gerektiren diğer önemli tıbbi olayları (örn. başarısız öz kıyım girişimi) içerir.

Bu meta-analize göre öz kıyım eğilimi, öz kıyım düşüncesini, planını yapmayı, öz kıyım jestlerini/kendini yaralama davranış(ları)nı, yazılı veya sözlü öz kıyım tehdidinde bulunmayı içerir.

### İstatistiksel analiz

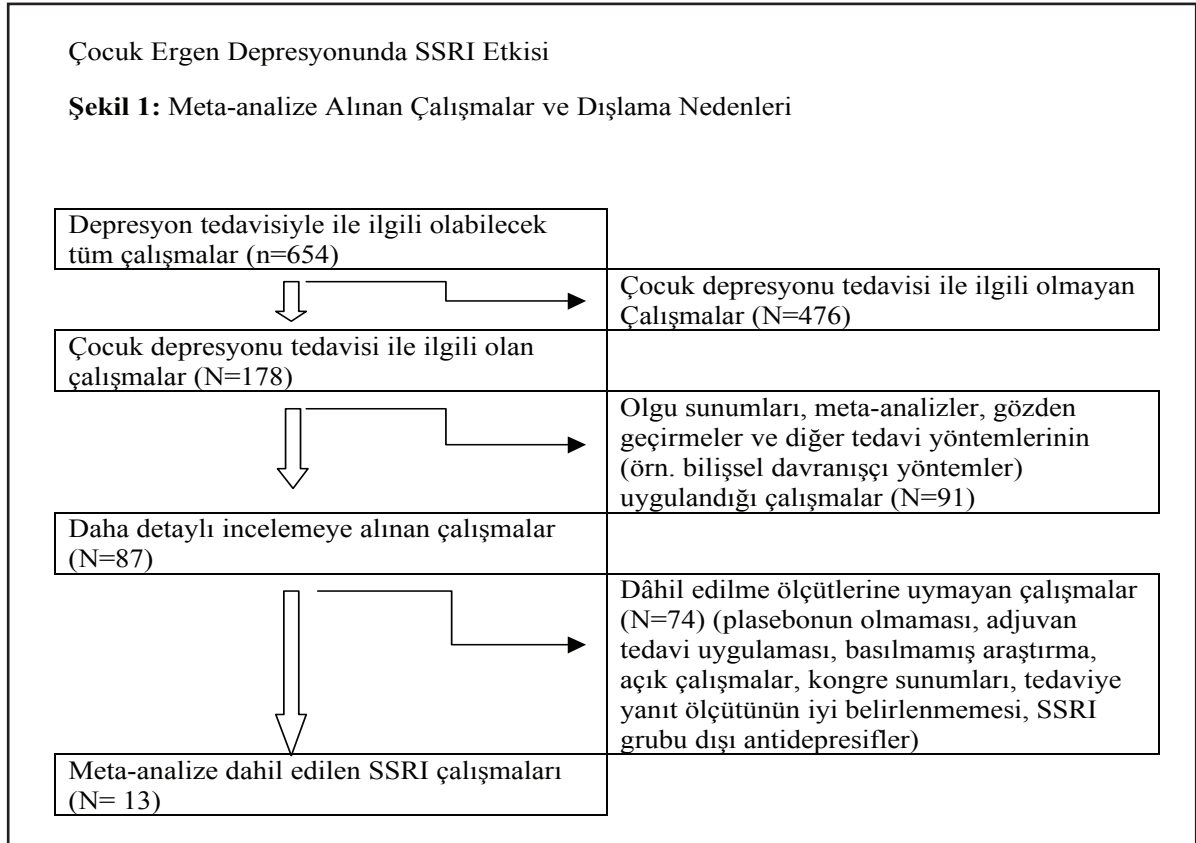
İstatistiksel işlemler "MedCalc for Windows" programı ile gerçekleştirilmiştir. İlaçların ve plasebonun etkinliğinin değerlendirilmesinde öncelikle heterojenite testi uygulanmıştır. Heterojen olan sonuçlar için ( $p > .05$ ) "sabitlenmiş etkiler modeli" (fixed effects models), heterojen olmayan gruplar için ( $p < .05$ ) "seçkisiz etkiler modeli" (random effects models) uygulanmıştır. Sabitlenmiş etkiler modeli uygulanan grubun ağırlıklı "odds ratio" (oranların oranı, OR) hesaplamasında Mantel-Haenszel yöntemi kullanılmıştır. Seçkisiz etkiler modeli uygulanan gru-

bun, OR hesaplanmasında DerSimonian ve Laird yöntemi uygulanmıştır (MedCalc 1993-2006).

Çalışmaya alınan araştırmalarda, çeşitli nedenlerden dolayı çalışmadan ayrılan veya çıkarılan denekler için, "son gözlemin ileriye taşınması" (SGİT; Last Observation Carried Forward/LOCF) yöntemi kullanılan sonuçlar çalışmaya alınmıştır.

### BULGULAR

Meta-analize depresyon tedavisiyle ilgili olabilecek 654 çalışma taranmıştır. Çalışma ölçütlerine uymayan 641 çalışma dışlanmıştır. SSRI'lar ile yapılan toplam 13 seçkisiz kontrollü çalışma meta-analize dahil edilmiştir. Seçkisiz kontrollü çalışmaların meta analizler nitelik raporu (the Quality of Reports of meta-analyses of Randomised Controlled Trials; the QUOROM)'na göre (Knobloch ve ark. 2008) olan akış diyagramı şekil 1'de verilmiştir.



**Tablo 1:** Çocukluk Çağı Depresyonunda SSRI Etkinliği

| Kaynak                    | İlaç | Yaş (yıl) | Doz (mg/gün)         | Süre hafta | TGY N (%)          | PGY N (%)          | Kız (%) | Ölçüm aracı  |
|---------------------------|------|-----------|----------------------|------------|--------------------|--------------------|---------|--|
| Simeon ve ark. 1990       | FLU  | 12-18     | 20-60                | 7          | 10/19<br>(%52,6)   | 10/19<br>(%52,6)   | 55      | HRSD, CGI, SCL-58, RDS, CAS (ölçüt yok); CGI $\leq$ 2      |
| Emslie ve ark. 1997       | FLU  | 7-17      | 20                   | 8          | 27/48<br>(%56,3)   | 16/48<br>(%33,3)   | 46      | CDRS $\leq$ 28; CGI $\leq$ 2                               |
| Emslie ve ark. 2002       | FLU  | 8-18      | 10 başla<br>20 devam | 9          | 77/109<br>(%70,6)  | 56/110<br>(%50,9)  | 49      | CDRS-R $\downarrow$ $\geq$ %30; CGI<esit2                  |
| March ve ark. (TADS) 2004 | FLU  | 12-17     | 10 basla<br>20 devam | 12         | 66/109<br>(%60,6)  | 39/112<br>(%34,8)  | 54      | CGI $\leq$ 2; CDRS-R (bildirilmemiş)                       |
| TOPLAM                    | FLU  | 7-18      | 20-60                | 7-12       | 180/285<br>(%63,2) | 121/289<br>(%41,9) |         |  |
| Keller ve ark. 2001       | PAR  | 12-18     | 20-40                | 8          | 60/92<br>(%65,2)   | 44/91<br>(%48,4)   | 64      | HRSD $\downarrow$ $\geq$ %50 yada $\leq$ 8; CGI-I $\leq$ 2 |
| Berard ve ark. 2006       | PAR  | 13-18     | 20-40                | 12         | 107/181<br>(%59,1) | 53/93<br>(%57,0)   | 66      | MADSRS $\downarrow$ $\geq$ %50                             |
| Emslie ve ark. 2006       | PAR  | 7-17      | 10-50                | 8          | 49/101<br>(%48,5)  | 46/100<br>(%46,0)  | 47      | CDRS-R $\leq$ 28; CGI-I=1.                                 |
| TOPLAM                    | PAR  | 7-17      | 10-50                | 8-12       | 216/374<br>(%57,8) | 143/284<br>(%50,4) |         |  |
| Deas ve ark. 2000         | SRT  | 17        | 25-100               | 12         | 2/5<br>(%40,0)     | 4/5<br>(%80,0)     | 10      | HRSD $\downarrow$ $\geq$ %50                               |
| Wagner ve ark. 2003       | SRT  | 6-17      | 50-200               | 10         | 130/189<br>(%68,8) | 110/187<br>(%58,8) | 51      | CDRS-R $\downarrow$ $\geq$ %40; CGI-I $\leq$ 2             |
| TOPLAM                    | SRT  | 6-17      | 25-200               | 10-12      | 132/194<br>(%68,0) | 114/192<br>(%59,4) |         |  |
| Wagner ve ark. 2004       | CTP  | 7-17      | 20-40                | 8          | 32/89<br>(%36,0)   | 20/85<br>(%23,5)   | 53      | CDRS-R $\leq$ 28   |
| Von Knorring ve ark. 2006 | CTP  | 13-18     | 10-40                | 12         | 41/124<br>(%33,1)  | 43/120<br>(%35,8)  | 74      | MADRS $\leq$ 12; K-SADS-P (depresyon/anhedoni $\leq$ 2)    |
| TOPLAM                    | CTP  | 7-18      | 10-40                | 8-12       | 73/213<br>(%34,3)  | 63/205<br>(%30,7)  |         |  |
| Wagner ve ark. 2006       | ESP  | 6-17      | 10-20                | 8          | 81/129<br>(%62,8)  | 69/132<br>(%52,3)  | 52      | CDRS-R $\leq$ 28; CGI-I $\leq$ 2                           |
| Emslie ve ark. 2009       | ESP  | 12-17     | 10-20                | 8          | 99/154<br>(%64,3)  | 83/157<br>(%52,9)  | 59.4    | CDRS-R $\downarrow$ $\geq$ %40, CGI $\leq$ 2               |
| TOPLAM                    | ESP  | 6-17      | 10-20                | 8          | 180/283<br>(%63,6) | 152/289<br>(%52,5) |         |  |

TGY: İlaç grubu hastalarında tedaviye yanıt veren hasta sayısı; PGY: Plasebo grubunda plaseboya yanıt veren hasta sayısı (n); HRSD: The Hamilton Rating Scale for Depression; CGI: Clinical Global Impression; SCL-58: Symptom Checklist-58; RDS: the Raskin Depression Scale; CAS: Covi Anxiety Scale; CDRS-R: Children's Depression Rating Scale-Revised; MADRS: Montgomery Depression Rating Scale; K-SADS-P: the Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School Aged Children -Present Episode Version; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; FLU: fluoksetin; PAR: paroksetin; SRT: sertraline; CTP: sita-lopam; ESP: Essitalopram.

**Tablo 2:** Çocukluk ve Ergenlik Çağı Depresyonunda SSRI veya Plasebo Tedavisi Sırasında Oluşan Öz Kıyım Eğilimi ve Girişimi Durumları

| <b>Öz kıyım eğilimi / ilaç</b>  | <b>Tedavi grubu (n/N)</b> | <b>Plasebo grubu (n/N)</b> | <b>Oranların oranı (Odds Ratio)</b> | <b>Güven aralığı (%95)</b> |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Fluoksetin*                     | 6/176                     | 7/177                      | 0,866                               | 0,297 - 2,528              |
| Paroksetin                      | 15/374                    | 15/284                     | 0,690                               | 0,331 - 1,441              |
| Sertralin                       | 3/194                     | 0/192                      | 4,130                               | 0,442 - 38,565             |
| Sitalopram                      | 14/213                    | 4/205                      | 3,353                               | 1,135 - 9,906              |
| Essitalopram                    | 2/283                     | 1/289                      | 1,708                               | 0,224 - 13,025             |
| <b>Tüm SSRI</b>                 | <b>40/1240</b>            | <b>16/1147</b>             | <b>2,124</b>                        | <b>1,215 - 3,714</b>       |
| <b>Öz kıyım girişimi / ilaç</b> | <b>Tedavi grubu (n/N)</b> | <b>Plasebo grubu (n/N)</b> | <b>Oranların oranı (Odds Ratio)</b> | <b>Güven aralığı (%95)</b> |
| Fluoksetin                      | 5/285                     | 3/289                      | 1,468                               | 0,437 - 4,932              |
| Paroksetin                      | 7/282                     | 3/193                      | 1,665                               | 0,436 - 6,351              |
| Sertralin                       | 2/194                     | 2/192                      | 0,991                               | 0,168 - 5,852              |
| Sitalopram                      | 0/213                     | 0/205                      | 0,962                               | 0,060 - 15,479             |
| Essitalopram                    | 0/283                     | 0/289                      | 1,021                               | 0,064 - 16,408             |
| <b>Tüm SSRI</b>                 | <b>14/1257</b>            | <b>8/1168</b>              | <b>1,353</b>                        | <b>0,648 - 2,827</b>       |

\*Verilerin bir kısmı orijinal makalede bildirilmemiştir. Veriler Martynov ve arkadaşlarının (2004) "51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry" deki çalışmasında sağlanmıştır.

**Tablo 3:** Çocukluk ve Ergenlik Çağı Depresyonu SSRI veya Plasebo Tedavisi Sırasında Oluşan İlaça Ciddi Yan Etki ve Yan Etkiden Dolayı İlaç Kesme Durumları

| <b>Ciddi yan etki olayı (CYO)</b>   | <b>Tedavi grubu (n/N)</b> | <b>Plasebo grubu (n/N)</b> | <b>Oranların oranı (Odds Ratio)</b> | <b>Güven aralığı (%95)</b> |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Fluoksetin                          | 14/285                    | 9/289                      | 1,580                               | 0,687 - 3,633              |
| Paroksetin                          | 39/374                    | 9/284                      | 3,159                               | 1,508 - 6,618              |
| Sertralin                           | 7/194                     | 6/192                      | 1,149                               | 0,394 - 3,351              |
| Sitalopram*                         | 18/124                    | 16/120                     | 1,104                               | 0,534 - 2,281              |
| Essitalopram                        | 6/283                     | 5/289                      | 1,230                               | 0,371 - 4,074              |
| <b>Tüm SSRI</b>                     | <b>84/1260</b>            | <b>45/1174</b>             | <b>1,678</b>                        | <b>1,152 - 2,442</b>       |
| <b>Yan etkiye bağlı ilaç kesimi</b> | <b>Tedavi grubu (n/N)</b> | <b>Plasebo grubu (n/N)</b> | <b>Oranların oranı (Odds Ratio)</b> | <b>Güven aralığı (%95)</b> |
| Fluoksetin                          | 9/176                     | 11/177                     | 0,822                               | 0,339 - 1,991              |
| Paroksetin                          | 39/374                    | 15/284                     | 1,963                               | 1,055 - 3,652              |
| Sertralin                           | 17/194                    | 6/192                      | 2,829                               | 1,123 - 7,125              |
| Sitalopram                          | 18/213                    | 14/205                     | 1,262                               | 0,610 - 2,611              |
| Essitalopram                        | 6/283                     | 3/289                      | 2,063                               | 0,511 - 8,323              |
| <b>Tüm SSRI</b>                     | <b>89/1240</b>            | <b>49/1147</b>             | <b>1,629</b>                        | <b>1,137 - 2,334</b>       |

N: Tedavi grubundaki veya kontrol grubundaki hasta sayısı; n: tedavi grubunda veya kontrol grubunda tedaviye yanıt veren hasta sayısı; \* Wagner ve ark. (2004) orijinal çalışmasında plasebo grubu CYO sayısı bildirilmemiştir.

### Fluoksetin etkinliği

Meta-analize fluoksetin ile yapılmış 4 çalışma (12, 13, 14, 15) alınmıştır (Tablo 1). Yaş aralığı 7-18 yıl olan 285 çocuk ve ergenin 180'i (%63.2) 7-12 hafta süren 20-60 mg/gün fluoksetin tedavisine yanıt verirken, bu oran plasebo için (121/289) %41.9'dur (OR: 2.410; %95 güven aralığı [GA]: 1,718 - 3,382).

### Fluoksetin olası yan etkileri ve güvenirliliği

Öz kıyım eğilimi, fluoksetin kullanan 176 olgudan 6'sında (%3.4) görülmüştür (Tablo 2); bu oran plasebo kullanan olgular için 7/ 177 (%4)'tür (OR: 0.866; %95 GA: 0,297 - 2,528). Öz kıyım girişimi, fluoksetin kullanan 285 olgudan 5'inde (%1.8) görülmüştür; bu oran plasebo kullananlar için 3/289 (%1.0)'dir (OR: 1,468; %95 GA: 0,437 - 4,932).

Fluoksetin kullanan 285 olgudan 14'ünde (%4.9) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 9/289 (%3.1)'dir (OR: 1,580; %95 GA: 0,687 - 3,633).

Fluoksetin kullanan 176 olgudan 9'unda (%5.1) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 11/177 (%6.2)'dir (OR: 0,822; %95 GA: 0,339 - 1,991).

Mani, fluoksetin kullanan 237 olgudan 2'sinde (%0.8) görülürken; bu oran plasebo kullananlar için 1/241 (%0.4)'tür (OR: 1.530; %95 GA: 0,253-9.257). Fluoksetin kullanan 237 olgudan 2 (%0.8) hipomani görülürken, plasebo kullananların 1/241 (%0.4)'ünde hipomani görülmüştür (OR: 1.536; %95 GA: 0,254-9.293).

### Paroksetin etkinliği

Meta-analize paroksetin ile yapılmış 3 çalışma (16, 17, 18) alınmıştır (Tablo 1). Yaş aralığı 7-17 yıl olan 374 çocuk ve ergenin 216'sı (%57.8) 8-12 hafta süren 10-50 mg/gün paroksetin tedavisine yanıt verirken, bu oran plasebo için (143/284)

%50.4'tür (OR: 1,303; %95 GA: 0,952 - 1,785).

### Paroksetin olası yan etkileri ve güvenirliliği

Öz kıyım eğilimi, paroksetin kullanan 374 olgudan 15'inde (%4) görülmüştür (Tablo 2); bu oran plasebo kullanan olgular için 15/284 (%5.3)'tür (OR: 0,690; %95 GA: 0,331 - 1,441). Öz kıyım girişimi paroksetin kullanan 282 olgudan 7'sinde (%2.5) görülmüştür; bu oran plasebo kullananlar için 3/193 (%1.6)'dir (OR: 1,665; %95 GA: 0,436 - 6,351).

Paroksetin kullanan 374 olgudan 39'unda (%10.4) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 9/284 (%3.2)'dir (OR: 3,159; %95 GA: 1,508 - 6,618).

Paroksetin kullanan 374 olgudan 39'unda (%10.4) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 15/284 (%5.2)'dir (OR: 1,963; %95 GA: 1,055 - 3,652).

Emslie ve ark. (2006) çalışmasında, paroksetin ve plasebo alan gruplarda mani gözlenmemiştir (sırasıyla 0/101; 0/100; OR: 0.990; %95 GA: 0.019 - 50.390). Her iki grupta hipomani de gözlenmemiştir (sırasıyla 0/101; 0/100; OR: 0.990; %95 GA: 0.019 - 50.390). Berard ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında mani ve hipomani oranları bildirilmemiştir.

### Sertralin etkinliği

Meta-analize sertralin ile yapılmış 2 çalışma (19, 20) alınmıştır (Tablo 1). Yaşları 6 ile 17 yıl arasında değişen 194 çocuktan ve ergenden 132'si (%68) 10-12 hafta süren 25-200 mg/gün sertralin tedavisine yanıt verirken, plasebo için bu oran 114/192 (%59.4)'tür (OR: 1,453; %95 GA: 0,959 - 2,202).

### Sertralin olası yan etkileri ve güvenirliliği

Öz kıyım eğilimi sertralin kullanan 194 olgudan 3'ünde (%1.6) görülmüştür (Tablo 2); bu oran

plasebo kullanan olgular için 0/192 (%0)'dır (OR: 4,130; %95 GA: 0,442 - 38,565). Öz kıyım girişimi sertralin kullanan 194 olgudan 2'sinde (%1) görülmüştür; bu oran plasebo kullananlar için 2/192 (%1)'dir (OR: 0,991; %95 GA: 0,168 - 5,852).

Sertralin kullanan 194 olgudan 7'sinde (%3.6) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 6/192 (%3.1)'dir (OR: 1,149; %95 GA: 0,394 - 3,351).

Sertralin kullanan 194 olgudan 17'sinde (%8.8) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 6/192 (%3.1)'dir (OR: 2,829; %95 GA: 1,123 - 7,125).

Sertralin ve plasebo alan gruplarda mani gözlenmemiştir (sırasıyla 0/194; 0/192; OR: 0.994; %95 GA: 0.058 - 16.910). Her iki grupta hipomani de gözlenmemiştir (sırasıyla 0/194; 0/192; OR: 0.994; %95 GA: 0.058 - 16.910).

### **Sitalopram etkinliği**

Meta-analize sitalopram ile yapılmış 2 çalışma (21, 22) alınmıştır (Tablo 1). Yaşları 7 ile 18 yıl arasında değişen 213 çocuktan ve ergenden 73'ü (%34.3) 8-12 hafta süren 10-40 mg/gün sitalopram tedavisine yanıt verirken, plasebo için bu oran 63/205 (%30.7)'tir (OR: 1,235; %95 GA: 0,609 - 2,504).

### **Sitalopram olası yan etkileri ve güvenirliliği**

Öz kıyım eğilimi, sitalopram kullanan 213 olgudan 14'ünde (%6.6) görülmüştür (Tablo 2); bu oran plasebo kullanan olgular için 4/205 (%2)'dir (OR: 3,353; %95 GA: 1,135 - 9,906). Sitalopram ve plasebo grupların hiç birisinde öz kıyım girişimi görülmemiştir (sırasıyla 0/213; 0/205; OR: 0,962; %95 GA: 0,060 - 15,479).

Wagner ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında plasebo grubunda CYO oranı bildirilmediğinden analize alınmamıştır. Von Knorring ve ar-

kadaşlarının (2006) çalışmasında 124 olgudan 18'inde (%14.5) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 16/120 (%13.3)'tür (OR: 1,104; %95 GA: 0.534 - 2.281).

Sitalopram kullanan 213 olgudan 18'inde (%8.5) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 14/205 (%6.8)'dir (OR: 1,262; %95 GA: 0,610 - 2,611).

Sitalopram ve plasebo alan gruplarda mani gözlenmemiştir (sırasıyla 0/213; 0/205; OR: 0.962; %95 GA: 0.060 - 15.479). Her iki grupta hipomani gözlenmemiştir (sırasıyla 0/213; 0/205; OR: 0.962; %95 GA: 0.060 - 15.479).

### **Essitalopram etkinliği**

Meta-analize essitalopram ile yapılmış 2 çalışma (23, 24) alınmıştır (Tablo 1). Yaşları 6 ile 17 yıl arasında değişen 283 çocuktan ve ergenden 180'i (%63.3) 8 hafta süren 10-20 mg/gün essitalopram tedavisine yanıt verirken, plasebo için bu oran 152/289 (%52.3)'tür (OR: 1,575; %95 GA: 1,127 - 2,201).

### **Essitalopram olası yan etkileri ve güvenirliliği**

Öz kıyım eğilimi, essitalopram kullanan 283 olgudan 2'ünde (%0.7) görülmüştür (Tablo 2); bu oran plasebo kullanan olgular için 1/289 (%0.4)'tür (OR: 1,708; %95 GA: 0,224 - 13,025). Essitalopram ve plasebo grubunda öz kıyım girişiminde bulunan olmamıştır (sırasıyla 0/283; 0/289; OR: 1,021; %95 GA: 0,064 - 16,408).

Essitalopram kullanan 283 olgudan 6'sında (%2.1) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 5/289 (%1.7)'dir (OR: 1,230; %95 GA: 0,371 - 4,074).

Essitalopram kullanan 283 olgudan 6'sında (%2.1) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 3/289 (%1)'dir (OR: 2,063; %95 GA: 0,511 - 8,323).

Essitalopram kullanan grupta mani gözlenmemiştir; plasebo kullanan 289 olgunun 1'inde mani gözlenmiştir (OR: 0.509; %95 GA: 0,046 - 5.646). Her iki grupta hipomani gözlenmemiştir (sırasıyla 0/283; 0/289; OR: 1.021; %95 GA: 0.064 - 16.408).

### Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin etkinliği

Bu meta-analizin sonucuna göre, depresyon tanısı nedeniyle SSRI grubu ilaçtan birisini kullanan 1349 olgudan 781'inde (%57.9) tedaviye yanıt alınırken; bu oran plasebo grubunda 593/1259 (%47.1)'dir (OR: 1,560; %95 GA: 1,331 - 1,828). Fluoksetin en yüksek OR değerine sahiptir (Tablo 4). Plaseboya göre etkinlik OR ile değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlılığa bakmaksızın, sırasıyla fluoksetin (2.4) > essitalopram (1.6) > sertralin (1.5) > paroksetin (1.3) > sitalopram (1.3)'dür (Şekil 2).

**Tablo 4:** Çocukluk Çağı Depresyonunda SSRI Etkinliklerinin Karşılaştırılması

| <b>İlaç</b>     | <b>Tedavi Grubu (n/N)</b>   | <b>Plasebo Grubu (n/N)</b>  | <b>Oranların oranı (Odds Ratio)</b> | <b>Güven aralığı (%95)</b> | <b>TEH</b> |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------|
| Fluoksetin      | 180/285<br>(%63.2)          | 121/289<br>(%41.9)          | 2,4                                 | 1,7 - 3,4                  | 4,7        |
| Paroksetin      | 216/374<br>(%57.6)          | 143/284<br>(%50.1)          | 1,3                                 | 1,0 - 1,8                  | 13,3       |
| Sertralin       | 132/194<br>(%68.0)          | 114/192<br>(%60.4)          | 1,5                                 | 1,0 - 2,2                  | 13,2       |
| Sitalopram      | 73/213<br>(%34.3)           | 63/205<br>(%30.7)           | 1,2                                 | 0,6 - 2,5                  | 27,8       |
| Essitalopram    | 180/283<br>(%63.6)          | 152/289<br>(%52.6)          | 1,6                                 | 1,1 - 2,2                  | 9,1        |
| <b>Tüm SSRI</b> | <b>781/1349<br/>(%57.9)</b> | <b>593/1259<br/>(%47.1)</b> | <b>1,6</b>                          | <b>1,3 - 1,8</b>           | <b>9,1</b> |

N: tüm grup sayısı (tedavi grubu veya kontrol); n: tedaviye yanıt veren hasta sayısı (tedavi grubu veya kontrol); OR: odds ratio (oranların oranı); TEH: bir olgunun tedaviden yararlanması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı

### Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin olası yan etkileri ve güvenirliliği

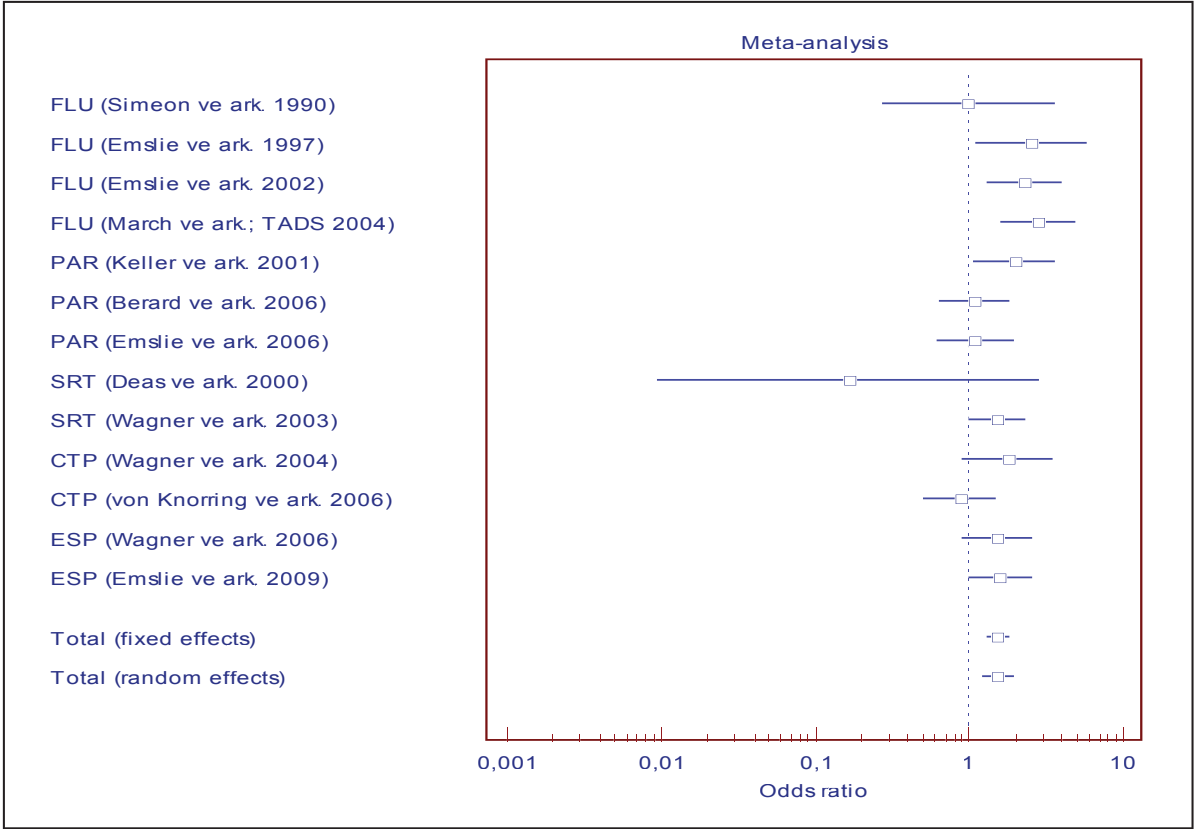
Çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu tanısı nedeniyle SSRI kullanımı sırasında 1240 olgunun 40'unda (%3.2) öz kıyım eğilimi gerçekleşmiştir (Tablo 2). Plasebo grubunda bu oran 16/1147 (%1.4)'tür (OR: 2,124; %95 GA: 1,215 - 3,714). SSRI kullanımı sırasında öz kıyım girişimi 1257 çocuktan 14'ünde (%1.1) gözlenmiştir. Bu oran plasebo grubunda 8/1168 (%0.7)'dir (OR: 1,353; %95 GA: 0,648 - 2,827). Çocuk ve ergenlerde 1

olguda öz kıyım girişimi görülmesi 250 hastanın tedaviye alınmasıyla olasıdır; öz kıyım eğilimi için bu durum 55-56 olguda olasıdır. Öz kıyım girişimine bağlı SSRI ve plasebo grubunda ölüm olmamıştır.

Bu alanda en riskli ilaçlar, sertralin ve sitalopram gibi gözükmemektedir. Kullanımı sırasında öz kıyım eğilimi, istatistiksel anlamlılık göz önünde tutulmaksızın, OR'ya göre sertralin (4.1) > sitalopram (3.4) > essitalopram (1.7) > fluoksetin (0.9) > paroksetin (0.7)'dir. OR'ya göre değerlendiril-



Şekil 2: Çocuk ve Ergenlik Çağı Depresyonunda SSRI'ların Etkinliği



diğinde öz kıyım girişimi görülmesi, istatistiksel anlamlılık göz önünde tutulmaksızın, paroksetin (1.66) > fluoksetin (1.47) > essitalopram (1.02) > sertralin (0.99) > sitalopram (0.96)'dır. SSRI grubu ilaçlarda öz kıyım girişimi için OR:1.3 (%95 GA:0,648 - 2,827)'dir.

SSRI kullanan 1260 olgudan 84'ünde (%6.7) CYO görülürken (Tablo 3), plasebo grubunda bu oran 45/1174 (%3.8)'dir (OR: 1,678; %95 GA: 1,152 - 2,442).

SSRI kullanan 1240 olgudan 89'unda (%7.2) yan etkiye bağlı ilaç kesimi görülürken (Tablo 3), bu oran plasebo kullanan grupta 49/1147 (%4.3)'dür (OR: 1,629; %95 GA: 1,137 - 2,334).

Mani, SSRI kullanan 1028 olgudan 2'sinde (%0.2) görülürken; bu oran plasebo kullananlar için 2/1027 (%0.2)'tür (OR: 1.003; %95 GA: 0,336-2.998). SSRI kullanan 1028 olgudan 2'sinde (%0.2) hipomani gözlenmiştir. Bu oran plasebo kullanan grupta 1/1027 (%0.1) 'dir (OR: 1.188;

%95 GA: 0,379-3.727).

## TARTIŞMA

Bu meta-analiz sonuçlarına göre SSRI grubu ilaçlar çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda %57.9 oranında yarar göstermektedir. Plasebo etki %47.1'dir. Bu sonuçlar diğer meta-analiz sonuçları ile uyumludur (Bridge ve ark. 2007, Tsapakis ve ark. 2008, Usala ve ark. 2008). Bu durum SSRI grubu ilaçların çocukluk/ergenlik çağı depresyonu tedavisinde grup olarak değerlendirildiğinde kısmen yararlı olduğunu düşündürmekle birlikte SSRI grubu içinde tedaviye yanıtlar bakımından önemli farklılıkların olduğunu göstermektedir. Örneğin fluoksetin için bir olgunun tedavi edilmesi için gereken hasta sayısı (TEH) 4 ile 5 iken (OR: 2.4), sitalopram için TEH 27 ile 28'dir (OR: 1.2). Antidepresan etkinlik bakımından benzer özelliklere sahip olmasına karşın fluoksetinin çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda daha başarılı gibi görünüyor

olmasının nedenleri açık değildir. Bu durumun olası nedenlerinden birisi tamamıyla "plasebo" olabilir. Örneğin OR'ye ve TEH'e göre değerlendirildiğimizde fluoksetine daha fazla yanıt var gibi gözükmektedir. Ancak sertralin çalışmalarında yanıt oranı %68 iken fluoksetin çalışmalarında %63.2'dir. Benzer şekilde sertralin çalışmalarında plasebo yanıtı da yüksektir (%60.4'e karşı %41.9). Sertralin ve diğer bazı antidepresanların daha az etkili gözükmesinin olası nedenlerinden birisi plaseboya göre çalışmalardaki yüksek plasebo yanıt oranları olabilir. Diğer taraftan fluoksetinin daha avantajlı görülmesi örnekleme alınan olguların özelliklerinden (örn. depresyonun şiddeti, komorbid durumlar, yaş) kaynaklanabileceği gibi fluoksetinin özgül farmakodinamik özellikleriyle (örn. daha uzun etki süresi) ilgili olabilir. Başka bir deyişle, fluoksetinin serotonin geri alımını engellemenin dışında antidepresan etkiye katkı sağlayan diğer olumlu etkileri olabilir. Örneğin fluoksetin diğer SSRI'lara göre daha fazla aktivasyon yapıyor gibi gözükmektedir. Aktivasyonun aşırıya kaçması -olumsuz ucu mani ve hipomanidir. Mani ve hipomanide diğer antidepresanlar ile yapılan çalışmalarda hiç görülmez iken fluoksetin tedavisinde mani ve hipomaninin her ikisinin ayrı ayrı görülme oranı %0.8'dir; plasebo için bu oranlar %0.4'dür (OR: 1.5; GA: 0.3-9.3).

Meta-analizde dikkat çeken bir durum çocuk ve ergenlerin depresyon tedavisinde plaseboya yanıtın %47.1 gibi yüksek oranlarda olmasıdır. Bazı çalışmalarda bu oran %58.8'lere varmaktadır (örn. sertralin için Wagner ve ark. 2003). Bu durumun olası nedenleri çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunun plaseboya veya çevresel etkenlere (örn. bir doktorun onunla ilgileniyor olması gibi) daha iyi yanıt vermesi; hafif veya orta derecede depresyonu olan çocuk ve ergenlerin çalışmalarda yüksek oranda olması; çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunun bir alt grubunda depresyon süresinin daha kısa olması olabilir. McCauley ve arkadaşları (1993) yaptığı çalışmada çocuklarda depresif epizodun 35.6 hafta (SD: 26 hafta) sürdüğünü bildirmiştir. An-

cak standart deviasyonun 6.5 ay gibi yüksek olması "bir grup" çocuğun depresyonunun 2-2.5 ay gibi göreceli kısa bir sürede kendiliğinden iyileşebileceğini göstermektedir. Olasılıkla bu grubun depresyonu hafif derecedir ve çevresel etkenlere bağlıdır. Yüksek plasebo yanıtına bu durumun katkısının olabileceği düşünülmüştür. Çocukluk çağı depresyonu 8-9 ay gibi uzun sürede kendiliğinden iyileşmesine karşın, 2 yıllık izlemde %54 oranında relaps görülür (McCauley ve ark. 1993). Bu durum ailenin ve çocuğun kendiliğinden iyileşebilme ve relaps açısından bilgilendirilmesinin ve izleminin önemini ortaya koymaktadır. SSRI'ların etkinliğinin ve plaseboya yüksek yanıt nedeninin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diğer meta-analiz sonuçlarıyla uyumlu bir şekilde (Bridge ve ark. 2007, Hammad ve ark. 2006), bu meta-analiz sonucuna göre SSRI grubu ilaç kullanan çocuk ve ergenlerin depresyonunun tedavisi sırasında öz kıyım eğilimi ve girişimini hafif derecede daha fazla görülmektedir. Bu meta-analiz sonucuna göre, SSRI'lar ile depresyon tedavisi yapılan çocuk ve ergenlerde 1 olguda öz kıyım girişi görülmesi 250 hastanın tedaviye alınmasıyla olasıdır; öz kıyım eğilimi için bu durum 55-56 olguda olasıdır. SSRI kullanımı sırasında öz kıyımına bağlı ölüm olgusu bildirilmemiştir. Bu meta analiz sonucunu SSRI grubu ilaçların kullanımı sırasında öz kıyım açısından dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Dikkat çekici bir durum öz kıyım eğilimi ve girişimi analizlerinde OR güven aralığının geniş olmasıdır (örn. sertralin için öz kıyım eğilimi GA: 0,442 - 38,565; essitalopram için öz kıyım girişi açısından GA: 0,064 - 16,408). Bu durum öz kıyım açısından SSRI grubu ilaçlar ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Üstelik güven aralığı 1'i kapsadığı için istatistiksel bir anlamlılıktan da söz edilemez. Diğer taraftan depresyonun kendisi öz kıyım eğilimi ve girişimi bakımından risk oluşturmaktadır. Çocuklarda major depresyonda öz kıyım düşüncesi %60.7; ergenlerde %71.9; ciddi öz kıyım girişi çocuklarda %10.4; ergenlerde %25.5

oranında görülür (Yorbik ve ark. 2004). Neden sonuç ilişkisi kurmak zor olmakla birlikte, toplum örnekleminde yapılan çalışmalar SSRI reçete etme oranı artmasıyla öz kıyım oranlarının azaldığını göstermektedir (Gibbons ve ark. 2006, Olfson ve ark. 2003, Rihmer ve Akiskal 2006). FDA'nın "antidepresanlar öz kıyımı arttırabilir" uyarısından sonra, ABD'de ve Hollanda'da çocuk ve ergenlere reçete edilen antidepresanlarda azalma gözlenmiştir. Bu azalmayla beraber öz kıyım oranlarında artış gözlenmiştir (ABD'de %18.2; Hollanda'da %49 artış) (Gibbons ve ark. 2007, Hamilton ve ark. 2007). Bu durum, antidepresanların öz kıyımı arttırabileceği bildirimine karşın, antidepresan kullanımının öz kıyım oranlarını azaltmada önemli olduğunu düşündürmektedir. Öz kıyımın zamanını araştıran bir çalışmada erişkinlere benzer bir şekilde ergenlerin en fazla antidepresana başlamadan önceki ayda öz kıyım girişiminde bulduklarını ve antidepresan tedaviye başlamayla öz kıyım oranının %60 azaldığı bildirilmiştir (Simon ve ark. 2006). Diğer taraftan antidepresan tedaviye başladıktan sonra öz kıyım olayının zamanı (ilk 3'üncü veya 4 ncü haftada olması), öz kıyım girişiminde bulunanların gerçek klinik durumları (örn. tedaviye yanıtız, yanıt var/remisyonda, relaps gibi), tedaviye uyum (örn. öz kıyımdan önce gizli ilaç kesilmesi), bazı farmakokinetik parametreler (örn. yoğun metabolize ediciler, suboptimal ilaç kan düzeyi) gibi öz kıyım açısından önemli olabilecek çeşitli etkenler seçkisiz kontrollü çalışmalarda bildirilmemektedir. Üstelik öz kıyım eğilimi gösteren hastalar ve öz kıyımın daha fazla görüldüğü bipolar tanıli hastalar birçok seçkisiz kontrollü çalışmaya alınmamaktadır. Bu durum antidepresanların öz kıyımı iyileştirici etkilerini perdeleyebilir. Seçkisiz kontrollü çalışmalar öz kıyım yatkınlığı olan depresyon olgularını bu şekilde iyi bir temsilcisi olamaz (Rihmer ve Akiskal 2006). Tanısı iyi konulamamış, eşik veya eşik altı bipolar bozukluk veya mikst epizod olgularının antidepresanlarla daha fazla aktivasyon göstererek öz kıyım eğilimlerinin artabileceği bildirilmiştir (Rihmer ve Akiskal 2006). Çocuk ve ergenlerde SSRI kulla-

nımı ile ilgili FDA önerileri(Reeves ve Ladner 2009), Tablo 5'de verilmiştir. İlaç tedavisi sırasında öz kıyım girişimi açısından riskli grupların belirlenebilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Henüz kesin bir sonuç olmasa da çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu tedavisinde SSRI'ların öz kıyım eğilimini ve girişimini zayıf bir şekilde olsa da arttırdığını düşündürmesi diğer psikoterapötik yaklaşımların tedavide uygulanmasını akla getirmektedir. Ancak yapılan çalışmalar çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu tedavisinde SSRI grubu ilaçların (örn. fluoksetin) bilişsel davranışçı tedavilerden (BDT) daha üstün olduğunu (Emslie ve ark. 2004), hatta ergenlerde tek uçlu depresyon tedavisinde tek başına SSRI tedavisinin (sertralin) kombine (SSRI+BDT) tedaviden istatistiksel olarak bir farkının olmadığını göstermiştir (Goodyer ve ark. 2008). TADS grubu ise, çocukluk ve ergenlik çağı depresyon tedavisinde kombine tedavinin (BDT+fluoksetin), tek başına fluoksetin ve BDT'ye göre depresyonu daha hızlı iyileştirdiği ve fluoksetin tedavisine BDT eklenmesinin ısrarcı öz kıyım düşüncelerini ve ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan öz kıyım eğilimlerini azalttığını göstermiştir (TADS Team 2009). Uzun süreli tedavi ile BDT, 18'nci haftada fluoksetin tedavi sonuçlarını 36'nci haftada da kombine tedavi sonuçlarını (yanıt oranları BDT: %81; Fluoksetin %81; kombine: %86) yakalamıştır (March ve ark. 2007). Psikoterapötik yaklaşımlar, terapist sayısının azlığı, tedavinin daha uzun sürmesi ve etkinliklerinin uzun sürede daha iyi görülmesi nedeniyle maliyeti yüksek tedavilerdir. Terapistin karizmasından etkilenme olasılığı daha fazladır. Ayrıca ilaçlara göre bu alanda daha az kontrollü çalışma yapılmaktadır. Tüm bu özellikler psikoterapötik yaklaşımlar için bir dezavantaj gibi görülmele birlikte sınırlı sayıda araştırma olumsuz ve yan etki profillerinin daha az olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda BDT ve diğer psikoterapötik yaklaşımların başarısını ortaya koyacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu meta-analiz sonucuna göre CYO açısından en

**Tablo 5:** SSRI Kullanımı İle İlgili FDA'nın Önerileri

1. Antidepresan tedavisine başlamadan önce hastalar bipolar bozukluk yönünden dikkatlice incelenmelidir.
2. Hastalar, aileleri ve bakım verenleri depresyonun kötüleşmesi, öz kıyım eğilimi ve aktivasyon belirtilerinin izlenmesi yönünden eğitilmelidir ve herhangi bir değişiklik olduğunda sağlık yardımını yapana bildirmesi için teşvik edilmelidir.
3. Sağlık yardımı yapan kişiler, depresyonun kötüleşmesi veya öz kıyım eğilimi oluşması yönünden, özellikle tedavinin başında veya herhangi bir doz değişikliğinde, antidepresan alan hastayı dikkatlice izlemelidir.
4. Bir antidepresan ile tedavi edilen hastada depresyon kötüleşirse veya öz kıyım eğilimi oluşursa, antidepresan terapinin kesilmesi veya değiştirilmesi de dahil olmak üzere hangi girişimin yapılacağı ile ilgili dikkatli bir değerlendirme gerekir.
5. Aktive edici belirtiler (anksiyete, ajitasyon, sinirlilik, düşmanca tutumlar, insomnia, panik ataklar, dürtüsellik, akatizi, hipomani veya mani) depresyonun kötüleşmesi veya öz kıyımaya yatkınlık belirtileri olabilir. Bu belirtileri geliştiren hastalar, özellikle önceki orijinal şikayetin bir parçası değillerse, dikkatlice değerlendirilmelidirler.
6. Antidepresanlar ani olarak kesilmemelidirler; tedrici doz azaltılması yapılarak kesilmelidirler.

riskli ilaç paroksetin (OR:3.2; GA: 1.5-6.6) iken, yan etkiye bağlı ilaç kesimi en fazla sertralin tedavisi ile oluyor gibi gözükmektedir (OR: 2.8; GA:1.1-7.1). Bu meta-analizin sonuçlarına göre SSRI kullanan grupta CYO %6.7 iken plasebo grubu için bu oran %3.8'dir. Dikkat edilirse her iki grupta da CYO beklenenden yüksektir. Bunun olası nedeni seçkisiz kontrollü çalışmalarda ilaca bağlı olması mümkün olmayan ciddi olayların bile kayıt altına alınmasındandır. CYO açısından da SSRI'lar arasında farklılıklar söz konusudur. Örneğin paroksetin diğerlerine göre oldukça kötü durumdadır (OR: 3.2). SSRI tedavisi sırasında CYO açısından hastalar ve bakım verenler bilgilendirilmelidirler ve yakından takip ihmal edilmemelidir.

Bu meta-analiz çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu kısa süreli tedavisiyle ilgili çalışmalarını içermektedir. Çocukluk ve ergenlik depresyonunun uzun süreli tedavi sonuçlarıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. TADS grubunun yaptığı çalışmaya göre, fluoksetin ile uzun süreli tedavi sonuçları

(36 hafta), kısa süreli (12 hafta) daha iyidir. Tedavi kesildiğinde uzun süreli tedavide kısa süreli tedaviye göre relaps (alevlenme) ve rekürrens (yeni epizodun olması) daha azdır. Bu konuda henüz yeterli veri olmamasına karşın uzun süreli tedavinin çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda daha olumlu sonuçları var gibi gözükmektedir (TADS Team 2009).

## SONUÇ

Bu meta-analiz, çocukluk ve ergenlik çağı depresyonu tedavisinde SSRI grubunda ilk tercihin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ancak eldeki veriler fluoksetin, sertralin ve essitalopramın tedavide öne çıkan moleküller olduğunu düşündürmektedir. Fluoksetin diğer moleküllere göre daha etkin gözükmeyle birlikte, fluoksetin, essitalopram ve sertralin molekülleri arasındaki OR farkı çalışmalardaki plaseboya verilen yanıt oranlarındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda plaseboya yanıt yaklaşık

%47 gibi yüksek orandadır. Bu durumun nedeni henüz açık değildir.

SSRI'ların genel olarak yan etkisi azdır. SSRI kullanan hastalar, özellikle fluoksetin kullananlar, hipomani ve mani açısından yakından takip edilmelidir; bakım verenler bu açıdan bilgilendirilmelidirler. OR'ya göre istatistiksel anlamlılığa bakmaksızın SSRI kullanımı sırasında öz kıyım değerlendirildiğinde, öz kıyım eğilimi açısından sertralin (4.1) ve sitalopram (3.4); öz kıyım girişimi açısından paroksetin (1.66) ve fluoksetin (1.47) öne çıkan moleküllerdir. Bununla birlikte, çocuklarda ve ergenlerde SSRI'lar ile yapılan çalışmalar, öz kıyım yatınlığını ve girişimini yordaması açısından yöntemsel olarak uygun değildir. SSRI'ların çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunda etkinliği, CYO ve öz kıyım riski ile ilgili daha kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

Berard R, Fong R, Carpenter DJ ve ark. (2006) An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(1-2): 59-75.

Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE ve ark. (1996) Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(11): 1427-1439.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB ve ark. (2007) Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 297(15): 1683-1696.

Bylund DB, Reed AL (2007) Childhood and adolescent depression: why do children and adults respond differently to antidepressant drugs? *Neurochem Int* 51(5): 246-253.

Deas D, Randall CL, Roberts JS ve ark. (2000) A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline in depressed adolescent alcoholics: a pilot study. *Human Psychopharmacology* 15(6): 461-469.

Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA ve ark. (1997) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54(11): 1031-

1037.

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD ve ark. (2002) Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(10): 1205-1215.

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL ve ark. (2004) Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(11): 1397-1405.

Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S ve ark. (2006) Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(6): 709-719.

Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A ve ark. (2009) Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(7):721-729.

Ford T, Goodman R, Meltzer H (2003) The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(10): 1203-1211.

Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK ve ark. (2006) The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 163(11): 1898-1904.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K ve ark. (2007) Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 164(9): 1356-1363.

Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P ve ark. (2008) A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess* 12(14): iii-iv, ix-60.

Hamilton BE, Miniño AM, Martin JA ve ark. (2007) Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics* 119(2): 345-360.

Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006) Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63(3): 332-339.

Hazell P, O'Connell D, Heathcote D ve ark. (2002) Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2: CD002317.

Kashani JH, McGee RO, Clarkson SE ve ark. (1983) Depression in a sample of 9-year-old children, Prevalence and associated charac-

## YORBIK VE MUTLU

teristics. *Arch Gen Psychiatry* 40(11): 1217-1223.

Keller MB, Ryan ND, Strober M ve ark. (2001) Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(7): 762-772.

Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM (2008) CONSORT and QUOROM statements revisited: standards of reporting of randomized controlled trials in general surgery. *Ann Surg* 248(6): 1106-1107.

Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR ve ark. (1994a) Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(6): 809-818.

Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR (1994b) Psychosocial risk factors for future adolescent suicide attempts. *J Consult Clin Psychol* 62(2): 297-305.

March J, Silva S, Petrycki S ve ark. (2004) Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292(7): 807-820.

March JS, Silva S, Petrycki S ve ark. (2007) The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 64(10): 1132-1143.

Martynov O, Acharya N, Joliat M ve ark. (2004) Analysis of suicidality in children and adolescents treated with fluoxetine. 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 19-24 2004, *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.

McCauley E, Myers K, Mitchell J ve ark. (1993) Depression in young people: initial presentation and clinical course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32(4): 714-722.

Olfson M, Shaffer D, Marcus SC ve ark. (2003) Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 60(10): 978-982.

Reeves RR, Ladner ME (2009) Antidepressant-induced suicidality: implications for clinical practice. *South Med J* 102(7): 713-718.

Rihmer Z, Akiskal H (2006) Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining

national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 94(1-3): 3-13.

Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB ve ark. (1990) Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14(5): 791-795.

Simon GE, Savarino J, Operskalski B ve ark. (2006) Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 163(1): 41-47.

Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team, March J, Silva S, Curry J ve ark (2009) The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): outcomes over 1 year of naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 166(10): 1141-1149.

Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L ve ark. (2008) Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 193(1): 10-17.

Usala T, Clavenna A, Zuddas A ve ark. (2008) Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(1): 62-73.

Von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH ve ark. (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26(3): 311-315.

Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M ve ark. (2003) Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290(8): 1033-1041.

Wagner KD, Robb AS, Findling RL ve ark. (2004) A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 161(6): 1079-1083.

Wagner KD, Jonas J, Findling RL ve ark. (2006) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3): 280-288.

Yorbik O, Birmaher B, Axelson D ve ark. (2004) Clinical characteristics of depressive symptoms in children and adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65(12): 1654-1659.