



# Meta-analizler Işığında: Bütün Antidepresanlar Aynı mıdır?

Mesut Çetin<sup>1</sup>, Cengizhan Açıklak<sup>2</sup>

## ÖZET:

Meta-analizler ışığında: Bütün antidepresanlar aynı mıdır?

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada ve "Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik" çalışması sonuçlarına göre Türkiye'de depresyon dördüncü hastalık yükü nedenidir. Bir çok Batı ülkesinde, son 20 yılda, antidepresan kullanımı dramatik bir şekilde artmıştır. Bu durum seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin kullanımının ve daha yeni antidepresanların giderek daha yaygın reçetelenmesine bağlıdır. Seçici serotonin gerilim inhibitörleri trisiklik antidepresanlara göre genellikle daha iyi tolere edilmektedirler ve etkinliklerinin benzer olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu yazıda antidepresanların etkinlik ve kabul edilebilirliklerini karşılaştıran son dönemlerdeki derleme ve meta-analizleri inceleyeceğiz.

**Anahtar sözcükler:** Depresyon, antidepresan ilaçlar, ilaç tedavisi, meta-analiz

Klinik Psikiyatri Bülteni 2009;19:87-92

## ABSTRACT:

In perspective of meta-analyses: Are all of the antidepressants similar?

According to the World Health Organization (WHO) data and "the national disease burden and cost-effectiveness study" depression is the 4th cause of disease burden in Turkey. During the last 20 years, prescription of antidepressants has risen dramatically in many western countries due to higher number of prescriptions of SSRIs and newer antidepressants, which have progressively become the most commonly prescribed antidepressants. SSRIs are generally better tolerated than tricyclic antidepressants (TCAs), and there is evidence that they work through similar mechanisms.

In this article, we will examine the latest systematic reviews and meta-analyses comparing effectiveness and tolerability of antidepressants.

**Key words:** Depression, antidepressant drugs, pharmacotherapy, meta-analysis.

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:87-92

<sup>1</sup>Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni editörü ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri öğretim üyesi, İstanbul-Türkiye  
<sup>2</sup>Halk Sağlığı Doçenti, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni bioistatistik editörü ve GATA Halk Sağlığı AD öğretim üyesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri öğretim üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: mesutcetini@yahoo.com

## Bağlantı beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir. C.A.: yok.

## Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies. C.A.: none.

## GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlarında hastalıkların önem derecesini göstermek için sadece öldürücülükleri ile ölçülürken, beklenen yaşam sürelerinin ve kronik hastalıkların sıklığının artması nedenleri ile artık yaşam kalitelerine etkileri de ölçülmekte. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre depresyon tüm dünyada dördüncü hastalık yükü nedenidir (1,2). Bu kişisel, sosyal ve ekonomik rahatsızlık, fonksiyon ve üreticilik kaybı ve yardım gereksinimi niteliklerine dayanarak yapılan bir hesaplamadır. Türkiye'de de "Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik" çalışması sonuçlarına göre dördüncü sırada yer almıştır (3).

Depresyon tedavisinde farmakolojik ve psikoterapiler (BDT gibi)'in etkinlikleri kanıtlanmıştır. Ancak, tüm dünyada gerek depresyonun yaygınlığı ve hasta sayısını fazlalığına karşı yeteri sayıda psikoterapi yapabilecek personelin sayıca eksikliği, ekonomik nedenler ve zaman ve mekan sorunları gibi sebeplerden dolayı, birinci ve ikinci

basamakta depresyon tedavisinde en sık kullanılan yöntem antidepresan (AD) ilaçların reçete edilmesidir (4-6).

Antidepresanlar arasında bir çok farklı grup ilaç vardır (7). Bir çok Batı ülkesinde, son 20 yılda, AD kullanımı dramatik bir şekilde artmıştır. Özellikle SSRI ve yeni nesil antidepresanlar yoğun bir şekilde reçete edilmektedirler (8). SSRI grubu ilaçlar genellikle TSA'lara göre daha iyi tolere edilmektedirler ve etkinliklerinin aynı düzeyde olduğu düşünülmektedir (9). Antidepresan ilaçların birbirleriyle ve plasebo ile çok sayıda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu da ruh sağlığı profesyonellerinin kafalarında zaman zaman karmaşaya yol açmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin kendi deneyimleri ve bu çalışmaların sonuçlarını toplu olarak kafalarında canlandırıp, reçete edecekleri antidepresan ilaçlar konusunda daha net ve tarafsız bilgilere ihtiyaçları oluşmuştur. Bu ihtiyacı da zaman zaman yapılan meta-analiz çalışmaları karşılamaya çalışmaktadır. Ancak bu meta-analizleri de bir çırpıda anlamak çoğu kez zorluklar içer-

mektedir. Bu düşünceyle dergimizin bu sayısında Cengizhan Açıklık'ın "Meta-analiz ve Kanıtı Dayalı Tıp'taki Yeri" başlıklı yazısına yer verdik. Bu yazının gerçekten tekrar tekrar okunmaya değer bir yazı olduğunu düşünüyoruz. Bu editöryel yazıda da bu karşılaştırmaları bir araya getirmek üzere özellikle son dönemlerde ön plana çıkmış olan Andrea Cipriani ve arkadaşlarının bir dizi sistematik derleme ve meta-analizlerini burada elden geldiğince değerlendirmeye çalışacağız.

Antidepresanların etkileri üzerine olan meta-analizlerde esas olarak iki temel parametre incelenmektedir; etkinlik (efficacy), kabul edilebilirlik (acceptability). Etkinlik (efficacy); bir ilacın istenen etkiyi gösterme gücü ve kabul edilebilirlik (acceptability) de özellikle ciddi yan etkiler göstermeden ve hastaların yaşam kalitesini bozmadan ilacın kullanılabilir ve tedavinin sürdürülebilir olmasıdır. Bu yazıda değindiğimiz antidepresan konusundaki meta-analizlerde etkinlik; Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (Hamilton depression rating scale -HDRS) başlangıça göre %50 azalanların veya Montgomery Asberg depresyon değerlendirme ölçeği (Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS)) veya klinik global izlenim (clinical global impression (CGI)) ölçekleri araştırma süresince olumluya gidenlerin orantısı olarak kabul edilmiştir. Kabul edilebilirlik ise önceden belirlenen süreden önce (genellikle 8 hafta) tedaviyi sonlandıran hastaların orantısı olarak alınmıştır. Bu iki özellik çerçevesinde antidepresanları birbirleri ile ve kombine tedavilerle karşılaştıran çok sayıda yayın literatürde bulunmaktadır. Bilimsel kanıt düzeyi güçlü olan randomize klinik çalışmalar da bu yayınlar arasında önemli bir yer işgal etmektedir (10-13).

Bir konuda bilimsel bilginin yerleşikliği veya değişmesi uzun yıllar ve çalışmalar neticesinde olmaktadır. Araştırmalar araştırmacı, araştırma planı ve araştırmanın yürütüldüğü topluluk gibi bir çok nedenden dolayı bir birleri ile çelişkili sonuçlar verebilmektedirler. Özellikle psikiyatri gibi, sıklıkla kantitatif ölçüm imkanı bulunmayan, gözlemciler arası uyumun güç olduğu ve vakalardan kaynaklanan varyasyonun büyük olduğu bilim dallarında çalışmalar arasında büyük farklar olması kaçınılmazdır. Bu durum için günümüz bilim yaklaşımının kanıt gereksinimini karşılamakta kullandığı en büyük araç meta-analizlerdir. Birden çok çalışmanın veri veya sonuçlarının uygun istatistik yöntemlerle birleştirilmesi esasına dayanan meta-analizler farklı yer ve zamanlarda yapılmış, sonuçları arasında farklılıklar bulunan çalışmalardan bir değer-

lendirmeye varmakta büyük yarar sağlarlar. Literatürdeki antidepresan çalışmaları için de meta-analiz ve sistematik derlemeler bulunmaktadır.

Yukarıda da değinildiği üzere, Verona Üniversitesi öğretim üyesi Andrea Cipriani son bir kaç yıl içinde antidepresan ilaç tedavisi hakkında çok sayıda meta-analize ve sistematik derlemeye imza atmıştır. Bir çoğu geniş projeler halinde yürütülen ve kanıtı dayalı tıp kaynakları arasında tartışılmaz bir yere sahip olan Cochrane Derleme Kütüphanesi'nde yerini almış bulunan bu çalışmaları incelemek, psikiyatri alanında bilgi ve hizmet üreten herkesin çok işine yarayacaktır.

Yazar 2006 yılında yayınlanan sistematik derlemesinde, yeni jenerasyon ile diğer antidepresanları karşılaştırmıştır. Elektronik veri tabanlarında arama kriteri olarak "fluoksetine" veya "adofen" veya "docutrix" veya "erocap" veya "fluctin" veya "fluctine" veya "fluoxeren" veya "fontex" veya "ladose" veya "lorien" veya "lovan" veya "mutan" veya "prozac" veya "prozyn" veya "reneuron" veya "sanzur" veya "saurat" veya "zactin" kullanılan ve sadece çift kör, randomize kontrollü deneylerin dahil edildiği çalışma sonucunda etkinlik bakımından, sertraline ve venlafaksin'in fluoksetin'den üstün olduğu, kabul edilebilirlik yönünden fluoksetin kullananlarda amitriptyline ve pramipexole kullananlara göre daha az tedaviyi erken bırakma görüldüğü belirtilmiştir. Bu makalede antidepresanlar arasında fark bulunduğu ve ilaç seçiminde kriterlerin klinik anlamlılık oluşturabileceği belirtilmiştir (9).

Antidepresan ilaçların erken dönem etkinlik ve kabul edilebilirliklerini değerlendiren meta-derlemede ise; farklı ilaçların, etkinlikleri arasında küçük ama klinik olarak önemli farklılıklar olduğu fakat erken dönem kabul edilebilirliği değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca antipsikotiklerle kombinasyon tedavilerinin monoterapilere üstünlüğü bulunmamıştır. MAO inhibitörlerinin TSA'lara üstünlükleri bulunurken SSRI'lar ile farklarının küçük olduğu, SSRI grubu antidepresanların gebelikte kullanımının zararlı olabileceğine ilişkin tesbitler varken, emzirme ile ilgili bir zarar bildirilmediği ifade edilmiştir. Sonuç olarak antidepresan seçimi için her hasta için geçerli genellemelere ulaşmanın zor olduğu vurgulanmıştır (14).

Yeni nesil, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan milnasipran'ın diğer antidepresan ilaçlarla karşılaştıran meta-analiz çalışmasında ise randomize kontrollü deneyler değerlendirilmiş, toplam 2277 vakanın değerlendiril-

rildiği, 16 çalışmaya ulaşılmıştır. Klinik düzelleme ve genel kabul edilebilirlik açısından milnasipran ile diğer antidepresanlar arasında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte; milnasipran'ın yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma açısından TSA'lara üstün oldukları bildirilmiştir (15).

Sertralinin, yetişkinlerdeki akut major depresyon ataklarında, birinci tercih olarak kullanılmasının incelendiği meta-derlemede sertralinin fluoksetinden ve diğer SSRI antidepresanlardan etkinlik ve kabul edilebilirlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi oldukları sonucuna ulaşılmıştır (16). Sertralin üzerine yapılan diğer bir meta-analizde ise mirtazapin'in etkinlik, bupropion'un ise kabul edilebilirlik yönünden daha iyi olduğunun bulunmasına karşın, sertralinin genel olarak yüksek başarısı olduğu belirtilmiştir (17).

Mirtazapin'in yetişkinlerde akut major depresyon tedavisinde etkinlik ve kabul edilebilirliğinin diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığı çalışmada, TSA'lar ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış iken bu ilacın SSRI'lardan üstün olduğu bildirilmiştir (18).

Sitalopramın bir enantiomeri olan essitalopram, diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında; essitalopram sitalopram ve fluoksetinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin, duloksetinden kabul edilir bulunmuş, maliyet etkinliğinin ayrıca değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (19).

Bir kısmını buraya kadar özetlemeye çalıştığımız çalışmalardan şu sonuca ulaşmak mümkündür. Dağınık literatür sonuçlarını bir araya getiren meta-analizler bile antidepresanlar hakkındaki karışıklığı kolayca çözememektedir. Yapılan araştırmalar aynı veya farklı gruplardaki antidepresanları birbirleriyle ikili veya çoklu karşılaştırmakta, birbirlerine göre üstün ve zayıf yönler ortaya koymaktadır. Bu özellikleri süzüp her hastaya uygulanabilecek algoritmalar üretmek oldukça güçtür.

Yukarıdaki çalışmaları da yürüten MANGA (Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants) çalışma grubu, bu karmaşayı aşmak üzere çok daha kapsamlı meta-derlemeler yapmayı denemişlerdir.

Oniki antidepresanın karşılaştırıldığı araştırma için, ikinci nesil antidepresanlar hakkında yapılan meta-analiz çalışmalarının çelişkili sonuçları olduğu, bu nedenle çoklu bir metaüanalize ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. 117 randomize klinik deney ve 25 928 katılımcının verilerinin dahil edildiği bu büyük derlemede 1991-2007 arasında yapılan araştırmalara yer verilmiştir. Bupropion, sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin,

milnasipran, mirtazapin, paroksetin, reboksetin, sertralin, ve venlafaksin hakkında yapılan çalışmalar analize dahil edilmiştir.

Rahatça görülebileceği gibi oldukça kapsamlı yürütülen bu meta-analiz sonuçları şöyle özetlenmiştir. Mirtazapin, essitalopram, venlafaksin, ve sertralin karşılaştırıldıkları duloksetin (odds oranları sırasıyla 1.39, 1.33, 1.30 ve 1.27), fluoksetin (1.37, 1.32, 1.28, ve 1.25), fluvoksamin (1.41, 1.35, 1.30, ve 1.27), paroksetin (1.35, 1.30, 1.27, ve 1.22), ve reboksetin (2.03, 1.95, 1.89, 1.85) den daha etkili bulunmuşlardır. Reboksetin diğerlerinden daha az etkili bulunmuştur. Essitalopram ve sertralin'in kabul edilebilirlikleri duloksetin, fluvoksamin, paroksetin, reboksetin ve venlafaksinden anlamlı düzeyde iyi bulunmuştur (Şekil 1).

Bu bulgular ışığında araştırma grubu şu hususlara dikkat çekmiştir.

1. Antidepresanlar arasında hem etkinlik, hem de kabul edilebilirlik açısından, klinik ve istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur.
2. Sertralin ve essitalopram avantajlara sahip iken sertralin yetişkinlerdeki akut major depresyon tedavisinde etkinlik ve kabul edilebilirlik açısından ilk ilaç olarak değerlendirilebilir (20).

Son derece kapsamlı yürütülen bu çalışma için yazarlar, şu kısıtlılıkların gözönüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmalardaki randomizasyon kalitesi kesin değerlendirilememektedir. Bazı araştırmalar ilaç firmalarının sponsorluğunda yürütülmüştür, bunun neden olabileceği yanlılık ölçülemez. Çalışma kafa-kafaya karşılaştırmaları esas almıştır, plasebo ile olan karşılaştırmalar dahil edilmemiştir (20).

Bu karşılaştırmaları, kanıta dayalı tıp uygulamalarına rehberlik etmesi amacıyla yapılan derlemede şu bulgulara yer verilmiştir (21).

### 1. Klinik öneriler:

- a. Antidepresanlar depresif hastaların tedavisinde etkindir.
- b. Antidepresanlar arasında küçük ama klinik olarak önemli farklar olabilir.
- c. Antidepresan-antipsikotik kombinasyonlarının tek başına antidepresan uygulamalarına göre üstünlüğü gösterilememiştir.
- d. İntravenöz antidepresyon uygulamaları yanıt süresini hızlandırmamıştır.

Antidepresanlar arasında karşılaştırma sayıları											
BUP											
-	SIT										
-	-	DUL									
3	5	3	ESS								
3	3	1	2	FLU							
-	1	-	-	2	FVX						
-	-	-	-	3	1	MIL					
-	1	-	-	5	1	-	MIR				
2	1	4	2	13	3	1	3	PAR			
-	2	-	-	4	-	-	-	-	REB		
3	2	-	2	8	2	1	1	4	1	SER	
3	1	-	2	12	1		2	1	1	5	VEN
Antidepresanların etkinlik odd's oranları (%95 Güven Aralığı)											
BUP											
0,98 (0,78-1,23)	SIT										
1,09 (0,83-1,43)	1,12 (0,87-1,44)	DUL									
0,82 (0,67-1,01)	0,84 (0,70-1,01)	0,75 (0,60-0,93)	ESS								
1,08 (0,90-1,29)	1,10 (0,93-1,31)	0,99 (0,79-1,24)	1,32 (1,12-1,55)	FLU							
1,10 (0,83-1,47)	1,13 (0,86-1,47)	1,01 (0,74-1,38)	1,35 (1,02-1,76)	1,02 (0,81-1,30)	FVX						
1,07 (0,77-1,48)	1,09 (0,78-1,50)	0,97 (0,69-1,38)	1,30 (0,95-1,78)	0,99 (0,74-1,31)	0,97 (0,68-1,37)	MIL					
0,79 (0,72-1,00)	0,80 (0,63-1,01)	0,72 (0,54-0,94)	0,96 (0,76-1,19)	0,73 (0,60-0,88)	0,71 (0,55-0,92)	0,74 (0,53-1,01)	MIR				
1,06 (0,87-1,30)	1,08 (0,90-1,30)	0,97 (0,78-1,20)	1,30 (1,10-1,53)	0,98 (0,86-1,12)	0,96 (0,76-1,23)	1,00 (0,74-1,33)	1,35 (1,11-1,64)	PAR			
1,60 (1,20-2,16)	1,63 (1,25-2,14)	1,46 (1,05-2,02)	1,95 (1,47-2,59)	1,48 (1,16-1,90)	1,45 (1,03-2,02)	1,50 (1,03-2,18)	2,03 (1,52-2,78)	1,50 (1,16-1,98)	REB		
0,87 (0,72-1,05)	0,88 (0,72-1,07)	0,79 (0,62-1,01)	1,06 (0,88-1,27)	0,80 (0,69-0,93)	0,79 (0,61-1,01)	0,81 (0,60-1,11)	1,10 (0,90-1,36)	0,82 (0,69-0,96)	0,54 (0,41-0,71)	SER	
0,85 (0,70-1,01)	0,86 (0,71-1,05)	0,77 (0,60-0,99)	1,03 (0,86-1,24)	0,78 (0,68-0,90)	0,77 (0,59-0,99)	0,79 (0,58-1,08)	1,08 (0,87-1,33)	0,79 (0,67-0,94)	0,53 (0,40-0,69)	0,98 (0,82-1,16)	VEN
Antidepresanların kabul edilebilirlik odd's oranları (%95 Güven Aralığı)											
BUP											
1,00 (0,78-1,28)	SIT										
0,75 (0,55-1,01)	0,75 (0,55-1,02)	DUL									
1,06 (0,86-1,32)	1,07 (0,86-1,31)	1,43 (1,09-1,85)	ESS								
0,89 (0,74-1,08)	0,90 (0,73-1,09)	1,19 (0,91-1,57)	0,84 (0,70-1,01)	FLU							
0,73 (0,53-1,00)	0,73 (0,54-0,99)	0,98 (0,67-1,41)	0,69 (0,50-0,94)	0,82 (0,62-1,07)	FVX						
0,87 (0,58-1,24)	0,87 (0,60-1,24)	1,16 (0,77-1,73)	0,81 (0,55-1,15)	0,97 (0,69-1,32)	1,18 (0,76-1,75)	MIL					
0,87 (0,66-1,14)	0,87 (0,66-1,15)	1,16 (0,83-1,61)	0,81 (0,62-1,07)	0,97 (0,77-1,21)	1,18 (0,87-1,61)	0,99 (0,69-1,53)	MIR				
0,81 (0,65-1,00)	0,81 (0,65-1,01)	1,08 (0,84-1,40)	0,76 (0,62-0,93)	0,91 (0,79-1,05)	1,10 (0,84-1,47)	0,94 (0,68-1,31)	0,93 (0,75-1,17)	PAR			
0,62 (0,45-0,86)	0,62 (0,45-0,84)	0,83 (0,57-1,22)	0,58 (0,43-0,81)	0,70 (0,53-0,92)	0,85 (0,57-1,26)	0,72 (0,48-1,10)	0,72 (0,51-1,03)	0,77 (0,56-1,05)	REB		
1,01 (0,82-1,27)	1,02 (0,81-1,28)	1,36 (1,01-1,83)	0,95 (0,77-1,19)	1,14 (0,96-1,36)	1,38 (1,03-1,89)	1,17 (0,84-1,72)	1,17 (0,91-1,51)	1,25 (1,04-1,52)	1,63 (1,19-2,24)	SER	
0,84 (0,68-1,02)	0,84 (0,67-1,06)	1,12 (0,84-1,50)	0,78 (0,64-0,97)	0,94 (0,81-1,09)	1,14 (0,86-1,54)	0,97 (0,69-1,40)	0,97 (0,76-1,23)	1,03 (0,86-1,24)	1,34 (0,99-1,83)	0,82 (0,67-1,00)	VEN

Şekil 1: Antidepresanlar arasındaki karşılaştırma sayısı, etkinlik (cevap hızı) ve kabul edilebilirlik (tedavi terk hızı) odd's oranları (20). Gösterimler Odd's oranı (%95 Güven Aralığı) şeklindedir.

BUP=bupropion. SIT= sitalopram. DUL= duloksetin. ESS= essitalopram. FLU=fluoksetin. FVX=fluvoksamin. MIL= milnasipran. MIR=mirtazapin. PAR=paroksetin. REB=reboksetin. SER=sertralın. VEN=venlafaksin

- e. Atipik depresyonlarda MAOI grubu ilaçlar TSA grubundakilerden üstün bulunmasına karşın, SSRI'larla fark bulunmamıştır.
- f. SSRI'ların suisid düşüncelerini artırdığına ilişkin bulgular mevcutken, intihar hızlarını artırdığına dair kanıt yeterli değildir.
- g. SSRI'ların gebelikte kullanımının zararlı olabileceği yönünde kanıtlar vardır fakat emzirme dönemine ilişkin yan etki gösterilmemiştir (21).

## TARTIŞMA

Antidepresanların etkinlik ve kabul edilebilirlikleri hakkındaki bu kapsamlı meta-derlemeler incelendiğinde şu kolayca görülebilmektedir: Her hasta ve her durum için kesin geçerli genellemeler mümkün değildir. Burada iki kısım kısıtlılığı tartışmaya gereksinim bulunmakta. 1. Antidepresan araştırmalarındaki yanlılık kaynakları, 2. Meta-analiz ve meta-derlemelerin kısıtlılıkları (22,23).

Randomize klinik deneylerde, randomizasyon, körleme ve ilaç kullanım şekillerindeki farklılıktan kaynaklanan yanlılıklardan kaçınmak güçtür. Bunun yanı sıra antidepresan çalışmaları, herhangi bir randomize klinik deneyden daha fazla yanlılık riskine sahiptir. Bunun temel nedenleri sonuçların kantitatif bir ölçütünün bulunmamasıdır. Literatürde tedavi etkinliğini değerlendirmekte alınacak kriter konusunda çeşitlilik bulunmaktadır. “İyileşme” tanımının hangi ölçekte, ne kadarlık bir gelişme için kullanılacağı tartışmalıdır. Ayrıca kişilerin ölçeklere yaklaşımı ve cevap verme tarzları göz önüne alınca, profesyonel psikiyatristlerin görüşlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu ise gözlemciler arası varyasyonu artırdığı için yeni bir yanlılık kaynağı oluşturmaktadır. Bu yazıda incelediğimiz makalelerin hemen tamamının aynı çalışma grubunun kaleminden çıkması, birleştirilebilirliği ve karşılaştırılabilirliği yükseltmiştir (22-24).

Diğer bir kısıtlılık çalışmalara dahil edilecekler için depresyon tanımındadır. Kısa dönem, akut atak, kronik depresyon gibi birçok alt tip birbirinden kesin sınırlarla ayrılamamaktadır (22-25).

Antidepresan tedavi akut ataklara karşı yapılmakla birlikte, çok uzun süreli ilaç kullanılması gereken durumlarda siktir. Ancak literatürdeki çalışmaların büyük kısmı ve bu yazıda incelediğimiz çalışmalar ilk 8 hafta sonuçlarını dikkate almaktadır. Elbette sürenin uzaması ölçüm ve takip konularını zorlaştıracak ve yeni bir yanlılık sebebi

olacaktır. Herhangi bir antidepresan çalışması okuyan araştırmacıların bu faktörü özellikle incelemeleri doğru olacaktır (22-26).

Burada incelenen araştırmaların tamamı antidepresanların birbirleri ile olan karşılaştırmalarına yöneliktir. Plasebo ile olan karşılaştırmalar büyük farklılıklar göstermektedir. Plasebo çalışmalarının etik, randomizasyon ve kurguları özel farklılıkları vardır. Bu konu sürekli göz önünde tutulmalıdır (27,28).

Antidepresan çalışmalarındaki ilginç bir yanlılık “isteme yanlılığı” (wish bias) olarak anılmıştır. Yapılan çalışmalarda, fluoksetin’in yeni ilaç olarak kullanıldığı randomize klinik deneylerdeki başarısının referans olarak kullanıldığı deneylerdekenden yüksek olması dikkat çekicidir (29).

Antidepresanlar araştırmalarında karşılaşılabilecek bu güçlüklerin yanı sıra meta-analizler de önemli kısıtlılıklara sahiptir. Orijinal çalışmaların kalitesinin tam değerlendirilememesi, yayına bağlı yanlılık, sponsor sorunları, retrospektif çalışma ve ağırlıklandırma sorunları bunlardan öne çıkanlardır. Bütün bunlar gözönüne alınarak, araştırmacıların meta-analizleri güncel bilimsel bilginin tartışmasız toplamı olarak değil, dağınık literatürün toparlanmış şekli olarak değerlendirmesinin önemi anlaşılacaktır (30).

Klinisyenlerin bu tip araştırmalardan beklentileri, kendi günlük uygulamalarında dayanak olacak, kanıtlara ulaşılmıştır. Meta-analizleri yazan ve değerlendiren birçok kişi bu gereksinim nedeniyle fazla genellemelere gitmektedir. Belli hasta grubunda, belli ilaçlar için yapılmış bir meta-analizin sonucu benzer hasta grupları veya benzer ilaçlara genellenemezler. Cipriani ve arkadaşlarının yüzlerce araştırma sonucu birleştirerek yaptıkları ve yukarıda özetlediğimiz çok sayıda çalışmaları sonucu sadece bir kaç öneride bulunmaları bunun güzel ve haklı bir örneğidir.

Bu nedenle son söz olarak denilebilir ki, meta-analizler değerlidir, ama onların da temel dayanağı yapılmış olan randomize klinik çalışmalar (randomized clinical trials=RCTs)dır. Randomize klinik çalışmalarda hasta seçimi (doğru tanı ve ayırıcı tanı, dahil edici ve dışlayıcı ölçütlerin iyi belirlenip, belirlenmemesi), ilaçların dozu, doz titrasyonu, çalışmaların süresi, hasta uyumu v.b. gibi etkenler randomize klinik çalışmaların son ürünü datanın doğru ve isabetli olmasını belirlemektedir. Bu nedenlerle de haklı olarak, meta-analiz sonuçları değerlidir ama, kendi kişisel bilgi birikimimiz, klinik tecrübelerimiz, meslekî özenimiz ve titizliğimiz kadar asla...

**Kaynaklar:**

1. WHO, Depression (2003), online erişim [www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en), 8 Mayıs 2009.
2. WHO, Preventing Suicide: A Resource for Primary Health Care Workers (2000), online erişim [www.who.int/mental\\_health/resources/suicide/en/](http://www.who.int/mental_health/resources/suicide/en/), 8 Mayıs 2009.
3. RSHMB Hfzıssıhha Mektibi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi, ARALIK 2004.
4. Trivedi MH., Treating depression to full remission. *J Clin Psychiatry* 2009;70[1]:e01. doi:10.4088/JCP.8017br6c.e01
5. Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2007;21:473-81.
6. Çırakoğlu OC, Uluç S, Uluç BN, Üniversite Öğrencileri Depresif Belirtileri Nasıl Algılıyor? Depresyonun Algılanan Nedenleri, Çareleri ve Yardım Davranışları Üzerine Niteliksel Bir Çalışma, *TAF Prev Med Bull*. 2008; 7: 119-126.
7. Yüksel N Antidepresan İlaçlar. *Psikofarmakoloji*. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003,169-264.
8. E. Onur, B. Yemez, S. Polat, N. Y. Gürz, C. Cimilli, Change in the preference of the psychotropic drugs and consultation liaison psychiatry practice, *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2007, 2007;17:167-173
9. Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR., Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67:850-64.
10. Nelson JC, Portera L, Leon AC., Assessment of outcome in depression. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4 Suppl):S47-S53
11. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB., The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 2004 Dec;161:2163-77.
12. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M., A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:1-7.
13. Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry* 2007, 7:7doi:10.1186/1471-244X-7-7
14. Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry*. 2007;52:553-62.
15. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA, Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants : a systematic review and meta-analysis, *CNS Drugs*. 2008;22:587- 602.
16. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, Churchill R, Nakagawa A, Barbui C, Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008 ;69:1732-42
17. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; CD006117.
18. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA, Mirtazapin 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.
19. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; CD006532.
20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C., Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis., *Lancet*. 2009;373:746-58.
21. Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry*. 2007;52:553-62
22. Hotopf M, Barbui C. Bias in the evaluation of antidepressants. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2005 ;14:55-7.
23. Çetin M., Kılıç S. How to comprehend the recent meta-analyses conducted on typical and atypical antipsychotics? *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2009, 19:1- 4
24. Cetin M. Antipsikotikler, antidepresanlar: Meta-analiz güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008;18:245-250.
25. Bird D, Haddad PM, Dursun SM, An overview of the definition and management of treatment-resistant depression, *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2002, 12:92-101
26. M Atmaca, M Kuloğlu, Ö Geçici, A Ünal, B Firidin, AE Tezcan, The comparison of efficacy and safety of nefazodone and amitriptyline in the treatment of major depressive, *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2001;11:160-167
27. Thase ME. Do antidepressants really work? A clinicians' guide to evaluating the evidence. *Curr. Psychiatry Rep*. 2008;10:487-94.
28. Gelenberg AJ, Thase ME, Meyer RE, Goodwin FK, Katz MM, Kraemer HC, Potter WZ, Shelton RC, Fava M, Khan A, Trivedi MH, Ninan PT, Mann JJ, Bergeson S, Endicott J, Kocsis JH, Leon AC, Manji HK, Rosenbaum JF. The history and current state of antidepressant clinical trial design: a call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:1513-28.
29. Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Hotopf M. "Wish bias" in antidepressant drug trials?, *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24:126-30.
30. Mathew SJ, Charney DS., Publication bias and the efficacy of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2009;166:140-52002; 13:58-64.