

MAJOR DEPRESYONDA TEDAVİYE CEVABIN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE ÖNCEDEN GÖRÜLMESİ VE MAPROTİLİN-FLUOKSETİN UYGULAMALARI

Dr. Nevzat TARHAN(*), Dr. M. Emin CEYLAN(*), Dr. Mesut ÇETİN(**), Dr. Alev NOGAY(***)

ÖZET

Yaş ortalaması 21,8 olan major depresyonlu 21 hastaya 22 gün süre ile maprotilin tedavisi uygulanmış ve HDS skoruna göre tedaviden yarar görmedikleri belirlenen 8 hasta 15 günlük fluoksetin tedavisine alınmıştır.

Hastaların tedavi öncesinde maprotilin tedavisinin 10. ve 22. günlerinde fluoksetin tedavisinin 15. gününde HDS skorları saat 08 ve 24 kortizol değerleri ve 24 saatlik 5-HIAA düzeyleri saptanmıştır.

Tüm hasta gruplarında kortizolün 08 değerleri saat 24 değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Hem maprotilin hem de fluoksetin tedavisine dirençli grubun HDS skorları tüm diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur.

Katekolamin metabolizması üzerinden etkili bir antidepresana olumlu yanıt alamadığımız olgularda indolamin metabolizması üzerinden etki gösteren diğer bir antidepresana geçmek uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler : Depresyon, Maprotilin, Fluoksetin
Kli.Psikofarmakol.Bül. 1:3 (1991)**

SUMMARY

Maprotiline treatment was applied to 21 in-patients with a mean age of 21.8 for 22 days and 8 patients who could not improve according to the Hamilton Depression Scale score received a further treatment with Fluoxetine for 15 more days.

Hamilton Depression Scale scores, 08:00 am and 24:00 pm cortisol levels and 24-hour 5 HIAA values of all patients were determined before treatment and at the 15 th day of Fluoxetine treatment.

In all groups 08:00 A.M. levels of cortisol were found to be higher than 24:00 pm levels.

Hamilton Depression Scale scores of the group resistant both to Maprotiline and Fluoxetine treatments were found to be higher than all other groups.

In cases in which we couldn't get a satisfactory result to antidepressants acting by way of catecholamine metabolism, an alternative antidepressant acting by way of indolamine metabolism should be preferred. As a result of this study, our assumption which was based on out-patient experiences that Maprotiline was effective on serotonergic regulated, Fluoxetine was effective on serotonergic dysregulated; or rather Maprotiline was effective on cases with no tendency of suicide, Fluoxetine was effective on cases with a strong tendency of suicide had to be reconstructed and not the thought content and tendency but the solid attempt and results of suicidal acts should have to be taken into consideration as the main basis.

**Key Words : Depression, Maprotiline, Fluoxetine
Bull.Clin.Psychopharmacol. 1:3 (1991)**

GİRİŞ

1960'lı yılların sonlarına doğru birbirinden bağımsız iki araştırma grubu depresif hastalarda deksametazona karşı kortizol cevabında nonsupresyon tesbit ettiler. Daha sonra testin standardizasyonu ile ilgili çalışmaların sonunda optimal bir metot geliştirmiş ve normal kortizol plazma düzeyinin sınırı olarak 5 mg/dl kabul edilmiştir (1,2).

Hastaların 24 saatlik kortizol profillerini çıkartan çalışmaların sonunda 24 saatlik ortalama plazma kortizol (x 24 h PC) düzeyini yansıtan saatler olarak 13-16 saatleri arasında yapılan ölçümlerin olduğu tesbit edilmiştir(3).

24 saatlik kortizol profili çıkartılan hastaların (24 saat boyunca venöz bir kataterle alınan kanda kortizol tayini) kortizol profillerinde 4 fazik dönem tesbit edilmektedir (4).

Buna göre faz 1:20-02 h, faz 2:02-05 h, faz 3:05-09 h, faz 4:09-20 h olarak ayrılır.

Öte yandan plazma kortizol pikleri ile ACTH pikleri arasında depresif hastalarda bozulan bir korelasyonda bahsedilmektedir (5).

Bu diskordansın ACTH ve kortizol sekresyonundaki bozulmuş olan hipertrofik adrenal korteks hiperplazisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

5-Hidroksitriptofanın (5-HT) Depresif hastalarda kortizol üzerine farelerde yapılmış çalışmalardan anlaşıldığı üzere stimulan etkisi olduğu bilinir. Kortizol sekresyonunun 5-HT agonistlerinden quipazine maleate ile arttırıldığı gösterilmiştir (6).

Öte yandan depresif hastalarda özellikle intihar potansiyeli olanlarda 5-Hidroksitriptofan (5-HTP) indüklü serum kortizol artışının diğer depresiflere göre daha belirgin olduğu tesbit edilmiştir. Bunun nedeni depresyonda 5-HT azalmasına bağlı olarak gelişen 5-HT reseptörlerindeki süper sensitivite halidir. Bu durum depresif intihar vakalarında beyinde artmış 5-HT2 reseptör sayısında bellidir (7).

5 HT2 lerin serum kortikosteroid artışını modüle eden reseptörler olduğu bildirilmiştir (6).

Direkt etkili agonist fenfluraminin de ▲ kortizol değerini depresif hastalarda normallerle karşılaştırıldığında arttırdığı gözlenmiştir. Antidepresif tedaviden sonra ise fenfluraminin bu etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Çünkü trisiklik antidepresanlar uptake 1'in inhibisyonu sonucu sinaptik aralıkta 5-HT miktarını arttırarak postsinaptik 5-HT reseptörlerin de duyarısızlaşmaya neden olur. Daha sonra verilen fenfluramin ise bu nedenle yeterince etki yapmamakta ve kortizol değerini yeterince yükseltmemektedir (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma DSM-III-R tanı ölçülerine göre major depresyon (9,10) gösteren 21 olguyu içermektedir.

Olgular GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri servisine yatan hastalar arasında seçilmiştir. Olguların yaş

(*) Psikiyatri Doçenti, GATA H.Paşa Eğt. Hst.

(**) Psikiyatri Yrd. Doçenti GATA H .Paşa Eğt. Hst.

(***) Psikiyatri Uzmanı, GATA H. Paşa Eğt. Hst.

aralığı 20-32 (yaş ortalaması 21,8) arasındadır. Tüm olguların ağırlık kan şekeri, üre, kan elektrolitleri, tam kan ve sedimentasyon değerleri tesbit edilmiş ve fiziksel anormalliği olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara major depresyon tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 1987 yılında yayınlanan *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı* (gözden geçirilmiş üçüncü baskı) (DSM-III-R) Tanı ölçülerine göre konulmuştur (11).

Çalışmada depresyon skorları hamilton depresyon değerlendirme ölçeği kullanılarak elde edilmiştir (12).

Tüm olgular 7 gün süre ile üç eşit dozda verilmek üzere 75 mg/gün Maprotilin, ardından 15 gün süreyle yine üç eşit dozda verilmek üzere 150 mg/gün Maprotilin tedavisine alındılar. Tedavinin 22. günü uygulanan Hamilton skalasına göre toplam değeri 16 ve daha düşük olan hastaların klinik iyileşme gösterdikleri kabul edilerek tedaviye son verildi. Toplam değeri 17 ve daha yüksek olan hastaların Maprotilin uygulamalarına üç gün içinde tedrici olarak son verilerek dördüncü günden itibaren ilk 7 gün tek dozda 20 mg/gün, izleyen 8 gün içinde iki eşit dozda olmak üzere 40 mg/gün Fluoksetin verildi. Sonuçta klinik iyileşme olup olmadığı hamilton skalası ile bir kez daha değerlendirildi.

Hastaların tedavi öncesinde maprotilin tedavisinin 10. ve 22. günlerinde fluoksetin tedavisinin 15. gününde saat 08 ve 24 'te kan kortizol düzeyleri yine aynı günlerde 24 saatlik idrarda 5 HIAA kan kortizol düzeyi saptaması GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nükleer tıp servisine yapıldı.

Prencip: Kortizol çalışması DPC firmasının coat-a-count yöntemi ile 100 testlik kütlere ile yapıldı. Hasta serumları ve standart serumlardan 25 ml çekildi daha sonra kontrol serumlar çekilerek 1 ml ¹²⁵I ilave edildi. 45 dakika 37°C de inkübasyona konulup gama sayıcıda sayım yapıldı.

İdrarda 5-HIAA düzeyleri GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya bölümünce yapıldı.

Prencip: 5HIAA değerleri kolon kromatografi yöntemi ile kantitatif olarak tayin edildi. Triptofan metabolizma ürünleri nötral reçine üzerine adsorbe edilir. İlk olarak serotonin ve 5 HTP birlikte süzülürler sonra 5HIAA süzülür. Bu metabolitler 1 nitroso-2-naphtal ile reaksiyon sonucu oluşan maddelerin spektrofotometrik olarak okunması ile kantitatif olarak tayin edilir.

BULGULAR

Hipotezimize uygun olarak tedavi öncesi, Maprotilin tedavisinin 10. günü, Maprotilin tedavisinin 22. günü ve Maprotilin tedavisinden yarar görmeyip Fluoksetin uygulamasına geçilenlerin Fluoksetin tedavisinin 22. günü ölçülen HDSS, kortizol saat 08:00 ve 24:00 değerleri, 5 HIAA değerlerinin sonuçları, ortalamaları ve istatistiksel değerlendirmeler biyolojik alt gruplar oluşturacak şekilde tablolar halinde kıyaslama yapabilmek amacıyla ayrı ayrı gösterildi.

T.Ö.: Tedavi öncesi

10. gün: Maprotilin tedavisinin 10. günü

22. gün: Maprotilin tedavisinin 22. günü

Fluok.15.gün: Fluoksetin tedavisinin 15. günü

I. Grup:Tüm hastalar (n-21)

II. Grup: Maprotilin'den yarar görenler (n=13)

III. Grup: Maprotilin tedavisinden yarar görmeyip Fluoksetin tedavisine geçenler (n=8)

IV. Grup: Fluoksetin tedavisinden yarar görenler (n=5)

V. Grup: Maprotilin ve Fluoksetin uygulamasına rağmen tedaviye dirençli olanlar (n=3)

CORT: Kortizol

Tablo 1: Tedavi öncesi I, II, III, IV ve V. grubun HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin ortalaması:

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
I. Grup	33.23	17.45	2.91	5.94
II. Grup	33.84	16.84	2.47	6.46
III. Grup	32.25	18.43	3.63	5.11
IV. Grup	29.60	19.00	5.13	6.13
V. Grup	36.66	17.50	1.13	3.39

Tablo 2 : 10. günde I, II, III, IV, ve V. grubun HDSS CORT ve 5 HIAA değerlerinin ortalaması.

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
I. Grup	19.52	13.57	2.95	7.95
II. Grup	13.92	13.96	2.92	9.06
III. Grup	28.62	12.93	3.01	6.16
IV. Grup	25.00	15.70	3.34	4.74
V. Grup	34.66	8.33	2.46	8.53

Tablo 3 : 22. günde I, II, III, IV ve V. grubun HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin ortalaması.

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
I. Grup	13.61	13.86	2.55	8.75
II. Grup	6.23	13.73	2.38	10.54
III. Grup	25.62	14.07	2.82	5.84
IV. Grup	23.20	16.40	1.86	4.96
V. Grup	29.60	10.20	4.43	7.31

Tablo 4 : Fluoksetin 15. günde III., IV., ve V. grubun HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin ortalaması:

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
III. Grup	10.62	18.31	4.78	4.50
IV. Grup	4.40	16.70	2.38	3.72
V. Grup	21.00	21.00	8.80	5.80

Tablo 5 : Birinci grubun T1 ve 10. gün, T.1 ve 22. gün, 10. ve 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi (t testi)

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
T.Ö. - 10. gün	5.12 *	4.02 *	0.61	1.94
T.Ö. - 22. gün	6.88 *	3.02 *	0.37	2.16***
10. - 22. gün	3.98*	0.24	0.54	0.65

* p < 0.001

** p : 0.01 - 0.001

*** p : 0.05 - 0.02

Tablo 6 : II. grubun T.Ö. ve 10. gün T.Ö. ve 22. gün, 10. ve 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi (t testi) :

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
T.Ö. - 10 gün	6.30*	2.47****	0.64	2.09
T.Ö. - 22. gün	10.97*	2.54****	0.08	2.63***
10. - 22 gün	3.72**	0.17	0.58	0.86

* p < 0.001

** p : 0.01 - 0.001

*** p : 0.02 - 0.01

**** p : 0.05 - 0.02

Tablo 7 : III. grubun T.Ö. ve 10. gün, T.Ö. ve 22. gün , T.Ö. ve Fluok. 15. gün, 10. ve 22. gün, 10. ve Fluok. 15. gün , 22. ve Fluok. 15. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi (t testi) :

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
T.Ö. - 10 gün	2.36***	3.41**	0.50	0.55
T.Ö. - 22 gün	3.20**	1.76	0.40	0.33
T.Ö. - Fluok.15.g.	7.86*	0.05	0.36	0.27
10. - 22. gün	1.84	0.46	0.14	0.19
10. - Fluok 15.g.	7.77*	1.88	0.17	0.93
22. - Fluok 15.g.	6.29*	1.68	1.28	2.02

* p < 0.001

** p : 0.02 - 0.01

*** p : 0.05

Tablo 8 : IV. grubun T.Ö. ve 10.gün, T.Ö. ve 22. gün, T.Ö. ve Fluok. 15. gün, 10.ve 22. gün , 10. ve Fluok. 15. gün, 22. ve Fluok. 15. gün, HDSS, CORT , ve 5 HIAA değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi. (t testi) :

	HDSS	CORT 8:00	CORT 24:00	5 HIAA
T.Ö. - 10 gün	2.47	1.69	1.03	0.63
T.Ö. - 22 gün	2.15	0.70	1.28	0.35
T.Ö. - Fluok 15.g.	8.77*	1.10	0.96	0.71
10.-22.gün	0.86	0.17	0.92	0.08
10.-Fluok 15.g.	6.69**	0.47	0.67	0.36
22.-Fluok 15.g.	8.82*	0.12	0.60	1.61

* p < 0.001

** p : 0.01 - 0.001

Tablo 9 : V. grubun T.Ö.ve 10.gün, T.Ö.ve 22.gün, T.Ö. ve Fluok 15.gün 22.ve Fluok. 15.gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi. (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. - 10 gün	0.69	9.87**	1.23	2.72
T.Ö. - 22.gün	2.17	3.16	1.84	3.88
T.Ö. - Fluok.15.g.	4.07	0.77	1.40	1.69
10. - gün	1.88	0.84	0.97	1.16
10 - Fluok.15.g.	11.37*	2.92	1.08	1.93
22 - Fluok.15.g.	3.60	4.84***	1.14	1.03

* p : 0.001 - 0.01

** p : 0.01 - 0.02

*** p : 0.05 - 0.02

Tablo 10 : Tedavi öncesi I, II, III, IV ve V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00, HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyon :

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	IV.Grup	V.Grup
HDSS - CORT 8.00	-0.30	-0.30	-0.29	-0.32	0.04
HDSS - CORT 24.00	-0.20	0.29	-0.59	-0.61	-0.27
HDSS - 5 HIAA	-0.20	-0.04	-0.46	-0.54	0.09
CORT 8.00 - CORT24.00	0.21	-0.21	0.84	0.86	0.94
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.27	0.12	0.74	0.96	-0.99
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.36	-0.25	0.91	0.99	-0.98

Tablo 11 : 10.günde I, II, III, IV, ve V. grubun HDSS ile 5 HIAA CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyon :

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	IV.Grup	V.Grup
HDSS - CORT 8.00	-0.15	0.25	-0.86	-0.76	-0.10
HDSS - CORT 24.00	0.12	0.26	-0.02	0.24	-0.28
HDSS - 5 HIAA	-0.37	0.22	-0.03	-0.66	-0.03
CORT 8.00 - CORT24.00	0.15	0.08	0.29	0.25	0.99
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.21	0.38	0.10	0.72	0.98
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.00	-0.00	0.03	0.01	0.96

Tablo 12 : 22. günde I, II, III, IV, ve V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00 HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyon :

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	IV.Grup	V.Grup
HDSS - CORT 8.00	0.02	0.09	-0.09	0.47	-0.46
HDSS - CORT 24.00	0.07	-0.06	0.07	-0.07	0.07
HDSS - 5 HIAA	0.32	0.02	0.59	0.69	-0.99
CORT 8.00 CORT 24.00	0.30	0.45	0.08	0.28	0.99
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.10	0.23	0.32	0.79	0.57
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.08	0.07	0.43	0.58	0.58

Tablo 13 : Fluok. 15.günde III, IV, V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00, HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyon :

	III. Grup	IV.Grup	V.Grup
HDSS - CORT 8.00	0.46	0.88	-0.80
HDSS - CORT 24.00	0.45	-0.40	0.93
HDSS - 5 HIAA	0.51	0.44	0.73
CORT 8.00 - CORT 24.00	0.94	0.71	0.96
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.05	0.77	-0.99
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.02	0.98	-0.92

Tablo 14 : Tedavi öncesi I, II, III, IV. ve V. Grubun HDSS ile CORT saat 8.00 HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00 CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyon anlamlılığı (t testi) :

	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
HDSS - CORT 8.00	1.40	1.06	0.75	0.59	0.04
HDSS - CORT 24.00	0.92	1.02	1.79	1.36	0.20
HDSS - 5 HIAA	0.92	0.13	1.28	1.12	0.09
CORT 8.00 - CORT 24.00	0.97	0.71	3.87**	2.98	2.97
CORT 8.00 - 5 HIAA	1.72	0.41	2.76**	0.37	7.40
CORT 24.00 - 5 HIAA	1.72	0.88	5.48**	12.15*	5.52

* P : 0.01 - 0.001

** P < 0.01

*** P < 0.05

Tablo 15 : 10.günde I, II, III, IV. ve V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00, HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyonun anlamlılığı (t testi) :

	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
HDSS - CORT 8.00	0.67	0.87	4.16*	2.30	0.19
HDSS - CORT 24.00	0.54	0.89	0.07	0.43	0.29
HDSS - 5 HIAA	1.78	0.77	0.07	1.55	0.03
CORT 8.00 - CORT 24.00	0.67	0.26	0.74	0.46	9.96
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.97	1.40	0.24	1.80	6.14
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.00	0.02	0.07	0.02	3.79

* P < 0.01

Tablo 16 : 22. günde I, II, III, IV. ve V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00, HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyonun anlamlılığı (t testi) :

	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
HDSS - CORT 8.00	0.12	0.29	0.23	0.94	0.51
HDSS - CORT 24.00	0.31	0.19	0.18	0.13	0.18
HDSS - 5 HIAA	1.51	0.09	1.81	1.65	7.40
CORT 8.00 - CORT 24.00	1.41	1.67	0.20	0.52	22.34*
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.47	0.79	0.85	2.30	0.70
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.38	0.24	1.17	0.72	0.72

* p : 0.02 - 0.05

Tablo 17 : Fluk 15 günde III, IV, V. grubun HDSS ile CORT saat 8.00, HDSS ile CORT saat 24.00, HDSS ile 5 HIAA, CORT saat 8.00 ile 24.00, CORT saat 8.00 ile 5 HIAA, CORT saat 24.00 ile 5 HIAA değerleri arasındaki korelasyonun anlamlılığı (t testi) :

	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
HDSS - CORT 8.00	1.12	3.34**	1.34
HDSS - CORT 24.00	1.25	0.75	2.60
HDSS - 5 HIAA	1.46	0.86	1.79
CORT 8.00 - CORT 24.00	6.87*	1.79	3.42
CORT 8.00 - 5 HIAA	0.13	2.16	9.96
CORT 24.00 - 5 HIAA	0.06	10.63	2.42

* p < 0.001

** p : 0.02 - 0.05

Tablo 18 : İntihar düşüncesi en yüksek olanların (n=9) T.Ö. ile 10. gün , T.Ö. ile 22.gün, 10. ile 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10.gün	2.33**	3.69*	0.21	1.18
T.Ö. -22.gün	2.69**	1.88	0.23	0.40
10. -22.gün	2.57**	0.95	0.20	0.88

* p < 0.01

** p < 0.05

Tablo 19 : İntihar düşüncesi en düşük olanların (n=3) T.Ö. ile 10. gün , T.Ö. ile 22.gün 10. ile 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10.gün	3.85	1.99	0.31	0.29
T.Ö. -22.gün	3.38	1.12	1.60	1.06
10. -22.gün	2.48	0.35	1.99	2.08

Tablo 20 : Somatik anksiyetesi en yüksek olanların T.Ö. ile 10.gün, ile , T.Ö. ile 22. gün, 10. ile 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) : (n=9)

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10. gün	3.82	4.01	0.15	3.29
T.Ö. -22.gün	4.99*	1.33	0.13	3.35
10. -22.gün	1.93	2.22	0.37	0.04

* p < 0.01

Tablo 21 : Somatik anksiyetesi en düşük olanların (n=4) T.Ö. ile 10. gün, T.Ö. ile 22. gün 10. ile 22.gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10.gün	1.55	0.97	0.13	1.97
T.Ö. -22.gün	4.35**	6.71*	0.44	0.47
10 -22.gün	2.46	1.03	0.57	0.98

* p < 0.01

** p < 0.05

Tablo 22 : CORT değerleri diurnal ritm gösterenlerin (n=4) T.Ö. ile 10.gün T.Ö. ile 22.gün, 10. ile 22.gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10.gün	8.04*	3.78**	0.98	3.99**
T.Ö. -22.gün	7.71*	3.75**	0.64	1.95
10. -22.gün	1.77	0.84	0.12	0.81

* p < 0.01

** p < 0.05

Tablo 23 : CORT değerleri diurnal ritim göstermeyenlerin (n=3) T.Ö. ile 10.gün, T.Ö. ile 22.gün .10. ile 22. gün HDSS, CORT ve 5 HIAA değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması (t testi) :

	HDSS	CORT 8.00	CORT 24.00	5 HIAA
T.Ö. -10. gün	2.91	1.34	2.55	6.98*
T.Ö. -22. gün	2.85	0.54	1.82	0.15
10. -22.gün	1.38	0.98	0.32	1.91

* p < 0.02

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya alınan hastaların bulguları değerlendirildiğinde dikkat çeken ilk nokta, tüm hasta gruplarının saat 08:00'daki kortizol değerlerinin saat 24:00'daki değerlere oranla daha yüksek bulunmuş olmasıdır.(Tablo 1). Bu durum kortizolün normal popülasyonda görülen diurnal değişkenlinin hasta grubunda da sürdüğünü göstermektedir. Ancak literatürde bunun tersi yönünde sonuç veren çalışmalar bulunduğunu da biliyoruz (7).

İkinci önemli nokta hem naprotilin ve hem de fluoksetin tedavisine dirençli olan üç kişilik grupta HDS skorlarının bütün diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş olmasıdır (Tablo 1). Bu ise, tedaviye dirençli grupların genellikle en şiddetli depresif alt grubu oluşturduğu öngörüsüne ulaşmamızı sağlar.

Saat 08:00'daki kortizol değerlerinin yüksek olarak saptanmaları daha önce yapılmış birçok çalışmanın sonuçlarına paralel olduğu gibi asıl dikkate alınması gerekenin sabah kortizol düzeyi olduğunu da bir kez daha vurgulamaktadır(5). Gerçekten de saat 08:00 ve 24:00 kortizol değerleri arasında 4-8 katlık büyük bir fark vardır(Tablo1).

Öte yandan, tedavi öncesi ve sonrası kortizol düzeylerini karşılaştığımızda hastalarda antidepresif yanıtın Maprotilin grubunda hemen 10. günde başlamış olduğunu görüyoruz. (Tablo 2,6). Üstelik tedaviye yanıt 10. günde durmakta ve 22. güne dek etkili biçimde sürmektedir. 10. ve 22. günler arası HDSS farklılığı anlamlıdır (Tablo 6). Demek ki maprotilin tedavisi sırasında antidepresif yanıtın ilk 10 gün içerisinde görülmemesi ilacın seçenек bir antidepresanla değiştirilmesini uygun kılacaktır. Ancak, ilk 10 günlük tedaviye olumlu yanıt veren hastalarda aynı ilacın uygulanmasına HDS skorlarındaki düşüş sürdüğü için en az 2 gün devam etmek yerinde olacaktır.

Fluoksetin grubunda ise bu durum yeterince açık değildir, çünkü tedavinin sadece 15. günündeki HDS skorları saptanmıştır. Yine de , tablo 7'de verilen bir sonuç klinik uygulamamıza ışık tutmaktadır: Maprotilin tedavisinden yarar görmeyip Fluoksetin uygulamasına geçilen 8 kişilik grupta Fluoksetin uygulamasının 15. gün HDS skorları tedavi öncesi ile Maprotilin tedavisinin 10. ve 22. günlerindeki HDS skorlarına oranla anlamlı bir düşüş göstermektedir. Çalışmamızın en önemli sonucu da budur diyebiliriz, çünkü , katekolamin metabolizması üzerindeki etkili bir antidepresana olumlu yanıt alamadığımız olgularda indolamin metabolizması üzerinden etki gösteren bir diğer antidepresana

geçmenin uygun olacağı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Öte yandan Maprotilin grubunda 10. ve 22. günlerdeki HDS skorlarında gözlenen düşüşe eşlik etmektedir (Tablo 2,3,6). Dolayısıyla depresyona biyokimyasal tanımını kortizole göre yapacaksak saat 08:00 değerlerini dikkate almalıyız. Tablo 6'da görüldüğü üzere ise Maprotilin'in 10. ve 22. günler arası HDS skorları anlamlı farklılıklar göstermeyi sürdürürken aynı durum kortizol için geçerli değildir. Eğer bu, çalışmadaki bir yöntem eksikliğinden kaynaklanmıyorsa klinik düzelden önce "Biyokimyasal Düzeltme'nin tamamlandığını gösterir ki 10. günden sonra artık kortizol düzeylerini yeniden test etmek anlamsız demektir. Bu durum Maprotilin tedavisinden yarar görmeyip Fluoksetin uygulamasına geçilen 8 kişilik grupta daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 7). Öyle ki Maprotilin tedavisinin 10. gününde HDS skorlarında belirli bir düşüş gözlenmiş ama yeterli klinik yanıt henüz sağlanmamışken kortizolün saat 08:00 değerinde anlamlı bir farklılık oluşabilir, ancak bu farklılık 2. günde kaybolur ve bir daha da Fluoksetin tedavisi dahil olmak üzere aynı düzeye erişemez . Yani kortizole ilişkin biyokimyasal düzeltme tedavinin hemen başında görülmüş, ama klinik düzeltme -HDS skorlarındaki anlamlı ancak yetersiz bir düşüşün de gösterdiği gibi - yeterli oranda olmamıştır. Bu bulguların ışığında, depresyonda kortizole ilişkin biyokimyasal düzeltme klinik düzelden bir noktada daha farklı anlamlar taşımaktadır ya da klinik düzeltmeyi sadece kortizol değerindeki düşüşlerle değil, bazı ek biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirmek daha doğru olacaktır.

5 HIAA değerlerine bakıldığında, Maprotilin grubunda ve tüm hastalarda tedavinin ancak 22. günde anlamlı bir farklılık oluşturabildiği görülür (Tablo 5,6) . Ancak, beklenenin aksine Fluoksetin grubunda 5 HIAA açısından tedavi anlamlı bir farklılık oluşturamamıştır. Bu olgu Fluoksetin grubundaki hasta popülasyonunun düşüklüğü ile açıklanabilir. Ya bu düşüklük yanıtıcı sonuç vermiştir (Tablo 7), ya da Fluoksetin belki sinaptik aralıktaki 5 HT'nin geri alınımını önlemiş ve post-sinaptik reseptörlere etkin yoğunlukta ulaşmasını sağlayarak depresif semptomatolojiyi azaltmıştır. Ancak aynı zamanda otoresseptörler aracılığı ile presinaptik nörondaki 5-HT sentezi de azaldığından nöron içinde MAO aracılığı ile oluşan 5 HIAA miktarı yeterince yükselmemiştir. Maprotilin ile olan yükselme, Maprotilin'in Noradrenalinin yansırı 5-HT üzerindeki etkili olduğu düşünülse bile yine de açıklayıcı olamamaktadır, çünkü bu durumda Fluoksetin ile 5 HIAA'de daha da yükselme olması beklenirdi.

Maprotilin ve Fluoksetin tedavilerinin her ikisinden de yarar görmeyen 3 kişilik grupta kortizol sekresyonu iki kez anlamlı farklılığa ulaşmış olmakla birlikte bu , klinik düzeltmeyi gösteren HDS skorlarına denk düşmemektedir. Yani kortizole ilişkin biyokimyasal düzeltmeye klinik bir düzeltme eşlik etmemiştir. Bu durum HDS-Kortizol arasında yapılan ikili korelasyonlarda yeterli büyüklüğe ulaşamamasında da görülmektedir (Tablo 9,10,11,12,13,14,15,16,17). Bu anlamsızlık hem saat 08:00 hem de saat 24:00 kortizol değerlerinde vardır. HDS-5 HIAA ve kortizol 5 HIAA arasındaki ko-

relasyonlar da yeterli büyüklüğe ulaşmamaktadır.

Ancak tedavi öncesi değerleri dikkate alındığında 8 kişilik Fluoksetin grubunda saat 08:00 ile 24:00 kortizol değerleri arası, saat 08:00 kortizol düzeyi ile 5 HIAA arası ikili korelasyonları yeterli anlamlı büyüklüğe ulaşmaktadır. Bu nedenle, 8 kişilik Fluoksetin grubunda biyokimyasal bir homojenite olduğunu söyleyebiliriz (Tablo 14).

Bu homojeniteye ilişkin bir başka bulgu da 8 kişilik grubun Maprotilin tedavisinin 10. günündeki saat 08:00 kortizol düzeyi ile HDS arasındaki oldukça yüksek korelasyondur. Homojen biyokimyasal alt grup klinik semptom şiddetiyle de korelasyon göstermektedir (Tablo15). Demek ki bütün biyokimyasal parametrelerin aynı yönde tanımladığı bir depresyon grubu bulunabilirse bu klinik görünüm ile de korele olabilecektir. Biyokimyasal alt gruptaki homojeniteye klinik homojenite eklenmektedir.

İntihar düşüncesi en yüksek (n=9) ve en düşük (n=3) iki ayrı alt grup oluşturulduğunda ilginç bir durum ortaya çıkmaktadır. İntihar potansiyeli en fazla grupta Maprotilin, tedavinin 10. gününden itibaren HDS skorlarında anlamlı bir düşüş gerçekleştirmiş ve bu 22. güne kadar sürmüştür (Tablo 18) . İntihar düşüncesi ya da girişimlerinin 5-HT ile bağlantılı olduğu bilgisine uygun olarak yüksek intihar skorları 5 HIAA değerleri ile değil kortizolün saat 08:00 değerlerine paralel bir gidiş göstermiştir. Dolayısıyla intihar düşüncesi yüksek olan her grupta serotonin geri alımın blokerlerinin öncelikle tercih edilmeleri düşünülemez. Maprotilin gibi klasik bir antidepresan da bu görevi yerine getirebilir. Burada göz önüne alınması gereken nokta 9 kişilik alt grubun intiharı deneyen ya da intihar kurbanı (suicide victim) olanlar değil intihar düşüncesi yoğun olanlardan oluşmasıdır. Bu grup intihar kurbanlarından farklıdır ve onlarda görülen 5-HT disregülasyonu burada saptanamaz. O nedenle intihar kurbanları grubunu özel bir klinik ve biyokimyasal alt grup olarak potansiyel intihar düşüncesi taşıyan ya da ölümlerle sonuçlanmayan girişimlerde bulunanlardan ayırmak uygun olacaktır.

İntihar düşüncesi en düşük olan (n=3) grupta ise Maprotilin tedavisi yeterince etkili olamamıştır. Her ne kadar bu olgu Maprotilin'in intihar düşüncesi taşıyan alt grupta etkili, intihar düşüncesi düşük olan alt grupta etkisizmiş gibi bir görünüm almasına yol açsa da aslında bu durumun intihar düşüncesi düşük hasta sayısı (n=3) nedeniyle Maprotilin tedavisi yeterince etkili olamamıştır. Her ne kadar bu olgu Maprotilin'in intihar düşüncesi taşıyan alt grupta etkili, intihar düşüncesi düşük olan alt grupta etkisizmiş gibi bir görünüm almasına yol açsa da aslında bu durumun intihar düşüncesi düşük hasta sayısının (n=3) azlığından kaynaklandığı ve yanıtıcı olabileceği dikkate alınmalıdır (Tablo 19).

Öte yandan Maprotilin'in somatik anksiyeteleri hem en yüksek (n=9), hem de en düşük olan (n=4) gruplarda etkin olduğu ve bu etkinliğin kortizol düzeyleri üzerinden biyokimyasal olarak gözlenebileceği görülmektedir (Tablo 20,21).

Kortizol diüurnal değişkenliği gösteren gruplarda Maprotilin daha etkin bir tedaviyi gerçekleştirmiş (Tablo 22).

Bazı depresyon olgularında hastalığın şiddetinin artışına paralel olarak kortizolün diüurnal değişkenliğinin ortadan kalktığını biliyoruz (4). Bu durumda klinik olarak semptomatoloji veren, biyokimyasal olarak da kortizol diüurnal değişkenliği gösteren depresyon gruplarında Maprotilin yeterince etkin bulunamamıştır (Tablo23). Diüurnal değişkenliği bozacak kadar şiddetli kortizol sekresyonuna neden olan en önemli parametrenin büyük olasılıkla anksiyete olduğu düşünülebilir. Bu nedenle Maprotilin'in anksiyeteli depresyonların tedavilerinde yetersiz kalacağını öngörebiliriz.

Sonuç olarak, poliklinik deneyimlerimizin oluşturduğu Maprotilin'in serotonerjik regüle, Fluoksetin'in ise serotonerjik disregüle ya da klinik bağlamda düşünürsek Maprotilin'in intihar düşüncesi olmayan , Fluoksetin in ise potansiyel intihar düşünceleri bulunan depresif hastalarda güçlü tedavi etkinliği gösterdikleri şeklindeki öngörümüzü test eden bu çalışma bir ölçüde ters sonuçlar vermiştir. Öyle ki intihar düşüncesi en düşük olan (n=3) grupta Maprotilin tedavisi yeterli etkinlik gösteremeyen intihar düşüncesi en yoğun olan (n=9) grupta Maprotilin'in tedavi etkinliği de yüksek olmuştur. Bu etkinlik 10. günden itibaren görülmeye başlanmış ve 22. güne dek artan biçimde sürmüştür.

Bu durumu ortaya çıkaran nedenler irdelendiğinde, intihar olgusunun öncelikle düşünce düzeyinde değil girişim hatta daha da ötede intihar kurbanları üzerinde şekillendirilmesi gerekmektedir. Çünkü intihar düşüncesi ya da sözlü ifadesi intihar girişimisine tam olarak yansımamaktadır. Askeri ortam dikkate alındığında hastaların intihar sözünü hekimleri manüple etmek için sıkça kullandıklarını düşünebiliriz. Dolayısıyla intihar kurbanlarında görülen 5-HT disregülasyonu sadece düşünce düzeyinde kalanlarda saptanamayabilir. O nedenle bu bazda yapılacak bir ilaç seçimi yanıtıcı sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda intihar düşüncesi en düşük olan grup 3 kişiden oluşmaktadır ki bu sayı 9 kişilik diğer grubu karşılayacak ve sağlıklı istatistiksel değerlendirme sonuçları çıkarılabilecek nicelikte değildir.

Diğer yandan Maprotilin selektif bir NA geri alım blokeri değil potent bir geri alınımı da önleyici özellikler gösterir (7). Bu da ilacın spesifikliğini düşüren bir etken olarak çalışmamızın sonuçlarını belirli sınırlar içerisinde etkilemiştir. Yine de bu nokta çalışmanın sonucunu aşırı etkilemeyecektir, çünkü Maprotilin'in güçlü etkinlik gösterdiği yoğun intihar düşünceli 9 kişilik grupta intihar düşüncelerinin yüksekliği ile negatif korelasyon veren 5 HIAA azalması olamamıştır. O halde buradaki asıl sorun yüksek intihar düşüncelerinin bulunmasına rağmen ve eski bilgilerimize ters olarak 5 HIAA düzeylerinin yeterince düşük olmasındadır. Bu nedenle çalışmamızın devamı niteliğinde önerebileceğimiz yeni çalışmaların eğer biyolojik alt gruplandırma temelinde düzenleneceklerse intihar düşüncesine göre değil, girişime ve bu girişimin öldürücü olma özelliğine göre yapılmaları gereklidir. Ayrıca Fluoksetin'in karşısına Maprotilin yerine daha sektif bir NA geri alımın blokerinin seçilmesi uygun olacaktır. Yine çalışmamızda olduğu üzere çok sayıda alt gruplandırmalar yapılmak isteniyorsa, ki bu durum biyolojik temelli çalışmalarda bir zorunluluktur, çalışmamızda

başlangıça öngördüğümüzden daha yüksek sayıda denekle araştırmanın sürdürülmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.Charlton, B., G. Leake , A ., Wright, C., Griffiths, H., W., Ferrier, I., N.: A Combined Study of Cortisol, ACTH and Dexamethasone Concentrations in Major Depression, Multiple Time-Point Sampling. *British Journal of Psychiatr*, 150, 791-796, 1987.
- 2.Schildkraut,J.,J., Grenn, A., I., Mooney,J., J.: Affective of Psychiatry, in (Eds.) Kaplan,H.I., Sadock,B.,J., Fourth Edition,Vol.2, Baltimore,London , Williams and Wilkins, 1985. 769-778.
3. Halbreich,U., Asnis,G.,M., Shindedecker,R., Zumoff,B., Nathan, R., S.: Cortisol Secretion in Endogenous Depression, I. Basal Plasma Levels. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 42,904-908,1985.
- 4.Sachar,E.,J., Hellmann ,L., Roffwarg,H.,P., Halpern,F.,S., Fukushima,D.,K, Gallagher ,T.,F.: Disrupted 24-Hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression. *Arch.Gen. Psychiatry*, Vol.28,19-24,1973.
- 5.Linkowski,P., Mendlewicz ,J., Lecler q,R., Brasseur , M., Hubain,P., Golstein,J., Copinschi , G, Van Cauter,E.: The 24-Hour Profile of Adrenocorticotropin and Cortisol in Major Depressive Illnes. *Journal OF Clinical Endocrinolgy and Metbolism*, Vol.61, no.3, 429-438,1985.
- 6.Meltzer,H.,Y., Umberkoman-Wiita , B., Robertson,A., Tricou, B.,J., Lowy, M., Preline, R.: Effect of 5-Hydroxytryptodens. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol.41, 366-374,1984.
- 7.Ceylan, M., E., Abay, E.: Nörotransmitterler ve Depresyon, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1988, 14-41.
- 8.Lopez-Ibor,J.,J.: The involvement of Serotonin in Psychiatric Disorders and Behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 153 (suppl.3), 26-39, 1988.
9. Arkoç, O.: Psikiyatrik Semptomlar ve Sendromlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1987,57-65.
- 10.Balcı , S.: Affektif Hastalıklarda Genetik Çalışmalar. Günümüzde Affektif Bozukluklar Eğitim Semineri. Gazi Üniversitesi, Ankara, 1987,16-19.
- 11.Köroğlu, E. (Çev.): Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-II-R). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1989,129-131.
- 12.Cancro, R.: Overview of Affective Disorder.In *Comprehensive Textbook of Psychiatr* , (Eds.)Kaplan, H., I., Sadock,B., J., Fourth Edition , Vol.2, Baltimore, London, Williams and Wilkins,y 1985,760-763.