

# Mirtazapinin Major Depresyonda Etki Başlangıcı ve Güvenilirliği: Olgu Serisi

Feryal Çam Çelikel<sup>1</sup>, Birgül Elbozan Cumurcu<sup>1</sup>, İlker Etikan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yrd.Doç.Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Yrd.Doç.Dr., Biyoistatistik Anabilim Dalı, Tokat

## ÖZET

**Amaç:** Mirtazapin ile tedaviye alınan olgularda antidepresan etkinliğin başlama zamanını belirlemek, tedaviye uyumu ve ilacın güvenilirliği incelemek. **Yöntem:** Major depresyon tanısı konan 20 erişkin hasta çalışmaya alınmıştır. Başlangıç vizitinden sonra 1., 2., 3., 4. ve 8. haftalarda etkinlik, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ), Klinik Global İzlenim (KGİ-1) ve Klinik Global İyileşme (KGİ-2) ölçekleri ile ölçülmüştür. Tedaviye yanıt ölçütü, HDDÖ ve MADDÖ'de başlangıç viziti puanından %50 azalma, düzelme ise HDDÖ'nin 7 puanın altına inmesi olarak tanımlanmıştır. Yan etkiler, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Hastaların HDDÖ ve MADDÖ değerlerinde başlangıç vizitine oranla birinci haftadan itibaren anlamlı düşüşler gözlenmiştir. HDDÖ ortalama puanı 2. haftada (n=19) %46'ya, 3. haftada (n=18) %61'e düşmüş ve 4. haftanın sonunda (n=15) belirtilerde düzelme gözlenmiştir. En sık yan etkiler rüya görmede artma, uyku hali, uyku süresinde uzama ve kilo artışıdır. Kiloda başlangıç ile son ziyaret arasında anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $\chi^2=24.329$ ,  $df=5$ ,  $p=0.0001$ ). **Sonuç:** Mirtazapinin major depresyonda üçüncü haftadan itibaren tedaviye yanıt verdiği, 'ikili etki' mekanizması ile iyi bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Mirtazapin, etki başlangıcı, güvenilirlik.

(*Klinik Psikiyatri 2006;9:89-98*)

## SUMMARY

### Onset of Action and Tolerability of Mirtazapine in Major Depression: Case Series

**Objectives:** The aim of the study was to examine the tolerability and the onset of antidepressant action of mirtazapine. **Method:** Twenty adult outpatients with major depression were treated with mirtazapine and assessed at baseline, and after 1, 2, 3, 4, and 8 weeks by the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), and Clinical Global Impression-Severity of Illness and Clinical Global Impression-Global Improvement scales. The onset of action was measured by a reduction of more than 50% from baseline on HDRS and MADRS. Remission was defined as an HDRS score under 7. Udvalg for Kilege Undersegelser (UKU) was used to assess the tolerability. **Results:** The reductions from baseline on both HDRS and MADRS were significant starting from week 1. HDRS was reduced by 46% on week 2 (n=19), and by 61% on week 3 (n=18). HDRS score reduced to 7 by week 4 (n=15). Evaluating the side effects, increased dream activity (16%), weight gain (14%), sleepiness / sedation (12%), and increased duration of sleep (12%) were the most frequent. The weight gain was significant between the baseline and the last visit ( $\chi^2=24.329$ ,  $df=5$ ,  $p=0.0001$ ). **Conclusion:** Mirtazapine, known as an NaSSA with its noradrenergic and specific serotonergic antidepressant action, seems to be a good choice in treatment of major depression with its rapid onset antidepressant activity and favorable tolerability.

**Key Words:** Mirtazapine, onset of action, tolerability.

## GİRİŞ

Majör depresif bozukluk sık görülen, tekrar eden, kronikleşebilen ve yeti yitimine neden olan bir bozukluktur (Akiskal 2005, Kessler ve ark. 1994). Depresyonun fizyopatolojisinde rol alan önemli kimyasallardan ikisi serotonin ve noradrenalindir (Flores ve Schatzberg 2004). Mirtazapin, başlıca depresyon tedavisinde kullanılan, hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistem üzerinde etkileri olan bir antidepresandır (Szegeci ve Schwertfeger 2005).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, etkinlik ve güvenilirliğin yanı sıra antidepresanların etki başlangıcına dikkatler yönelmiştir (Nierenberg 2001, Blier 2001, Stahl ve ark. 2001, Quitkin ve ark. 2001, Benkert ve ark. 2002).

Mirtazapin, alfa-2 antagonizminin yanı sıra güçlü 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> ve H<sub>1</sub> antagonist özelliklere sahip bir antidepresandır (Akiskal 2005). Mirtazapinin antidepresan etkinliğinin, olasılıkla presinaptik alfa-2-adrenerjik otoresptörlerin blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (Do Boer 1996, Do Boer 1995). Mirtazapin bu etkileri nedeniyle, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresif (NaSSA) olarak adlandırılmaktadır (Flores ve Schatzberg 2004, Do Boer 1996). Eliminasyon yarılanma ömrü 20 ile 40 saat arasındadır ve kararlı duruma 4-6 gün içine ulaşılır. Mirtazapinin farmakokinetiğinin 15-75 mg doz aralığında doğrusal olduğu gösterilmiştir (Flores ve Schatzberg 2004, Szegeci ve Schwertfeger 2005).

Mirtazapin kullanımı sırasında sedasyon, yorgunluk, hipotansiyon, refleks taşikardi, gastrointestinal sistem yakınmaları, bellek bozukluğu, iştah artışı, kabızlık, ağız kuruluğu gibi yan etkiler gelişebileceği bildirilmiştir (Flores ve Schatzberg 2004, Szegeci ve Schwertfeger 2005).

Bu yazıda mirtazapinin ile tedaviye alınan 20 olguda antidepresan etkinliğin başlama zamanını belirlemek ve güvenilirliği incelemek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örneklem

Tüm olgular, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde muayene edi-

lererek Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı (DSM-IV-TR) tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı konan ve 17-itemlik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde en az 16 alan ve gönüllü olarak onay veren erişkin yaştaki hastalardır. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alınmıştır.

Hastalarda majör depresyon dışında psikiyatrik bir bozukluk tanısı, alkolizm ya da madde kötüye kullanımını öyküsü, demans ve diğer organik mental bozukluklar ya da mirtazapine karşı aşırı duyarlılık öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinin öyküsünde ya da muayenesinde belirgin hematolojik, endokrinolojik, renal hepatik, gastrointestinal, nörolojik ya da diğer sistemik tıbbi sorunlar yoktu. Hastalar arasında daha önceden yeterli doz ve süre ile mirtazapin tedavisi görmüş ve belirgin bir etki elde edilememiş biri yoktu.

### İşlem

Her hasta, tedavi öncesi ve sonrasında kan, biyokimyasal parametreler, her vizitte ise vital bulgular (kan basıncı, nabız sayısı) ve vücut ağırlığı yönünden değerlendirildi. Hastalarda, majör depresyonun akut olarak düzelmesi için önerilen ortalama süre olan 8 haftalık süre içinde toplam 6 kez (ilk görüşmenin ardından 7, 14, 21, 28 ve 56. günlerde olmak üzere) etkinlik ve ilaca bağlı yan etkiler izlendi. Başlangıçta ve çalışmanın sonunda biyokimyasal, hematolojik ve idrar bulguları değerlendirildi.

Değerlendirme aracı olarak şu ölçekler kullanıldı:

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Klinisyen tarafından uygulanır ve hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir ve 0-4 arasında puanlanarak en yüksek 53 puan alınır. Akdemir ve ark. (1996) tarafından Türkçe'de depresyonun şiddetini değerlendirmede geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ): Görüşmecinin değerlendirdiği toplam 10 maddeden oluşmaktadır ve ağırlıklı olarak depresyonun bilişsel ve emosyonel belirtilerini içermektedir. Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçer.

Tedavi çalışmalarında değişimi, HDDÖ'ye göre daha hassas olarak ölçer. Ölçeği geliştirilenler tarafından belirlenmiş şiddet basamaklarında (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) derecelendirilme yapılır. Her maddeden alınan puan 0-6 arasında belirlenir. Değerlendirilen belirtinin şiddeti arttıkça, maddeden alınan puan da artar. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'tır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özer ve ark. (2001) tarafından yapılmıştır.

**Klinik Global Değerlendirme Ölçeği:** Guy ve ark. (1976) tarafından her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Bu çalışmada aşağıda sözü edilen ilk 2 boyut kullanılmış, toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen Klinik Global İzlenim-Etkililik ölçeği bu çalışmada kullanılmamıştır.

**Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-1):** Toplam 7 değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığını şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir: 1 = Normal, hasta değil, 2 = Ruhsal hastalık sınırda, 3 = Hafif derecede hasta, 4 = Orta derecede hasta, 5 = Belirgin derecede hasta, 6 = Şiddetli derecede hasta, 7 = En ağır derecede hasta.

**Klinik Global İyileşme Ölçeği (KGİ-2):** Toplam 7 değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir: 1=Çok fazla iyileşti, 2=Oldukça iyileşti, 3=Minimal iyileşti, 4=Değişiklik yok, 5=Minimal kötüleşme, 6=Oldukça kötüleşti, 7=Çok fazla kötüleşti.

**UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU, Udvalg for Kilske Undersegelser):** Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri nedensel ilişki kurarak değerlendirir. Lingjaerde ve ark. (1987) tarafından geliştirilmiştir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Yan etkileri dört grup altında içerir: Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer. Toplam 52 maddeden oluşmuştur, 10

psikolojik, 10 nörolojik, 13 otonomik ve 29 diğer belirti bulunur. Psikolojik başlığı altında anksiyete, uyku değişiklikleri, huzursuzluk gibi belirtiler; nörolojik başlığı altında paresteziler, nöbetler, hiperkinezi ve diskinezi; otonomik başlığı altında tükürük ve dışkılama alışkanlığı değişiklikleri, antikolinergik yan etkilerle, aşırı su içme ve idrara çıkma ve diğer başlığı altında dermatolojik, cinsel yan etkiler, baş ağrısı ve bağımlılık bulunmaktadır. Puanların yorumlanmasından çok, ilaçların hangi alanlarda ne gibi ve ne şiddette yan etki yaptıkları karşılaştırılabilir. Çevirisi kullanılmaktadır, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.

Bunlara ek olarak, yalnızca ilk görüşmede, sosyodemografik veriler ile psikiyatrik öz ve soygeçmişe dair bilgiler, araştırmacılar tarafından hazırlanan form aracılığı ile alındı.

Antidepresan etkinliği ölçmek amacıyla temel olarak 17 maddelik HDDÖ, KGİ-1 ve KGİ-2 kullanıldı. Antidepresana yanıt, HDDÖ ölçek puanının başlangıç vizitinde elde edilen puana göre %50 oranında azalma göstermesi olarak, remisyon ise HDDÖ ölçek puanının çalışma sonunda <7 olması biçiminde tanımlandı. Etkinliğin ikinci ölçütü olarak MADDÖ kullanıldı.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın istatistiksel değerlendirilmesinde, hasta gruplarının betimleyici özellikleri için döküm yapılarak sıklığı araştırıldı. Sayısal parametrelerin arasında ilişkinin saptanmasında korelasyon analizi kullanılarak değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Etki başlangıcının diğer zamanlar için zaman içi karşılaştırılmalarında "Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi" kullanılmıştır. Ayrıca niteliksel bulguların karşılaştırılmasında (kesikli veriler için) "Ki-Kare testi" kullanılmıştır. Tedavi süresince kilo değişimlerinin olup olmadığı ise "Kruskal Wallis Varyans Analizi" ile değerlendirilmiştir. Tüm verilerin İstatistiksel analizleri için SPSS 11.5 for Windows paket programı kullanılmıştır.

### BULGULAR

Sosyodemografik bulgular, klinik özellikler

Yirmi olgunun sosyodemografik ve klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. İzleme alınan 20 hastadan

14 hasta çalışmayı tamamlamıştır; ikinci, üçüncü ve beşinci vizitlerde birer, dördüncü vizitte ise üç hasta olmak üzere toplam 6 hasta çalışmadan erken ayrılmıştır.

Hastalara başlangıç vizitinde 30 mg/gün mirtazapin başlanmıştır. İzleyen vizitlerde HDDÖ puanının başlangıç vizitine göre %25'in altına düşmemiş olması koşulu yeterli yanıt alınmama olarak değerlendirilmiş ve bu olgularda günlük doz 45 mg'a çıkmıştır. Mirtazapin dozu 45 mg/gün'e çıkılan 4 hastanın 2'sinde 2. vizitte, 2'sinde 3. vizitte bu doz değişikliği yapılmıştır.

### Ölçeklere ilişkin bulgular

İlacın etkinliğini ölçebilmek amacıyla, HDDÖ ya da MADDÖ başlangıç değerinden %50'lik azalma ve KGİ-1'den 1 ve 2 puan (hasta değil ve sınırda hasta), KGİ-2'den 1 ve 2 puan (çok ve oldukça iyileşme), tedaviye yanıt ölçütleri olarak kabul edildi.

Hasta grubunun vizitlere ait HDDÖ, KGİ-1 ve 2 ve MADDÖ ortalama değerleri ile grubun kendi içerisinde, ölçeklerde başlangıç vizitine göre meydana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların HDDÖ değerlerindeki düşüş başlangıç vizitine göre vizit 1'den itibaren istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Başlangıçtan 1. vizite (birinci haftanın sonuna) dek ortalama düşüş %27 (n=20; p<0.0001) olarak belirlenirken başlangıçtan 2. vizite (ikinci haftanın sonuna) %46 (n=19; p<0.0001), başlangıçtan 3. vizite (üçüncü haftanın sonuna) dek ise ortalama düşüş %61 (n=18; p<0.0001) olarak saptanmıştır. HDDÖ puan ortalamasındaki düşüş, 4. ve 5. vizitlerde de devam etmiş, 4. haftanın sonunda %73 (n=15; p<0.001), 8. haftanın sonunda ise %79 (n=14; p<0.001) olarak belirlenmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, hasta grubunun başlangıçta HDDÖ ortalama puanı  $21.35 \pm 1.17$ 'dir. Grup ortalaması genel olarak değerlendirildiğinde, ağır şiddette olmayan majör depresyon düzeyinde olduğu görülmektedir. Çalışma bitimi olan 8. hafta sonunda ise ortalama  $4.57 \pm 1.20$ 'ye düşmüştür. HDDÖ ortalama puanı 4. vizitte (n=15) 7'nin altına düşmüş, yani 4. haftanın sonunda belirtilerde düzelme gözlenmiştir.

**Tablo 1.** Sosyodemografik ve major depresif bozukluk ile ilişkili özellikler

n=20	(ortalama±SD)
Yaş (yıl)	36.95±2.95 (20-66)
Şimdiki atağın süresi (ay)	10.70±2.11 (1-36)
	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	17 (%85)
Erkek	3 (%15)
Öğrenim durumu	
İlkokul mezunu	11 (%55)
Ortaokul mezunu	1 (%5)
Lise mezunu	6 (%30)
Yüksekokul mezunu	2 (%10)
Meslek	
İşsiz	2 (%10)
Ücretli iş	4 (%20)
Serbest	1 (%5)
Ev işi	12 (%60)
Öğrenci	1 (%5)
Özgeçmişte depresif atak	
Var	8 (%40)
Yok	12 (%60)
Fiziksel hastalık	
Var	2 (%10)
Yok	18 (%90)
Ailede depresyon öyküsü	
Var	3 (%15)
Yok	17 (%85)

Olgulardaki düzelme HDDÖ<7 olarak alındığında, 4. vizitte (n=15), yani 4. haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düzelme gözlenmiştir.

Tablo 2 incelendiğinde, olguların KGİ-1 ve KGİ-2 ortalamalarındaki düşüşler, 1. vizitten itibaren istatistiksel olarak anlamlıdır. KGİ-1 ortalamasının 5. vizitte (8. haftanın sonunda) 2 puana indiği ve KGİ-2 ortalamasının 4. vizite (4. haftanın sonunda) 2 puanın altına indiği gözlenmektedir.

Tablo 2'de görülen bir diğer etkililik ölçütü

**Tablo 2.** Ölçek puanları

Ölçekler	Başlangıç viziti (n=20)	Vizit 1 (n=20)	Vizit 2 (n=19)	Vizit 3 (n=18)	Vizit 4 (n=15)	Vizit 5 (n=14)	z	p
HDDÖ	21.35±1.17	15.70±0.85	11.63±1.31	8.39±1.11	5.80±1.15	4.57±1.20	a -3.828	0.0001
							b -3.826	0.0001
							c -3.728	0.0001
							d -3.411	0.001
							e -3.301	0.001
KGI-1	4.40±0.17	3.95±0.26	3.42±0.29	2.89±0.30	2.27±0.36	2.00±0.35	a -2.264	0.0241
							b -3.491	0.0001
							c -3.703	0.0001
							d -3.460	0.001
							e -3.332	0.001
KGI-2	-	3.25±0.16	2.53±0.16	2.17±0.20	1.93±0.23	1.79±0.28	a	
							b -2.667	0.008
							c -2.730	0.006
							d -2.862	0.004
							e -2.890	0.004
MADDÖ	25.20±1.86	19.10±1.46	14.32±1.74	10.83±1.52	7.00±1.35	4.79±1.19	a -3.589	0.0001
							b -3.827	0.0001
							c -3.727	0.0001
							d -3.411	0.001
							e -3.297	0.001

-. başlangıç vizitinde KGI-2 "değerlendirilemedi" şeklinde işaretlendiğinden ortalama puan yoktur; a: başlangıç ile 1. vizit karşılaştırılması; b: başlangıç ile 2. vizit karşılaştırılması; c: başlangıç ile 3. vizit karşılaştırılması; d: başlangıç ile 4. vizit karşılaştırılması; e: başlangıç ile 5. vizit karşılaştırılması

MADDÖ puanlarındaki değişimlerdir. Hastaların MADDÖ değerlerindeki düşüş başlangıç vizitine göre vizit 1'den itibaren istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Başlangıçtan 1. vizite (birinci haftanın sonuna) dek ortalama düşüş %24 (n=20; p<0.0001) olarak belirlenirken başlangıçtan 2. vizite (ikinci haftanın sonuna) %43 (n=19; p<0.0001), başlangıçtan 3. vizite (ikinci haftanın sonuna) dek ise %57 (n=18; p<0.0001) olarak saptanmıştır. MADDÖ puanlarındaki düşüş, 4. ve 5. vizitlerde de devam etmiş, 4. haftanın sonunda %72 (n=15; p<0.001), 8. haftanın sonunda ise %81 (n=14; p<0.001) olarak belirlenmiştir.

Tüm olguların başlangıçtaki MADDÖ ortalama puanı 25.20±1.86'dır. Grup ortalaması genel olarak değerlendirildiğinde, orta şiddette depresif düzeyde olduğu görülmektedir. İzleme bitimi olan

8. hafta sonunda ise ortalama 4.79±1.19'a düşmüştür. MADDÖ ortalama puanının ise 4. vizitte, yani 4. haftanın sonunda (n=15) 9'un altına düştüğü, bir başka deyişle, belirtilerde düzelme olduğu gözlenmektedir. Hasta grubundaki bir diğer düzelme ölçütü MADDÖ < 9 olarak alındığında 4. tedavi haftasının sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düzelme gözlenmiştir.

#### Yan etkilerin değerlendirilmesi

İzlem süresince hastalarda ortaya çıkan yan etkiler Tablo 3'te sıralanmıştır. Sıklıkları açısından karşılaştırıldığında, %10'un üzerinde rastlanılan yan etkiler, rüya görmede artma, uyku hali, sedasyon ve uyku süresinde uzama ve kilo artışıdır.

**Tablo 3.** Yan etkilerin dağılımı\*

Rüya görmede artma	%16
Kilo artışı	%14
Uyku hali/sedasyon	%12
Uyku süresinde uzama	%12
Gerilim baş ağrısı	%5
Gerginlik/iç huzursuzluğu	%4
Kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma	%4
Konsantrasyon sorunları	%4
Uyku süresinde azalma	%3
Azalmış salivasyon (ağızda kuruluk)	%3
İshal	%2
Cinsel istekte artma	%2
Çarpıntı/taşikardi	%1
Unutkanlık	%1
Ortostatik baş dönmesi	%1
Amenore	%1
Huzursuz bacak sendromu	%1
Bulantı/kusma	%1
Tremor	%1

\* Belirtiler UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğinden alınmıştır

Hastaların başlangıçta ve her vizitteki kilo değişimleri kaydedilmiştir, Tablo 4 ile Şekil 2'de gösterilmektedir. İlaç öncesine göre birinci vizitten itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı olmuş ve son vizite dek sürmüştür ( $\chi^2=24.329$ ,  $df=5$ ,  $p=0.0001$ ).

## TARTIŞMA

Hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistem üzerinde etkili bir antidepresanın incelendiği bu olgu serisinde, 30-45 mg/gün mirtazapin ile etkili klinik yanıt 3. haftadan itibaren ulaşılmıştır. Düzeltme ölçütü HDDÖ'nin 7 puanın altına inmesi olarak alındığında 4. haftanın sonunda düzeltme olduğu belirlenmiştir.

Etkinliğin test edilmesinde, HDDÖ ve MADDÖ puanlarındaki değişikliklerde görüldüğü üzere, tedavinin 1. haftasından itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşüşler başlamıştır. Tedaviye yanıt ölçütü olarak HDDÖ esas alındığında, ortalama puanda

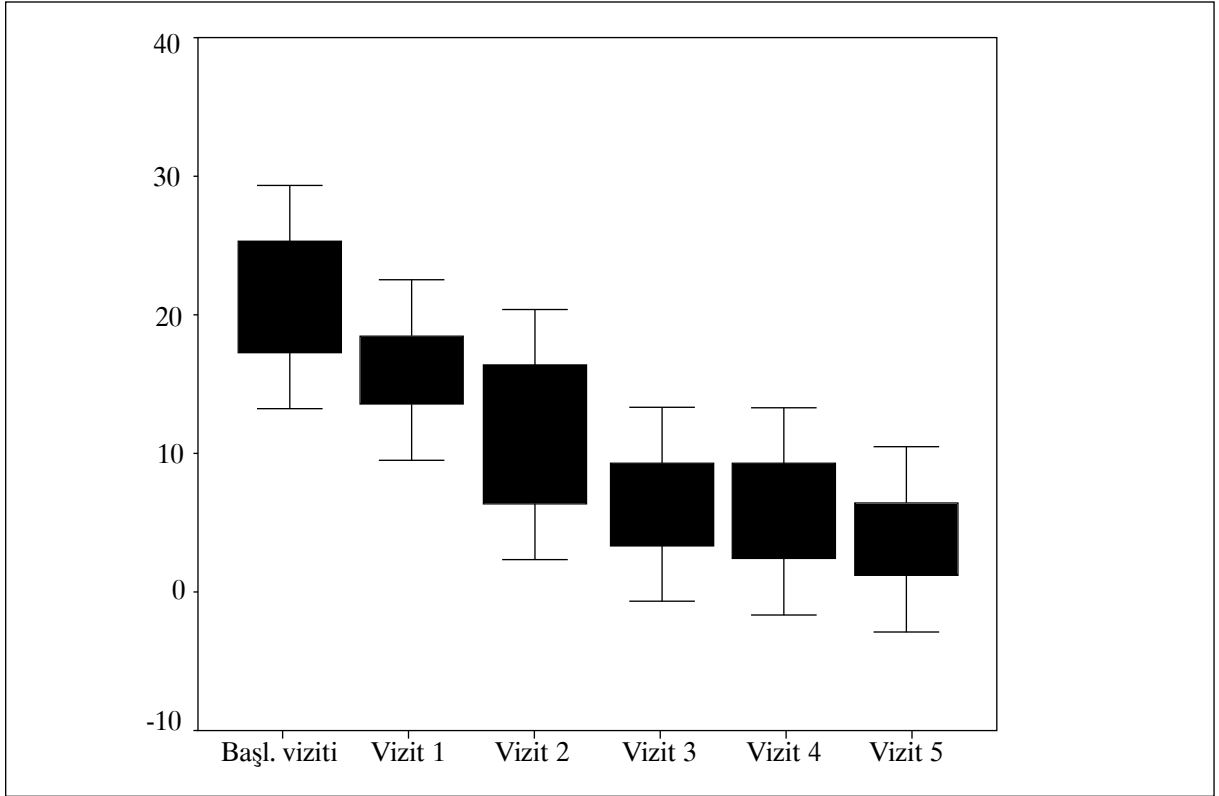
**Tablo 4.** Tedavi süresince kilo değişimi

	Kilo (kg)	
Başlangıç viziti (n=20)	67.57±12.97	
Vizit 1 (n=20)	69.18±13.62	$\chi^2=36.876$
Vizit 2 (n=19)	69.89±13.55	$df=14$
Vizit 3 (n=18)	70.14±13.07	$p=0.001$
Vizit 4 (n=15)	70.43±13.24	
Vizit 5 (n=14)	70.75±12.32	

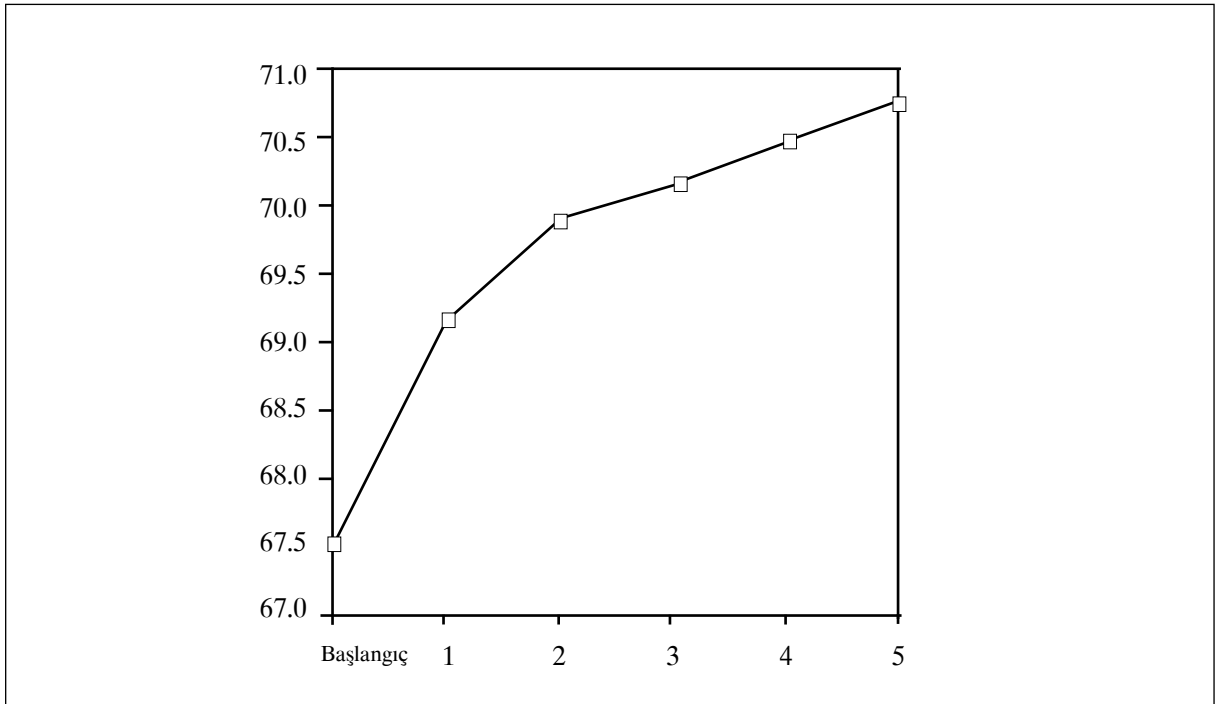
%25'lik düşüşün ilk haftanın sonunda başladığı (%27), ikinci haftanın sonunda %46'ya vardığı ve 3. haftanın sonunda ise %50'nin üzerine (%61) çıktığı belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, NaSSA'ların etkilerinin 1. haftadan itibaren başladığı genel bilgisi (Bremner 1995, Kasper 1995) ile uyumludur. Yakın tarihli, çok merkezli, natüralistik bir çalışmada (Rojo ve ark. 2005) mirtazapin ile tedavi edilen 582 major depresyonlu ayaktan hasta, başlangıcı takiben 1., 2., 4. haftalarda HDDÖ ve KGİ ile değerlendirilmiş, hastaların %58'inin çok hızlı ya da hızlı yanıt veren grupta olduğu belirlenmiştir.

Son yıllarda yazılmış çeşitli makalelerde, major depresyonu olan hastalarda farklı grup antidepresanların çift-kör karşılaştırmalı çalışmaları analiz edilmiştir (Benkert ve ark. 2006, Posternak ve Zimmerman 2005, Behnke ve ark. 2003, Hirschfeld 2002, Thompson 2002, Schatzberg ve ark. 2002). Mirtazapinin amitriptilin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda (Smith ve ark. 1990, Mullin ve ark. 1996, Özcankaya 2001) tedavi etkinliklerinin farklı olmadığı ancak mirtazapinde daha erken başladığı bildirilmiştir. Özcankaya ve ark.'nın (2002) çalışmasında 1. ve 2. haftalarda değerlendirme yapılmamış, 3. haftada mirtazapinde düzeltme oranı %36 bulunmuştur. Mirtazapin ile SSRI grubu ilaçların karşılaştırılmasında, 1. haftadan itibaren anlamlı farklar görülmüştür (Thompson 2002). Rando-mize, çift-kör bir çalışmada (Behnke ve ark. 2003) 30-45 mg/gün dozunda mirtazapin ve 50-150 mg/gün sertraline ile tedavi edilen 345 major depresyonlu hasta 8 hafta boyunca izlenmiş, mirtazapin ilk haftada sertralinden anlamlı düzeyde daha etkili bulunmuştur.



Şekil 1. Tedavi süresince HDDÖ puanı grup ortalamalarının değişimi



Şekil 2. Tedavi süresince kilo değişim grafiği (kg) ( $\chi^2=36.876$ ,  $df=14$ ,  $p=0.001$ ).

Yaşlı ya da SSRI tedavisine dirençli hasta gruplarında yapılan çift-kör çalışmalarda mirtazapin ile antidepresan etkinin sertralin ve paroksetine oranla daha hızlı başladığı belirlenmiştir (Hirschfeld 2002, Schatzberg ve ark. 2002). Schatzberg ve ark. (2002), yaşlı deprese 255 hastada mirtazapin ile 14. günde HDDÖ'de %50 azalma, 42. günde düzelme (HDDÖ < 7) saptamışlardır. Ortalama yanıt süresi mirtazapin grubunda 26 gün, paroksetin grubunda 40 gün olarak belirlenmiştir. Olgu serimizde 2. haftada HDDÖ'deki azalma %46, 3. haftada %61 bulunmuştur. Belirtilerde düzelme ise Schatzberg ve ark.'nın (2002) çalışmasına göre daha erken, 28. günde gözlenmiştir. Aradaki farkın örneklemeler arasındaki farklılıklarla açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Olgularımız orta düzeyde depresyona sahip, görece genç yaşta (yaş ortalaması:  $36.95 \pm 2.95$  yıl), yaklaşık 1 yıldır yakınması (şimdiki atağın ortalama süresi:  $10.70 \pm 2.11$  ay) olan bir grup olup Schatzberg ve ark.'nın (2002) çalışmasında yaşlı ve tedaviye dirençli hasta grubu incelenmiştir.

Klinik Global İzlenim ve İyileşme Ölçekleri incelendiğinde, 4. haftanın sonunda "oldukça iyileşme" sağlandığı görülmüş, 8. haftanın sonunda ise "ruhsal hastalık sınırda" ya da "normal, hasta değil" düzeyinde değerlendirilmiştir. Bu farklılığa, 4. ve 5. vizitler olan 4. ve 8. haftanın arasında ek bir vizit bulunmamasının yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz. Dördüncü vizitten sonra 5-7. haftalarda da değerlendirme yapılabileceği olabilseydi, 8. haftadan önce klinik düzelme net olarak görülebilirdi.

Çok merkezli, randomize, yakın tarihli bir başka çalışmada (Benkert ve ark. 2006) 45 mg/gün dozunda mirtazapin, 225 mg/gün venlafaksinden anlamlı düzeyde daha hızlı etkili bulunmuştur. 29. günde mirtazapin grubunda daha fazla hastada düzelme (HDDÖ < 7) sağlanmış, 15. günde iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, mirtazapinin bu etkisi, uykuyu iyileştirici özelliğinden bağımsız olduğu düşünülmüştür.

Sözü edilen araştırmalarda kullanılan yöntemler de farklılık göstermektedir. Kullanılan ölçeklerin niteliği, klinik etkinliğin değerlendirilmesinde önemli bir etken olabilir. HDDÖ geniş depresyon belirti örüntüsünü kapsamakla birlikte (Aydemir ve ark. 2006) uyku bozukluğunu sorgulayan maddelerin ağırlığı bu çalışma için sorun oluştura-

bilmektedir. Mirtazapin ile hızlı düzelmenin, ön planda uykudaki olumlu değişimlere bağlı olabileceği düşünülebilir. Olgularımızda tedaviye ikincil yanıt ölçütü olarak kullanılan MADDÖ ağırlıklı olarak depresyonun bilişsel ve emosyonel belirtilerini içermektedir. Etkinlik ölçütü olarak her iki ölçeğin de kullanılması ve sonuçların birbiriyle uyumlu bulunması sonuçlarımızı daha güvenilir kılmaktadır.

Mirtazapin ile bildirilen yan etkilerin sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (Ağargün ve Ebrinç 1998, Nutt 1997). Klinik olarak, sersemlik, aşırı sedasyon, iştah artışı, ağız kuruluğu ve kilo artışı oranı plaseboya göre mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Nutt 1997). Yan etkiler nedeniyle ilacı erken dönemde bırakan hasta oranı mirtazapin için amitriptiline göre daha düşüktür. Amitriptilin ile karşılaştırıldığında, mirtazapinin antikolinerjik, kardiyak ve nörolojik belirtiler açısından daha güvenilir olduğu tesbit edilmiştir (Smith ve ark. 1990, Bremner 1995, Mullin ve ark. 1996). Olgu serimizde %10'u aşan sıklıkta görülen yan etkiler, rüya görmede artma, kilo artışı, uyku hali, sedasyon ve uyku süresinde uzamadır.

Mirtazapin ile iştah artışının sıklıkla tedavinin ilk haftasında, hastaların yaklaşık %17'sinde görüldüğü ve 5 hafta sonra vakaların ancak %1'inden azında devam ettiği bildirilmiştir. Çoğu hastada 15 mg ya da altında ortaya çıkmakta ve 30 mg ve üzeri dozlarda iştah artışının azaldığı belirtilmektedir (Ağargün ve Ebrinç 1998). Olgularımızda mirtazapin 30-45 mg/gün dozunda uygulanmış ve son vizit olan 8. haftanın sonuna dek anlamlı kilo artışı devam etmiştir.

Kadın hastalarda iştah artışının erkeklere oranla 2-3 kat daha sık olduğu ve tedavi süresince vücut ağırlığının yaklaşık %7'si kadar bir ağırlık artışı olduğu ve kilo artışına karşı tolerans gelişmediği ileri sürülmektedir (Ağargün ve Ebrinç 1998). Olgularımızda ilaç öncesine göre birinci vizitten itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı olmuş ve son vizite dek sürmüştür. Sekiz haftalık tedavi sonunda kilo, başlangıçtaki vücut ağırlığının %4.7'si kadar artmıştır. Hasta grubumuzun erkek sayısı çok yetersiz olduğundan cinsiyetler arası bir karşılaştırmaya olanak vermemektedir.



Plasebo ile karşılaştırıldığında mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkilerden biri ağız kuruluğudur (Arky 1995). Olgularımızda salivasyon azalmasına %3 oranında rastlanmıştır. Mirtazapin ile tedavi sırasında bildirilen huzursuz bacak sendromu (Markkula ve Lauerma 1997), olgularımızda %1 oranında görülmüştür.

Yirmi hastada mirtazapin ile tedaviye başlanmış, ikinci haftadan itibaren sayı azalmıştır. İkinci, üçüncü ve beşinci vizitlerde birer, dördüncü vizitte ise üç hasta olmak üzere toplam 6 hasta tedaviyi erken bırakmıştır. Hasta sayısı fazla olsaydı veriler farklı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilebilme olanağı doğacaktı.

Yan etkilerin değerlendirilmesinde, yukarıda sözü edilen çalışmalarda bildirilen oranların gözlenmemiş olması dikkat çekicidir. Tedaviyi erken bırakan toplam 6 hastanın başlıca nedeninin toleransta zorluk olduğu düşünülürse kalanların ilaca bağlı az yan etki bildirmesi daha anlaşılır olmaktadır.

Kullanılan tüm ölçekler görüşmecinin değer-

lendirdiği ölçeklerdir, ancak çeşitlilik olması, değerlendirmelerimizin gücünü arttıran bir etmendir. Tedavinin ilk ayı içerisinde haftalık görüşmelerle etki başlangıcını takip etmek daha isabetli sonuçlar alma bakımından önemlidir ancak iyileşme hızını da arttıran bir etmen olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak erken etki, antidepresan tedavide dikkate alınması gereken bir özelliktir. Benkert ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada etkinliğin erken başlamasının daha sonra devam eden yanıt için önemli bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Olgu serimizde yukarıda sözü edilen kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak, mirtazapinin majör depresyonda hızlı antidepresan etkisi ile iyi bir tedavi seçeneği olabileceği yorumunu yapmak olanaklı görünmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Feryal Çam Çelikel, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Tokat, feryalcelikel@hotmail.com

## KAYNAKLAR

- Ağargün MY, Ebrinç S (1998) Mirtazapin: Bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 8(2):59-68.
- Akdemir A, Orsel S, Dag I ve ark. (1996) Hamilton Depression Rating Scale: Validity, reliability, and clinical use (Turkish). Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi, 4(4):251-259.
- Akiskal HS (2005) Mood disorders: clinical features. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı, BJ Sadock, VA Sadock (Ed), Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, s.1625-1630.
- American Psychiatric Association (2002) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı, Text Revision (2002) Washington DC, American Psychiatric Association.
- Arky R (1995) Physician's Desk Reference, 49. Baskı, Medical Economics Data Production Company, Montvale, New Jersey.
- Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ (2006) Hamilton depresyonu değerlendirme ölçeği yapılandırılmış görüşme kılavuzu mevsimsel duygu durumu bozukluğu versiyonu'nun güvenilirlik ve geçerliliği. Türkiye'de Psikiyatri, 8(1):18-21.
- Aydemir Ö, Köroğlu E (2006) Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Hekimler Yayın Birliği, s.334-335.
- Bech P (2001) Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. Int J Neuropsychopharmacol, 4(4):337-345.
- Behnke K, Sogaard J, Martin S ve ark. (2003) Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. J Clin Psychopharmacol, 23(4):358-64.
- Benkert O, Muller M, Szegedi A (2002) An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 17:23-26.
- Benkert O, Szegedi A, Philipp M ve ark. (2006) Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol, 26(1):75-78.
- Blier P (2001) Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. J Clin Psychiatry, 62:12-17.
- Bremner JD (1995) A double-blind comparison of org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. J Clin Psychiatry, 56:519-525.
- Davidson J, Turnbull CD, Strickland R ve ark. (1986) The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. Acta Psychiatr Scand, 73:544-548.
- Do Boer T (1995) The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Int Clin Psychopharmacol, 10:19-23.
- Do Boer T (1996) The pharmacologic profile of mirtazapine. J Clin Psychiatry, 57:19-24.
- Flores BH, Schatzberg AF (2004) Mirtazapine. Textbook of

- Psychopharmacology, 3. Baskı, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, DC, American Psychiatric Publishing, s.341-347.
- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md, National Institute of Mental Health, s.76-338.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. J Neurol, Neurosurg, Psychiat, 23:56-62.
- Hirschfeld RM (2002) The use of mirtazapine in difficult-to-treat patient populations. Hum Psychopharmacol, 17(Suppl 1):33-36.
- Kasper S (1995) Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analysis of pooled data. Int Clin Psychopharmacology, 10:25-35.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S ve ark. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 51:8-19.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand 334 (Suppl):100.
- Markkula J, Laurme H (1997) Mirtazapine-induced restless legs. Human Psychopharmacol, 12:497-499.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry, 134:382-389.
- Mullin J, Lodge A, Bennie E ve ark. (1996) A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. J Psychopharmacol, 10:235-240.
- Nierenberg AA (2001) Do some antidepressants work faster than others? J Clin Psychiatry, 62:22-25.
- Nutt D (1997) Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. Acta Psychiatr Scand Suppl, 391:31-37.
- Özer SK, Demir B, Tuğal Ö ve ark. (2001) Montgomery ve Asberg depresyon değerlendirme ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi, 12(3):185-194.
- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C (2001) Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? J Clin Psychiatry, 62:358-361.
- Posternak MA, Zimmerman M (2005) Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. J Clin Psychiatry, 66:148-158.
- Rojo JE, Gibert K, Cobo J ve ark. (2005) Onset of antidepressant action: a pharmacological question? Hum Psychopharmacol, 20(6):425-433.
- Sadock BJ, Sadock VA (2005) Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, s.1625-1630.
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE ve ark. (2002) Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. Am J Geriatr Psychiatry, 10(5):541-550.
- Schutte AJ (2006) Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol, 26(1):75-78.
- Smith WT, Glaudin V, Panagides J ve ark. (1990) Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. Psychopharmacology Bulletin, 26:191-196.
- Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM (2001) Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. J Clin Psychiatry, 62:17-23.
- Szegedi A, Schwertfeger N (2005) Mirtazapine: Clinical efficacy and tolerability. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 6(4):631-641.
- Thompson C (2002) Onset of action of antidepressants: results of different analyses. Hum Psychopharmacol, 17(Suppl 1):27-32.