
Depresif Bozukluklarda Eştanı (Komorbidite)

Prof. Dr. Olcay YAZICI*

Özet

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi depresif bozukluklarda da sıklıkla tabloya başka organik ya da psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği görülmektedir. Eşlik eden bu klinik durumlar bir yandan depresif bozukluk tanısını koymayı güçleştirmekte, diğer yandan izlenecek tedavi stratejilerini de etkilemektedir. Depresif bozukluklara eşlik eden psikiyatrik tablolar içerisinde anksiyete bozuklukları ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca alkol ve madde kullanım bozuklukları, demans, serebrovasküler hastalıklar, epilepsi, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve diğer endokrinolojik hastalıklar depresyonla birlikte bulunabilen organik bozukluklar arasındadır.

PSİKİYATRİ DÜNYASI 2001;5:89-96

Eştanı (komorbidite), iki ya da daha fazla hastalığın belirli bir zaman diliminde birlikte bulunmasını anlatır. Ancak, psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezi iyi aydınlatılmamış olduğu için, mevcut bozukluğa eşlik eden ikinci hastalığın, psikiyatrik bozukluğun bir sonucu mu, nedeni mi; yoksa gerçekten iki ayrı hastalığın aynı anda birlikte mi bulunuyor olduğu sorularını yanıtlamak zordur. Eştanı kavramına ilgi artışının nedeni ise, psikiyatrik bozuklukların genellikle 'saf' (yalnız başına) değil, başka hastalıklarla birlikte bulunuyor ve bunun da

günlük uygulamada önemli bir tanı ve tedavi sorunu yaratıp, ayrıca klinik araştırma sonuçlarını bulanıklaştırıyor olmasıdır.

1. DİĞER PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR İLE

Uni ve bipolar depresyon çalışmaları, major depresif bir epizod geçiren hastaların 2/3'ünün yaşam boyunca başka bir psikiyatrik bozukluk da geçirdiğini göstermiştir. ABD'de yapılan, Ulusal Komorbidite araştırmasında (US National Comorbidity Survey (NCS)) yaşam boyu major depresif bir epizod geçirme oranı, unipolar depresyon için %14.9; bipolar-I bozukluk için %1.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışma verilerine göre, major depresif bozukluk hastaların yalnızca %25'inde saf olarak görülmekte; %12'sinde başka bir psikiyatrik bozukluk ortaya

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL

çıkışından daha önce (yani birincil olarak) ve %62'sinde başka bir psikiyatrik bozukluktan daha sonra (yani ikincil olarak) ortaya çıkmaktadır. Depresyon, beklendiği gibi kadınlarda daha fazla bulunurken (%69.3'e %57.7), yalnız başına görülme olasılığının da kadınlarda daha yüksek (%30.1'e %18.6) olduğu saptanmıştır. Yaşam boyu yerine, 12 aylık süre için eştanı olasılığına bakıldığında, hem genelde başka bir psikiyatrik bozukluk hem de birden fazla psikiyatrik bozukluğun eşlik etme oranlarının daha da arttığı görülmektedir. Eşlik eden psikiyatrik bozukluk açısından anksiyete bozuklukları (%58) başta gelirken, bunlar içinde de fobik bozukluklar en sıktır. Anksiyete bozukluklarını, madde kullanım bozuklukları izlemekte (%38.6) ve %75 hastada eşlik eden psikiyatrik bozukluk sayısı birden fazla görülmektedir.

Sonuçta, depresif bozuklukların yüksek oranda başka bir psikiyatrik bozukluk eşliğinde ortaya çıktığı söylenebilir. Depresyon öncesinde başka bir psikiyatrik bozukluğun bulunuyor olması, sonuçta depresyonun ortaya çıkmasını ne kadar kolaylaştırmakta ya da öngörebilmektedir? Major depresyon öncesindeki 9 bozukluğun, bu sorunun yanıtı açısından anlamlı bulunmuştur: Genelleşmiş anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, herhangi bir anksiyete bozukluğunun varlığı, agorafobi, basit fobi, PTSD, sosyal fobi, davranım bozukluğu ya da antisosyal davranış ve alkol ya da madde bağımlılığı. Bağımlılık olmaksızın alkol kullanımı ise, major depresyon gelişimini kolaylaştırma açısından anlamsız bulunmuştur. Söz konusu 9 bozukluğun depresyon öncesindeki bir yıl içinde mevcut olması major depresyon ortaya çıkışı ile daha güçlü bir bağlantı kurduğundan, bu etkenlerin özellikle ilk yıl içinde depresyon gelişme riskini artırdığı düşünülebilir. Ancak, aslında bu faktörlerin major bir depresyonu öngörme güçleri, biri dışında, zamanla azalmamaktadır: Yalnızca genelleşmiş anksiyete bozukluğunda bu etki ilk yıldan sonra giderek düşmektedir. İkinci soru, eşlik eden bir psikiyatrik bozukluk varlığının, duygudurum bozukluğunun şiddet ve gidişini nasıl etkilediği olabilir. Major depresif bozukluk için veriler şunlara işaret etmektedir: Bir anksiyete bozukluğunun eşlik etmesi, daha dirençli bir gidiş, daha fazla intihar girişimi ve hospitalizasyonla; primer distiminin varlığı ise, yaşam boyu kronikleşmeyle birlikte gitme eğilimi göstermektedir. Eşlik eden psikiyatrik hastalık sayısı bu açıdan önemli görünmemekte, bir hastalık

eşliğinde bile major depresif bozukluk, saf biçimine göre daha kötü bir gidiş göstermektedir.

2. MADDE KÖTÜYE KULLANIMI İLE

Depresyonla madde kullanım bozukluğu arasındaki ilişki karmaşıktır, çünkü her iki bozukluk da diğerinin klinik gidiş ve tedavisini kötüleştirebilir. Genellikle hem madde kullanımı hem de madde kullanım bozukluğu, depresyondan daha erken yaşta başlamaktadır. Epidemiyolojik Yakalama Alanı Çalışması (Epidemiological Catchment Area Study (ECA)) duygudurum bozukluklarına madde kullanım bozukluğu eşliğini, yaşamboyu süre için %32 olarak bulmuş ve alkol ya da madde kullanım bozukluğu dağılımını eşit bulmuştur. NCS çalışmasında bu eştanı daha yüksek (%38.6) ve hem alkol kötüye kullanımı (%30) hem de alkol bağımlılığı (%49) depresif kadınlarda erkeklerden daha fazla (%9 ve %24) görülmektedir. Erkeklerde alkol kullanım bozukluğunun, depresyonun öncesinde (birincil) olma olasılığı daha yüksek ve buna depresyonun eşlik etme sıklığı daha azdır. Eşlik eden depresif belirtilerin alkolün kesimiyle hızla, 2-4 hafta içinde, kaybolma eğiliminden söz edilmektedir. ECA çalışmasında, kokain bağımlılığına bir duygudurum bozukluğu eşliği, yaşam boyu risk olarak %35 bulunmuştur. Depresyonda kokain kullanım bozukluğu eştanısı ise %20 gibi görülmektedir. Kokain bağımlılarında da, eşlik eden depresyonun maddenin alınımının kesilmesinden sonra kaybolma eğilimi gösterdiği, ancak 6 hafta kadar sonra tekrar ortaya çıkarak aylarca sürebildiği ve bu dönemde kokaine tekrar başlama olasılığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Sigara içme ve nikotin bağımlılığı da depresyonla, özellikle yineleyici major depresyonla ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde içmeyenlere göre, depresyon yaşamboyu sıklığı 2 kat fazla olup, risk, tüketilen sigara sayısı ve nikotin bağımlılık derecesiyle artar gibi görülmektedir. Bu nedenle, sigara içen depresif kişilerde sigarayı kesince ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinin daha ciddi olup, depresyonu tetiklemesi ve bırakabilme şansının azalması beklenebilir. Gerçekten de, depresyonsuz içicilerde sigarayı bırakabilme şansı, depresyonlulara göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur.

Nedensel bağlantılar açısından bakıldığında, bazı depresifler madde kullanımını depresif ve anksiyöz belirtileri hafifletmek ya da sosyal inhibisyonlarını azaltmak amacıyla kullandıklarını bildirirler. Bazı kokain bağımlıları da madde kesimiyle ciddi

depresyona girebilirler. Bu veriler, bazı kişiler için maddenin 'bir ilaç gibi' kullanıldığı varsayımına yol açsa da, bu etkiler geçici olup, sonuçta depresyon ve anksiyetenin daha şiddetli ve uzun süreli olduğu yoksunluk dönemlerine yol açmaktadır. Birincil depresyonlu bireylerin yakın akrabalarında depresyon sıklığının artmış, ancak alkol bağımlılığı oranının artmamış bulunduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, kadın alkoliklerin akrabalarında alkolizm artmış görünmektedir. Nikotin bağımlılığı ise depresyon ile nedensel bir ilişkide görünmemekte, ama her iki duruma yatkınlık yaratan genetik faktörleri paylaştıkları düşünülmektedir.

3. MEDİKAL HASTALIK VARLIĞI İLE

Medikal hastalık varlığında, her şeyden önce duygudurum bozukluğu tanısının güvenilir şekilde nasıl konabileceği tartışması ortaya çıkar. Çünkü, medikal hastalıklara depresyonun vejetatif belirtileri olan iştahsızlık, uykusuzluk, bitkinliğin eşlik etmesi sıklıktır. Multipl skleroz (MS) ve demans gibi nörolojik bozukluklarda ise, labil affekt, patolojik ağlama gibi belirtiler yanlışlıkla depresyon sanılabilir. Bu durumda güvenilir bir depresyon tanısı için dört yaklaşım akla gelebilir:

İçleyici yaklaşım, belirtilerin medikal hastalığa ikincil olup olmadığına bakmaksızın, bunların major depresif epizod ölçütlerini karşılayıp karşılamadığını değerlendirir.

Dışlayıcı yaklaşım, medikal bir hastalık varlığında bu tip vejetatif belirtilerin depresyon tanısı için kullanılmamasını önerir, tanı daha çok depresyonun kognitif belirtilerine dayandırılmalıdır.

Tamamlayıcı yaklaşım, dışlanan vejetatif belirtiler yerine, kendine acıma, kuruntu yapma, ağlama nöbetleri, enerjisizlik gibi, başka depresif belirtilerin eklenmesini savunur.

Etiyolojik yaklaşım ise, depresyon tanısı için kullanılacak belirtilerin, yalnızca o medikal hastalığa bağlı olanlar dışındakilerden seçilmesini önerir.

Ancak, bu dört yaklaşımın da ideal olmadığı, her birinin ayrı sakıncalar taşıdığı bir gerçektir. Son iki yaklaşım günlük uygulamalar için elverişsiz, ilk iki yaklaşımda ise depresyonun tanı güvenilirliği düşük görünmektedir. Psikiyatri dışı klinisyenlerin depresyonu %50 olguda tanıyamadıkları, sonuçta morbidite ve mortalitenin arttığı bulgusu da düşünüldüğünde,

linik uygulamalar için içleyici, araştırmalar içinse dışlayıcı yaklaşımların seçilmesi daha uygun olabilir.

Genel medikal bozukluğa bağlı duygudurum bozukluğu (GMBBDB) tanısı da, yukarıdaki tartışmalar gözönüne alındığında, 'nedensel bir bağlantı' yargılamasını gerektiren zor bir işlemdir. Buradaki duygudurum belirtileri ya da sendromunun klasik duygudurum epizodundan görünüşte bir farkı olmadığı halde, bu bozuklukların 'genel medikal hastalığın doğrudan fizyolojik sonucu' olduğu yargısı istenmektedir. Oysa çok sayıda medikal hastalık duygudurum epizodlarına yol açabilir. Örneğin, major bir depresif epizod, nörolojik, metabolik, endokrinel, otoimmün, enfeksiyöz ya da neoplastik bir hastalığın doğrudan etkisiyle ortaya çıkmış olabilir. Ne var ki, bu etiyolojik ya da etyopatogenetik yargılama, genellikle ancak tedaviden tanıya gitme yoluyla yapılabilmektedir. Yani, hipotiroidi bir hastada major depresyona yol açmışsa, tedavinin antidepresanlarla değil, birincil olarak tiroksinle olması beklenir. Oysa, bu durumda da antidepresanların etkili ve genellikle gerekli olduğu klinik deneyimden bilinmektedir. Diğer yandan, depresyon, medikal hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine değil de, sonuçları ve tedavi süreciyle ilgili stresörlere karşı gelişen bir psikolojik reaksiyon da olabilir. Bu yönden yalnızca, hipotiroidinin depresyona yol açtığı ve bu depresyonun hipotiroidi tedavisiyle ortadan kalkabildiğine ilişkin, kesin kanıtlar bulunmaktadır. Tablo 1'de sıralanan diğer hastalıklar içinse, sağlam kanıtların varlığına karşın kesinlik yoktur.

İlaç kullanımıyla bağlantılı duygudurum bozukluğu tanısı da, klinik tanımlama temelinde değil, 'duygudurum bozukluğunun nedensel olarak o ilaçla bağlantılı bulunması' yargısına dayanmaktadır. Örneğin, rezerpinin depresyonu, antidepresanların maniyi provoke edebildiğine ilişkin çeşitli kanıtlara karşın, bu yargılamanın da, gerek duygudurum bozukluklarının patogenezi, gerek incelenen ilaçların eylem mekanizmalarına ilişkin daha net bilgilere gereksindiği açıktır. Tablo 2'de depresyonla birlikteliği düşünülen ilaçların listesi verilmiştir.

Depresyonla birliktelik durumu tanı ve tedavi açısından özellik taşıyan durumlar şunlardır:

1. Serebrovasküler hastalık

İnme sonrası depresyon genellikle klasik major depresyondan ayırt edilmez niteliktedir, ancak

Tablo 1. Depresyonla birlikte olan medikal hastalıklar

| | |
|---|--------------------------------|
| Endokrinel bozukluklar | Enfeksiyöz hastalıklar |
| Hiper/hipo (para) tiroidi | AIDS |
| Cushing sendromu | Hepatit |
| Hiperprolaktinemi | Mononükleoz |
| Nörolojik hastalıklar | Neoplastik hastalıklar |
| Serebrovasküler hastalıklar | Pankreas kanseri |
| Demans | Orofaringeal kanser |
| Huntington hastalığı | Meme kanseri |
| Multipl skleroz | Romatolojik hastalıklar |
| Parkinson hastalığı | Sistemik lupus eritematozus |
| Beyin travması | Romatoid artrit |
| Metabolik/Beslenmeyle ilgili bozukluklar | |
| Vit B ₁₂ eksikliği / Üremi | |

Newport&Nemeroff (1999)

Tablo 2. Depresyonla birlikte olan ilaçlar

| | | |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Antineoplastikler | Kardiyovaskülerler | Gastrointestinal ajanlar |
| Sikloserin/Glukokortikoidler/ | α -metildopa | Simetidin |
| İnterferon-a/L-asparaginaz/ | Rezerpin | Nörolojik ajanlar |
| Löprolid/Prokarbazin/ | Propranolol | Levodopa |
| Tamoksifen/Vinblastin/ | | Fenobarbital |
| Vinkristin | Antibiyotikler | Analjezikler |
| | Amfoterisin B | Kodein/İndometasin/ Oksikodon |

Newport&Nemeroff (1999)

psikomotor retardasyon daha sık, anhedoni ve konantrasyon güçlüğü daha seyrek. Depresyonun ortaya çıkışı, lokalizasyon olarak, sol anterior korteks ve sol bazal gangliyonlara ilişkin lezyonlarla ilgili inme sonrası 2 yıla uzayabilen kronik seyirli olması, lezyon lokalizasyonu ile değil, sosyal destek ağının kötü olmasıyla ilişkili görünmektedir. Tüm antidepresanlar inme sonrası depresyonda etkin görünürken, retardasyon için metilfenidat ya da dekstroamfetamin eklenmesi de yaralı görünmekte ve serebral ödem çözüldükten sonra EKT de etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

2. Epilepsi

Epileptiklerde depresyon, bazen bir status epileptikus varyantı olarak bildirilmiş olsa da, genellikle interiktal dönemlerde ortaya çıkar. Sol odaklı ya da

kompleks parsiyel özellikli nöbetlerin depresyon için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Tedavi açısından, nöbet eşliğini düşüren antidepresanlardan (bupropion, TSA'lar, maprotilin, amoksapin) kaçınmak ve antidepresanın antikonvülzanlarla P450 sitokrom inhibisyonu ya da protein bağlanma yarışması özelliklerini göz önünde tutmak gerekir. Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, fenitoinin plazma düzeyini yükseltiyor olabilir. EKT nöbet eşliğini yükseltme gücü de dikkate alındığında emin ve etkili bir seçenektir, ancak EKT sırasında antikonvülzan tedavinin sürdürülmesi önerilir.

3. Multipl skleroz

MS'de görülebilen patolojik ağlama gibi psödobulber gösteriler yanlılıkla depresyon tanısına yol açabilmekle birlikte, bu hastalıktaki gerçek depresyon

oranı da yüksektir ve bunun demiyelinizasyonun doğrudan bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. MS'de kontrendike bir antidepresan yoktur ancak trisiklik antidepresanların (TSA) ve moroaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI) yan etkilerini tolere etme güçlüğü vardır.

4. Demans

Psödodemanslı bir depresyonu apatik bir demanstan ayırmak sorun olabilir. İlerlemiş Alzheimer dışındaki demans durumlarında, dek-sametazon supresyon testi (DST) nonsupresyonu depresyonu işaret edebilir ve nöropsikolojik testler yardımcı olabilir. Ancak, ayırıcı tanı için kesin bir test olmadığından, genellikle antidepresan tedaviye yanıt, ayırıcı tanı yapabilmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu açıdan, TSA'lar ve paroksetin gibi antikolinergik özelliği olan ilaçlar kognisyonu bozarak deliryuma yol açma riski taşıyabilir. EKT gene bir seçenektir ancak EKT sonrası konfüzyonların daha ciddi ve uzun olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı depresyonun en sık görüldüğü nörolojik bozukluktur. Depresif tabloda keder, umutsuzluk ve suisid düşüncelerinin sık, suçluluk hissinin seyrek olduğu bildirilmiştir. Depresyonun doğrudan monoamin azalmasına ya da kullanılan ilaçların (amantadin, bromokriptin, karbidopa, levodopa) depresojenik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Parkinson hastalığında antidepresan seçimi özel bir önem taşır. Bupropion ile sertralinin dopaminerjik ve TSA'lar ile paroksetinin antikolinergik özellikleri, bu ilaçların seçimini doğru kılmaktadır. EKT'nin de hem depresyonu hem Parkinson hastalığına eşlik eden motor retardasyonu kaldırıcı etkisi vardır. Buna karşılık diğer SSRI'lar, klomipramin, nefazodon ve trazodonun, kuramsal olarak, serotonerjik etkileri nedeniyle dopamin (DA) geçişini bozarak mevcut durumu kötüleştirebilecekleri düşünülebilir. Ancak, bu olguya ilişkin pek kanıt olmadığı da eklenmelidir. MAOI kullanımından kaçınılması, kullanılan L-dopa gibi dopaminerjik ilaçlarla hipertansif bir krize yol açabileceğinden uygun görünmektedir.

6. Diabetes mellitus (DM)

DM'de depresyon sıklığı artmış görünmese de, sorun, depresyon varlığında hastalığın gidiş ve tedavisinin ciddi şekilde bozulması, diyet ve ilaç işbir-

liğinin kaybolmasındadır. Noradrenerjik ilaçlar, karbonhidrat açlığı yaratarak ve glukoz aracılığı ile oluşan insülin salınımını inhibe ederek serum glukoz düzeyini yükselttikleri için, bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. MAOI'lerinden de, glukojenez enzimi kar-nitin asetiltransferazı inhibe ederek hipoglisemiye yol açabileceğinden kaçınılması gerekir. Buna karşılık, serotonerjik antidepresanlar, plazma glukoz düzeylerinde hafif ve sürekli bir azalma oluşturduklarından seçilecek ilk ilaç grubu gibi görünmektedir. Ayrıca, paroksetinin diyabetik nöropatideki ağrı üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir.

7. Tiroid hastalıkları

Hiper ya da hipotiroidili depresif bir hastada ilk iş ötiroid durumu sağlamaktır. Bununla depresyon ortadan kaldırılamıyorsa antidepresan tedaviye başlanabilir. Hipotiroidide TSA'lar seçilmemelidir, çünkü bu hastalar antikolinergik ve sedatif etkilere özellikle duyarlıdır ve hipotiroidili hastalarda TSA'larla hızlı döngülülüğe geçiş bildirilmiştir. Hipertiroidi olgularında ise klasik antidepresanlar da kullanılabilir ancak taşiaritmi yan etkileri TSA kullanımını gene sakıncalı kılmaktadır.

8. Cushing sendromu

Cushing sendromu özellikle erken evrelerinde, depresyonun anksiyete ile birlikte sunumu sık görülür. Gene altta yatan hastalığın tedavisi psikiyatrik belirtilerin silinmesiyle sonlanabilir. Kortikosteroid kullanımı da bu hastalıkta depresyon gelişimi için başka bir neden oluşturabilir ve ilaç dozunun azaltımı ya da lityum veya valproat, steroidle oluşan duygudurum bozukluklarının tedavisinde etkili olabilir. Kortikosteroid alımı sırasında TSA kullanımının durumu kötüleştirebildiğine ilişkin veriler de bulunmaktadır.

9. Hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliğinin en sık nedeni hipofiz adenomu olup, ilaç etkisiyle oluşan ve diğer endokrinopatilere eşlik eden tipleri bunu izler. Klinik gösteri gonadal disfonksiyonlardır ve depresyonun irritabl, hostile ve ajite tipte olması beklenir. Hiperprolaktinemi ve hipofiz adenom tedavisi için başlanan bromokriptin psikiyatrik belirtileri de silebilir. Depresyonun sürmesi halinde antidepresan başlanmalıdır ve deneysel bir kanıt olmasa da, bupropion ya da sertralinin dopaminerjik etkinlikleri bu ilaçların seçimi için iyi bir neden olabilir.

10. Kardiyovasküler hastalıklar

Depresyon koroner arter hastalıklarında sık ortaya çıkar ve miyokard enfarktüsü sonrası iyileşmeyi geciktiren, mortaliteyi arttıran bir faktördür. Bunda medikal işbirliğini bozması temel neden olabilir ancak bazı veriler depresyonun daha doğrudan bir etkiyle, kalp atım hızı ve kontraktibilite düzenlemesini sağlayan parasempatik modülasyonu bozarak ve trombus olasılığını arttırarak, mortalite riskini yükseltebileceğini düşündürmüştür. Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası depresyon tedavisinde TSA'ların etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın, kinidin benzeri antiaritmik etkileri nedeniyle ani kardiyak ölümleri arttırabilirler. Benzer şekilde MAOI'den de hipertansif kriz olasılığı nedeniyle, kaçınılması düşünülebilir. Post MI depresyondaki kullanımlarına ilişkin pek veri olmasa da, yeni antidepresanlar tercih edilebilir. Bilindiği kadarıyla yeni antidepresanların kardiyovasküler yan etkileri az görünmektedir, ancak bunun bir istisnası, ortostazis oluşturabilen ve varolan PVC'leri arttıran trazodon olabilir. Kardiyovasküler bir hastalık varlığında olası ilaç etkileşimleri de önem kazanır. Digoksin ve varfarin proteine bağlanma özellikleriyle, aynı özellikteki antidepresanlarla yer değiştirebilirler. Bu açıdan düşük bir ilgi gösteren venlafaksin bir üstünlük taşır. Bir çok kardiyovasküler ilaç P450 izoenzimleriyle metabolize edildiklerinden, bu enzimi inhibe eden antidepresanlarla etkileşecektir. Varfarini metabolize eden 2C9 enzimi fluoksetin, fluvoksamin ve sertralince inhibe edilebilir. Çeşitli β -blokerler ve antiaritmiklerin metabolizmasında etkili olan 2D6 enzimi ise, fluoksetin, paroksetin ve ve sertralince inhibe edilir. Lidokain, kinidin ve çeşitli kalsiyum kanal blokerlerini metabolize eden 3A4 enzimiye, fluvoksamin ve nefazodon tarafından inhibe edilmektedir.

11. HIV

HIV seropozitif hastalardaki depresyonun daha çok psikososyal strese bağlı olduğu düşünülebilir. Ancak, son bir çalışma, bu depresyonun virüsle oluşan nöropatolojik değişmelerin doğrudan bir sonucu olabileceğini de düşündürmektedir. Bu depresyonda TSA'lar, SSRI'lar ve psikostimülanların yararlı etkilerini işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, TSA'ların antikolinergik etkileri kognitif yetiler ve ayrıca, muköz membranlardaki kuruluk üzerine oral kandidiazis ile sonuçlanan olumsuz etkiler yapabilir. MAOI'leri de besin kısıtlamaları ve zidovudin ile olası etkileşimleri nedeniyle kullanılmamalıdır. Buna

karşılık SSRI'lar, kronik diyaredaki hastalar dışında iyi tolere edilir. İlaç etkileşimi açısından, HIV pozitif hastalar P450 3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilen ritonavir, sakuinavir, delavirdin, indinavir gibi proteaz inhibitörü ya da rifampisin ve rifabutin gibi antitüberküloz ilaçlar alıyor olabilirler ve bu enzimi inhibe eden nefazodon ve fluvoksaminle etkileşime girebilirler.

12. Kanser

Kanserin türüne bağlı olarak, depresyon artmış oranda görülebilir. Özellikle pankreas, orofarinks ve meme kanserlerinde depresyon oranı yüksektir. Ayrıca hastalığın ilerlemiş bir dönemde olması, fiziksel bir çöküntü oluşması, kemoterapiler, cerrahi girişimler ve radyoterapi, depresyon sıklığını arttıran etkenlerdir. Depresyon kanserin paraneoplastik sendrom denen doğrudan fizyolojik bir sonucu olabileceği gibi, kansere eşlik eden psikososyal streslerin sonucu da olabilir. TSA'ların kansere eşlik eden depresyondaki etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, yan etkilerine toleranssızlık da belirtilmiştir. MAOI'lerinin de aynı nedenle kullanımı sınırlıdır. Diğer antidepresanlar açısından tek çalışmada, mianserin yan etki açısından güvenli ve plaseboya üstün bulunmuştur. Genelde SSRI'lar bu durumdaki ilk seçenek olarak önerilmektedir. Mirtazapinden nadir de olsa agranülositoz etkisi nedeniyle, hematolojik malignite olguları ve kemik iliği supresyonu yapan kemoterapideki hastalarda kaçınmak gerekir. Buna karşılık, psikostimülanların yararları bildirilmektedir. Kemoterapi ajanlarının çoğu yüksek oranda proteine bağlanmaktadır. Antidepresanların bunlarla yarışmaya girmesi, kan düzeylerini toksik noktalara çıkarabilir. Bu açıdan 3A4 enzimi en sorumlu görüldüğünden, fluvoksamin ve nefazodon sakıncalı olabilir.

4. KİŞİLİK BOZUKLUKLARI İLE

Daha önceleri depresyondaki kişilik özelliklerinden söz edilir ve bu özellikler kişiliğin depresif bozukluğa reaksiyonu gibi düşünülürken, ilk kez DSM-III'de kişilik bozuklukları ve bunların diğer bozukluklarla eştanı kavramı ortaya çıkmıştır. Böylece kişilik bozukluğunun eşlik ettiği depresif hastaların genellikle daha sık ve daha şiddetli depresif epizodlar geçirmiş olma özellikleri saptanmıştır. Yatan ve ayaktan izlenen depresif hastalarda, yarı yapılandırılmış görüşme ölçekleriyle, kişilik bozukluğu oranı %47'lik bir ortalama değer verirken, bu oran distimiklerde

%56 bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda kişilik bozukluğu yaygınlığı %10 dolayında görünmektedir. Kişilik bozukluklarında belirtilen özelliklerin, durumsal stresörlere yanıt gibi geçici psikiyatrik gösteriler olmayıp, zaman ve durumsal olarak kalıcılık göstermeleri beklendiğinden, yalnızca duygudurum epizodlarına sınırlı olmamaları beklenir.

Aileler üzerindeki eştani çalışmalarında, normal kontrollerin ve psikiyatrik bozukluklu hastaların birinci derece akrabaları incelenmiş, bunlardan major depresyon tanısı konanların %47'sinde en az bir kişilik bozukluğunun da bulunduğu saptanmıştır. En sık görülenler, histriyonik, borderline ve kaçınan kişilik bozuklukları olarak bildirilmektedir. Ancak, telefon görüşmesiyle yapılan bu araştırma ardından, yüzyüze görüşmede SCID-II kullanılarak yapılan başka bir çalışma, bu oranı %23 olarak bildirmiştir.

DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerini kullanarak yapılan son çalışmalar, eşlik eden kişilik bozukluğunun major depresif bozukluğun tedaviye yanıtını kötüleştirip, depresif semptomatolojiyi de artırdığını ortaya koymaktadır. Bu olgularda tedaviye yanıt daha yavaş, hastaneye yatma olasılığı daha fazla olup, depresif kadınlardaki nörotisizm de depresyona yakınlıkla ilişkili bulunmuştur. Bu veriler, kişilik bozukluğunun depresyonda kötü prognoz işareti olduğunu göstermektedir. Akiskal'ın 'kişilik bozukluklu depresyonların, biyolojik kanıtları daha az bir altgrubu temsil ettikleri' görüşü de, bu hastalarda DST nonsupresyonunun daha az bulunmasıyla desteklenmektedir. Depresyona eşlik eden kişilik bozukluğunun erken tanı ve tedavisinin ve hastanın daha geniş bir sosyal ilişki ağı içinde olmasının, eşlik eden depresyonun tedavi ve gidişini düzeltici etkiler olduğu da eklenebilir.

Kişilik bozukluğunun tipi açısından bakıldığında, B ve C küme kişilik bozuklukları ön plana çıkmaktadır:

A kümesinde ortalama yaygınlık olarak depresyona eşlik eden kişilik bozukluğu tipleri, paranoid %5, şizotipal %1, şizoid %0 olarak sıralanmıştır. Bu kümede distimiye eşlik oranları ise, paranoid %3, şizotipal %6, şizoid %0 olarak bulunmuştur. B kümesi incelendiğinde ise, depresyona eşlik oranları histriyonik %4, narsistik %1, borderline %10 olarak dağılmaktadır. Distimi açısından bu dağılım sırasıyla, %3, %6 ve %11.5 olarak görünmektedir. Borderline tipin, hastanede yatan depresif bozukluklara en sık eşlik eden kişilik bozukluğu olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, yaşam boyu görülme yaygınlığı açısından bakıldığında, depresyonun eşliği anti-sosyal kişilik bozukluğunda %93 ve borderline kişilik bozukluğunda %87 olarak saptanmıştır. C kümesine gelince, bu grup kişilik bozukluklarının depresyona eşlik etme oranı, ortalama yaygınlık olarak, bağımlı %14.5, obsesif kompulsif %9.5, kaçınan %8 ve pasif agresif %5.5 olarak sıralanmaktadır. Hastanede yatan depresif hastalardaki en sık eşlik eden kişilik bozukluğu tipi borderline olmakla birlikte, ayaktan tedavideki depresiflerde obsesif kompulsif ve kaçınan kişilik bozuklukları en sık görülmektedir. Distimiklerde ise bu oranlar, %22 kaçınan, %9 bağımlı, %6 obsesif kompulsif, %3 pasif agresif olarak saptanmıştır. Depresyona kişilik bozukluğu eşliğinin yaşla ilişkisini inceleyen çalışmalarda, hastanede yatan 65 yaş sonrası major depresiflerde kişilik bozukluğu eşliğinin daha az olduğu, yani kişilik bozukluklarının yaşla azalma eğilimi gösterebileceği verisi genelde doğrulanmamış görünmektedir. DSM-IV, antisosyal kişilik bozukluğunun erkeklerde; borderline, histriyonik ve bağımlı kişilik bozukluklarının ise kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Ancak, depresyona eşlik etme açısından bakıldığında anlamlı olan bulgu, narsistik, antisosyal ve obsesif kompulsif kişilik bozukluklar eşliğinin erkeklerde daha sık olduğu doğrultusundadır.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Akiskal HS, Jirschfeld RMA, Yerevanian BI (1983) The relationship of personality to affective disorders: A critical review. *Arch Gen Psychiatry*, 40:801-810.
2. Angeleri F, Angeleri VA, Foschi N (1993) The influence of depression, social activity, and family stress on functional outcome after stroke. *Stroke*, 24:1478-1483.
3. Astrom M, Adolfson R, Apslund K (1993) Major depression in stroke patients. *Stroke*, 24:976-982.
4. Brown SZ, Schukit MA (1988) Changes in depression among abstinent alcoholics. *J Studies on Alcohol*, 49:412-417.
5. Dachis CA, Gold MS, Pottash ALC (1968) Evaluating depression in alcoholics. *Psychiatry Res*, 17:105-109.
6. Doyle TJ, Tsuang MT, Lyons MJ (1999) Comorbidity of depressive illness and personality disorders, Comorbidity in affective disorders. M Tohen (Ed), New York, Marcel Dekker Inc. s.105-157.
7. Evans DL, McCartney LF, Haggerty JJ (1988) Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptation: A pilot study. *Psychosom Med*, 50:72-76.
8. Falk WE, Mahnke MW, Pozkanzer D (1979) Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA*, 241:1011-1012.

9. Feinstein AR (1970) The pre-therapeutic classification of comorbidity and chronic disease. *J Chronic Dis*, 23:455-468.
10. Fogel BS, Westlake R (1990) Personality disorder diagnosis and age in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 51:232-235.
11. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT (1993) The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: Risk-benefit reconsidered. *JAMA*, 269:2673-2675.
12. Glassman AH (1993b) Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 150:546-553.
13. Glomb M, Fava M, Abraham M ve ark. (1995) Gender differences in personality disorders. *Am J Psychiatry*, 152:579-582.
14. Glomb M, Fava M, Abraham M ve ark. (1995) The relationship between age and personality disorders in depressed outpatients. *J Nerv Ment Dis*, 183:43-44.
15. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV (1995) Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, 56:128-136.
16. Hall RCW, Popkin MK, Stickney SD (1979) Presentation of the atypical psychosis. *J Nerv Ment Dis*, 167:229-236.
17. Helzer JE, Pryzbeck TR (1988) The co-occurrence of alcoholism and other psychiatric disorders in the general population and its impact upon treatment. *J Studies on Alcohol*, 49:219-224.
18. Hesselbrock V, Tennen H, Stabenau J ve ark. (1993) Affective disorder in alcoholism. *Int J Addic*, 18:435-444.
19. 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.
20. Kessler RC (1999) Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in a general population survey, Comorbidity in affective disorders. M Tohen (Ed), New York, Marcel Dekker Inc. s.1-26.
21. Maier W, Lichtermann D, Klingler T ve ark. (1992) Prevalences of personality disorders (DSM-III-R) in the community. *J Personal Disord*, 6:187-196.
22. McGill JB, Lustman PJ, Griffith LS ve ark. (1992) Relationship of depression to compliance with self-monitoring of glucose. *Diabetes*, 41:84.
23. Mendez MF, Doss RC, Taylor JL ve ark. (1993) Depression in epilepsy: Relationship to seizures and anti-convulsant therapy. *J Nerv Ment Dis*, 181:447-448.
24. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK (1996) Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*, 153:1313-1317.
25. Newport DJ, Nemeroff CB (1999) Depression in the medically ill, Comorbidity in affective disorders. M Tohen (Ed), New York, Marcel Dekker Inc., s.57-104.
26. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK (1994) Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 11:105-110.
27. Pfohl B, Stangl D, Zimmerman M (1984) The implications of DSM-III personality disorders for patients with major depression. *J Affect Disord*, 7:309-318.
28. Price RW, Brew B, Sidtis J (1988) The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infections and AIDS dementia complex. *Science*, 239:586-592.
29. Rawson RA, Obert JL, McCann MJ ve ark. (1990) Neurobehavioral treatment for cocaine dependency. *J Psychoactive Drugs*, 22:159-171.
30. Regier DA, Farmer ME, Rae DS ve ark. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and drug abuse: Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *J Am Med Assoc*, 264:2511-2518.
31. Robins LN, Locke BZ, Regier DA (1991) An overview of psychiatric disorders in America, *Psychiatric Disorders in America: The epidemiologic catchment area study*. LN Robins, DA Regier (Ed), New York, The Free Press. 1991:328-366.
32. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW (1989) Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 50:12-16.
33. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA (1989) The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 149:1785-1789.
34. Shea MT, Glass DR, Pilkonis PA (1987) Frequency and implications of personality disorders in a sample of depressed outpatients. *J Personal Disord*, 1:27-42.
35. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE (1986b) Parkinson's disease and depression: A critical reevaluation. *Brain*, 109:279-292.
36. Van Heeringgen K, Zivkov M (1996) Pharmacological treatment of depression in cancer patients. *Br J Psychiatry*, 169:440-443.
37. Vinci GG, Fassulo S (1997) Paroxetine treatment of painful diabetic neuropathy. *Biol Psychiatry*, 42:160.
38. Wells KB, Hays RD, Burnam A ve ark. (1989) Detection of depressive disorders for patients receiving prepaid or free-for-service care. *JAMA*, 262:3298-3302.
39. Ziedonis DM, Farren CK, George TP (1999) Depression and substance abuse, Comorbidity in affective disorders. M Tohen (Ed), New York, Marcel Dekker Inc. s.27-56.
40. Zimmerman M, Coryell W (1989) DSM-III personality disorder diagnosis in a nonpatient sample. *Arch Gen Psychiatry*, 46:682-689.