

Depresyonu Olan Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Essitalopramın Etkinliği ve Tolerabilitesi: Bir Açık Plasebo Kontrollü Çalışma

Aylin Ertekin Yazıcı¹, Pervin Erdem², Abdullah Erdem³, Kemal Yazıcı⁴, Şenel Tot Acar¹, Ayşe Devrim Başterzi¹, Bahar Taşdelen⁵

ÖZET:

Depresyonu olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında essitalopramın etkinliği ve tolerabilitesi: Bir açık plasebo kontrollü çalışma

Amaç: Bu çalışmanın amacı, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarındaki Major Depresif Bozukluğun (MDB) tedavisinde, essitalopram'ın etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmaktır.

Yöntem: Yüz kırkbeş SDBY hastasına Zung testi uygulandı. Zung testi ile SDS ölçümü %50 ve üstünde olan hastalar ile psikiyatrik görüşme yapıldı. Görüşme sonrası DSM-IV'e göre MDB olan hastalardan, başka birinci ve ikinci eksen tanıları olmayan, herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan ve çalışmayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar essitalopram ve plasebo gruplarına ayrıldı. Hastalar, tedavi başlamadan önce, tedavinin 2., 4. ve 8. haftalarında 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeği (HAM-D), 14 maddelik Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçeği ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Yüz kırkbeş hastanın 70'inde SDS ölçümü %50 ve üstünde idi. Psikiyatrik görüşme yapılan 70 hastanın 67'si DSM-IV'e göre MDB kriterlerini karşılıyordu. 5 hasta çalışmayı kabul etmedi. 62 hasta çalışmaya alındı. Çalışmayı, 30 essitalopram ve 28 plasebo grubundan olmak üzere 58 hasta tamamladı. Essitalopram grubunun HAM-D skorları ve HAM-A skorları plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş gösterdi. Yine essitalopram yan etki dağılımı ve derecesi de plasebo ile karşılaştırıldığında tolere edilebilir düzeylerde bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, SDBY hastalarındaki MDB tedavisinde, essitalopram'ın etkili ve iyi tolere edilebilen bir antidepresan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Essitalopram, major depresif bozukluk, son dönem böbrek yetmezliği

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):23-30

ABSTRACT:

Efficacy and tolerability of escitalopram in depressed patients with end stage renal disease: an open placebo-controlled study

Objective: This study aimed to investigate the effectiveness and tolerability of escitalopram in the treatment of major depressive disorder (MDD) in patients with end stage renal disease (ESRD).

Method: One hundred and forty-five patients with ESRD were screened with Zung depression scale. The patients with Zung SDS measurements of 50% or above went through a psychiatric examination. Among the interviewed patients the ones, diagnosed with MDD based on DSM-IV and consented to participate in the study, were included. Those with any other comorbid axis I or II disorders and patients taking any psychotropic medications were excluded. The patients were randomly assigned to treatment with escitalopram or placebo. Clinical assessments were made by using Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), and UKU Side Effects Rating Scale (UKU) at baseline and at 2nd, 4th and 8th weeks of treatment.

Results: Seventy of 145 patients had SDS measurements of 50% or above. Of the 70 patients interviewed, 67 fulfilled the criteria for MDD according to DSM-IV. Five patients did not accept to participate, so 62 patients were included in the study. A total of 58 patients, 30 in the escitalopram group and 28 in the placebo group, completed the study. Patients taking escitalopram treatment showed a significantly greater reduction on HRSD scores compared to patients taking placebo. Likewise, side effect profile and severity with escitalopram were considered tolerable when compared with placebo.

Conclusion: The results of this study suggest that escitalopram may be used effectively and with good tolerability in the treatment of MDD in patients with ESRD.

Key words: Escitalopram, major depressive disorder, end stage renal disease

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012;22(1):23-30

¹Doç. Dr., ²Uzm. Dr., ⁴Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Mersin-Türkiye

³Uzm. Dr., Abdullah Erdem, Mersin devlet Hastanesi Nefroloji AD, Mersin-Türkiye

⁵Doç. Dr., Bahar Taşdelen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Aylin Ertekin Yazıcı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Zeytinlibahçe Caddesi, Mersin-Türkiye

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

Gönderme tarihi / Date of submission: 13 Temmuz 2010 / July 13, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Mayıs 2011 / May 25, 2011

Bağıntı beyanı:

A.E.Y., P.E., A.E., K.Y., Ş.T.A., A.D.B., B.T.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

A.E.Y., P.E., A.E., K.Y., Ş.T.A., A.D.B., B.T.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz ve tama yakın kaybını ifade eden ve renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli) gerektiren bir durumdur. Her ne kadar diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve kanser kadar sık görülmesine de, sıklığının giderek artması ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle sağlık harcamalarında önemli bir miktarı teşkil etmektedir. Türkiye’de renal replasman tedavisinin yıllık maliyetinin yaklaşık 500 milyon Amerikan doları civarında olduğu ve bunun Türkiye’nin toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %5’ini oluşturduğu belirtilmiştir (1,2). Bu nedenle SDBY olan hastaların prognozlarını etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Hastaların yaşam kalitelerini ve uzun dönem sonuçlarını olumsuz etkileyen sorunlar ve tıbbi durumlara etkin müdahaleye yönelik tedavi yaklaşımları da giderek önemli hale gelmiştir.

Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve SDBY gibi kronik hastalıklarda, mevcut hastalığa major depresif bozukluk eklendiğinde hastaların üretkenliklerindeki kayıp ve işlevsel yetersizlikleri daha da artmaktadır (3). Diyaliz hastalarında depresyon yaygınlığı çeşitli çalışmalarda %0-100 arasında değişmekle birlikte genellikle %30-50 arasındadır (4,5). Depresyon sıklığı değişik oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte, SDBY hastalarında en sık görülen psikolojik problem olduğu konusunda kuşku yoktur. Bildirilen oranların farklı olması depresyon tanısında kullanılan yöntem ve ölçütlerin farklılığına bağlanmaktadır (5). Sağlıkla-rını, fiziksel güçlerini, cinsel potansiyellerini, otonomilerini ve çalışabilme yeteneklerini kaybedeceklerine yönelik endişeleri, bu hastalarda depresyon gelişmesinde önemli etkenlerdir (6-8).

Depresyon çeşitli mekanizmalarla tıbbi gidişi etkileyebilir. Bunlar; tedaviye katılım, diyaliz tedavisine uyum, beslenme durumu, diğer tıbbi tedavilerin etkinliği, kişiler arası ilişkiler, özkıym, nöroendokrin ve immün fonksiyonlardır. Yapılan çalışmalarda ileri düzeyde depresif duygudurum ile tedaviye uyumun zayıflığı ve daha fazla düşkünlük ilişkili bulunmuştur (9). Depresyonu olan ve tedavi almayan hastalarda hücrel immünitenin bozulduğu ve sitokin ve akut faz reaktanlarının düzeyinin yük-

sek olduğu gösterilmiştir (10,11). Diyaliz hastalarında depresyon, serum albümini gibi yaşam süresi belirleyicilerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (12).

Bu hastalarda depresyonun psikofizyolojik ve somatik belirtileri tıbbi değerlendirmeyi daha da güçleştirir. Depresyon gerek immün sistem işlevlerini olumsuz yönde etkilemesi gerekse hastada ortaya çıkan geri çekilme, izolasyon ve mücadele etme isteğinin azalması ile kronik hastalığın seyrini olumsuz etkiler. Üzüntü, elem, zevk duygusunun azalması, uyku bozuklukları, sosyal geri çekilme, çevreye ilginin azalması gibi tepkiler tedavi sürecini bozar (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesinin uyku kalitesine büyük bir etkisi olduğu saptanmış ve uyku kalitesi ile ilgili çalışmalarda depresyonun kontrol edilmesinin önemini vurgulanmıştır (14). Altmış iki diyaliz hastasının 29 ay süreyle takip edildiği bir çalışmada, depresyonu olan hastaların yaşam kalitelerinin daha kötü ve mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Bu nedenlerle SDBY olan hastalardaki depresyonun tanınması ve tedavi edilmesi önemli bir konu haline gelmiştir.

Diyaliz hastalarında major depresif bozukluk (MDB) ve tedavisi ile ilgili ilk çalışmalar 1970’li yıllara dayanmakla birlikte, 1980’li yıllarının sonlarına doğru daha da hız kazanmıştır. 1989 yılında Kennedy ve ark. beş hastada desipramin, bir hastada da maprotilin kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (16). Bunu çeşitli ilaçlarla MDB’yi tedavi etmeyi amaçlayan pek çok çalışma takip etmiştir. Bu çalışmalarda ilaçların etkinliklerinin yanı sıra yan etkileri ve güvenirlilikleri ile ilgili bilgiler de elde edilmiştir. Cohen ve Roose, trisiklik antidepresan alan hastalarda olumsuz kardiyak yan etkiler, özellikle de miyokard enfarktüsü yönünden risk artışı bildirmişlerdir. Seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ) ile böyle bir gözlem mevcut değildir (17,18).

SDBY hastalarındaki depresif semptomların tedavisinde antidepresan ilaçlar çok önemli rol oynayabilir. Ancak, SDBY olan hastalarda antidepresan ilaçların optimal dozu henüz çok açık değildir, ilaçlarla ilgili yan etkiler böbrek yetersizliğinin semptomları ile benzerlik gösterebilir ve karışabilir. Herşeye rağmen pek çok araştırmacı hastalarının çoğunda antidepresan tedaviler ile başarılı klinik yanıtlar elde etmişlerdir (19).

SSGİ’lerin ve daha yeni diğer antidepresanların geliştirilmesi depresyona karşı tıbbi imkanları arttırmıştır. Bu ilaçlar, yan etkilerinin azlığı ve tolerabilitesinin yüksekliği nedeniyle SDBY hastalarında güvenle kullanılabilir.

Suicid amaçlı yüksek doz kullanımda ölüme neden olma riskleri düşüktür (5).

Yeni kuşak antidepresanlarla SDBY hastalarında yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda, depresyonu bulunan normal böbrek fonksiyonlu hastalar ile depresif SDBY hastaları arasında farmakokinetikleri ve serum düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca bu ilaçlar büyük moleküler yapıya sahip olduklarından diyalize geçişleri ihmal edilebilir düzeydedir (20). Yaptığımız literatür taramasında SDBY hastalarında essitalopram kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışma yoktur.

Bu naturalistik çalışmada, SDBY hastalarında ortaya çıkan MDB'un tedavisinde essitalopram'ın etkinliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya Mersin RNC (Renal Nefroloji Center) Hemodiyaliz Ünitesinde düzenli hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 18-65 yaş arası hastalar alındı. Çalışmaya başlanmadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan plasebo kontrollü, açık etiketli çalışma olarak onay alındı. SDBY dışında genel tıbbi hastalığı (diabetes mellitus, konjestif kalp yetersizliği, vaskülit, amiloidozis, romatoid artrit gibi) olanlar, herhangi bir psikotrop veya madde kullanımı tespit edilenler çalışmaya alınmadı. 145 hastaya kendi kendine depresyon değerlendirme ölçeği olan Zung testi uygulandı. Zung testi ile SDS ölçümü %50 ve üstünde olan hastalar ile psikiyatrik görüşme yapıldı. Görüşme sonrası DSM-IV'e göre MDB olan hastalardan, başka birinci ve ikinci eksen tanıları olmayan, herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan ve çalışmayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar iki gruba ayrıldı. Bir gruba essitalopram diğer gruba plasebo başlandı. Essitalopram ve plasebo gruplarına ayırma görüşülen hasta sırasına göre bir hasta ilaç bir hasta plasebo grubuna ayrılarak yapıldı. Hastalar, tedavi başlamadan önce ve tedavinin 2., 4. ve 8. haftalarında değerlendirme ölçekleri ile değerlendirildi.

Ölçekler

Zung testi, William W.K. Zung tarafından düzenlenmiş kendi kendine depresyonu değerlendirme ölçeğidir (21). 20 maddelik bir listeden oluşmaktadır. Bu 20 madde birlikte ele alındığında depresyonun tanınmasını sağlar. Her iki ifadenin karşısında dört sütun yer almaktadır. Bun-

lar; nadiren, bazen, genellikle, hemen hemen daimadır. Soruların yarısı olumlu, yarısı olumsuz olarak ifade edildiği için, hastanın belirli bir cevap eğilimi seçmesi güçtür. Ayrıca hastanın ortalamaya uygun görünmek amacıyla en ortadaki sütunu işaretlemesini engellemek için sütun sayısı çift olarak tutulmuştur. Hastanın kendi kendine depresyonunu değerlendirmesinin sonucunu elde etmek için, işaretlenmiş olan ölçek şeffaf puanlama anahtarının altına konur ve her maddenin kenarında yazılı olan değerler toplanır. Bu ham puandır. Buradan alınacak en yüksek puan 80'dir. Değerlendirme 100 üzerinden yapılacağı için bunun 100'lük bir değere dönüştürülmesi gerekir (SDS; Self Depression Scoring). Zung hastanın ne ölçüde depresyonda olduğu konusunda yüzde ile ifade edilen bir sonuç verir. SDS puanının %50 veya üzerinde olması depresyona işaret eder.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Williams ve ark. tarafından geliştirilen ve Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996'da Akdemir ve ark. tarafından yapılan, depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan 17 maddelik bir ölçektir (22,23).

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A): Anksiyete şiddetini değerlendirmek için ise Hamilton tarafından geliştirilen, Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998'de Yazıcı ve ark. tarafından yapılan bir ölçektir (24,25). Bu ölçek hastalarda anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılmaktadır.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği: Terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve ark (1987) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere dört alt ölçekten oluşmaktadır (26).

İstatistik

İstatistiksel analiz Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü tarafından yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar için bir istatistik programı olan "SPSS for Windows 11.0" programı kullanılarak düzenlendi. Verilerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk's testi ile yapıldıktan sonra, HAM-D ve HAM-A 0.,2.,4.,8. hafta puanları arasında, essitalopram ve plasebo gruplarının kendi içinde fark olup olmadığını değerlendirmek için, tekrarlanan

Tablo 1: Essitalopram ve plasebo gruplarının sosyodemografik özelliklerine ait ort ± SS, ortanca (min-max), sayı (%) değerleri ve anlamlılıkları

	Essitalopram (n=30)	Plasebo (n=28)	p
Yaş	49.3±11.8	52.8±10.3	0.236†
Hemodiyaliz süresi (ay)	36,5 (8-94)	32,5 (2-85)	0,135*
Evli	25 (%83.3)	24 (%85.7)	0.802χ
Bekar	5 (%16.7)	4 (%14.3)	

†: t testi, * Mann-Whitney U testi, χ: ki kare

Tablo 2: Essitalopram ve plasebo gruplarının HAM-D ortanca (min-max) değerleri

	Essitalopram (n=30)	Plasebo (n=28)	p*
Başlangıç (HAM-D 1)	27 (7-43)	31 (14-39)	0,334
2. Hafta (HAM-D 2)	16 (4-37)	23 (13-32)	0,021
4. Hafta (HAM-D 3)	14 (5-36)	27 (8-32)	0,002
8. Hafta (HAM-D 4)	10.5 (4-35)	28 (7-35)	0,001

*Mann-Whitney U testi

ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Essitalopram ve plasebo gruplarının yaş bakımından karşılaştırılmasında Student t testi, medeni durum bakımından karşılaştırılmasında ki-kare testi, yan etki görülme oranları bakımından karşılaştırılmasında bağımsız iki oran z testi kullanıldı. Essitalopram ve plasebo gruplarının hemodiyaliz süresi, HAM-D ve HAM-A puanlarının birbirleri ile karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

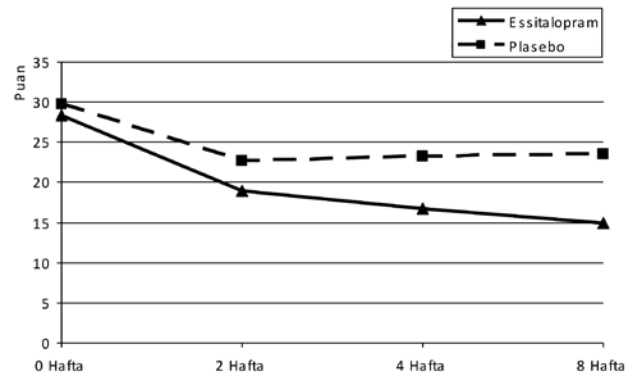
Çalışmamızın başlangıcında taradığımız hemodiyalize girmekte olan 145 SDBY hastasının 70'inde Zung SDS puanı %50'nin üzerinde tespit edildi. Klinik görüşme sonrası 67'sinde (%46) majör depresif bozukluk saptandı. 32'si kadın, 35'i erkek idi. 5 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. 32 hastaya essitalopram, 30 hastaya plasebo başlandı.

Çalışmanın ilk haftasında, essitalopram grubundan 1 hasta bulantı ve kusma, 1 hasta uykusuzluk, plasebo grubundan 1 hasta ilaçtan faydalanamadığı düşüncesi, 1 hasta ise uyku artışı gerekçesiyle çalışmadan ayrıldılar.

Çalışmayı tamamlayan toplam 58 hastanın 30'u (17 Erkek, 14 Kadın) essitalopram, 28'i (14 Erkek, 14 Kadın) plasebo grubundaydı. Hastaların cinsiyetleri açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0.611)

İki grup arasında; yaş, medeni durum ve hemodiyalize giriş süreleri açısından fark yoktu (Tablo 1).

Grupların 0., 2., 4. ve 8. hafta HAM-D puanları Tablo 2'de

**Grafik 1: Essitalopram ve plasebo gruplarının HAM-D puanları**

verilmiştir. Başlangıç (0. hafta) itibariyle her iki grup arasındaki HAM-D puanları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Buna karşılık 2., 4. ve 8. haftalarda essitalopram grubu HAM-D puanları plasebo grubu HAM-D puanlarına göre, anlamlı olarak fazla düşüş göstermiştir (Tablo 2, Grafik 1).

Grupların 0., 2., 4. ve 8. hafta HAM-A puanları Tablo 3'de verilmiştir. HAM-A somatizasyon alt puanı tüm değişken gruplarda artmış olarak bulundu. Başlangıç (0. hafta) ve 2. hafta HAM-A puanları arasında anlamlı fark yokken, 4. ve 8 hafta HAM-A puanlarında essitalopram grubunda, plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Tablo 3, Grafik 2).

Essitalopram ve plasebo grupları arasında yan etki açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gözlenen yan etkiler ve p değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3: Essitalopram ve plasebo gruplarının HAM-A ortalama (min-max) değerleri

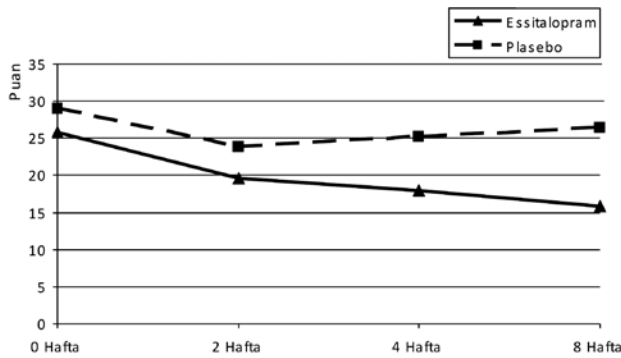
	Essitalopram (n=30)	Plasebo (n=28)	p*
0. Hafta (HAM-A 1)	22 (8-46)	27 (16-40)	0.098
2. Hafta (HAM-A 2)	18 (5-41)	22 (11-43)	0.118
4. Hafta (HAM-A 3)	16 (4-41)	28 (13-42)	0.002
8. Hafta (HAM-A 4)	13.5 (3-43)	29.5 (13-41)	0.000

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4: Essitalopram ve plasebo gruplarında görülen yan etkiler

	Plasebo (n=30) n (%)	Essitalopram (n=28) n (%)	p*
Bulantı	2 (7.1)	5 (16.6)	0.479
Baş ağrısı	4 (14.2)	5 (16.6)	0.912
Ejakülasyon Bozukluğu veya Empotans	0 (0)	4 (13.3)	0.139
Uykusuzluk	2 (7.1)	4 (13.3)	0.731
Ağız Kuruluğu	4 (14.2)	4 (13.3)	0.778
Baş dönmesi Hissi	4 (14.2)	4 (13.3)	0.778
Diyare	1 (3.5)	2 (6.6)	0.951
Somnolans	2 (7.1)	2 (6.6)	0.656
Grip Benzeri Semptom	1 (3.5)	1 (3.3)	0.494
Toplam	8 (28.5)	10 (33.3)	0.912

*Bağımsız iki oran karşılaştırmasına ait z testi (two proportion z test)

**Grafik 2: Essitalopram ve plasebo gruplarının HAM-A puanları**

TARTIŞMA

SDBY hastalarında en sık karşılaşılan psikopatoloji olan depresyon, hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemekte, morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. (27,28). Bu durum, SDBY hastalarında depresyonu tanımanın ve tedavi etmenin önemini göstermektedir.

SSGİ'ler yan etkilerinin TCA'lara göre az olması, kolay tolere edilmesi ve tedavi aralıklarının geniş olmasından dolayı bedensel hastalığı olanlarda ilk tercih ilaç grubu

olmuşlardır (29).

Kalender ve ark. çalışmasında MDB saptanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 20 mg/gün sitapram kullanılmış ve bu hastalarda sitapram ile depresyonun tedavi edildiği ve depresyonu düzelen hastaların yaşam kalitelerinin de iyileştiği bildirilmiştir (30). Çalışmanın sınırlılığı olarak plasebo kontrolünün olmaması gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, sitapramın S- enantiomeri olan essitalopram'ı kullandık (31). Essitalopram, serotonin seçiciliği diğer seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSGİ) oranla daha yüksek olan, kuvvetli bir serotonin geri alım inhibitörüdür (32). Depresyon tedavisinde essitalopram'ın etkinliği ve güvenilirliği pek çok kısa süreli plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir (33). Çeşitli çalışmalarda, essitalopram'ın etkisinin sitapram'a ve plaseboya göre daha hızlı ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Sekiz haftanın sonunda da bu etkinliğinin devam ettiği gözlenmiştir (34-36). Çalışmamızda, essitalopram kullanan grupta kendi içinde HAM-D puanlarındaki azalma 2. haftada en belirgindir, 4. ve 8. haftalarda da bu azalma devam etmektedir.

Normal böbrek fonksiyonlu hastalara benzer şekilde diyaliz hastalarında da depresyona sıklıkla anksiyete semptomlarının eşlik etmesi nedeniyle hastalarımıza anksi-

yete semptomlarını değerlendirmek için HAM-A ölçeği uyguladık. Loosman, İnce ve Cukor'un çalışmalarına benzer şekilde hastalarımızın anksiyete puanlarını anlamlı olarak artmış bulduk (37-39). Burke ve ark., 491 hastanın katıldığı sekiz haftalık, plasebo kontrollü çalışmalarında, 4. haftadan başlayarak değerlendirdikleri ikincil etkinlik parametresi olarak ölçülen HAM-A puanlarına göre anksiyete semptomlarını essitalopramın plaseboya göre anlamlı ölçüde azalttığını bulmuşlardır (40). Rush ve ark. da 5453 hastanın dahil edildiği, 8 haftalık açık uçlu çalışmalarında essitalopram'ın, 4. haftadan itibaren anksiyete semptomlarını depresif semptomlarla paralel olarak azalttığını saptamışlar (41). Bizim çalışmamızda da essitalopram, depresyona sıklıkla eşlik ettiği bilinen anksiyete semptomlarının giderilmesinde de plaseboya göre daha etkili bulundu (42). Essitalopram'ın plaseboya üstünlüğü 2.-4. haftalar arasında ortaya çıkmakta ve 4.-8. haftalar arasında daha da belirgin hale gelmektedir. Essitalopramın anksiyete üzerindeki bu etkinliğinin 4. haftadan sonra daha da belirgin hale gelmesi, ilk haftalarda görülen ilaç yan etkilerin HAM-A puanlarına yansımaya bağlı olabilir.

Spigset ve ark. sitalopram'ın farmakokinetiği üzerine, böbrek yetersizliği ve diyalizin etkisini araştırmışlardır. Ciddi böbrek yetersizliğinin sitalopram farmakokinetiğini etkilemediğini ve doz ayarlamasının gerekli olmadığını, diyalizin sitalopram'ın toplam atılımına katkısının ihmal edilebilir düzeylerde (%1) olduğunu bulmuşlardır (20). Essitalopram'ın hemodiyaliz hastalarındaki farmakokinetiği, etkinliği, yan etki profili, tolerabilitesi ve güvenilirliği ile ilgili bilgiler literatürde mevcut değildir. Ancak essitalopram, SSGİ ilaçlar arasında yeni olmasının yanı sıra en seçici olması, etkinliğinin hızlı başlıyor olması, böbrek

yetersizliği olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda yan etkilerinin diğer seçici serotonin geri alım inhibitörlerine göre daha az olması itibarıyla de, tercih edilebilecek bir moleküldür (34,35,43,44).

Wade ve ark., Lepola ve ark. ve Rush ve ark. yaptıkları üç geniş çaplı essitalopram çalışmasına benzer şekilde, essitalopram'ı bırakma oranı (%6.25), plasebodan (%6.66) farklı değildi. Çalışmamızda saptanan yan etki oranları, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve baş dönmesi hissi dışında bu çalışmalara benzerlik göstermekteydi (34,36,45). Ağız kuruluğu, baş ağrısı ve baş dönmesi hissi şeklindeki yan etkiler ise hem plasebo hem de essitalopram alan grupta yüksek oranda saptandı. Bu durum, diyaliz hastalarının üre ve diğer toksik metabolitlere, diyalizin bizzat kendisine, anemi gibi metabolik dengesizliklere bağlı olarak bu semptomların oluşumuna yatkın olmalarıyla açıklanabilir (46).

Sonuçlarımız, diyaliz hastalarında MDB tedavisinde essitalopram'ın plasebodan üstün olduğunu, ilacı bırakma oranının plasebodan farklı olmadığını, yan etki sıklığı ve dağılımının böbrek hastalığı olmayan depresyonlu hastalardan farklı olmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, hasta sayısının az olması, essitalopram'ın serum ve diyalizat düzeylerinin ölçülememesi nedenlerinden dolayı kısıtlılıklar içermektedir. Bu nedenle essitalopram'ın diyaliz hastalarında kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren, klinik ve farmokinetik çalışmalara gereksinim vardır.

Teşekkürler:

Hasta temininde yardımı olan Mersin RNC Hemodiyaliz Ünitesine ve çalışmada kullanılan essitalopram tabletlerini sağlayan Lundbeck İlaç Ticaret Limited Şirketi'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of Chronic Kidney Disease: Natural history, risk factors and management. In Comprehensive Clinical Nephrology, Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editors). Third ed., Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007.p.813-21.
2. Erek E, Sever MŞ, Akoglu E, Sarıyar M, Bozfakıoğlu S, Apaydın S, et al. Cost of renal replacement therapy in Turkey. Nephrology 2004; 9(1): 33-8.
3. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. Gen Hosp Psychiatry 2007; 29(5): 409-16
4. Kimmel PL, Peterson AR. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: Tools, correlates, outcomes and needs. Semin Dial 2005; 18(2): 91-7.
5. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of Major Depressive Episode in CKD. Am J Kidney Dis 2009; 54(3): 424-32.
6. Coşkunol H, Alper Y, Akarsu D. Diyaliz hastalarında görülen psikiyatrik semptomlar. Ege Tıp Dergisi 1990; 29(4): 882-6.
7. Craven JL, Rodin GM, Johnson B. The diagnosis of major depression in renal-dialysis patients. Psychosom Med 1987; 49(5): 482-92.
8. Daneker B, Kimmel PL, Ranich T. Depression and marital dissatisfaction in patients with end-stage renal disease and in their spouses. Am J Kid Dis, 2001; 38(4): 839-46.
9. Brownbridge G, Fielding DM. Factors related to psychosocial adjustment in children with end-stage renal failure. Pediatr Nephrol 1999; 13(9): 766-70.

10. Miller GE, Cohen S, Herbert TB. Pathways linking major depression and immunity in ambulatory female patients. *Psychosom Med* 1999; 61(6): 850-60.
11. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affective Disord* 2001; 63(1-3): 93-102.
12. Huang TL, Lee CT. Low serum albumin and high ferritin levels in chronic hemodialysis patients with major depression. *Psychiatry Res* 2007; 152(2-3): 277-80.
13. Khalil AA, Frazier SK. Depressive symptoms and dietary nonadherence in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis: a review of quantitative evidence. *Issues Ment Health Nurs* 2010;31(5): 324-30.
14. Korkut Y. Hemodiyaliz Hastalarının Öznel Uyku Kaliteleri Üzerine Karşılaştırmalı Bir Çalışma ve Uyku Kalitesini Yordayıcı Faktörlerin Araştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni -Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(2):105-112
15. Drayer RA, Piraino B, Reynolds CF, Houck PR, Mazumdar S, Bernardini J, et al. Characteristics of depression in hemodialysis patients: symptoms, quality of life and mortality risk. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(4): 306-12.
16. Kennedy SH, Craven H, Roin GM. Major depression in renal dialysis patients: an open trial of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(2): 60-3.
17. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with the use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108(1): 2-8.
18. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(4): 279-91.
19. Wuerth D, Finkelstein SH, Ciarcia J, Peterson R, Kliger AS, Finkelstein FO. Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(5): 1011-7.
20. Spigset O, Hägg S, Stegmayr B, Dahlqvist R. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(9-10): 699-703.
21. Zung W. Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12(1): 63-70.
22. Williams JB. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1988; 45(8): 742-7.
23. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İçcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-9.
24. Hamilton M. The assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32(1): 50-5.
25. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9(2): 114-7.
26. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. 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 Psychiatrica Scandinavica Suppl* 1987; 334(76): 1-100.
27. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(4): 256-64.
28. Johnson S, Dwyer A. Patient perceived barriers to treatment of depression and anxiety in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69(3): 201-6.
29. Sertöz ÖÖ, Elbi MH. Bedensel hastalıklarda depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7(Suppl 2): S63-S9.
30. Kalender B, Ozdemir AÇ, Yalug İ, Dervisoglu E. Antidepressant treatment increases quality of life in patients with chronic renal failure. *Renal Failure* 2007; 29(7): 817-22.
31. Hytcl J, Bogeso KP, Perregard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm* 1992; 88(2): 157-60.
32. Mørk A, Kreilgaard M, Sánchez C. In vitro and in vivo effects of escitalopram and its enantiomers on the serotonin uptake transporter. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(3): 224.
33. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50(5): 345-50.
34. Wade AG, Lemming O, Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is an effective and well-tolerated first-line antidepressant in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(3): 95-102.
35. Gorman J, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spect.* 2002;7(4 Suppl 1):S40-S4.
36. Lepola UM, Loft H, Reiness EH. Escitalopram (10-20mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(4): 211-7.
37. Loosman WL, Siegert CE, Korzec A, Honig A. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory for use in end-stage renal disease patients. *Br J Clin Psychol* 2010;49(4):507-16.
38. İnce E, Çifter İ. Uzun süreli hemodiyaliz hastaları ile romatoid artrit tanısı almış hastaların rıhsal bozukluklar açısından karşılaştırılması. *Kriz Dergisi* 1995; 3(1-2): 265-9.
39. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Newville H, Safier M, et al. Anxiety Disorders in Adults Treated by Hemodialysis: A Single-Center Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1):128-36.
40. Burke W. Fixed dose study of escitalopram in the treatment of depression, Poster present at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Puerto Rico: 2000: 10-14
41. Rush J, Bose A. Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in naturalistic setting. *Depress Anxiety* 2005; 21(1):26-32.
42. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1996-97; 4(4): 160-8.

43. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 331-6.
44. Lepola U, Loft H, Reines EH. Escitalopram is efficacious and well tolerated for the treatment of depression in primary care. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(3): 232.
45. Rush J, Bose A. Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in naturalistic setting. *Depress Anxiety* 2005; 21(1): 26-32.
46. Al-Hilali N, Al-Humoud HM, Ninan VT. Profiled Hemodialysis Reduced Intradialytic Symptoms. *Transplant Proc* 2004; 36(6): 1827-8.