

Çocuk ve Ergenlerde Depresyonun İlaçla Tedavisi

Dr. Özgür YORBIK¹, Dr. Teoman SÖHMEN²

ÖZET

Çocuk ve ergenlerde depresyonun ilaçla tedavisinin etkinliği henüz tartışmalıdır. Antidepresif ilaçların çocuklarda etkili bulunmadığını savunanlar çocuklarda henüz noradrenerjik sistemin gelişimini tamamlamadığını ileri sürmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu göreceli noradrenerjik ya da noradrenerjik etkisi serotonerjik etkisinden daha fazla olan ajanlar ile yapılmıştır. Çocuk ve ergenlerde serotonerjik sistem üzerinden etkisini gösteren ilaçlar daha etkili olabilir. Yan etkilerinin azlığı, aşırı dozlarda göreceli olarak daha güvenilir olmaları ile seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresiflerden daha üstündür. Endikasyonuna göre çoklu ilaç kullanımı denenebilir. Çoklu ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kullanımında tedaviye düşük dozlarla başlanması ve dikkatli bir şekilde artırılması önerilmektedir. Çocuk ve ergenlerde antidepresif ilaçların kullanım süreleri tartışmalıdır. İlaçların kesimi doz azaltılarak yapılmalıdır. Bu yazıda çocuk ve ergenlerde depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, antidepresif ilaçlar, trisiklik antidepresifler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:3 (145-155), 1998

SUMMARY

THE PHARMACOLOGIC TREATMENT OF CHILD AND ADOLESCENT DEPRESSION

The pharmacological treatment is still a controversial subject in management of child and adolescent depression. It is suggested that noradrenergic system immaturity might be responsible for the inefficiency of the antidepressant drugs in children. Agents used in most studies to date are noradrenergic or have more noradrenergic efficacy than serotonergic efficacy. Pure serotonergic agents might be more effective in children and adolescents. With reduced incidence of adverse effects and relative safety in over dose, selective serotonin reuptake inhibitors have superior therapeutic profile over tricyclic antidepressants. If there is an indication, polypharmaceutic therapy may be administered. In these cases, drug interactions must be considered. It is recommended that treatment should be initiated with lower doses and doses should be increased gradually. The discontinuation of drugs must be tapered off. The pharmacologic treatment of child and adolescent depression is reviewed in this article.

Key Words: Depression, antidepressant drugs, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:3 (145-155), 1998

Günümüzde çocuk ve ergenlere DSM-IV tanı ölçütlerini karşılayan majör depresyon ve distimik bozukluk tanıları daha sık konulmaktadır (1). Çocuk ve ergenlerde görülen majör depresyon psikososyal işlevsellikte önemli bozulmalarla birlikte (2). Epidemiyolojik çalışmalarda depresif bozukluğun insidansının okul öncesi çocuklarda %0.9, okul çağı çocuklarında %1.9 ve ergenlerde %4.7 olduğu bildirilmektedir (3). Tedaviye başlamadan önce, hipotiroidizm gibi depresyonun diğer tıbbi nedenlerinin ya da birlikte görülen bozuklukların atlanmaması için, iyi bir psikiyatrik ve tıbbi değerlendirme yapılması gereklidir (4). Çocuk ve ergenlerde görülen majör depresif bozuklukta yapılan çift kör çalışmalarda antidepresiflerin plaseboya üstün olduğu henüz gösterilememiştir (5). Buna karşın depresyon tedavisinde, endikasyonun iyi konulması,

birlikte bulunan bozuklukların göz önüne alınması ve uygun ilaç seçimi, dozu ve yeterli kullanım süresi ile yüz güldürücü sonuçlar alındığı bildirilmektedir (6). Birmaher, psikoterapi tedavisi istemeyen çocuk ve ergenlerde, psikotik durumlarda, bipolar depresyonda, ciddi depresyonlarda ya da tekrar edici epizodlarda antidepresif tedavinin faydalı olabileceğini ileri sürmektedir (7).

Günümüzde çocuk ve ergenlerin depresyon tedavisinde endikasyonuna göre çoklu ilaç tedavisinin de denenebileceği ileri sürülmektedir (6, 8). Örneğin, depresyonu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda metilfenidat ile fluoksetinin birlikte kullanılması mizaç ve okul başarısında önemli derecede iyileşme meydana getirmektedir (9). Antidepresif etki oluşana kadar geçen sürede; uyku problemleri ve anksiyetesi olanlarda

¹ Çocuk Psikiyatrisi Asistanı, GATA Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi AD-ANKARA

² Çocuk Psikiyatrisi Profesörü, GATA Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi AD Başkanı-ANKARA

tedaviye kısa süreli olarak hipnotiklerin, benzodiazepinlerin ve antihistaminiklerin eklenebileceği, hastanın durumuna göre ilave tedavinin kesilebileceği belirtilmektedir (6, 10). Tedaviye başka bir ilacın eklenmesi düşünüldüğünde ilaç dozları daha düşük tutulmalı ve yavaş arttırılmalıdır (6).

İlaç seçimi depresif belirtiler ve ilacın yan etki profili, hastanın ya da ailesinin daha önce kullandığı antidepresiflere verilen yanıtın öyküsü ve tıbbi öykü göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (4).

Çocukluk ya da ergenlikte başlayan majör depresyonun çocukluk, ergenlik ve yetişkinlikte yüksek oranda yineleyici olduğu bildirilmektedir (11, 12). Sıklıkla kronik depresyon, yetersiz tedavi edilen akut depresyon sonucu oluşur (13). Yetişkinlerde majör depresyonun %22'si kronikleşmektedir (14). Çocuk ve ergenlerde depresyon tedavisinin ne kadar sürdürüleceği hakkında fikir birliğine varılmış değildir (6). Yetişkinlerde önerilen; antidepresif ilaç tedavisinin 6 ay sürdürülmesidir. Daha önceki epizodun süresine göre tedavi süresi uzatılmaktadır. Bazı çalışmalarda koruyucu antidepresif tedavinin daha sonraki epizodların sayısını ve ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir. Klinisyen, ciddi özkıyım düştüncelerinin olduğu ve psikososyal işlevselliğin bozulduğu epizodlarda koruyucu antidepresif tedaviyi düşünebilir. Doz, kullanılan bileşiğin yarı ömrüne göre 1-2 haftada azaltılarak kesilmelidir (15).

Aşağıda, çocuk ve ergenlerin depresif bozukluğunda kullanılan ilaçlar gözden geçirilmektedir.

SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Yapılan çalışmalar seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ergenlerin depresyon tedavisinde etkili olduklarını düşündürmektedir (16). SSRI'ların ergenlik öncesi çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bazı yazarlar, yetişkinlerde SSRI'ların ciddi depresyonu olan olgularda, TCA'ler, venlafaksin, mirtazapin gibi ikili etki mekanizması olan ilaçlar kadar etkili olmadığını ileri sürerken (17), diğerleri SSRI'ların TCA'ler kadar etkili olduğunu bildirmektedir (18, 10). SSRI'ların eski antidepresiflerden daha az ilaç etkileşimi vardır. SSRI'lar ayrıca anksiyöz depresyonda, distimide ve atipik depresyonda da etkilidir. SSRI'lar, özellikle fluoksetin, yüksek etkinliği, yüksek dozlarda güvenilir olması ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle kronik tekrarlayıcı depresyonda en uygun ilaçlardır (19).

SSRI'lar serotoninin presinaptik uca geri alınımı önleyerek, sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonunu artmasına neden olur. Diğer monoaminler üzerinde sınırlı etkileri vardır. Bununla birlikte bu akut etkiler, birkaç hafta sonra görülen tedavi edici etkileri açıklayamaz. Tedavi edici etkilerin, özgül reseptör alttipinde nöroadaptif değişikliklerle, serotonin

otoreseptörlerinde gecikmiş duyarsızlaşma ve diğer uyum değişiklikleri ile olduğu varsayılmaktadır (20). Artmış nörotransmisyonun bazı reseptörlerde duyarsızlaşma ile sonuçlandığı belirtilmektedir. İlginç olarak antidepresiflerin etkisi gibi, bu duyarsızlaşma da geç olmaktadır. Aynı şekilde antidepresiflerin akut yan etkilerine tolerans gelişimi de geç olarak görülmektedir. Sonuç olarak, oluşan reseptör duyarsızlaşmasının ilaca verilen yanıt ve akut yan etkilere tolerans gelişimi ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir. SSRI'ların serotonin geri alımını engellemesi, öncelikle somatodentrik bölgedeki serotonin artmasına neden olmakta ve bu bölgede olan serotonin-1A otoreseptörleri duyarsızlaşmaktadır (şekil 1). Bu reseptörlerin duyarsızlaşması, nöronal iletimdeki engellemeyi kaldırarak, akson uçlarından serotonin salınımını arttırmaktadır. Artmış serotonin ile postsinaptik serotonin reseptörlerinde duyarsızlaşma oluşmaktadır. Antidepresif ilaçların gecikmiş etkilerinin bu yollarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (17).

Serotonin geri alım inhibisyonunun gücü büyükten küçüğe doğru sıralanırsa paroksetin, fluvoxamin, sertralin, klomipramin ve fluoksetin şeklinde bir sıra izler. Klinik olarak yüksek potensli olma ile antidepresif ve antiobsesyonel etkiler arasında doğrudan ilişki gösterilememiştir. Fluoksetin ve paroksetin kendi metabolizmalarını inhibe edebilir ve sonuçta artmış doz ile yarı ömürleri uzar. Her zaman en yüksek doz daha iyi tedavi yanıtı vermez. Klinik yanıttan uzun süreli tedavi ile olan adaptif değişiklikler sorumlu olabilir. Genellikle konuşulan, klinik yanıtı elde ederken yoğun yan etkilerden kaçınmak için yeterli kadar beklenmenin doz arttırılmasına tercih edildiğidir. SSRI'lar serotonin için oldukça seçici olmalarına rağmen, yüksek dozlarda hepsi norepinefrin geri alımını ve daha az olarak dopamin geri alımını engeller. Paroksetin, azalan sıra ile, sertralinden, fluvoxaminden, fluoksetinden ve klomipraminden daha seçicidir. Diğerlerinden farklı olarak sertralinin dopamin geri alımını engellemesi norepinefrine göre daha fazladır (20).

Metabolizma, sitokrom p450 ve ilaç etkileşimleri

Karaciğerde otuzun üstünde sitokrom P450 izoenzimi tanımlanmıştır. Birçok psikotropik ilaç en az bir sitokrom p450 izoenzimi tarafından metabolize edilir ya da bu enzimleri inhibe edebilir (Tablo I). Olası ilaç etkileşimlerinin tanımlanmasında, sitokrom P450 izoenzimlerinin substratlarının ve inhibitörlerinin bilinmesi önemlidir. Bazı sitokrom P450 izoenzimlerinde genetik polimorfizm vardır ve kişiler arasında önemli farklılıklar ile sonuçlanır. Yavaş metabolize edicilerde, uzamış yarı ömür ve daha yüksek plazma konsantrasyonları nedeni ile, normalde tedavi edici dozlarda, toksik yan etkilerin ge-

Tablo I. Sitokrom P450 İzoenzimleri Substratları ve İnhibitörleri (20, 21, 22)

Sitokrom izoenzimlerinde metabolize olanlar	Sitokrom izoenzimlerini inhibe edenler
Sitokrom P450-2D6 <ul style="list-style-type: none"> • Desipramin • Nortriptilin • Klomipramin • Fluoksetin • Paroksetin • Sertralin • Venlafaksin • Perfenazin • Thioridazin • Risperidon • Tip IC Antiaritmikler • Beta adr. Blokörler • Kodein • Dekstromfetamin 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI'lar (fluvoksamin hariç) • Amitriptilin • Desipramin • Klomipramin • Moklobemid • Fenfluramin • Yohimbin • Klorokin • Primoksin • Metadon • Propafenon • Yohimbin • Bazı nöroleptikler
Sitokrom P450-1A2 <ul style="list-style-type: none"> • Imipramin • Amitriptilin • Klomipramin • Haloperidol • Klozapin • Olanzapin • Teofilin • Tamoksifen 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoksamin
Sitokrom P450-2C9 <ul style="list-style-type: none"> • Tolbutamid • Warfarin • Çeşitli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar • Fenitoin • Tetrahidrokanabiol 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfafenazol
Sitokrom P450-2C19 <ul style="list-style-type: none"> • S-mefenitoin • Omeprazol • Diazepam • Propranolol • Çeşitli TCA'ler • Sitalopram • Moklobemid 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoksetin • Fluvoksamin • Trani'sipromin • Omeprazol
Sitokrom P450-3A4 <ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam • Triazolam • Midazolam • Karbamazepin • Klomipramin • Eritromisin • Lidokain • Astemizol • Sertralin • Tersiyer amin trisiklik antidepresif. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ketakonazol • İtrakonazol • Makrolid antibiotikler • Nefazodon • Fluvoksamin • Simetidin • Kalsiyum kanal blokörleri
Sitokrom P450-2B6 <ul style="list-style-type: none"> • Bupropin • Mianserin • Tetrasiklik antidepresifler 	<ul style="list-style-type: none"> • Orfenadrin

lişimi açısından risk vardır. Bu kişiler için normalde beklenenden daha düşük dozlar gereklidir. Sitokrom P450-2D6, enzimlerin alt gruplarından birisidir ve bu, SSRI'lar da dahil olmak üzere psikotrop ilaçların büyük kısmının metabolizması ile ilgilidir (20,

21). Sitokrom P450-2D6 karaciğerin dışında beyinde de bulunmaktadır (22). Diğer alt gruplar da (P450-1A2, 2C, 3A4) iyi tanımlanmış, P450-2C de genetik polimorfizm tanımlanmış, ancak P450-1A2 ya da 3A4 te tanımlanmamıştır (20). Çeşitli ajanlar tara-

ından sitokrom P450 izoenzimlerinin indüklenmesi de olasıdır. Örneğin, sigara sitokrom P450-1A2 izoenzimini indükler ve sigara içimi ile kan fluvoksamin düzeylerinde azalma görülür (22). Çeşitli ajanlar sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ederek ya da indükleyerek veya bu enzimler için birbirleri ile yarışarak etkileşebilmektedir (21, 22).

Terapötik İlaç İzleme ve Proteine Bağlanma

İlaçların birlikte kullanımı düşünüldüğünde proteine bağlanma derecesi bilinmelidir. Fluoksamin plazma proteinlerine bağlanması %77'den azdır. Bu nedenle diğer ilaçlarla yer değiştirme ile görülen ilaç reaksiyonları olası değildir. Tersine fluoksetin, sertralin ve paroksetin yüksek oranda proteine bağlanır ((%95) ve bu ilaçlar proteine bağlanan diğer ilaçlar ile yer değiştirebilir ve etkileşim olabilir. Proteine bağlanma derecesi yüksek oranda olan ilaçlar ile terapötik indeksi düşük olan (örneğin valproik asit, fenitoin, warfarin) ilaçların birlikte kullanılmasında önemlidir. Bu konu çok iyi çalışılmamıştır, ancak tedaviye başka bir ilaç eklendiğinde doz değişikliklerinin gerekebileceği düşünülmelidir. Plazma düzeylerine SSRI'ların rutin kullanımında bakılmamaktadır. SSRI'ların plazma düzeyleri ile yan etki ve etkileri arasındaki ilişki iyi çalışılmamıştır. SSRI'ları alan çocuklarda kan testleri ve kimyasal testler rutin olarak yapılmamakta, ancak özgül tıbbi bir kaygı varsa istenmektedir (20).

Günümüzde kullanılan başlıca SSRI'lar aşağıda gözden geçirilmiştir:

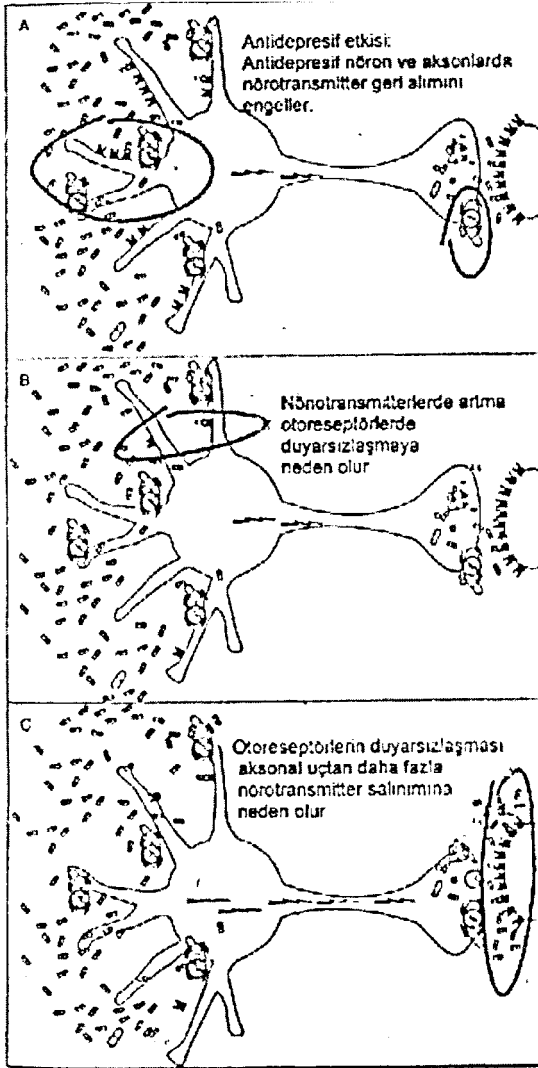
Fluoksetin: Norfluoksetin, fluoksetinin metabolitidir ve en az ana bileşik kadar potent serotonin inhibitörüdür. Norfluoksetinin yetişkinlerde 15 güne kadar ulaşan oldukça uzun yarı ömrü vardır. Ana bileşik olan fluoksetinin de diğer SSRI'lar ile karşılaştırıldığında yarı ömrü uzundur (1 günden 4 güne kadar). Kararlı duruma ulaşmak için birkaç hafta gerekir ve fluoksetin kesildikten sonra 6-8 hafta ka-

dar sistemde kalır. Bu özellikle başka bir ilaç tedavisine başlanacağı zaman önem kazanır (20). Fluoksetin (20 mg/gün) depresyonu olan çocuk ve ergenlerin akut dönem tedavisinde plaseboya üstün bulunmuştur. Belirtilerin tam remisyonu seyrektr (23). İlk haftadan itibaren bilişsel ve psikomotor durumda düzelmeler yaptığını ileri süren yazılar vardır (24). Okulla ilgili sorunu olmayan, bahar ve yaz aylarında başvuran çocukların fluoksetin tedavisine yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (25). Fluoksetin, davranım bozukluğu ve madde kullanımı olan ergenlerin depresyon tedavisinde de etkili bulunmuştur (26). Depresyonu ve DEHB olan çocuk, ergen ve yetişkinlerin tedavisinde SSRI'lar (fluoksetin ya da sertralin) ile iyileşmeyen olgularda DEHB belirtileri için stimulanların eklenebileceği ve SSRI'lar ile stimulanların birlikte kullanımının iyi tolere edildiği bildirilmektedir (27). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada fluoksetinin depresyonla birlikte olan anksiyetede de etkili olduğu ileri sürülmektedir (28). Çocuklarda fluoksetin ile yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada genellikle iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin yetişkinlerdekine benzediği bildirilmiştir. Yan etkiler doza bağlı gibi görünmekte ve dozun 20 mg/gün den, 10 mg/güne azaltılmasıyla yanıt alınmaktadır (20, 29). Fluoksetin alan yetişkin hastalar arasında öz kıyım düşüncesi insidansı ve kendini yaralama davranışı artmış olarak bulunmamıştır (38). Çocuk ve ergenlerde fluoksetin tedavisi sırasında öz kıyım düşüncesi ve kendini yaralama davranışı olduğunu bildirilen birkaç olgu vardır (20). Çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada fluoksetin kullanımı ile EKG, kan basıncı, kilo değişiklikleri, sedasyon ve epileptik nöbetler görülmemiştir (30). Davranışsal aktivasyon ve ajitasyon bildirilmişse de, genç yaşlarda artmış risk olup olmadığı açık değildir. Ancak bununla ilgili kaygı devam etmektedir. Çocuklarda dikkat edilmesi gereken konu düşük dozla tedaviye baş-

Tablo II. Siklik Antidepresiflerin Kullanımında İzlenecek Program (45)

1. Siklik antidepresiflere başlamadan önce EKG çekilir (Wolfe Parkinson-White gibi doğumsal iletim defektlerini dışlanabilir). Daha sonra her doz artırımından sonra ve kararlı duruma ulaşıldıktan sonra EKG istenir.
2. 10 yaşından küçük çocuklarda PR intervali 0.18 saniyeden büyük ise ya da 10 yaşından büyük çocuklarda 0.20 saniyeden büyükse siklik antidepresifin dozu azaltılır ya da ilaç kesilir.
3. QRS intervali 0.12 saniyeden büyükse ya da baseline QRS intervalinden %50 daha fazla genişleme varsa ilaç azaltılır ya da kesilir.
4. Düzeltilmiş QT intervali (QTc) 0.48 saniyeden büyükse ilaç azaltılır ya da kesilir.
5. 10 yaş ya da 10 yaşından küçük çocuklarda dinlenme durumunda iken kalp hızının 110 vuru/dakikadan yüksek olması; 10 yaş ya da 10 yaşından büyük çocuklarda kalp hızının 100 vuru/dakika dan yüksek olması durumunda ilaç azaltılır ya da kesilir.
6. 10 yaşın altındaki çocuklarda dinlenme durumunda iken kan basıncının 140/90'dan yüksek olması ya da sürekli 130/85'den yüksek olması; 10 yaşından büyük çocuklarda 150/95'ten yüksek olması ya da sürekli 140/85'ten büyük olması durumunda ilaç azaltılır ya da kesilir.

(Kan basıncı ölçülürken manometre kalibre edilmiş ve manşeti uygun büyüklükte (omuz üzü ve elektroton arasındaki üst kolun yaklaşık %75'ini örtecek genişliğe alınmalıdır).



Şekil 1. Kronik SSRI uygulamasına serotonin nöronlarında uyuşsal değişiklikler (17).

A) SSRI'lar önce somatodentritik alanda serotonini artırır (solda).

B) Serotonin artmasıyla, somatodentritik 1-A reseptörleri duyarsızlaşır.

C) Serotonin nöronlarındaki engellenme kalkar, aksonal uçtan serotonin salınımı başlar.

lanması ve yavaş bir şekilde dozun artırılmasıdır (20).

Paroksetin: Paroksetinin metabolitleri serotonin ve diğer monoaminlerin geri alımını engellemez. Yetişkin çalışmalarında ana bileşiğin yarı ömrü 24 saat olarak bildirilmiştir; ancak kişiler arasında büyük değişkenlik vardır. Yetişkinlerde kararlı duruma 7 ile 14 günde ulaşılır. Ana bileşiğin yarı ömrünün kısa ve klinik olarak metabolitlerinin inaktif oluşu nedeni ile diğer bir ilaca hızla geçme kolaylığı sağlar; ancak yine bu nedenlerden dolayı çekilme sendromu açısından riskli olabilir (20). Majör depresif bozukluğu olan 14 yaşın altındaki çocuklarda (n=45) yapılmış bir çalışmada, paroksetine günde 10 mg ile başlanılmış, hastanın durumuna göre doz artırılmış (ortalama doz 16.22 mg/gün) ve çalışmanın sonunda paroksetinin majör depresif bozuklukta etkili olduğu ve iyi tolere edildiği ileri sürülmüştür. Sadece 4 hastada (başta gastrointestinal olmak üzere) yan etkiler görülmüş, doz ayarlaması ile bu yan etkiler de ortadan kalkmıştır (33). Zeka geriliği olan ergenlerin depresyon tedavisinde de paroksetin etkili bulunmuştur (34). Depresyon ve anksiyetesi olan yetişkin hastaların tedavisinde paroksetin ve klomipraminin birbirine üstünlüğü olmadığı, ancak paroksetinin daha iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir (35).

Fluvoksamin: Fluvoksaminin metabolitlerinin aktif olmadığı bildirilmektedir. Yetişkin çalışmalarında ana bileşiğin yarı ömrü yaklaşık 12-24 saattir ve kararlı duruma yaklaşık 10 günde ulaşılır. Fluvoksaminin genel olarak yan etki profili klomipramin (en sedatize edici) ile fluoksetin (en aktive edici) arasındadır. Obsesif kompulsif bozukluğu (OKB) olan çocuklarda fluvoksamin ile sistemati olarak yapılmış bir çalışmada bu ilacın genellikle iyi tolere edildiği ileri sürülmektedir. Fluvoksaminin en sık görülen yan etkilerinin uykusuzluk, ajitasyon, aşırı hareketlilik, somnolans ve dispepsi olduğu bildirilmektedir (20).

Sertralin: Desmetilsertralin, sertralinin ana metabolitidir. Ana bileşikle karşılaştırıldığında daha uzun yarı ömrü vardır (yetişkin çalışmalarında 66 saate karşı 24 saat). Metabolit, sertralinden 5-10 kez daha az potenttir ve klinik olarak önemli farmakolojik etki oluşturmadığına inanılmaktadır. Kararlı duruma 7 günde ulaşılır (20). Sertralin ergenlerin depresyon tedavisinde etkili bulunmuştur. Başlıca yan etkileri insomnia ve uyumaya eğilimdir (37). Çocuk ve ergenlerdeki sınırlı klinik tecrübeye, sertralinin iyi tolere edildiği ileri sürülmekte, özellikle gündüz ajitasyonu ve/veya gece uykusuzluğu olanlarda önerilmektedir (20). Sertralin aşırı motor davranış, konuşmada artma, uykuya dalmada güçlük gibi davranışsal aktivasyon yapabilir (37). Sertralin ile tedavi edilen 13 çocuktan birisinde mani gelişmiştir (31). Buna karşın sertralinin çocuk ve ergenlerin depresyonlarının tedavisinde güvenli olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (32).

SSRI'ların Yan Etkileri

SSRI kullanımında, yetişkinlerdeki özgül yan etki oranları ile çocuk ve ergenlerde görülen yan etki oranları arasındaki farklılıklar belirlenmemiştir. SSRI'lar, TCA'lerden farklı olarak kolinerjik, noradrenerjik ve histaminik reseptörlere düşük affinite gösterir. Bu nedenle daha az yan etkileri (örneğin,

Tablo III. Trisiklik ve Heterosiklik Antidepresiflerin Yan Etkileri (1)

Allerjik	Döküntüler (nadir) - Maprotilinde biraz daha sık
Antikolinerjik	Bulanık görme (sık) - Dar açılı glokomu kötüleştirir Ağız kuruluğu (sık) Kabızlık (sık) Üriner retansiyon (bazen) Terlemede artma ya da azalma (seyrek) Sinüs taşikardisi (sık) Konuşmada blokaj, mental durumda sislenme (mental clouding) (sık), Konfüzyon, deliryum (nadir)
Kardiyovasküler	Postural hipotansiyon, başdönmesi Hipertansiyon (nadir) Sinüs taşikardisi (sık) - Antikolinerjik etki. Prematüre atrial ya da ventriküler vurular (seyrek) Antiaritmik etki, myokardial depresyon (antiaritmik ilaçların eklenmesi ile) Pedal ödem (bazen) - Konjestif kalp yetmezliğini kötüleştirir EKG: ST segmenti çökmesi, T dalgasının düzleşmesi ya da tersine dönmesi, QRS uzaması
Gastrointestinal	Kabızlık (sık) - Antikolinerjik etki. Bulantı, kusma, yanma (seyrek)
Nörolojik	Santral antikolinerjik etkiler - farklı ilaçlarla önemli değişkenlik gösterir. Baş dönmesi - farklı ilaçlarla önemli değişkenlik gösterir Kas tremorları, seyimeleri, sinirlilik Ekstrapiramidal belirtiler Paresteziler, yorgunluk, güçsüzlük, ataksi Epileptik nöbetler - yüksek doz ile ya da epilepsi öyküsü olan hastalarda Hallüsinasyonlar, delüzyonlar, şizofrenik ya da manik epizodların alevlenmesi

(Yan etkiler dozun azaltılması ya da bölünerek verilmesi ile azaltılabilir ya da kaybolabilir. Farklı antidepresiflerin farmakolojik profiline göre değişebilir)

antikolinerjik, postural hipotansiyon, sedasyon) vardır. Önemli kardiyovasküler yan etkilerinin olmaması, daha az nöbet eşiğini düşürmeleri TCA'lere olan üstünlükleri arasındadır (20, 30). Bununla birlikte yetişkinlerde yapılan bir meta-analizde TCA'ler ile SSRI'ların yan etkilerine bağlı olarak bırakılması bakımından, iki grup arasında önemli bir farklılık olmadığını ileri sürülmüştür (36). 5HT2 reseptörlerinin uyarılmasının SSRI'ların bazı tedavi edici etkilerinde rol oynadığı düşünölmekle birlikte bu reseptörlerin uyarılması anksiyete, uyku bozuklukları (insomnia, REM uykusu ve yavaş dalga uykusunun bozulması), nokturnal miyoklonus, seksüel disfonksiyon, akatizi ve ajitasyon gibi yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır. SSRI'ların hem merkezi sinir sistemi (MSS) hem de bağırsakta bulunan 5HT3 reseptörlerini uyarması ile bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin oluştuğu bildirilmektedir (17). SSRI kullanımı ile baş ağrısı, disinhibisyon, hipomanik belirtiler, mani, tremor, anoreksia, bulantı, sinirlilik, uykusuzluk, sersemlik ve somnolans görölebilir (29, 30, 31, 33, 37, 46).

Fluoksetin ya da sertralin ile birlikte monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ya da L-triptofan (aminoasit desteđi) alan yetişkinlerde serotonin

sendromu bildirilmiştir. Serotonin sendromunda ateş, myoklonus, konfüzyon, hipertermi, rijidite, taşikardi, hipotansiyon, koma ve ölüm görölebilir (1, 20). Bu nedenle çocuk ve ergenlerde hiçbir SSRI, MAOI'leri ya da L-triptofan ile birlikte kullanılmamalıdır. SSRI'ların diğer serotonerjik ajanlarla birlikte kullanılması düşünöldüğünde dikkatli olunmalıdır. Fluoksetin tedavisinden MAOI'ne geçiş, plazma fluoksetin ve norfluoksetin düzeylerinin ikisinin de düşük olduğu ya da plazmada olmadığı zamanlarda veya uzun bir arınma döneminden sonra (5 ile 8 hafta) yapılmalıdır (20). MAOI'den SSRI tedavisine geçilmesi ise en az iki haftalık bir arınma döneminden sonra olmalıdır (1).

SSRI kullanımında tedaviye başlamadan önce mevcut olan belirtilerin kötüleşmesi görölebilir. Bütün antidepresif ilaçları kullanırken başlangıçta anksiyete, huzursuzluk ve ajitasyonun olduğu tanımlanmıştır. Bu kısmen kompleks ve kendini yetersiz olarak gösteren bir akatizidir. Jitteriness sendromu artmış enerji, iritabilite, huzursuzluk, sallanma, ajitasyon ve huzursuz bacak ile karakterizedir. Jitterenes sendromunun, panik bozukluğu olan hastalarda sıklıkla ilaç almanın ilk on gününde ortaya çıktığı ve daha sonra geçtiği ileri sürölmektedir.

Benzer olarak SSRI alınımının ilk on gününde bazı hastalarda obsesif kompulsif belirtiler daha da kötüleşebilir. Daha sonra bu belirtilerin şiddeti azalır ve olumlu klinik yanıt ortaya çıkar. Bazı çalışmalarda motor huzursuzluğun hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü bildirilirken bazı çalışmalarda da heyecan veya disinhibisyonun hastaların %20'sinde görüldüğü bildirilmektedir (20).

Antidepresif ilaçların sınıfına ve bileşiğinin kendisine bağlı olarak polisomnografik profil değişebilmektedir (39). Tüm SSRI'lar gece uykusuzluğu yapabilir ve uyku verimliliğini azaltabilir. Bu nedenle SSRI'ların gündüz sedasyonu performansta bozulma yapması olasıdır. Fluoksetin en iyi çalışılan SSRI'dır. Fluoksetinin toplam uyku zamanını ve REM uykusu süresini azalttığı, uyanıklık aktivitesini ve uykunun birinci evresini artırdığı bildirilmektedir. Benzer bulgular paroksetin ve sertralin ile de görülmekle beraber SSRI'ların birbiri arasındaki farklılıklar açık değildir. Bu nedenle hasta tüm gece uyuduğunu söylese de, klinisyen gündüz sedasyonunun ya da konsantrasyon bozukluğunun, gece uykusu verimliliğinin azalmasına bağlı olabileceğini düşünmelidir (20).

SSRI tedavisinin birden bırakılması ile çekilme sendromları oluşabilmektedir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, SSRI'ların çekilmesi sırasında en çok karşılaşılan belirtilerin başdönmesi, uyuşukluk, parestezi, mide bulantısı, çok etkileyici rüyalar, aşırı hassaslık ve moral bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmaya göre bu belirtiler kısa yarı ömürlü SSRI'ların birisiyle, yani fluvoksamin veya paroksetin (%17.2) ya da klomipraminle (%30.8), tedavi edilmiş hastalarda, uzun yarı ömürlü metabolitleri olan fluoksetin (% 1.5) gibi SSRI'ların birisiyle tedavi edilmiş hastalardan daha sık olarak ortaya çıkmıştır (43). TCA'lerden farklı olarak fluoksetin kullanımında çekilme sendromu görülmez. Uzun yarı ömrü olduğundan dolayı azaltarak kesmeye gerek yoktur. Sertralin, paroksetin ve fluvoksaminin uzun yarı ömrü yoktur ve birden kesilmemelidirler. Çocuklarda SSRI'ların kesimi ile ilgili yeterli bilgi olmadığından azaltılarak kesilmesi uygundur (20).

Aşırı Doz Toksikitesi

SSRI'ların önemli üstünlüklerinden birisi de ciddi sistemik toksisitesinin olmaması ve geniş terapötik endeksinin olmasıdır. Fluoksetinin, fluvoksaminin, paroksetinin ya da sertralinin çok yüksek dozlarda bile güvenilir olduğu belirtilmektedir (40, 41). Genç nüfusta aşırı doz ile ilgili sınırlı bilgiler vardır. Riddle ve arkadaşları, 94 tane 20 mg./lık fluoksetin tableti alan bir çocuğun, ilacın alınımından 45 ile 75 dakika sonra ipeka şurubu ile tedavi edildiğini bildirmektedir. Hastada jeneralize tonik klonik nöbetler ve EKG değişikliği (ST depresyonu) görülmüş ve bunların tümü birkaç günde düzelmiştir (42). Flu-

oksetinin güvenlik sınırı TCA'lerden daha iyi olsa da, fluoksetin ve metabolitlerinin fazla miktarda proteine bağlanmasından dolayı, dializle bile, hızlı olarak elimine edilmediği bilinmelidir (20).

TRİSİKLIK ANTİDEPRESİFLER

Depresyonda komorbit bozukluk olmadıkça trisiklik antidepresifler (TCA) ikinci seçilecek ilaç grubudur. Yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde görülen depresyonun tedavisinde TCA'ler ile plasebo arasında farklılığın olmadığı ortaya konmuştur. TCA çalışmaları şunları göstermiştir: 1. Çeşitli TCA'lerin plaseboya üstünlüğü yoktur, 2. Yüksek ilaç dozları depresif belirtilerin kötüleşmesine neden olabilir, 3. Büyük çalışmalar az sayıda hastanın tedaviye yanıt vermesi ile tamamlanmamıştır (44). Çocuk ve ergenlerde trisiklik antidepresifler ile plasebo arasında farklılıkların olmaması başlıca şu etkenlere bağlanmaktadır (5, 44, 45, 46):

1) Yetişkin çalışmalarında da antidepresiflerin etkinliği %33 oranında olumsuz olarak bildirilmektedir. Çocuk ve ergenlerde henüz bilgileri yorumlayacak kadar çok çalışma yapılmamıştır.

2) Çocuk ve ergenlerde noradrenerjik sisteminin gelişimi henüz tamamlanmamıştır. Yaşın artması ile gelişimin tamamlanması sonucunda TCA'lere verilen yanıtın arttığı ileri sürülmektedir. Daha önce yapılan çalışmaların çoğu göreceli olarak yalnız noradrenerjik ya da noradrenerjik etkisi serotonerjik etkisinden daha fazla olan ajanlar iledir. Çocuklarda imipramin ve amitriptilinin serotonerjik ana bileşikleri karaciğerde daha hızlı metabolize olur ve çocuklarda yetişkinlere göre noradrenerjik/serotonerjik oranda, noradrenerjik lehine bir kayma olur. Ayrıca, ergenlik döneminde beyin noradrenerjik transmitter sistemi üzerine önemli etkileri olan ketosteroidler yüksek düzeylerde bulunur. Bu dönemde serotonerjik ajanlar ile daha iyi çalışmaların yapılması gereklidir.

3) Ailesel genetik bilgiler, çocukluk çağında depresyonun daha ciddi formlar oluşturduğunu düşündürmektedir. Diğer tıbbi hastalıklarda da (örneğin, diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları) erken başlayan formların tedaviye daha dirençli ve ciddi olduğu bilinmektedir.

4) İlaç çalışmalarına alınan hastaların ciddi psikopatolojilerinin olması, bozukluğun erken başlangıçlı olması ve uzun süre devam etmesi, çoklu komorbiditelerin yüksek prevalansta olması tedaviye dirençte önemli olabilir. Aynı özellikler yetişkinlerin tedavisinde de direnç meydana getirebilir.

5) Çevresel risk etkenleri, 6-12 yaş grubunda yetişkinlere göre daha önemli olabilir.

6) Hastanın durumu önemlidir. Çocuk ve ergenlerde yapılan ilaç çalışmalarının hemen hepsinde hastalar ayaktan izlenmektedir.

7) Beyin hormonlarındaki farklılıklar ilaca verilen cevabı etkileyebilir.

8) Farmakodinamik ve farmakokinetik farklılıklar önemli olabilir.

Belki de sorun, birçok çocuk ya da ergenin en azından kısa süreli olarak neden plaseboya yanıt verdiğini tanımlamaktır (5, 46). Turgay, özellikle daha önce antidepresif ilaçlara iyi yanıt öyküsü, ailede depresyon öyküsü, kilo kaybı, uyku bozukluğu gibi somatik ve vejetatif belirtileri olan ve bilinen bir çevresel etkene bağlı olmayan olgularda ilaca daha iyi yanıt alınabileceğini ileri sürmektedir (6).

TCA'lerin güvenli olarak kullanılabilmesi için EKG takibi önerilmektedir (47, 48). Siklik antidepresif ilaçları kullanan hastalarda izlenmesi gerekli kardiyolojik yan etkiler Tablo II'de özetlenmiştir (46).

Çocukluk depresyonu tedavisinde desipramin, imipramin ve amitriptilin en fazla 5 mg/kg/gün e ulaşan dozlarda, nortriptilin ise 0.5-2.0 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresiflere 1.5 mg/kg/gün ile başlanması ve her üç günde bir 1.0-1.5 mg/kg/gün artırılması önerilmektedir. Küçük çocuklarda dozların 2'ye ya da 3'e bölünerek verilmesi ve plazma düzeylerinin izlenmesi önemlidir. İmipramin ya da amitriptilin için hedeflenen kan düzeyleri 150 ng/ml, nortriptilin için ise 75-150 ng/ml'dir (29). Bir çalışmada depresyonu olan ergenlerde, 200 mg tek doz şeklinde IV olarak verilen klomipramin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Otuzaltı saat sonraki Hamilton depresyon skorlarında önemli fark yok iken, klomipramin alan ergenlerde 6 gün sonraki skorlarda önemli derecede azalma olduğu ileri sürülmektedir (49). İlaç düzeylerinin takibi yavaş metabolize eden kişilerde özel önem kazanır (44). Toplumun %5-10'unu yavaş metabolize edenler oluşturur. Turgay, serum ilaç düzeyleri izlemi için kan örneklerinin alınmasının çocuk ve ergenlerde tedaviye uyumu güçleştirdiğini ileri sürmektedir (6). Antidepresiflerin ani olarak kesilmesi gastrointestinal şikayetlere, yorgunluğa, uyku, duygulanım ve iştah değişikliğine neden olabilir; bunlar depresyon ile karıştırılabilir (50, 29). Çekilme belirtilerinden kaçınmak için ilaç azaltılarak kesilmelidir (44).

TCA'lerin sık görülen yan etkileri M1 reseptörlerinin blokajı nedeni ile ağız kuruluğu (diş çürümelerine neden olabilir), baş ağrısı, mide ağrısı, bulanık görme ve kabızlık gibi antikolinergik yan etkilerdir (44, 17). Histamin (H1) reseptörlerinin blokajı ile kilo alma, uyuklama; alfa-1 reseptörlerinin blokajı ile de baş dönmesi, kan basıncının düşmesi ve uyuklama görülebilir. Trisiklik antidepresif ilaç kullanımı ile birlikte ani ölümler bildirilmiştir. Ancak, Biederman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TCA kullanan çocuklarda ölüm oranının, bu yaş grubunda ilaç almayan çocuklardan farklı olmadığı gösterilmiştir (51). Trisiklik antidepresiflerin aşırı dozda alınması, sodyum kanallarını inhibe ederek ölümcül kalp aritmilerine ve epileptik nöbetlere neden olabilir (17). Trisiklik ve heterosiklik antidepresif ilaçların yan etkileri Tablo III'de yer almaktadır (1).

Atipik Antidepresifler

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Majör depresif bozukluğu olan 23 ergende MAOI ile yapılan çalışmada, ergenlerin %48'inde iyi klinik yanıt ve diyet uyumu, %13'ünde iyi klinik yanıt ile diyet uyumsuzluk gözlenmiştir. MAOI nin bazı yan etkileri trisiklik antidepresiflerden daha sık görülse de (örneğin insomnia %17'ye karşı %5, baş ağrısı %26'ya karşı %5), bu bileşikler ile ilgili en önemli sorun diyet uyumsuzluğudur. Tiramin içeren gıdaların alınması ile baş ağrısı, hipertansiyon, hipertansif kriz, myoklonik jerkler görülebilmektedir. Bu nedenle yazarlar ilaç kötüye kullanım öyküsü, impulsif davranışları, diyet uyum problemi olanlarda bu ilaçlardan kaçınılması gerektiğini belirtmektedir. Bununla birlikte MAOI tedaviye dirençli majör depresif bozuklukta yararlı olabilir (46).

Bupropion: Bupropion seçici olarak norepinefrin ve dopamin geri alımını inhibe eder (17). Bupropion, bipolar depresyon gibi değişken mizacı olan hastalarda ve depresyon ile DEHB'nun birlikte olduğu durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bupropionun ergenlerin depresyon tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bupropion tikleri arttırabilir ve yüksek dozlarda (6mg/kg/gün) epilepsi eşliğini düşürebilir. Epilepsisi olanlarda kullanımı kontrendikedir (44).

Tablo IV. Çocuk ve Ergenlerde Kullanılan Mizaç Stabilizatörleri (44)

Ajan	Psikiyatrik endikasyon	Başlangıç dozu	Hedef doz (mg/kg/gün)	Serum düzeyi
Lityum	Bipolar bozukluk, depresyonda yardımcı tedavi	150-300 mg bid	10-30	0.5-1.4 mEq/L
Valproat	Bipolar bozukluk	125-250 mg bid	15-60	50-125 µg/ml
Karbamazepin	Bipolar bozukluk	50-100 mg bid	10-20	4-12 µg/ml

Venlafaksin: Venlafaksin, üç biyojenik aminin (serotonin, norepinefrin ve dopamin) güçlü selektif olmayan gerilim inhibitörüdür (15). Çocuk ve ergenlerde venlafaksin ile yapılan 6 haftalık tedavide plaseboya üstünlüğü kanıtlanamamıştır (52).

Nefazodon: Nefazodon, 5-HT₂ reseptörü antagonistisi ve serotonin geri alım inhibitörüdür. (17). Nefazodon ortalama 3.4 mg/kg/gün dozlarda 4'ü bipolar depresyon olmak üzere tedaviye dirençli 7 çocukta kullanılmış ve diğer çoklu tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastaların %56'sında iyileşme olduğu görülmüştür. Bipolar depresyonu olan 4 çocuktan 2'sinde hafif manik aktivasyon gelişmiştir. Hastalar nefazodonu iyi tolere etmişlerdir (53).

Mizaç Stabilizatörleri

Bipolar bozukluğu ve depresif epizoda olan çocuğun tedavisinde hangi antidepresifin seçileceği konusunda yeterli bilgi yoktur. Ancak, bupropion ya da kısa etkili serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Manik aktivasyon TCA'lerde, bupropion ve SSRI'lara göre daha fazla olabilir. Mizaç stabilizasyonunu arttırmak için tedaviye nöroleptikler ya da anksiyolitikler eklenebilir (44). Majör depresif bozukluğu olan ve trisiklik ya da heterosiklik antidepresif ilaçlara yanıt vermeyen ergenlerde, trisikliklere ya da heterosiklik antidepresif ilaçlara lityum eklenmesi ile iyi yanıt alındığı ileri sürülmektedir (54, 46). Her yaşta, mizaç stabilizatörlerinin bipolar bozukluk için en etkili tedavi ajanları olduğu ileri sürülmektedir. Başlıca kullanılan mizaç stabilizatörleri olan lityum, valproat ve karbamazepin ile ilgili bilgiler Tablo IV'te verilmiştir. Antikonvulsif olan gabapentin, lamotrigen ve antihipertansif olan verapamil ile çocuk ve ergenlerde yapılmış yeterli çalışma yoktur (44).

Tedaviye Yanıt Vermeyenlerin ya da Dirençli Depresyonun Tedavisi

Çocuk yaş grubunda tedaviye dirençli depresyon tanımında henüz bir fikir birliğine varılmamıştır (45). Erişkinlerde, depresyon tedavisinde en az bir antidepresif ilacın yeterli sürede (6 hafta) ve yeterli dozda (bazı yazarlara göre 150 mg/gün bazı yazarlara göre 300 mg/gün trisiklik antidepresif dozu ya da eşdeğeri) kullanılmasına rağmen, tedavide başarısızlığın olması durumuna tedaviye dirençli depresyon denilmektedir (55).

Çocuklardaki depresif bozuklukta TCA'ler gibi tek ajanın kullanımı etkili görülmediğinden, son zamanlarda alternatif ve çoklu ajan kullanımını üzerinde durulmaktadır. Ryan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada imipramin tedavisine dirençli olan ergenlerde lityumun bazı ayaktan olan hastalarda iyileştirici olduğunu ileri sürmüşlerdir (56). Ancak, Strober ve arkadaşları yatan hastalarda yaptıkları çalışmada böyle bir etkinin olduğunu bildirmemiş-

lerdir (57). Antidepresiflere yanıt vermeyen çocuklarda, farklı iki sınıftan antidepresifin kombine olarak kullanılmasının, lityum karbonat, stimulanlar, tiroid hormonu (triiodotironin) ve antianksiyete ilaçlarının tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (8).

SONUÇ

Çocuk ve ergenlerde depresyon tedavisinde ilaç kullanımı ile bilgiler sınırlıdır. Bazı yazarlar, çocukların depresyon tedavisinde ilaç kullanımına, kullanılan ilaçların etki ve güvenilirlik kanıtlarının olmaması, maniye kayma ve ani ölüm riskleri de düşünülerek karar verilmesi gerektiğini ileri sürmektedirler (5). Antidepresif ilaçların çocuklarda etkili bulunmamasının bir nedeni çocuklarda henüz noradrenerjik sistemin gelişimini tamamlamamasına bağlanmaktadır. Bundan dolayı, çocuk ve ergenlerde serotonerjik sistem üzerinden etkisini gösteren ilaçlar daha etkili olabilir. Endikasyonuna göre çoklu ilaç kullanımı denenebilir. Çoklu ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kullanımında tedaviye düşük dozlarla başlanması ve dikkatli bir şekilde artırılması önerilmektedir. Henüz antidepresif ilaçların kullanım süreleri ile ilgili fikir birliğine varılmamıştır. İlaçların kesimi doz azaltılarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bernstein JG, Tricyclic, Heterocyclic, and Serotonin Selective Antidepressants. In: Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, Part 1. Mosby-Year Book, St. Louis Missouri, 1995 pp 112-149.
- Puig-Antich J, Lukens E, Davies M: Psychosocial functioning in prepubertal major depressive disorder. I: Interpersonal relationship during the depressive episode. Arch Gen Psychiatry 1985, 42: 500-507.
- Weller EB, Weller RA, Mood Disorders. In: Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive textbook. Lewis M, (ed) Williams (Wilkins, Baltimore, Maryland, 1991 pp 646-664.
- Friedman RA, Kocsis JH: Pharmacotherapy for chronic depression. The Psychiatric Clinics of North America 1996, Vol. 19. Num. 1: 121-132.
- Campbell M, Cueva JE: Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: A review of the past seven years. Part II. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995, 34(10): 1262-1272.
- Turgay A: Çocuk ve ergenlerde psikofarmakoloji seminerinde sözlü bildirimleri. 8. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, 1998, SEKA tesisleri, İzmit.
- Birmaher M: Should we use antidepressant medications for children and adolescents with depressive disorder? Psychopharmacol Bull 1998, 34(1): 35-39.
- Wilens TE, Spencer T, Biederman J, Wozniak J, Connor D: Combined pharmacotherapy: An emerging trend in pediatric psychopharmacology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995, 34(1): 110-112.
- Gammon CD, Brown TE: Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder.

- der and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993, 3: 1-10.
10. Nutt D.: Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 (suppl 8): 11-16.
 11. Harrington R, Fudge H, Rutter M.: Adult outcomes of childhood and adolescent depression, I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47: 465-473.
 12. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novac MA.: Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41: 229-237.
 13. Keller MB, Shapiro RW.: "Double depression": Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1982, 139: 438-442.
 14. Keller MB, Lavori PW, Rice J.: The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: A prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 1986, 143: 24-28.
 15. Kaplan HI, Sadock BJ, Major Depressive Disorder, Bipolar I Disorder, and Bipolar II Disorder. In: Kaplan And Sadock's Synopsis of Psychiatry, Williams (Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998 pp 538-573.
 16. DeVane CL, Sallee FR.: Serotonin selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: A review of published experience. *J Clin Psychiatry* 1996, 57: 55-66.
 17. Stahl SM.: Basic psychopharmacology of antidepressant, Part I: Antidepressant have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (suppl 4): 5-14.
 18. Anderson IM, Tomenson BM.: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1994, 8: 238-249.
 19. Mourilhe P, Stokes PE.: Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Drug Saf* 1998, 18(1): 57-68.
 20. Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ.: Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36(6): 725-736.
 21. Oesterheld JR, Shader RI.: Cytochromes: A primer for child adolescent psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, 37 (4): 447-450.
 22. Jefferson JW.: Drug interactions - friend or foe? *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (suppl 4): 37-47.
 23. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al.: A double blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54(11): 1031-1037.
 24. Tollefson GD, Holman SL.: How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994, 9: 245-250.
 25. Kowatch RA, Carmody TJ, Emslie GJ, Rintelmann JR, Hughes CW, Rush AJ.: Multivariate prediction of response to fluoxetine and placebo in children and adolescents with major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1997, Vol. 33. NO. 3: 539-542.
 26. Riggs PD, Mikulich SK, Coffman LM, Crowley TJ.: Fluoxetine in drug-dependent delinquents with major depression: an open trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997, 6(4): 281-285.
 27. Findling RL.: Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorder with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults: a case series. *Adolesc Psychopharmacol* 1996, 6(3): 165-175.
 28. Tollefson GD, Souetre E, Thomander L, Potvin JH.: Comorbid anxious signs and symptoms in major depression: impact on functional work capacity and comparative treatment outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, 8: 281-293.
 29. Sylvester C.: Psychopharmacology of disorders in children. *The Psychiatric Clinics of North America* 1993, Vol. 16. Num. 4: 779-791.
 30. Jain U, Birmaher B, Garcia M, Al-Shabbout M, Ryan N.: Fluoxetine in children and adolescents with mood disorders: A chart review of efficacy and adverse effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1992, Vol. 2 Num. 4: 259-265.
 31. Mc Conville BJ, Christian K, Friedman LM.: An open study of the effects of sertraline on adolescent major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996, 6(1): 41-51.
 32. Alderman J, Johnston HF, Chung M.: Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, 37(4): 386-394.
 33. Rey-Sanchez F, Gutierrez-Casares JR.: Paroxetine in children with major depressive disorder: An open trial. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36 (10): 1443-1447.
 34. Masi G, Pfanner P, Marcheschi M.: Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 1997, 41(Pt 3): 268-272.
 35. Ravindran AV, Morton NH, Bray J, Hunter BN, Judge R.: A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. *J Clin Psychiatry* 1997, 58(3): 112-118.
 36. Song F, Freemantle N, Sheldon TA.: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J* 1993, 306: 683-687.
 37. Guile JM.: Sertraline-induced behavioral activation during the treatment of an adolescent with major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 7(2): 87-95.
 38. Tollefson GD, Rampey AH, Beasley CM, Enas CC, Potvin JH.: Absence of a relationship between adverse event and suicidality during pharmacotherapy for depression. *Clin Psychopharmacol* 1994, Vol. 14. No. 3: 163-169.
 39. Thase ME.: Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (suppl 4): 55-65.
 40. Henry JA.: Overdose and safety with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990, 6 (suppl 3): 41-47.
 41. Swinkels JA, Jonghe F.: Safety of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, 9 (Suppl 4): 19-25.
 42. Riddle MA, Brown M, Dzubinski D.: Fluoxetine overdose in adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985, 23: 587-588.
 43. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP.: Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16: 356-362.
 44. Bostic JQ, Wilens T, Spencer T, Biederman J.: Juvenile mood disorders and office psychopharmacology. *Pediatric Clinics of North America* 1997, Vol. 44. Num. 6: 1487-1503.
 45. Geller B, Todd RD, Luby J.: Treatment-resistant depression in children and adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America* 1996, Vol. 19. Num. 2: 253-267.
 46. Ryan ND.: The pharmacologic treatment of child and adolescent depression. *The Psychiatric Clinics of North America* 1992, Vol. 15. Num.1: 29-39.
 47. Bartels MG, Varley CK, Mitchell J, Stamm SJ.: Pediatric

- cardiovascular effects of imipramine and desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, 30(1): 100-103.
48. Fetner HH, Geller B.: Lithium and tricyclic antidepressants. *Psychiatric Clinics of North America* 1992, Vol. 15. Num. 1.: 223-241.
49. Sallee FR, Sethuraman G, Carson SW, Deas-Nesmith D, Virindavanam NS.: Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997, 154(5): 668-673.
50. Lejoyeux M, Ades J.: Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 Supp 7: 11-15.
51. Biederman J, Thisted R, Greenhill L, Ryan N.: Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *J Clin Psychiatry* 1995, 56: 87-93.
52. Mandoki MW, Parker JL, Summer GS, Tapia MA, Tapia MR.: Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol* 1997, 7(2): 87-95.
53. Wilens TE, Schleifer D, Biederman J, Spencer TJ.: Case study: nefazodone for juvenile mood disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36(4): 481-485.
54. Greenhill LL, Setterberg S.: Pharmacotherapy of disorders of adolescents. *Psychiatric Clinics of North America* 1993, Vol. 16. Num. 4.: 793-814.
55. Fava M, Davidson KG.: Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *The Psychiatric Clinics of North America* 1996, Vol. 19. Num. 2.: 179-198.
56. Ryan ND, Meyer V, Dachille S.: Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, 27: 371-376.
57. Strober M, Freeman R, Rigali J.: The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: I. An open label trial of imipramine. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 80-84.