

Duygudurum Bozuklukları ve Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu Eş Tanısı ve Tedavisi

Mood Disorders and Comorbid Alcohol and Substance Use Disorder

Onat YILMAZ^a,
Nesrin DİLBAZ^b

^aRuh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bPsikoloji Bölümü,
Üsküdar Üniversitesi
İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Nesrin DİLBAZ
Üsküdar Üniversitesi
İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi,
Psikoloji Bölümü,
İstanbul, TÜRKİYE
nesrin.dilbaz@gmail.com

ÖZET Alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı, diğer psikiyatrik hastalıklara kıyasla duygudurum bozukluğu olgularında daha fazla sıklıkla saptanmaktadır. Bu eş tanı varlığında hastalıkların seyirlerinin daha ağır olması, tedavi sürecinin yanı sıra, tedavi sonuçlarını da olumsuz olarak etkilemektedir. Literatürde eş tanı durumu ile ilgili veri bulunmasına karşın, hem duygudurum hem de alkol ve madde kullanım bozukluğunun belirtilerinin farmakolojik tedavisi hakkında sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Her olguya özel olarak tasarlanan ve psikososyal yaklaşımları da içeren tedavi planlarının, bu eş tanının tedavisinde daha etkin olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Duygudurum bozuklukları; alkol ve madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar; eş zamanlı hastalık

ABSTRACT Alcohol and substance use disorders has a higher prevalence in cases diagnosed with any mood disorder when compared to other mental disorders. Having these disorders concurrently, the poorer prognosis effects not only treatment progress but also the treatment results negatively. Although data about this comorbidity exists in the literature, there is limited amount of research about the pharmacological treatment for both symptoms of mood disorders and alcohol and substance use disorder. Tailored treatment approaches for individual case which also includes psychosocial approaches, would benefit in treating this comorbidity.

Keywords: Affective disorders; alcohol and substance related disorders; comorbidity

Araştırmacılar, ruhsal hastalıklarla ve bozukluklarla birlikte, madde ve alkol kullanım bozukluklarının bir arada gözlenmesi ile ilgili olarak farkındalığı arttırmak amacıyla, 1980'li yıllarda "ikili tanı" kavramını öne sürmüşlerdir. Bu döneme dek ruh sağlığı hizmeti veren kurumlar ile madde bağımlılığı tedavi merkezlerinin ayrı olmasının klinik uygulamadaki etkisinin azaltılması, tanılara odaklanmaktan çok, klinik değerlendirmenin ve tedavi yaklaşımının kişiye özel hale getirilmesinde ikili tanı yaklaşımının gereksinimleri karşılamaması, ikiden fazla hastalığın bir arada bulunduğu olgularda yaklaşımın yetersiz kalması ve her hastada farklı ruhsal bozukluklar gözlenebilmesi itibarıyla araştırmacılar, bu tanımlamadan zamanla uzaklaşmışlardır.¹ Bu makalede de, duygudurum bozuklukları ile birlikte alkol ve madde kullanım bozukluklarının birlikte gözlenmesi kavramı, "eş tanı" yaklaşımı ile değerlendirilecektir. Duygudurum bozukluklarının ve alkol ve madde kullanım bozukluklarının genel toplumdaki sıklığı yüksek olduğu için, bir arada görülme sıklıkları da oldukça yaygındır. Duygudurum bozukluklarının günümüzde, hastalığa bağlı yeti yitiminin küresel anlamda en önde gelen nedenleri olmaları da göz önünde bulundurulduğunda, eşlik eden alkol ve madde kullanım bozukluğu

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yılmaz O, Dilbaz N. Duygudurum bozuklukları ve alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı ve tedavisi. Karamustafaloğlu KO, editör. Bipolar Bozukluk. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.27-34.

varlığının neden olduğu hastalık seyirindeki belirgin bozulmanın etkisini ortadan kaldırmak adına bu tür olgularda değerlendirme ve tedavi konusundaki güncel gelişmeleri izlemekte yarar bulunmaktadır.

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU EŞ TANISI EPİDEMİYOLOJİSİ

Literatürde, duygudurum bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozukluğu eş tanısı ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmadan elde edilen veriler bulunmaktadır. Alkol ve İlişkili Durumlarla İlgili Ulusal Epidemiyoloji Çalışması'nda (National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions-NESARC) bipolar bozuklukların yaşam boyu prevalansı %4.4 olarak, majör depresif bozukluk prevalansı ise %13.2 ile %16.6 arasında saptanmıştır. Bu hastalıklar arasında bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı %47.3 olarak bulunmuş, majör depresif olgularda %40.3 oranda alkol kullanım bozukluğu eş tanısı saptanırken, herhangi bir madde kullanım eş tanısı sıklığı %21 olarak bulunmuştur.² Aynı çalışma kapsamında, DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) tanı ölçütleri kullanılarak veriler toplandığında, 12 aylık madde kullanma prevalansı %3.9, yaşam boyu madde kullanım bozukluğu (MKB) prevalansı %9.9 olarak saptanmıştır. Majör depresif bozukluk ile 12 aylık MKB için tahmini risk 1.3 iken, bu durum bipolar I için 1.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, ruhsal bozukluklar arasında MKB'ye en sık olarak, herhangi bir duygudurum bozukluğu tanısının eşlik ettiği gözlenmiştir. NESARC çalışmaları, daha önceden alkol kullanım öyküsü varlığında majör depresif bozukluk gelişme riskinin 4 kat arttığını ortaya koymaktadır. Tedavi altındaki MKB olgularında herhangi bir duygudurum bozukluğu sıklığı %40'ın üzerindedir.³ Ulusal Eş Tanı Araştırması sonuçlarına göre, yaşam boyu majör depresif bozukluk hastalığı bulunanlarda MKB eş tanısı alma riski 1.8 kat artmışken, aynı risk yaşam boyu bipolar I bozukluk hastalarında 6.9 kat arttığına işaret etmektedir.⁴ Hunt ve ark.nın yakın dönemde gerçekleştirdikleri ve farklı ülkelerde yapılan 151 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, bipolar bozukluk (BB) olgularının %30'unda alkol kullanım bozukluğu eş tanısı bulunduğu, bunu başta kannabis (%20) olmak üzere diğer madde kullanımının izlediği saptanmıştır. Klinik örneklemdeki verilerin, toplum örnekleme ile örtüştüğü belirlenen bu çalışma sonuçlarında, erkek cinsiyette bu komorbiditenin daha sık görüldüğü vurgulanmıştır.⁵

Aynı araştırmacıların başka bir meta-analizinde ise MKB olgularında, keyif verici madde kullananlarda depresif bozukluk sıklığının 3.8 kat arttığı, alkol kullanım bozukluğu olgularında ise depresif bozukluk sıklığının 2.4 kat arttığı; MKB olgularında yaşam boyu ya da 12 aylık prevalanslarından bağımsız olarak, majör depresif bozukluk tanılı olguların madde kötüye kullanımından ziyade bağımlılık ölçütlerini karşıladığı belirtilmiştir.⁶

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU EŞ TANISI ETİYOLOJİSİ

Mevcut literatür verilerine ve klinik deneyimlere göre bu bozuklukların bir arada gözlenmesinde hem neden-sonuç hem de etiyolojik açıdan (ortak genetik ve nörobiyolojik mekanizmalar) bir ilişki bulunmaktadır. Duygudurum bozukluğu tanısı almazdan önce MKB tanısı bulunan bireyler, muhtemelen prodromal dönemdeki duygudurum bozukluğunun belirtilerini kendi kendine tedavi ederek (self-medikasyon) azaltmak amacıyla alkol-madde kullanmaktadırlar veya madde kullanımını bireyde bulunan, duygudurum bozukluğu geliştirme yatkınlığını tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile tetikleyen nedensel bir faktör görevi görmektedir. Literatürde, bozuklukların kronolojik olarak ortaya çıkışı esas alınarak gerçekleştirilen çalışmalarda, örneklem büyüklüğü, kullanılan ölçekler ve tanı sistemleri nedeniyle çelişkili sonuçlar bulunsa da, çalışmaların hemen hepsi bozukluklar arasındaki etiyolojik ilişkiye işaret etmektedir. Bipolar bozukluk tanısı alan olguların yaklaşık %30 ile %50'sinin öncesinde MKB öyküsü, majör depresyon tanılı olguların %30 ile %55'inde alkol kullanım bozukluğu öyküsü bulunmaktadır. Özellikle genç erişkin yaş grubunda madde kullanımı, bipolar bozukluk gelişimini tetiklemektedir. Madde kötüye kullanımını tanıması sonrasında, herhangi bir duygudurum bozukluğu gelişimi riski 4.6 kat, madde bağımlılığı tanısı sonrasında duygudurum bozukluğu ortaya çıkma riski 9.5 kat artarken; alkol kötüye kullanımında bu risk 4.3 kat, alkol bağımlılığında 2.8 kat arttığı saptanmıştır.⁷ Bipolar bozukluk olgularından oluşan bir örneklemde, alkol kullanım bozukluğu (AKB) eş tanısı açısından bir çalışma yapılmış, yaşam boyu eş tanı prevalansı %52.5 olarak bulunurken kronolojik açıdan değerlendirildiğinde örneklemde AKB-BB şeklindeki sıralamanın sıklığı %6.6, BB-AKB şeklindeki sıralamanın sıklığı %45.8 olarak saptanmıştır. Bu sıralama başka çalışmalarda değişiklik gösterse de, BB olgularında yaşam boyu AKB tanısı ile ilişkili etmenler açısından literatür, görüş birliği

sağlamaktadır: erkek cinsiyet, iritabl mizaç, hipertimik mizaç, yaşam boyu uyarıcı kullanım bozukluğu, yaşam boyu kannabis kullanım bozukluğu ve yaşam boyu sedatif kullanım bozukluğu.⁸ MKB olgularında BB eş tanısı gelişimi ile ilgili etmenlerin, davranım bozukluğu öyküsü, biyolojik ebeveynlerle yaşamama, fiziksel ya da cinsel istismar öyküsü ve intihar girişimi öyküsü olduğu öne sürülmüştür. Ancak, yakın dönemde gerçekleştirilen bir meta-analizde BB olgularında erkek cinsiyetin, manik epizotların sayısının ve intihar öyküsü varlığının MKB gelişiminin prediktörleri olduğu; yaş, BB alt tipi, hospitalizasyon sayısı ve psikotik ya da anksiyöz semptomların varlığı gibi etmenlerle MKB gelişmesinin ön görülemeyeceği belirtilmiştir.⁹

AKB ile BB arasındaki ilişkiyi araştıran genetik çalışmalarında, AKB olgularında depresif semptomlarla başlayan BB tanısının serotonin taşıyıcı genin s alleli ile ilişkili olduğu, manik semptomlardan zengin BB başlangıcının ise dopamin taşıyıcı gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür.¹⁰

Astrosit hücre sayısının azalması, glutamat nörotansmisyonundaki ve metabolizmasındaki değişiklikler, nörotrofik faktörlerin astrositlerde üretiminin azalmasına yol açan glial hücre patolojileri, mikrogial/nöroinflamatuvar patolojiler, oligodendrositlerin bozulması, myelinizasyonun azalması ve myelinle ilişkili gen ekspresyonunun azalması, depresif bozukluk olgularında ve MKB olgularında ortak etiyolojiye işaret eden prelinik düzeydeki verilerdir.¹¹ Yine hipotalamo-hipofiz-adrenal aksla ilgili gen havuzu içinde *PRKCI* ile BB-AUB arasında bir ilişki saptanmıştır.¹²

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU EŞ TANISINDA PROGNOZ

Duygudurum bozuklukları ve alkol ve madde kullanım bozuklukları, birbirlerinin klinik prognozunu karşılıklı olarak etkilemekte ve nadiren tek başlarına ortaya çıkmaktadırlar. Eş tanı varlığı, kötü tedavi sonuçları, daha uzun süren ve daha sık ortaya çıkan duygudurum atakları, işlevsellikte düşük düzeyde iyileşme, yaşam kalitesinde bozulma, düşük tedavi uyumu, daha fazla sayıda hospitalizasyon, acil servislere daha sık başvuru, yüksek oranda impulsivite ve intihar girişimi ile ilişkilidir. Alkol kullanım bozukluğu ve depresif bozukluk olgularında başta görsel hafıza olmak üzere bilişsel işlevlerde bozulma vardır.¹³ Depresyon olgularında AKB eş tanısı varlığında relaps araştırmalarında, çalışma tasarımına göre farklı sonuçlar bu-

lunmaktadır. Bununla birlikte depresyon ve kokain ya da opioid relapsı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bipolar bozukluk olgularında alkol veya madde relapsını araştıran bir çalışma, literatürde henüz bulunmamaktadır.¹⁴ AKB olgularında BB eş tanısı, genellikle depresif semptomlarla başlamakta ve süreç genellikle depresif semptomların ön planda olduğu bir seyir izlemektedir. MKB tanısı olmayan BB olgularında ise hastalık genellikle manik semptomlarla ortaya çıkmakta ve buna uygun seyir izlemektedir. MKB eş tanısının, BB tip II ile daha fazla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.¹⁵

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU EŞ TANISINDA TANIDA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER

Komorbidite olduğu düşünülen olguların bir bölümünde, duygudurum bozukluğunun yanı sıra madde-nin/alkolün akut kullanımına ya da çekilmesine ait belirtilerin, duygudurum bozukluğunun belirtileri olarak yorumlandığı anlaşılmaktadır. Madde kullanımı, depresyon ya da mani semptomları; stimülanların uzun süre kullanımı grandiyözite, öfori, iştahta azalma, enerji artışı, psikomotor hareketlilik gibi mani/hipomani semptomları; tam tersine stimülanların çekilme döneminde gözlenen apati, enerji azlığı, anhedoni gibi belirtiler de depresif duygudurum tanısı ile örtüşebilmektedir.¹⁶ Dolayısıyla, kullanılan maddenin ya da alkolün, yoksunluk-intoksikasyon-çekilme belirtileri ortadan kalktıktan sonra tanısız değerlendirme yapmak, daha nitelikli ve kesin tanı konmasına yardım sağlayacaktır. Bununla birlikte, alkolün ya da kullanılan maddenin yarılanma süresi farklılık göstermektedir. Psikiyatrik hastalıklar arasında yüksek kalıtsallık oranları ile seyreden duygudurum bozuklukları açısından komorbiditenin değerlendirilmesinde, duygudurum bozukluğu aile öyküsünün varlığı, madde ya da alkol kullanım bozukluğu öncesinde duygudurum bozukluğu tanısının tıbbi öyküde yer alması ilk etapta klinisyeni yönlendirecek olan temel kavramlardır. Madde kullanımı açısından idrar metabolitlerinin taranması, alkol kullanımı açısından üriner etilglukronid, karbonhidrattan yoksun transferrin tetkiklerinin planlanması klinisyen açısından yol gösterici olacaktır. İleri yaşlarda ortaya çıkan, ani başlayan semptomların varlığı, semptomların alışılmışın dışında görünümü ve 1-3 hafta içinde ortadan kalkması, otonom sinir sistemine ait belirtiler (tansiyon değişiklikleri, pupil boyutu değişiklikleri vb.) gözlemlendiğinde, madde etkisi ile tetiklenen psikiyatrik belirtiler ilk

planda akla getirilmelidir.¹⁷ Laboratuvar testleri ve ayrıntılı öykü almanın dışında, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Bech-Rafaelsen Mani Ölçeği, Semptom Tarama Anketi (SCL-90), Duygudurum Bozuklukları Ölçeği, Alkol Kullanım Bozuklukları Tanımlama Testi ve Madde Kötüye Kullanımı Tarama Testi gibi araçlar da kullanılabilir. SCL-90'ın, MKB olgularında duygudurum bozuklukları açısından yüksek duyarlılığa ve orta düzeyde özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir.¹⁸

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU EŞ TANISINDA TEDAVİ

MKB ile komorbid olarak gözlenen ruhsal bozukluklarda damgalama oranlarının daha yüksek olması, tedaviye katılımın ve tedavi uyumunun tek başına gözlenen olgulardan daha düşük olması, tedaviyi daha zor hale getirmektedir. Kötüye kullanılan maddenin ya da alkolün çekilme belirtilerinin genellikle hospitalize edilerek tedavi edilmesinin gerekliliğinin yanı sıra, bu süreç, hastada iyileşmeye dair bilişsel yeniden yapılandırmanın başlangıcı için ideal bir zamandır. Ergenlik döneminde başlayan, birbirine geçişli ve süreğen yapıdaki bu hastalıkların ve bu hastalıklara eşlik eden diğer durumların, hastalıktan ziyade hastayı esas alan bütüncül bir tedavi modeli ile tedavi edilmesinde yarar bulunmaktadır. Hastaya uygulanan farmakoterapötik tedavinin etkisinin artırılması ve kalıcı iyilik haline ulaşılması açısından, eş tanı varlığında psikososyal müdahalelerin ve psikoterapötik tedavinin önemi artmaktadır.

Literatürde psikoterapötik yaklaşımlarla ilgili araştırmaların bulunmasına karşın, örneklem gruplarının sınırlı sayıda olması, duygudurum bozukluğunun ve madde kullanımının farklı fazlarındaki hastaları esas alması ve bir kısmında kontrol grubunun bulunmaması gibi nedenlerle, çalışma verileri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bununla birlikte, hem MKB'nin hem de duygudurum bozukluğunun bir arada değerlendirildiği bütüncül psikoterapötik yaklaşımlar ve grup terapi planlamaları ile daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir.¹⁸ Bütüncül psikoterapi programı, özel olarak tasarlanmış relaps önleme grup terapilerinden, bireyselleştirilmiş kişilerarası terapidenden, Adsız Alkolikler gibi kendine yardım gruplarından, psikoeğitim içerikli video ve grup seanslarından oluşmaktadır. Program, bilişsel davranışçı terapi uygulamalarını esas almakta olup üç temel yaklaşıma odaklanmaktadır; hastaların "tek bir ruhsal bozukluğu olduğunu" kabul etmelerini esas alma, komorbid iki bozukluğun iyileşme

ve relaps süreçlerinin ortak özelliklerini belirleme, iki bozukluk arasındaki ilişkinin hasta ile değerlendirilmesi. Bütüncül psikoterapi programının avantajları arasında, programın, yoksunluğa bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliklerini madde ya da alkol kullanmadan üstesinden gelebilmeyi hedeflemesi; standart MKB tedavi protokollerinde olduğu gibi yalnızca madde kullanımına odaklanmak yerine, hem MKB'ye hem de BB'ye odaklanması sayılabilir.¹⁹

MKB ile Duygudurum Bozukluğu eş tanısı varlığı bulunan olgularda, her iki bozukluğun tedavisine aynı anda mı yoksa belli bir sıra ile başlanması, alkol ya da madde kullanımını sürdüren hastalarda duygudurum bozukluğu belirtilerinin tedavi edilebilirliği, duygudurum düzenleyici ilaçların maddeye/alkole ikincil ortaya çıkan duygudurum belirtilerinin tedavisindeki etkinliği gibi konularda, klinisyenler halen zorlanmaktadır. Deady ve ark.nın depresif bozukluk ve AKB eş tanısı bulunan hastalara tedavi yaklaşımları ile ilgili gözden geçirme çalışmasında, farmakolojik tedavilerin güvenli ve iyi tolere edildiğini, buna karşın plasebodan üstünlüklerinin bulunmadığını, eş zamanlı olarak uygulanan psikoterapinin hem kontrol grubunda hem de tedavi grubunda depresyonu ve alkol kullanım bozukluğunu iyileştirdiğini öne sürmüştür.²⁰ Alvarez ve Rodriguez'in bipolar bozukluk ve alkol/madde kullanım bozukluğu eş tanılı hastaların tedavisi ile ilgili gözden geçirme çalışmasında ise, gerçekleştirilen araştırmalarda kullanılan ilaçların dozlarının, olguların hastalığın hangi fazında olduklarının, belirtilerin şiddetinin hesaba katılmamasının metodolojik açıdan yetersizlik oluşturduğunu, buna karşın ketiyapin ve valproatın psikiyatrik belirtilerin tedavisinde ve alkol tüketiminin azaltılmasında diğer tedavilerden üstün olduğunu saptamışlardır.²¹ Duygudurum bozukluğu ve alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı bulunan olgularla gerçekleştirilen literatürdeki güncel çalışmaların, tipi, sonuçları ve varsa ilaçla ilgili CANMAT önerisi, Tablo 1'de özetlenmektedir

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Zhou ve ark.nın meta-analizinde, antidepresan ilaçların eş tanılı olgularda depresif semptomların tedavisinde - özellikle örneklem büyüklüğünün 50'den fazla olduğu araştırmalarda- etkili olduğu ancak, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında madde kullanım bozukluğu belirtilerine etkisiz olduğunu öne sürmüşlerdir.²² Literatürde en fazla sayıda çalışma, Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI) ile gerçekleştirilmiştir. Fluoksetinle gerçekleştirilen plasebo/randomize kontrollü çalışmalarda,

TABLO 1: Duygudurum bozukluğu ve alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanılı olgularda farmakolojik tedavi ile ilgili araştırmalar.

İlaç	Çalışma Örnekleme	Yapılan Çalışmaların tipi	Çalışma sonucu	CANMAT önerisi
Fluoksetin	AKB+MDB	RKÇ, plasebo kontrollü	Alkol tüketiminde ve depresif belirtilerde azalma	AKB+MDB eş tanısında kullanımı önerilmemekte Opiyat KB+MDB eş tanısında metadona ekleme tedavisi önerilmemekte
	AKB+kanabis KB	Çift kör, plasebo kontrollü	Plasebodan farksız	
Essitalopram	AKB+MDB	Çift kör RKÇ	Uygulanan ölçeklerde iyileşme	AKB+MDB'de üçüncü seçenek
Mirtazapin	AKB+MDB	Çift kör RKÇ	Alkol aşermesinde ve depresif semptomlarda azalma	AKB+MDB'de birinci seçenek
	AKB+MDB	Naturalistik, çok merkezli, açık etiketli	Uygulanan ölçeklerde iyileşme	
Amitriptilin	AKB+MDB	Çift kör RKÇ	Alkol aşermesinde ve depresif semptomlarda azalma	
Sertralin	AKB+MDB	RKÇ	Naltreksonla birlikte abstinans oranında artma	AKB+MDB'de Naltrekson ile birlikte birinci seçenek Tek başına AKB+MDB'de önerilmemekte Opiyat KB+MDB eş tanısında metadona ekleme tedavisi önerilmemekte
Ketiyapin	AKB+MDB	RKÇ	Etkisiz	Kokain, amfetamin ve metamfetamin KB ile BB eş tanısında ekleme tedavisi AKB+BB'de kullanılması önerilmemekte
Aripiprazol	Çoğul madde KB+BB	Açık etiketli	Duygudurum belirtilerinde iyileşme, madde kullanım sıklıklarında azalma	Çoğul madde kullanımı+BB eş tanısında diğer antipsikotiklerden geçiş veya ekleme tedavisi
Risperidon	Kokain KB+MDB veya BB	Açık etiketli, natüralistik	Kokain aşermesi ve kullanımında azalma	Kokain ve metamfetamin KB ile BB eş tanısında tek başına veya ekleme tedavisi
	Kokain/amfetamin KB+BB	RKÇ, çift kör	Aşerme ve ilaç kullanımında azalma	
Lamotrijin	AKB+BB	Açık etiketli	Alkol aşermesinde ve alkol kullanımında azalma	AKB ve kokain KB ikinci seçenek ek başına veya ekleme tedavisi
	Kokain KB+BB	Açık etiketli	Kokain aşermesi ve kullanımında azalma	
Lityum	AKB, Kanabis KB, Kokain KB+BB	Çift kör, plasebo kontrollü	Madde kullanımında ve duygudurum belirtilerinde azalma	AKB+BB eş tanısında tek başına üçüncü seçenek, ekleme tedavisi olarak ikinci seçenek Kanabis KB+BB eş tanısında tek başına ikinci seçenek Kokain KB+BB eş tanısında birinci seçenek valproata ekleme tedavisi
Karbamazepin	Kokain bağımlılığı+MDB	RKÇ, plasebo kontrollü	Affektif belirtilerde ve idrar testlerinde kokain düzeylerinde azalma	Kokain KB+BB es tanısında önerilmemektedir
	Kokain bağımlılığı+MDB	RKÇ, plasebo kontrollü, çift kör	Plasebodan farksız	
Valproat	AKB, Kanabis KB, Kokain KB+BB	Ekleme, açık etiketli	Madde kullanımında ve duygudurum belirtilerinde azalma	AKB+MDB tedavisinde üçüncü seçenek AKB+BB eş tanısında tek başına veya ekleme tedavisi olarak ikinci seçenek Kanabis KB+BB eş tanısında ilk seçenek lityuma ekleme tedavisi, tek başına ikinci seçenek tedavi Kokain KB+BB eş tanısında birinci seçenek valproata ekleme tedavisi, tek başına veya ekleme tedavisi olarak ikinci seçenek
	AKB+BB	Lityuma ekleme, RKÇ, plasebo kontrollü	Duygudurum belirtilerinde iyileşme, alkol kullanım miktarında azalma	
Disülfiram	AKB+ruhsal bozukluk	RKÇ	Ruhsal bozukluk belirtilerinde ve haftalık alkol tüketilen gün sayısında azalma	AKB+BB eş tanısında ekleme tedavisi olarak ikinci seçenek
Buprenorfin	Eroin bağımlılığı+MDB	Açık etiketli, retrospektif	Yasadışı opiyat kullanımında ve retansiyon oranlarında azalma	MDB+eroin bağımlılığında tek başına veya ekleme tedavisi olarak üçüncü seçenek
Metadon	Eroin bağımlılığı+BB	Açık etiketli	Bipolar bozukluk belirtilerine etkisiz	BB+eroin bağımlılığında ikinci seçenek
Naltrekson	MDB/BB+AKB	Açık etiketli	Duygudurum belirtilerinde iyileşme, alkol kullanım sıklığında azalma	AKB+BB eş tanısında ekleme tedavisi olarak birinci seçenek
	MDB/BB+AKB	RKÇ, plasebo kontrollü	Duygudurum belirtilerinde iyileşme, alkol kullanım sıklığında azalma	
	AKB+MDB	RKÇ, plasebo kontrollü, sertraline ekleme	Plasebodan farksız	
	AKB+MDB	RKÇ, plasebo kontrollü, çift kör	Sertralinle kullanıldığında abstinans oranlarında artış	

AKB: Alkol Kullanım Bozukluğu; MDB: Major Depresif Bozukluk; RKÇ:Randomize Kontrollü Çalışma; CANMAT: Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments; BB: Bipolar Bozukluk;

major depresif bozukluğa eşlik eden alkol ve madde kullanım bozukluğu olgularında etkisiz olduğu saptanmıştır. *Major depresif bozukluk (MDB) ve AKB eş tanılı olgularda* yapılan randomize kontrollü çalışmada, memantin ve essitalopramın tedavi açısından etkin olduğu gözlenmiştir.²³ AKB ve MDB eş tanılı olgularda sertralin tek başına anlamlı etkiye sahip değildir. Ancak naltreksonla birlikte kullanıldıklarında, daha yüksek abstinans oranları, daha uzun relaps süresi ile ilişkili bulunmuştur.²⁴ Mirtazapin ve Amitriptilin'in karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, her iki ilacın da alkol aşermesini ve MDB belirtilerini azalttığı gözlenmiştir. Çalışmada, olguların mirtazapini daha iyi tolere etmesine karşın az sayıda olguda mirtazapine bağlı yan etkiler gözlenmiştir.²⁵ Dezipraminle (150-300 mg) gerçekleştirilen randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda, MDB ve AKB eş tanılı olgularda abstinans süresini uzattığı, kokain bağımlılarında ise depresif semptomların iyileşmesinde anlamlı etkisi varken kokain bağımlılığı belirtilerine etkisiz olduğu gözlenmiştir.^{26,27} İmipraminle gerçekleştirilen çalışmalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı etki elde edilememiştir. Literatürdeki veriler ışığında Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavileri Ağı'nın (CANMAT-Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments) hazırladığı kılavuza göre; *MDB'ye eşlik eden AKB olgularında*, mirtazapinin dışında sertralin ve naltrekson kombinasyonunu birinci sıra tedavi seçeneği olarak, essitalopramı, dezipramini ve imipramini üçüncü sıra tedavi seçeceği olarak önermekte, sertralin ve fluoksetini önermemektedir. Aynı kılavuzda, alkol dışındaki diğer maddelerin kullanımının eşlik ettiği MDB'de antidepresan kullanımı yer almamaktadır.²⁸

Antipsikotik İlaçlar

Bağımlılık patofizyolojisinde dopaminin rolü göz önünde bulundurulduğunda, dopamin reseptörleri üzerinden etkisini gösteren antipsikotik ilaçların eş tanı tedavisinde etkin olabileceği varsayılabilir. Ketiypinle gerçekleştirilen çalışmalarda kokain bağımlılığı ve duygudurum bozukluğu eş tanısında aşerme ve duygudurum üzerinde olumlu etkisi olduğu, AKB ve duygudurum bozukluğu eş tanısında ise her iki durum için eş zamanlı olarak iyilik hali sağlamadığı ileri sürülmüştür.^{29,30} Ortalama 3 mg dozda risperidon kullanılan bir çalışmada, kokain bağımlılığı ve bipolar bozukluk eş tanısında, hem duygudurum belirtilerini iyileştirdiği hem de aşermeyi ve madde kullanımını azalttığı saptanmıştır.³¹ CANMAT kılavuzunda, *kokain ve metamfetamin kullanım bozukluğuna eşlik eden bipolar bozukluk olgularında* ikinci sıra tedavi seçeceği olarak tek başına veya ekleme tedavisi

olarak ketiypin/risperidon kullanımı önerilirken, *çoğul madde kullanımına eşlik eden bipolar bozukluk olgularında* mevcut antipsikotikten aripiprazole geçiş veya aripiprazol eklenmesi önerilmektedir.²⁸

Duygudurum Düzenleyiciler

Lamotrijinin, *bipolar bozukluğa eşlik eden AKB ve kokain KB olgularında* aşermeyi ve kullanımı azalttığı, bipolar bozukluk semptomlarını iyileştirdiği saptanmıştır.³² *AKB ve duygudurum bozukluğu eş tanılı olgularda* ve *bipolar bozukluğa eşlik eden MKB olgularında* valproik asit tek başına ya da lityuma ekleme tedavisi olarak kullanıldığında tedavide etkili olduğunu belirtilen araştırmalar bulunmaktadır.^{33,34} Lityumla gerçekleştirilen tedavi çalışmalarında, *MKB ve duygudurum bozukluğu eş tanılı olgularda* madde kullanımını ve duygudurum semptomlarını iyileştirdiği gözlenmiştir.³⁵ *AKB ve duygudurum bozukluğu eş tanılı olgularda* gabapentin'in yarar sağladığını, *BB ve AKB eş tanılı olgularda* ise topiramatin tedavide etkin olduğunu öne süren sınırlı sayıda açık etiketli çalışma bulunmaktadır.^{36,37} *MDB ve kokain bağımlılığı eş tanılı olgularda* ise karbamazepin tedavisinden anlamlı yarar sağlanmadığı belirtilmiştir.³⁸ CANMAT kılavuzunda, *AKB ile eş zamanlı olarak duygudurum bozukluğu bulunan olgularda* lamotrijin ve valproat ikinci seçenek, lityum ise üçüncü seçenek tedavi olarak önerilmektedir. *AKB ve MDB eş tanılı olgularda* valproat üçüncü seçenek tedavi olarak yer almakta, lityum kullanımı önerilmemektedir. Kokain veya esrar bağımlılığı ile bipolar bozukluk eş tanılı olgularda valproat tedavisine lityum eklenmesi ilk seçenek olarak, ikinci seçenekte ise tek başına lityum veya mevcut tedaviye lityum, valproat, lamotrijin eklenmesi önerilmektedir.²⁸

Bağımlılık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

AKB eş tanısı olan hem bipolar bozukluk hem de MDB olgularında naltrekson tedavisiyle duygudurum belirtilerinin düzeldiği, olguların alkolden daha uzun süre uzak kaldıkları ve yoğun içtikleri gün sayısının azaldığı belirtilmiştir.³⁹ *AKB ve MDB eş tanılı olgularda* naltrekson ile birlikte sertralin kullanıldığında, alkolden uzak kalınan süre ortalamasının arttığı, yoğun alkol kullanımının azaldığı ve relapsa kadar geçen sürenin uzadığı saptanmıştır.²⁴ Eroin bağımlılığı ve bipolar bozukluk eş tanılı olgularda gerçekleştirilen bir çalışmada ise, metadon dozunun daha yüksek kullanılmasına karşın duygudurum bozukluğu belirtilerinin iyileşmesine katkı sağlamadığı gözlenmiştir.⁴⁰ Buprenorfin ise, *eroyn bağımlılığı ile birlikte diğer psikiyatrik bozukluk eş tanılı olgularda*, diğer psikiyatrik bozuk-

luklarla karşılaştırıldığında, MDB eş tanısı bulunan olguların tedavisiyle birlikte yasadışı opioid kullanım oranlarının daha az ve temiz kalma oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁴¹ *AKB ve MDB veya bipolar bozukluk eş tanılı olgularda* disülfiramin kullanımı ile alkol tüketim sıklığında azalma ve alkolden uzak kalınan sürede artma saptanmıştır.³⁹ CANMAT tedavi kılavuzunda ise *AKB ile MDB veya bipolar bozukluk eş tanısı olgularında* disülfiramin kullanımı ikinci seçenek olarak, *eroïn bağımlılığı ile bipolar bozukluk olgularında* metadon tedavisi ikinci seçenek olarak önerilmektedir.²⁸

SONUÇ

Duygudurum bozukluğu ve alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı sık karşılaşılmakta ve belirtilerin hangi klinik durum ile ilişkili olduğunun ayırt edilmesinde klinisyenler güçlük çekmektedir. Bu nedenle, duygudurum bozukluğu tanısı bulunan olguların hepsi, alkol ve madde kullanımı açısından hassasiyetle değerlendirilmelidir. Farmakoterapötik tedavi seçeneklerinin yanı sıra, hastaların tedaviye uyumunu da arttırmayı sağlayan psikososyal yaklaşımların da tedavi planında yer almasında yarar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Smith GL, Morris P. Dual diagnosis: What does it mean? *Mental Health and Substance Use: Dual Diagnosis*. 2010; 3 (2): 162-5.
- Pettinatti HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current Status of Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders: A New Therapeutic Target. *Am J Psychiatry*. 2013;170:23-30.
- Grant BF, Saha TD, Ruan JW, Goldstein RB, Chou P, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions—III. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):39-47.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry*. Suppl 1996; 30:17-30.
- Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Xiong Lai HM, Sitharhan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 206: 331-49.
- Xiong Lai HM, Cleary M, Sitharhan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 154 (1):1-13.
- Kenneson A, Funderburk JS, Maisto SA. Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 133 (2): 338-43.
- Azarin JM, Perrret LC, Fakra E, Tassy S, Simon N, Adida M, et al. Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. *Drug Alcohol Depend*. 2017;179:205-12.
- Messer T, Lammers G, Latifi S, Müller-Siecheneder F, Schmidt RF. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;253:338-50.
- Azarin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord*. 2011; 129: 31-46.
- Niclu JM, Henter ID, Sanacora G, Zarate Jr CA. Glial abnormalities in substance use disorders and depression: Does shared glutamatergic dysfunction contribute to comorbidity? *World J Biol Psychiatry*. 2014; 15(1):2-16.
- Dalvie S, Fabbri C, Ramesar R, Serretti A, Stein DJ. Glutamatergic and HPA-axis pathway genes in bipolar disorder comorbid with alcohol- and substance use disorders. *Metab Brain Dis*. 2016; 31:183-9.
- Hunt SA, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Michie PT. Systematic review of neurocognition in people with co-occurring alcohol misuse and depression. *J Affect Disord*. 2015; 179:51-64.
- Bradizza CM, Stasiewicz PR, Paas ND. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: A review. *Clin Psychol Rev*. 2006;26:162-78.
- Janiri D, Nicola MD, Martinotti G, Janiri L. Who's the Leader, Mania or Depression? Predominant Polarity and Alcohol/Polysubstance Use in Bipolar Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:409-16.
- Quello SB, Brady KT, Pharm SCS. Mood disorders and substance use disorder: A complex comorbidity. *Science and Practice Perspectives*. 2005; 3(1): 13-21.
- Darçın AE, Nurmedov S. Madde kullanım bozukluğu eştanısı tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2014; 7(2): 85-92.
- Salloum IM, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017; 43 (157): 1-11.
- Gold AK, Otto MW, Deckersbach T, Sylvia LG, Nierenberg AA. Substance Use Comorbidity in Bipolar Disorder: A Qualitative Review of Treatment Strategies and Outcomes. *Am J Addict*. 2018, 27: 188-201.
- Deady M, Teesson M, Frances JKL. Treatments for Co-Occurring Depression and Substance Use in Young People: A Systematic Review. *Current Drug Abuse Reviews*. 2014; 7: 3-17.
- Alvarez AS, Rodriguez CF. Review of the efficacy of treatments for bipolar disorder and substance abuse. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2017; 10(2):113-24.
- Zhou X, Qin B, Giovane CD, Pan J, Gentile S, Liu Y, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of adolescents and young adults with depression and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2014; 110: 38-48.
- Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lönnqvist J, Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder--predictors for the outcomes with meprobamate and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2008; 3 (20): 1-7.
- Pettinatti HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6): 668-75.

25. Yoon SJ, Pae CU, Kim DJ, Namkoong K, Lee E, Oh DY, et al. Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: a multicentre, open label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(7): 1196-201.
26. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA*. 1996; 275 (10):761-7.
27. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, Rothenberg J, Vosburg SK, Ma GJ, et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2005, 80(2): 209-21.
28. Beaulieu S, Saury, S, Sareen J, Trembley J, Schütz GC, McIntyre RS, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24(1): 38-55.
29. Brown ES, Nejték VA, Perantie DC, Rajan TN, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(4): 384-8.
30. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(5): 701-5.
31. Nejték VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(8):1257-66.
32. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord*. 2006; 93(1-3): 219-22.
33. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(1): 37-45.
34. Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Khantzian EJ. Divalproex sodium in substance abusers with mood disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(12): 916-21.
35. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37(2):171-8.
36. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, et al. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22(6): 584-91.
37. Azorin JM, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010; 6: 37-46.
38. Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrielli WF, Rowe C, et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. *Am J Addict*. 2003; 12(2):122-36.
39. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic Spectrum Disorders and Alcohol Abuse: A Review of Pharmacotherapeutic Strategies and a Report on the Effectiveness of Naltrexone and Disulfiram. *Schizophr Bull*. 2006;32(4): 644-54.
40. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, et al. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis*. 2000;19(2):29-41.
41. Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Streppola G, Fagetti R, Assi C, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(2):265-72.