

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETKİ MEKANİZMALARINA SAHİP ANTİDEPRESANLARIN  
BİLİŞSEL İŞLEVLER, YAN ETKİLER VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR.ÇİĞDEM ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. HATİCE ÖZDEMİR REZAKİ**

**KIRIKKALE  
2016**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETKİ MEKANİZMALARINA SAHİP ANTİDEPRESANLARIN  
BİLİŞSEL İŞLEVLER, YAN ETKİLER VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR.ÇİĞDEM ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. HATİCE ÖZDEMİR REZAKİ**

**KIRIKKALE  
2016**

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Psikiyatri Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Çiğdem Erdoğan'ın "*Farklı Etki Mekanizmalarına Sahip Antidepresanların Bilişsel İşlevler, Yan Etkiler Ve İşlevsellik Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi*" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir" hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Çiğdem Erdoğan uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:

12/04/2016

Doç. Dr. Hatice ÖZDEMİR REZAKİ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı  
Jüri başkanı

Doç. Dr. Orhan Murat KOÇAK  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı  
Üye

Doç. Dr. Cebail KISA  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı  
Üye

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bana her konuda yol gösteren, destek olan ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hatice Özdemir Rezaki'ye; mesleki bilgi ve deneyimleri ile eğitim sürecimde büyük katkısı olan, tez süresince her konuda benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Orhan Murat Koçak'a, tez sürecimde bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Cebail Kısa'ya; uzmanlık eğitimimde bana büyük emeği geçen, çalışma hayatım boyunca karşılaştığım güçlüklerde bana her zaman yardım elini uzatan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Şadiye Visal Buturak'a; çalışma olanağı bulduğum kısa süre içerisinde akademik deneyim ve bilgileriyle bana ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Gül Yılmaz Özpolat'a; asistanlık süresince her zaman yanımda olan, en sıkıntılı ve en mutlu anlarımı birlikte geçirdiğim değerli dostlarım, aynı zamanda iş arkadaşlarım Uzm. Dr. Duygu Tiryaki Şen ve Dr. Şerif Bora Nazlı'ya ve çalışma arkadaşlarıma; her zaman yanımda olan, benimle her zorluğa göğüs geren ve benden desteğini esirgemeyen değerli eşim, yol arkadaşım Uzm. Analist Engin Erdoğan'a; beni yetiştiren ve eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli aileme; insanlığı, onurlu ve dik duruşu, çalışkanlığı ile bana her zaman örnek olan, canım babam, merhum Yrd. Doç. Dr. Fuat Özdemir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**ERDOĞAN, Çiğdem, Farklı Etki Mekanizmalarına Sahip Antidepresanların Bilişsel İşlevler, Yan Etkiler ve İşlevsellik Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2016**

Bu çalışmada farklı etki mekanizmalarına sahip antidepresanlardan seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSGI) ve agomelatinin depresyon belirtileri, bilişsel işlevler, dürtüsellik, yan etkiler ve işlevsellik üzerine etkilerinin bir aylık tedavi sürecinde karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın katılımcıları, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde Mayıs 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında depresyon tanısı ile herhangi bir SSGI veya agomelatin başlanmış hastalardır. Katılımcı hastalar en az ortaokul mezunu ve 18-50 yaş arasındadır. Tüm hastalara ilacın başlandığı ilk gün sosyodemografik veri formu ve SCID-I uygulanmış; ardından tedavinin 1. haftasında erken dönem etki/yan etkilerin değerlendirilmesi için ve 4. haftasında tedaviye yanıt/yan etkilerin değerlendirilmesi için hastalar görüşmeye çağırılmıştır. Her görüşmede hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim Ölçeği, Sosyal İşlevsellik Ölçeği, İntihar Olasılığı Ölçeği, UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, Epworth Uykululuk Ölçeği ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile bilişsel testlerden Stroop Testi, İz Sürme Testi ve Sözel Akıcılık Testi uygulanmıştır. SSGI grubu agomelatin grubu ile karşılaştırıldığında, birinci ayın sonunda daha iyi tedavi yanıtı (HAM-D puanlarında %50 üzerinde azalma) ve düzelme (HAM-D puanı <7) göstermiştir, sırasıyla SSGI %86,7 ve %80 agomelatin %50 ve %40. Bilişsel işlevlerde düzelme depresyon belirtilerindeki düzelme ile ilişkili iken, ilaç grupları arasında bilişsel düzelme açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca bilişsel testlerin erken dönemde tedaviye verilen yanıtı yordamadığı gösterilmiştir. SSGI grubu agomelatin oranla daha fazla otonomik ve cinsel yan etkiye neden olmuştur. Her iki ilacın işlevsellik, dürtüsellik, uyku düzeni ve intihar eğilimi üzerine olan etkileri açısından fark bulunmamıştır. Sonuç olarak SSGI tedavisi klinik belirtilerde daha belirgin düzelme, daha fazla cinsel yan etkiyle ilişkili bulunmuş, ancak bilişsel işlevler ve işlevsellikte düzelme açısından agomelatininden farklı olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Agomelatin, SSGI, majör depresyon

## SUMMARY

**ERDOĞAN, Çiğdem, Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action On Cognitive Functions, Side Effects and Social Functioning, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kırıkkale, 2016**

The aim of the study was to compare the effects of two antidepressants of different mechanisms of action -selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and agomelatine- on symptoms of depression, cognitive function, impulsivity, side effects and social functioning within one month of treatment. The participants of this study consist of patients who have been diagnosed with depression and prescribed an SSRI or agomelatine in the clinic of the Department of Psychiatry at Kırıkkale University, Faculty of Medicine from May 2015 until December 2015. Participating patients had at least a secondary school education and were between the ages of 18 and 50. On the first day of treatment, a socio-demographic data form and SCID-I were applied to all patients. Afterwards, the patients were called in for a consultation in the first week of treatment for an evaluation of early period effects/side effects and in the fourth week for an evaluation of response to treatment and side effects of medication. In every consultation, the patients were evaluated with the Hamilton Depression Scale (HAM-D), the Clinical Global Impression Scale, the Social Functionality Scale, the Suicide Probability Scale, the UPSS Impulsive Behaviour Scale, the Epworth Sleepiness Scale and the UKU Side Effect Rating Scale in addition to the cognitive tests comprising of the Stroop Test, the Trail Making Test and the Verbal Fluency Test. Patients on SSRI showed better treatment response (>50% reduction of HAM-D scores) and remission (HAM-D<7) rates at the end of the first month, 86.7% and 80% respectively; compared with the agomelatine group 50% and 40%, respectively. Improvement in cognitive functions was correlated with decrease in symptoms of depression, however no difference was observed in the improvement of cognitive functions between the two antidepressant groups. Moreover, cognitive performance in the first week of treatment does not predict the outcome of treatment. The SSRI caused more autonomic and sexual side effects compared to agomelatine. No difference was observed between the effects of the two medications on social functioning, impulsivity, sleeping patterns and suicide probability. In summary, as compared to agomelatine, SSRI treatment was related with higher remission rates and more autonomic-sexual side-effects. Furthermore, no differences were observed in social functioning or cognitive functions between the two antidepressant treatments. While agomelatine had a promising profile due to its melatonergic mechanism, it was not found to be as effective as SSRI's in the treatment of depression in this study.

**Key words:** Agomelatine, SSRI, major depression

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
TABLO LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 Major Depresyonun Tanımı, Tarihçesi ve Önemi.....	1
1.1.1 Major Depresyonun Tanımı.....	1
1.1.2 Major Depresyonun Tarihçesi.....	1
1.1.3 Major Depresyonun Epidemiyolojisi.....	2
1.1.4 Major Depresyonun Önemi.....	3
1.2. MAJOR DEPRESYON KLİNİĞİ.....	4
1.2.1 Tanı Sistemlerinin Gelişim Süreçleri.....	4
1.2.2 Major Depresyonda Klinik Belirtiler.....	5
1.2.2.1 Duygudurum Belirtileri.....	5
1.2.2.2 Psikomotor Belirtiler.....	7
1.2.2.3 Vejetatif Belirtiler.....	9
1.2.2.4 Düşünce Alanındaki Belirtiler.....	13
1.2.2.5 İntihar Düşüncesi ve Dürtüsellik.....	13
1.2.2.6 Bilişsel Belirtiler.....	15
1.2.2.6.1 Bellek.....	17
1.2.2.6.2 Dikkat.....	20
1.2.2.6.3 Dil.....	21
1.2.2.6.4 Yürütücü İşlevler.....	22
1.2.3 Kalıntı Belirtiler.....	24
1.3. MAJOR DEPRESYON TEDAVİSİ.....	24
1.3.1 Tedavi Prensipleri.....	24
1.3.2 İlaç Tedavisinin Gelişimi Ve Tedavi Yöntemleri.....	25
1.3.3 Antidepresan İlaçlar.....	28
1.3.3.1 Trisiklik antidepresanlar.....	28
1.3.3.2 MAO İnhibitörleri.....	29

1.3.3.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri(SSGI).....	29
1.3.3.4 Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNGI).....	32
1.3.3.5 Alfa-2 Reseptör Antagonistleri .....	33
1.3.3.6 Serotonin Antagonist/Geri-alım İnhibitörleri .....	34
1.3.3.7 Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri .....	34
1.3.3.8 Seçici Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri .....	35
1.3.3.9 Melatonin analogları (Agomelatin) .....	35
1.4. Amaç .....	37
2. YÖNTEM VE GEREÇLER .....	38
2.1 Yöntem .....	38
2.2 Gereçler .....	39
2.2.1 Sosyodemografik Veri Formu .....	39
2.2.2 SCID I-Klinik Versiyon .....	39
2.2.3 Bilişsel İşlevleri Değerlendiren Testler .....	39
2.2.3.1 Stroop testi .....	39
2.2.3.2 Sözel Akıcılık Testi (Verbal Fluency Test).....	40
2.2.3.3 İz Sürme Testi (Trail Making Test) .....	41
2.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) .....	41
2.2.5 Klinik Global İzlenim Ölçeği .....	41
2.2.6 İntihar Olasılığı Ölçeği .....	42
2.2.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği-Hasta Formu .....	42
2.2.8 Epworth Uykululuk Ölçeği .....	43
2.2.9 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği .....	43
2.2.10 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği .....	43
2.2.11 Tedavi Uyumu Değerlendirmesi .....	44
2.3 İstatistik .....	44
3 BULGULAR .....	45
3.1 Demografik ve Klinik Özellikler.....	45
3.2 Hasta Gruplarının Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi .....	49
3.2.1 Klinik Değişkenler .....	49
3.2.1.1 HAM-D Ölçeği .....	49
3.2.1.2 Klinik Global İzlenim Ölçeği .....	50
3.2.1.3.1 Sosyal işlevsellik Ölçeği Sosyal Uğraş/İçe Çekilme Alt Testi.....	51
3.2.1.3.2 Sosyal işlevsellik Ölçeği Kişiler Arası İşlevsellik Alt Testi.....	52



3.2.1.3.3 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Öncül Sosyal Etkinlikler Alt Testi.....	53
3.2.1.3.4 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Boş Zaman Değerlendirme Alt Testi.....	53
3.2.1.3.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Yetkinlik Alt Testi.....	53
3.2.1.3.6 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Performans Alt Testi.....	53
3.2.1.3.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği İş/Meslek Alt Testi.....	54
3.2.1.4.1 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Tasarlama Puanı.....	54
3.2.1.4.2 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sıkışıklık Puanı.....	54
3.2.1.4.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sebatsızlık Puanı.....	54
3.2.1.4.4 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Heyecan Arayışı Puanı.....	55
3.2.1.4.5 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Toplam Puan.....	55
3.2.1.5 İntihar Olasılığı Ölçeği.....	55
3.2.1.6 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği.....	55
3.2.1.6.1 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psişik Yan Etkiler Bölümü.....	56
3.2.1.6.1.1 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psişik Yan Etkiler Bölümü Sedasyon Maddesi.....	56
3.2.1.6.1.2 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psişik Yan Etkiler Bölümü Artmış Uyku Süresi Maddesi.....	56
3.2.1.6.1.3 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psişik Yan Etkiler Bölümü Azalmış Uyku Süresi Maddesi.....	57
3.2.1.6.2 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Otonomik Yan Etkiler Bölümü.....	57
3.2.1.6.3 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Diğer Yan Etkiler Bölümü.....	57
3.2.1.7 Epworth Uykululuk Ölçeği.....	58
3.2.1.8 HAM-D Ölçeği Uyku İle İlişkili Maddeler.....	59
3.2.1.8.1 HAM-D Ölçeği 4.Madde (Uykuya Dalamamak).....	59
3.2.1.8.2 HAM-D Ölçeği 5.Madde (Gece Yarısı Uyanmak).....	59
3.2.1.8.3 HAM-D Ölçeği 6.Madde (Sabah Erken Uyanmak).....	60
3.2.2 Bilişsel Değişkenler.....	60
3.2.2.1 Stroop Testi.....	60
3.2.2.2 İz Sürme Testi.....	61
3.2.2.3 Sözel Akıcılık Testi.....	62
3.3 HAM-D puanları ile klinik ve bilişsel değişkenler arasındaki korelasyonlar.....	64
3.3.1 Klinik değişkenler.....	64
3.3.2 Bilişsel değişkenler.....	65
3.4 Başlanan ilaç ve HAM-D 1. görüşme puanının bilişsel ve klinik değişkenler üzerine etkisi.....	66

3.4.1 Klinik değişkenler.....	66
3.4.1.1 HAM-D Ölçeği.....	66
3.4.1.2 İntihar Olasılığı Ölçeği.....	67
3.4.1.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği.....	67
3.4.1.3.1 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Tasarlama Puanı.....	67
3.4.1.3.2 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sıkışıklık Puanı.....	68
3.4.1.3.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sebatsızlık Puanı.....	68
3.4.1.3.4 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Heyecan Arayışı Puanı.....	68
3.4.1.3.5 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Toplam Puan.....	68
3.4.1.4 Epworth Uykululuk Ölçeği.....	68
3.4.1.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği.....	69
3.4.1.5.1 Sosyal işlevsellik Ölçeği Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme Alt Testi.....	69
3.4.1.5.2 Sosyal işlevsellik Ölçeği Kişiler Arası İşlevsellik Alt Testi.....	69
3.4.1.5.3 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Öncül Sosyal Etkinlikler Alt Testi.....	69
3.4.1.5.4 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Boş Zaman Değerlendirme Alt Testi.....	70
3.4.1.5.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Yetkinlik Alt Testi.....	70
3.4.1.5.6 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Performans Alt Testi.....	71
3.4.1.5.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği İş/Meslek Alt Testi.....	71
3.4.1.6 Bilişsel değişkenler.....	71
3.4.1.6.1 Stroop Testi.....	71
3.4.1.6.2 İz Sürme Testi.....	72
3.4.1.6.3 Sözel Akıcılık Testi.....	73
3.5 Tedavi başlanmadan ve başlandıktan sonra erken dönemdeki bilişsel işlev düzeyinin tedaviye yanıt üzerine etkisi.....	75
4. TARTIŞMA.....	76
5. SONUÇLAR.....	83
KAYNAKLAR.....	84

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DSM	Diagnostic and Statistical Manual
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
SSGI	Seçici Serotonin Geri-Alım İnhibitörü
REM	Rapid Eye Movement
SNGI	Serotonin Noradrenalin Geri-Alım İnhibitörü
MAO	Monoamin Oksidaz
NDGI	Noradrenalin ve Dopamin Geri-Alım İnhibitörü
NGI	Noradrenalin Geri-Alım İnhibitörleri
HAM-D	Hamilton Depresyon Ölçeği
EKT	Elektrokonvulzif Tedavi
5HT	5-Hidroksi-Triptofan
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders
BİLNOT	Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test
SS	Standart Sapma

## TABLO LİSTESİ

- Tablo-1. Demografik ve klinik verilerin SSGI ve agomelatin gruplarındaki mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri
- Tablo-2. Hastalara 1. görüşmede uygulanan ölçekler ve bilişsel testlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile SSGI ve agomelatin grupları arasındaki anlamlılık değeri
- Tablo-3. SSGI ve agomelatin gruplarının 3.görüşme HAM-D puanlarına göre tedaviye yanıt açısından mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri
- Tablo-4. HAM-D ortalamasının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-5. Klinik Global İzlenim Ölçeği-2 puanları ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-6. Sosyal işlevsellik ölçeği sosyal uğraşı/içe çekilme alt testi puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-7. Sosyal işlevsellik ölçeği kişiler arası işlevsellik alt testi puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-8. UKU yan etki otonomik yan etkiler bölümü puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-9. UKU yan etki diğer yan etkiler bölümü puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-10. SSGI ve agomelatin gruplarının UKU yan etki diğer bölümüne göre cinsel işlev bozukluğu açısından mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri
- Tablo-11. HAM-D Ölçeği 5.Madde (Gece Yarısı Uyanmak) puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)
- Tablo-12. HAM-D 3. görüşme puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri
- Tablo-13. Sosyal işlevsellik-kişilerarası işlevsellik ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-14. Sosyal işlevsellik boş zaman değerlendirme ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-15. Sosyal işlevsellik bağımsızlık-yetkinlik ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-16. İz sürme testi bölüm A tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-17. İz sürme testi bölüm B tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-18. Sözel akıcılık testi meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-19. Sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Tablo-20. İz sürme testi bölüm B 1. görüşme tamamlama süresinin HAM-D 1. görüşme ile 3. görüşme puanı arasındaki farka etkisinin t ve p değeri

## **1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER**

### **1.1 Major Depresyonun Tanımı, Tarihçesi ve Önemi**

#### **1.1.1 Major Depresyonun Tanımı**

Çökkün duygudurum gündelik yaşam olayları karşısında görülen, yaşamın içinde yer alan normal bir duygusal tepkidir (Işık, 2003). Ancak, kimi zaman bu anlık ruh hali normal duygusal bir tepki olmaktan çıkıp bireyin işlevselliğini bozacak düzeyde bir depresyon tablosu şeklinde gözlenebilmektedir.

Majör depresyon olumsuz hayat olayları nedeniyle de gelişebilen ancak esas olarak biyolojik dinamiklerin rol oynadığı, etiyojisi çok etmenli olan bir bozukluktur (Kendler ve ark., 1999). Bozukluk bireylerin işlevselliğinde değişik derecelerde kayıplar ortaya çıkarmakta, %15-20'lik yaşam boyu yaygınlığı ile toplum sağlığını olumsuz yönde etkileyen hastalıkların arasında yer almaktadır (Berton ve Nestler, 2006). Major depresyon Dünya Sağlık Örgütü'ne göre önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı olmakla birlikte, bozukluğun 2030 yılı itibarıyla yeti yitiminin en sık nedeni olacağı düşünülmektedir (Kessler ve ark., 2006).

#### **1.1.2 Major Depresyonun Tarihçesi**

Psikiyatrik bozuklukları tanımlama çabaları eski çağlara kadar uzanmaktadır. Duygudurum bozukluklarını ilk tanımlayanlardan biri olan Hipokrates (M.Ö.460 - 370) çökkünlük belirtilerinin kara safra fazlalığı nedeniyle ortaya çıktığında karar kılmış ve bu duruma "melaine chole" adını vermiştir. Bu şekilde literatürde "melankoli" terimi ilk kez kullanılmış ve depresyonların tanımlanmasını sağlamıştır (Jadhav, 2000).

Orta çağda depresyonu en iyi tanımlayan hekimlerden biri İbni Sina'dır. İbni Sina taşkınlık ve melankoli benzeri terimlere "Tıbbın İlkeleri" başlıklı kitabında yer vermiştir (Işık, 2003). 15. yüzyıldan itibaren melankoli teriminin kullanımı yaygınlaşmış, Paracelsus (M.S. 1584-1659) duygudurum belirtilerinin oluş nedenlerine göre sınıflamıştır (Köknel, 2000). 19. yüzyıldan sonra ise duygudurum bozuklukları günümüzdeki mani ve depresyon belirtileri tanımları çerçevesinde şekillenmiştir. Fransız ve Alman hekimler, bozukluğun türleri ve klinik belirtilerine modern anlamda açıklama getirmeye çalışmışlardır. Jean-Philippe Esquirol (1840) ise depresyon ve bağlantılı psikozların temelinde duygudurum bozukluğu olduğunu öne süren ilk modern psikiyatristtir (Akiskal, 2000).

Duygudurum bozukluklarına esas yaklaşımı sağlayan Kraepelin'dir (Öztürk, 2011). Kraepelin depresyondaki temel patolojinin duygudurum çökkünlüğü ile fiziksel ve zihinsel süreçlerdeki yavaşlama olduğunu savunmuştur (Akiskal, 1995). Ayrıca, "demans prekoks" ve "manik depresif bozukluğu" birbirinden ayırarak bir bakıma düşünce ve duygulanımda ayrılmayı sağlamıştır. Duygudurum bozukluklarını bulgulara göre tanımlamış ve bozuklukların seyrini değerlendirmelerine eklemiştir. Benzer şekilde, Kahlbaum tarafından (1882) melankoli ve mani terimleri aynı bozukluğa ait iki ayrı süreç olarak değerlendirilmiştir (Akiskal, 2000). Freud ve Bleuler duygudurum bozukluklarını çeşitli açılardan ele alarak, çağdaş tanı sistemleri ve tedavi yöntemlerinin gelişimine katkıda bulunmuşlardır (Köknel, 2000).

### **1.1.3 Major Depresyonun Epidemiyolojisi**

Major depresyonun yaşam boyu ve bir yıllık yaygınlığı % 4.9 ve %2.7; sıklığı ise %1.59 (kadınlarda %1.89, erkeklerde %1) olarak bildirilmiştir (Akiskal, 2000). Yaşam boyu bozukluk gelişme riski erkeklerde %5-12, kadınlarda %10-25 olarak saptanmıştır (APA, 1994).

Hastaların yaklaşık yarısında ilk nöbeti takip eden iki yıl içinde nüks gerçekleşmektedir. Hastaların %80'inde ise yaşam boyunca birden fazla depresyon nöbeti gözlenmektedir (Horwath ve Weissman, 2011). Major depresyon kadınlarda en sık 30-45 yaş aralığında, erkeklerde 55 yaşından sonra gözlenirken, kadınlarda

erkeklere oranla daha 2 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır (Horwath ve Weissman, 2011).

Major depresyon yaygınlığı ırk ve etnik kimlik açısından farklılık göstermemektedir. Bozukluğun düşük sosyoekonomik durumla ilişkili bulunduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur. İlkbahar ve sonbahar ayları bozukluğun daha sık ortaya çıktığı dönemler olup; yineleyici depresyon hastalarının %20-25'inde bozukluk mevsimsel olarak gözlenmektedir (Akiskal, 2000).

Bozukluk ayrılmış, boşanmış ve eşini kaybetmiş bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Olumsuz yaşam olayları bozukluğun ortaya çıkmasında en güçlü yatkınlık faktörüdür. Erken yaşta başlayan bozuklukta sosyal stres etkenleri; ileri yaşta başlayan bozuklukta insanlar arası iletişimin azalması, tıbbi hastalıklar ve yeti yitimi daha fazla önem taşımaktadır (Akiskal 2000, Vranceanu ve ark., 2007).

#### **1.1.4 Major Depresyonun Önemi**

Depresyon yıkımla giden bir bozukluktur. Geçirilmekte olan depresyon nöbeti tedavi edilmediği sürece, hastanın daha sık nöbet geçirmesine ve buna bağlı olarak gelişen yıkımda artışa sebep olmaktadır. Hastaların kişiler arası ilişkileri, iletişimi ve gün içerisindeki üretkenliği azalmakta, bu bağlamda bozukluk etkilediği kişilerin günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır.

Ciddi bozulmanın olmadığı durumlar klinisyen tarafından eşik altı belirtiler olarak tanımlanmakla birlikte; belirtilere doğru zamanda ve doğru şekilde müdahale edilmesinde büyük fayda vardır. Bozukluk birçok tıbbi hastalığın oluşumuna katkıda bulunmakta ya da hastanın içinde bulunduğu durumu kötüleştirmektedir. Depresyon nöbetinin tedavi edilmemesi halinde bozukluk belirtileri ilerlemektedir. Bahsedilen bu ve benzeri durumlar sadece bireyleri değil, hem psikolojik hem sosyal hem de ekonomik açıdan toplumun her bir ferdi etkilemekte ve geniş çaplı bir problem halini almaktadır.



## 1.2 MAJOR DEPRESYON KLİNİĞİ

### 1.2.1 Tanı Sistemlerinin Gelişim Süreçleri

Psikiyatride standardize sınıflandırmalar, hekimlerin tanı koyma ve tedavi etme süreçlerinde ortak bir çatı altında toplanmasını sağlamaktadır. Klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda karşılaştırılabilen tanı sistemleri olmadan çalışılması oldukça güçtür, araştırmaların ise doğruluktan uzaklaşacağı açıktır (Dilling 2003, Eker 1995). Hekimlerin geneli tarafından kabul gören sınıflandırma sistemleri, psikoterapotik uygulamalar ve psikofarmakolojik araştırmalar için standart çözümler; ayrıca ortak bilimsel bir dil sağlamaya çalışmaktadır (Dilling 2003, Eker 1995).

Psikiyatrik bozukluklar Kraepelin ile birlikte nedenlerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır. 1933 yılında kabul edilen Wurzberger sınıflandırması (Alman Psikiyatri Derneği) benzer şekildeki sınıflamalardan biridir. 1930-1960 yılları arasında ülkemizde yine tanımlayıcı özellikte Uzman-Aksel sınıflandırması kullanılmıştır (Köknel, 2000).

20. yüzyılın ikinci yarısını takiben tanımlayıcı görüşün yerine psikiyatrik belirtiler birer 'tepki' olarak değerlendirilerek sınıflandırmaya dahil edilmiştir. 1952 yılında ilk olarak DSM-I Tanı ve İstatistik El Kitabı yayınlanmıştır. DSM-I'de psikotik reaksiyonlar için geniş yer ayrılırken; Avrupa'daki tanı sistemlerinin aksine, mani depresyon reaksiyonuna dar bir alan ayrılmıştır. 1968 yılında yayınlanan DSM-II'de araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilmiştir. DSM-III ve DSM-III-R aynı yaklaşımı devam ettirmiş ve tanı ölçütleri doğrultusunda sınıflandırmaya ağırlık vermiştir (Köknel, 2000).

İlerleyen yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından sırasıyla psikiyatrik bozuklukların sınıflandırıldığı ICD-8, ICD-9 ve de son olarak ICD-10 yayınlanmıştır (Köknel, 2000). 2000 yılında yayımlanan DSM-IV'de depresyonlar; majör depresyon (tek nöbet, yineleyen nöbetler), distimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan depresyon olarak 3 alt başlıkta toplanmıştır. 2013 yılında yayımlanan DSM-V'de ise depresyon başlığının altına yıkıcı duygudurumu düzensizliği bozukluğu eklenmiştir. Premenstrüel disforik bozukluk, madde/ilaçla ortaya çıkan, başka tıbbi durumdan kaynaklanan, başka belirlenmemiş/belirlenmiş depresyonlar sınıflandırmada ayrı birer klinik başlık olarak yer almıştır (Işık, 2003).

## 1.2.2 Major Depresyonda Klinik Belirtiler

Depresyon başlığı altında tek bir bozukluktan değil, alt başlıklara sahip olan bir bozukluk kümesinden söz edilmektedir. Bu başlıklardan ilki olan majör depresyon, birçok belirtiden oluşmaktadır. Depresyonda çökkün duygulanım, enerji azlığı, ilgi kaybı ve zevk alamama bozukluğun çekirdek özellikleridir. Bu belirtilere diğer duygudurum belirtileri, vejetatif ve bilişsel belirtiler, psikomotor işlevlerde değişiklikler, işlevsellikte bozulma ve intihar düşünceleri eşlik edebilmektedir (Akiskal, 2000). Bahsedilen belirtilerin her biri, kendisine aracılık eden beyin devreleri ve bu devrelerle bağlantılı monoaminerjik sistemlerle ilişkilendirilmektedir (Stahl, 2012).

### 1.2.2.1 Duygudurum Belirtileri

Duygudurum değişikliği depresyonun en temel öznesidir. Çökkün duygudurum, ilgi ve istek kaybı ile zevk almama, hastaya depresyon nöbeti tanısı konulması için şart olan ana belirtilerdir (Köroğlu 2007, Kennedy 2008).

Çökkün duygudurum amigdala, ventromedial prefrontal korteks ve anterior singulat korteksin subgenual bölgesi gibi 'duygusal' bölgelerde işlev bozukluğuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı çekirdeklerinden kortekse projekte olan serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik yollarda yetersizliğin ilgili bölgelerinde işlev bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir (Stahl, 2012).

İlgi ve istek kaybı ile önceden keyif alarak yapılan eylemlerden artık haz duymama (anhedoni) diğer temel depresyon belirtileridir (Köroğlu 2007, Watson ve ark., 1988). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda anhedoni yaygınlığının %18 (Fawcett ve ark., 1983) ile %37 (Pelizza ve Ferrari, 2009) arasında olduğu gösterilmiştir. Diğer duygudurum belirtilerinin yanı sıra, hasta yakınları tarafından hastaların yaygın bir motivasyon kaybı ve kayıtsızlık yaşadıkları (apati) belirtilmektedir. Anhedoni ve apati çoğunlukla antidepresan tedaviye rağmen kalıntı belirti olarak varlığını sürdürmektedir (Bolling ve Kohlenberg, 2004, Shelton ve Tomarken 2001). SSGI tedavisi alan ileri yaş hastalarda yapılan bir çalışmada, apati

belirtisindeki iyileşme depresyon şiddetinden bağımsız olarak yapısal beyin anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (Yuen ve ark., 2014).

İlgi ve istek kaybı, anhedoni ile apati belirtilerinden ventromedial prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, hipotalamus ve nükleus akkumbens sorumlu tutulmaktadır. Noradrenerjik ve dopaminerjik yollarda yetersizliğin emosyonel yanıtlar, haz alma ve ödül mekanizmaları ile ilgili depresyon belirtilerine neden olacağı düşünülmektedir (Stahl 2012, Birkmayer ve Riederer, 1989). Ayrıca, locus ceruleus'ta uzamış aktivasyon öğrenilmiş çaresizliği arttırmakta ve nörotransmitter transmisyonunu azaltarak kişide enerji azalması, hayattan zevk alamama gibi belirtilerin ortaya çıkmasında katkıda bulunmaktadır (Akiskal, 2000).

Bir çalışmada depresyon tedavisi için sıkça tercih edilen SSGI grubunun motivasyon ve ödül ile ilgili belirtiler üzerine etkili olmadığı ileri sürülmektedir (Nutt ve ark., 2007). Anhedoni ve apati varlığında dopaminerjik ve noradrenerjik etki mekanizması nedeniyle bupropion kullanımını öneren çalışmalar bulunmaktadır (Shelton ve Tomarken, 2001). De Berardis ve arkadaşlarına ait bir vaka bildiriminde essitalopram tedavisi süresince apati gelişen bir majör depresyon hastasına, agomelatin eklenmesiyle hastanın apatik durumunda önemli ölçüde düzelmeye kaydedilmiştir (De Berardis ve ark., 2013).

Bazı çalışmalar depresyon hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olarak, emosyonel uyaranlar ve ödül ile ilişkili görevler sırasında zayıflamış orbitofrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks aktivasyonu saptamıştır (Drevetz ve ark. 2007, Drevetz ve ark. 2008). Bu bulguyu destekler nitelikteki bir diğer çalışmada serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar majör depresyon varlığı açısından karşılaştırılmıştır (MacFall ve ark., 2001). Depresyon hastalarında orbital ve medial prefrontal korteks alanlarında lezyon saptanırken, depresyonu bulunmayan hastalarda lezyona rastlanmamıştır. Çalışmalarda anhedoni ile ventral striatum aktivasyonu arasında korelasyon gözlenmiştir (Epstein ve ark. 2006, Keedwell ve ark. 2005). Apati ise anterior singulat korteks gri madde hacminde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Lavretsky ve ark., 2007). Antidepresan tedavi ve bilişsel-davranışçı terapi alan hastalarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında ise, tedaviyi takiben

anterior singulat ve orbitofrontal korteks işlevlerinde iyileşme gösterilmiştir (Mayberg ve ark. 2009, Kennedy ve ark. 2007).

Araştırmacılar depresyon belirtilerini daha doğru tanımlamak amacıyla, çökkün duygudurumun çevresel uyaranlara verdiği yanıt üzerinden majör depresyon nöbetinin alt tipleri belirlemişlerdir (Öztürk, 2011). “Melankolik tip” majör depresyonda derin bir çökkünlük duygusunun yanı sıra uygunsuz suçluluk hissi ve tepkisellikte azalma görülürken, “atipik tip” depresyonda artan tepkisellikle beraber reddedilmeye karşı aşırı duyarlılık yaşanmaktadır. Her iki alt tipin vejetatif belirtileri birbirinden farklı olup, bu durum bize tek bir tip depresyon nöbeti olmadığını kanıtlamaktadır (Köroğlu 2007, Öztürk 2011)

Çevresel uyaranlara verilen yanıtların düzenlenmesinde amigdala önemli bir yere sahiptir. Major depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda amigdala'nın duygusal uyaranlara anormal yanıtlar verdiği gösterilmiştir. Amigdala'da negatif anlamlı kelime ya da mutsuz yüz ifadeleri karşısında abartılı aktivasyon kaydedilmiştir (Siegle ve ark. 2002, Borbely 1982, Surguladze ve ark. 2005).

### **1.2.2.2 Psikomotor Belirtiler**

Psikomotor belirtiler ruhsal durumun devinimsel ve bilişsel dışavurumudur. Belirtiler özellikle 60 yaşından sonra depresyon geçiren hastalarda daha sık görülmektedir (Rholes ve ark., 1985). Psikomotor yavaşlama bozukluğun ruhsal sürecindeki yavaşlamaya paralel olarak spontan hareketlerde, amaca yönelik davranışlarda ve konuşmanın akıcılığında yavaşlamadır. Psikomotor ajitasyon ise artmış kaygı, öfkeye bağlı olarak baskılı konuşma, huzursuzluk, saç çekiştirme ve basmakalıp hareketler şeklindedir (Öztürk, 2011). Depresyon nöbeti sırasında psikomotor ajitasyon sık görülmekle birlikte; psikomotor yavaşlamaya oranla bozukluğa özgüllüğü düşüktür (Akiskal, 2000).

Psikomotor aktivite ayrıca etkileşimde azalma ve zihinsel yavaşlama belirtileri açısından değerlendirilmektedir. Etkileşimde azalma, duygusal yanıtızlık ve spontan konuşmada azalma; zihinsel yavaşlama ise konsantrasyon, bellek işlevleri ve sözel akıcılıkta bozulma şeklinde görülmektedir (Liberg ve Rahm, 2015). Bu durum psikomotor belirtilerin sadece motor bileşenlerden oluşmadığı; duygusal ve

bilişsel bileşenleri de içinde barındırdığını kanıtlamaktadır. Belirtiler derinleşirse zihinsel işlevlerde ileri derecede yavaşlama, yönelim bozukluğu ve konfüzyonla karakterize “psödodemans tablosu” ortaya çıkabilmektedir (Rholes ve ark., 1985).

Psikomotor belirtiler striatum, prefrontal korteks ve serebellum ile ilişkilendirilmektedir. Striatum’da serotonerjik ve dopaminerjik yolak, prefrontal korteks ile serebellum’da ise serotonerjik ve noradrenerjik yolak yetersizliği bulunmaktadır (Stahl, 2012). Major depresyon hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında, psikomotor yavaşlama dorsolateral prefrontal korteks metabolizmasında azalma ile ilişkili bulunmuş (Bench ve ark. 1993, Dolan ve ark. 1993); striatum’da azalmış dopaminerjik tonus ile azalmış glukoz metabolizması kaydedilmiştir (Milak ve ark. 2005, Dunn ve ark. 2002) . Yapılan diğer bir çalışmada şiddetli depresyon nöbeti geçiren, tedavi yanıtı yetersiz ve psikomotor aktivitesi azalmış hastalarda derin beyaz cevherde hiperintens alanlara rastlanmıştır (Hickie ve Rogers., 1995).

Çalışmalarda ortak olarak, psikomotor yavaşlamadan özellikle bazal ganglionlardaki dopaminerjik yetersizlik sorumlu tutulmuştur (Lemke ve ark. 1999, Stein 2008). Ek olarak depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında, sağlıklı kontrollere göre dopamin metabolitleri daha düşük seviyede saptanmıştır (Korf and Van Praag, 1971).

Psikomotor yavaşlama antidepresan tedavinin hedeflerinden birisidir. Yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarında sitalopram tedavisi ile psikomotor yavaşlamada iyileşme gösterilmiştir (Hegerl ve ark. 2005, Mergl ve ark. 2004). Sabbe ve arkadaşları (1996) ise sertralin kullanımı ile psikomotor belirtilerin bilişsel bileşenleri açısından iyileşme saptamış, motor bileşenlerinde değişiklik gözlememiştir. Bazı çalışmalarda, duloksetin ve venlefaxsin SSGI grubuna göre psikomotor yavaşlamayı daha fazla iyileştirmiştir (Mallinckrodt ve ark. 2007, Singh ve ark. 2013). Herrera-Guzman ve arkadaşları (2008), psikomotor hızın bupropion tedavisi etkinliğini yordadığını ileri sürmüştür. Bir çalışmada ise SSGI grubunun özellikle tedavinin erken döneminde bazal ganglionlar üzerinden psikomotor ajitasyon ve akatizi yarattığı gösterilmiştir (Wirsching ve ark., 1995).

### 1.2.2.3 Vejetatif Belirtiler

Depresyonda duygudurum değişikliklerine orta beyin fonksiyon bozukluğu ve biyorytm değişiklikleri eşlik etmektedir. Bu değişiklikler temel olarak uyku, iştah ve cinsel işlev bozuklukları ile fiziksel ve zihinsel yorgunluk şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Uyku bozukluğu depresyon hastalarında hayat kalitesini etkileyen ve bu nedenle hastaları psikiyatrik yardım aramaya yönlendiren önemli vejetatif bir belirtidir (Nutt, 2008). Depresyonda uyku bozukluklarını doğru şekilde tanımlamak ve tedavi etmek için uyku-uyanıklık döngüsünün doğru olarak anlaşılması büyük önem taşımaktadır.

Uyku-uyanıklık döngüsünde birbiri ile ilişkili iki sistem görev yapmaktadır. Sistemlerden ilki sirkadiyen ritmdir. Sirkadiyen ritm, zihin ve bedenin gün içerisindeki ritmini düzenlemektedir. Pek çok iç organ ve hücre sirkadiyen ritme uygun olarak çalışmaktadır. Sistemin esas düzenleyicileri ise hipotalamusa ait “suprakiazmatik nükleusta” yer almaktadır. Bu bölgede yer alan hücreler hormonal salınım, uyku uyanıklık döngüsü, karaciğer fonksiyonları gibi işlevlerin yerine getirilmesini düzenlemektedir (Borbely, 1982). Uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkili olarak bu bölge, gün ışığından etkilenmekte ve vücudun 24 saatlik ritmi ayarlamaktadır. Gün ışığının kaybolmasıyla birlikte pineal bezden salınan melatonin hormonu, uykunun başlatılmasını sağlayan suprakiazmatik nükleus ile ilişkili mekanizmalarda görev almaktadır (Shochat ve ark., 1997). Sağlıklı bireylerde uyku, melatonin salgılanmasını takiben gece ortalama saat 11 sularında başlayıp, sabah saatlerine kadar ilerleyerek saat 4 gibi tepe noktasına ulaşmaktadır. REM uykusunun zamanlaması ise yine sirkadiyen ritm tarafından ayarlanmaktadır (Borbely, 1982).

Sistemlerden ikincisi ise homeostatik sistemdir. Homeostatik sistem bireyin uyanık kaldığı süre ile ilişkilidir. Sistem uyandıktan sonraki yaklaşık 16 saat içinde aktif olup, uykuyla birlikte aktivitesi azalmaktadır. Yavaş dalga hareketi önemli bir homeostatik sistem elemanı olup bireyi uykuya yönlendirmektedir (Borbely, 1982).

Depresyonda uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülmekte ve yaşla orantılı biçimde artış göstermektedir (Nutt, 2008).

Hastaların birçoğunda uykusuzluk görülürken, bazı hastalarda uykuya eğilim ortaya çıkmaktadır (Stahl, 2012). Aşırı uyku, uykusuzluğun tam aksine genç hastalarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Bazı hastalarda aynı depresyon nöbeti süresince hem aşırı uyku hem uykusuzluk belirtileri gözlenmektedir (Nutt, 2008).

Majör depresyonda genellikle uyku süresinde ve uykunun derinliğinde azalma, ek olarak REM ve non-REM uykusunda değişiklikler saptanmaktadır (Nutt, 2008). REM uykusu uykunun başlangıç dönemine kaymakta ve normalden uzun sürmektedir (Stahl, 2012). Non-REM boyunca görülen ve hastayı uykuya yönlendiren yavaş dalga hareketi depresyon hastalarında farklı bir düzen izlemektedir. Olması gereken yoğunluktan daha az yoğunlukta başlayarak “yavaş dalga uykusunda” azalmaya ve bu durum uykuda bölünmeye sebep olmaktadır (Nutt, 2008).

Uyku bozuklukları hipotalamus, talamus ve bazal ön beyin bölgelerinde bulunan başta serotonerjik yolak olmak üzere noradrenerjik ve dopaminerjik yolaklardaki yetersizlik sonucu ortaya çıkmaktadır (Stahl, 2012). Yapılan çalışmalarda yavaş dalga uykusunda azalma, anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteks kan akımlarında azalma ile ilişkilendirilmektedir (Maquet ve ark. 1997, Drevets ve ark. 2007).

Depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar (Dunleavy ve ark., 1972), MAO inhibitörleri (Steiger ve ark., 1994), SSGI (Shiple ve ark., 1984) ve SNGI'ler (Kluge ve ark., 2007) REM uykusunu baskılamaktadır. SSGI grubundan özellikle fluoksetin kullanımı sırasında uykusuzluğa rastlanmaktadır. Bir çalışmada SSGI'nin yanı sıra SNGI'nin de uyku bozukluklarını kötüleştirdiği ve tedaviden sonra kalıntı belirti olarak yaşanmasına neden olduğu gösterilmiştir (Nutt, 2008).

Mirtazapin, mianserin, trazodon ve nefazodon uyku bozukluklarını olumlu yönde etkilemekte, bu nedenle uyku belirtileri için ekleme tedavisinde kullanılmaktadır (Stahl, 2012). Agomelatin ise uyku bozukluklarında etkin bulunmuş, bu durum diğer antidepresanlardan farklı olarak ilacın melatonin reseptör agonizması ile ilişkilendirilmiştir (Quera-Salva ve ark. 2010, Stahl ve ark. 2010)

Hastalarda uyku bozukluğunun yanı sıra cinsel isteksizlik, cinsel uyarılmada azalma, orgazm azlığı, erkeklerde ereksiyon/ejakülasyon ve kadınlarda lubrikasyon problemleri gibi cinsel işlev bozuklukları görülmektedir (Öztürk, 2011). Majör depresyon hastaları ve sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, hastaların sağlıklı bireylere oranla 2 kat fazla cinsel işlev bozukluğu gösterdiklerini ortaya konmuştur (Kennedy ve ark., 1999). Depresyon hastalarında en sık görülen cinsel işlev bozukluğu, kadınlarda %50 ve erkeklerde %40 oranında olmak üzere cinsel isteksizliktir. İkinci sırada ise erkeklerde %22 oranında ereksiyon ile ejakülasyon güçlüğü, kadınlarda %15 oranında orgazma ulaşma güçlüğü yer almaktadır (Kennedy ve ark., 1999). Tedavi edilmemiş depresyon hastalarının yaklaşık 3'te 2sinde cinsel istekte azalma görülmektedir (Bonierbale ve ark., 2003).

Hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks nörojenik, psikojenik, vasküler ve hormonal faktörler aracılığıyla cinsel işlevleri düzenlemektedir (Montejo ve ark., 2001). Cinsel uyarılma sağlıklı bireylerde, sağ arka insula, ikincil somatosensoriyel korteks, ön singulat korteks, amigdala ve hipotalamusu aktive etmektedir. Erkeklerde ejakülasyon sırasında ventral tegmental alan, talamus, putamen ve serebellumda aktivite artışı ile amigdala aktivitesinde azalma gözlenirken, kadınlarda orgazmla ilişkili olarak azalmış prefrontal korteks aktivasyonu gösterilmiştir (Holstege ve ark. 2003, Yang 2004).

Depresyon hastalarında beyin bölgelerdeki uyarımlar sağlıklı bireylerden farklıdır. Hastalarda cinsel uyarılma esnasında erkeklerde hipotalamus, talamus, kaudat ve temporal girusda, kadınlarda ise hipotalamus, parahipokampus ve ön singulat girus aktivasyonlarında hasta olmayan kontrol gruplarına göre azalma görülmektedir (Yang 2004, Yang ve ark. 2008). Cinsel işlev bozuklukları nörobiyolojik açıdan ise serotonin düzeylerinde artış, dopamin düzeylerinde azalma, kolinerjik ve alfa-1 adrenerjik reseptör inhibisyonu, nitrik oksit sentaz enzim inhibisyonu ve artmış prolaktin düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir (Keltner ve ark., 2002).

Cinsel işlev bozukluğu, depresyon belirtisi olmasının yanı sıra, antidepresan kullanımına ikincil olarak da ortaya çıkmaktadır. Bu duruma tedavi kaynaklı cinsel işlev bozuklukları adı verilmektedir. Birçok gruptaki antidepresan, tedavi kaynaklı cinsel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Örneğin, SSGI grubu



antidepresan kullanan hastalar, en çok şikayetçi oldukları yan etki olarak cinsel işlev bozukluklarından bahsetmişlerdir (Kennedy ve ark. 2006, Montejo ve ark. 2001). SNGI grubu çalışmaları, cinsel işlev bozukluğu açısından tutarsızlık göstermektedir. Çalışmalarda SNGI tedavisi genellikle SSGI grubuna oranla daha az cinsel işlev bozukluğuna sebep olmuş, bazı çalışmalarda ise bozukluğa SSGI ile aynı oranda yol açmıştır (Thase ve ark., 2011). Trisiklik antidepresanlar ve özellikle geri-dönüşümsüz MAO inhibitörlerinin ise cinsel isteksizlik, uyarılma ve orgazmda azalmaya yol açtığı bilinmektedir (Werneke ve ark., 2006).

Cinsel işlev bozukluğu açısından diğer antidepresanlara kıyasla agomelatin tedavisinin daha avantajlı olduğu düşünülmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda SNGI (Kennedy ve ark., 2006) ve SSGI (Montejo ve ark., 2007) kullanan hastalar agomelatin kullanan hastalara oranla daha fazla cinsel işlev bozukluğu bildirmişlerdir. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü (NDGI) olan bupropionun ise cinsel işlevleri olumsuz yönde etkilemediği ortaya konulmuştur (Thase ve ark., 2006).

Depresyon hastaları diğer vejetatif belirtilerin yanı sıra genellikle enerji azlığı, güçsüzlük ve çabuk yorulmadan yakınmaktadır. Yorgunluk ve enerji azlığı depresyonun özellikle “atipik” alt formu için belirleyici olup “kurşun paralizisi” şeklinde de ortaya çıkmaktadır (Koroğlu 2007, Öztürk 2011, Kennedy ve ark. 2008). Yapılan bir araştırmada, major depresyon hastalarının yaklaşık %73ünde “yorgunluk belirtisi” saptanmış, belirti nöbetin şiddeti ile ilişkili bulunmuş ve kadın hastalarda daha sık gözlenmiştir (Tylee ve ark., 1999).

Yorgunluk belirtisi hastalar tarafından zihinsel ve fiziksel olarak iki şekilde tariflenmektedir. Zihinsel yorgunluk prefrontal korteks, fiziksel yorgunluk ise striatum ile nükleus akkumbenste noradrenerjik ve dopaminerjik yolak yetersizliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Stahl, 2012).

Depresyon hastalarının büyük çoğunluğunda nöbet sırasında yeme isteği azalmakta, bu nedenle kısa sürede kilo kayıpları görülmektedir. Bu belirti özellikle “melankolik” alt tip kliniğinde daha belirgindir. “Atipik” alt tipte görülen aşırı yeme ve kısa sürede kilo artışı, iştahsızlıktan daha seyrek olarak ortaya çıkmaktadır (Koroğlu 2007, Öztürk 2011). Depresyondaki iştah değişiklikleri, hipotalamus ile bu

bölgeye projekte olan serotonerjik yollardaki işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (Stahl, 2012).

#### **1.2.2.4 Düşünce Alanındaki Belirtiler**

Major depresyon hastalarında genellikle kusurlu düşünce kalıpları, düşünce içeriğinde yoksunluk ve düşünce sürecinde yavaşlama görülmektedir. Uygunsuz ya da orantısız suçluluk ve değersizlik düşünceleri, özsaygı ile özgüvende azalma, umutsuzluk ve savunmasızlık ortaya çıkan başlıca düşünce kalıplarıdır (Akiskal, 2000).

Depresyonla ilgili bilişsel kuramlar; bireylerin durum ya da olaylar karşısındaki sağlıksız düşünce, çıkarım, yorum ve anımsamalarının depresyon nöbeti gelişimine ya da bozukluğun yinelenmesine yatkınlık oluşturduğunu savunmaktadır (Beck, 1976). Yapılan araştırmalar depresyonda olumsuz otomatik düşünceler ile dikkat, bellek ve yorumlama alanlarında bilişsel önyargıların varlığını ortaya koymuştur (Beck 1976, Mathews & MacLeod 2005).

Çalışmalar, uygunsuz suçluluk, artmış ceza hassasiyeti ve çökkünlük belirtilerine odaklanmış tekrarlı düşünceleri artmış ventromedial prefrontal korteks, ventral anterior singulat korteks ve amigdala aktivasyonları ile ilişkili bulmuştur (Savitz ve Drevets 2009, Elliott ve ark. 2011, Vago ve ark. 2011).

#### **1.2.2.5 İntihar Düşüncesi ve Dürtüsellik**

Major depresyon intihar davranışı için önemli bir risk faktörüdür (Kessler ve ark., 1999). Epidemiyolojik araştırmalar majör depresyon hastalarının %15'inin hayatları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulduklarını ortaya koymuştur (Chen ve Dilsaver, 1996). Ölümle sonlanan intihar davranışlarının yaklaşık %60'ında ise depresyon nöbetinin eşlik ettiği kaydedilmiştir (Lesage ve ark., 1994). Depresyon nöbetinin şiddeti (Roy, 1993), eşlik eden anksiyete bozukluğu (Bolton ve ark., 2008b), alkol ve kullanımı (Claassen ve ark. 2007, Fergusson ve ark. 2003, Oquendo ve ark. 2004), dürtüsellik ile agresyon (Fergusson 2003, Oquendo ve ark. 2004) ve

başta sınır kişilik bozukluğu olmak üzere kişilik bozukluklarının (Soloff ve ark., 2007) intihar girişimi riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada intihar girişiminde bulunan bireylerde dürtüsellik ve majör depresyon en yüksek risk faktörleri olarak gösterilmiş(Jaeha Kim ve ark., 2015), bazı çalışmalarda ise dürtüsellğin depresyon şiddetini etkileyerek intihar riskini arttırdığı ve düşünceden eyleme geçme evresinde eylemin gerçekleşmesini hızlandığı öne sürülmüştür (Wang ve ark. 2015, Bryan ve ark. 2006, Mann ve ark. 1999 ).

Nörobiyolojik açıdan intihar ve ilişkili değersizlik ile suçluluk düşünceleri zemininde, özellikle serotonerjik yolakla ilişkili amigdala, ventromedial prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks işlev bozuklukları yer almaktadır (Stahl, 2012). Bazı çalışmalar intihar düşüncesini, hastanın karar verme yetisi ve ceza/ödül sistemi ilişkili öğrenme becerisinde yetersizlik ile ilişkilendirmiş, hastalarda dorsolateral ve ventromedial prefrontal korteks işlev bozukluklarını işaret etmişlerdir (Clark ve ark. 2008, Cools ve ark. 2008, Manes ve ark. 2002). Alexandre ve arkadaşlarının (2010) bir çalışmasında intihar girişiminde bulunan depresyon hastaları ile intihar girişiminde bulunan ancak psikiyatrik bozukluğu bulunmayan bireyler karşılaştırılmıştır. Depresyon hastalarında psikiyatrik bozukluğu bulunmayanlara oranla düşük bilişsel işlev performansı kaydedilmiştir (Alexandre ve ark., 2010)

Antidepresan tedavinin intihar düşüncesi üzerine olan etkileri farklılık göstermektedir. SSGI grubu ilaçlar ile tedavinin erken döneminde intihar girişiminin arttığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Fergusson ve ark., 2005). Bu durum ilaç kullanımına bağlı olarak tedavinin ilk haftasında artan huzursuzluk ve gerginlikle ilişkilendirilmiştir (Perroud 2009, Fergusson ve ark. 2005). Yapılan bir çalışmada ise intihar girişimi öyküsü ya da aktif intihar düşüncesi bulunan majör depresyon hastalarında SSGI ve NDRI tedavisi ile intihar düşüncesinde azalma görülmüştür (Grunebaum ve ark., 2013). SSGI ile intihar düşüncesi üzerine daha erken ve etkin yanıt alınmıştır. İntihar düşüncesindeki düzelme depresyon belirtilerindeki düzelme ile ilişkili bulunmuştur(Grunebaum ve ark., 2013). Sertralin ile yapılan bir çalışmada, sertralin intihar düşüncesinin azalmasında plaseboya üstün bulunmuş, erken dönem intihar düşüncesinde artış saptanmamıştır(Nelson ve ark., 2007).

### 1.2.2.6 Bilişsel Belirtiler

Biliş; bellek, dil, yönelim, uygulama, yargılama, kişiler arası ilişki kurma ve problem çözme gibi yetileri içermektedir (Akiskal, 2000). Major depresyon hastalarının genellikle bilişsel işlev bozuklukları yaşadıkları bilinmektedir. Hastaların bilişsel işlevlerindeki kayıp düzeyi yaş, depresyon şiddeti, depresyon alt tipi (unipolar, bipolar, atipik, melankolik, psikotik) ve bozukluk öncesinde bilişsel bozukluk varlığına göre değişkenlik göstermektedir (Gualtieri ve ark., 2006). Bilişsel işlev kayıpları tedaviye rağmen bozukluğun düzelme ve iyileşme dönemlerinde devam etmekte, hastaların sosyal hayatını ve iş yaşantısını olumsuz yönde etkilemektedir (Conradi ve ark. 2011, Jaeger ve ark. 2006, Snyder 2013).

Major depresyonda bellek ve bilgi işleme hızı işlevleri daha sık bozulmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyon belirtilerinin şiddetindeki artış, sık/uzun süreli nöbet geçirme ve eşlik eden psikotik belirtilerin varlığının hastaların görsel-sözel belleğini olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur (McClintock ve ark. 2010, Brown ve ark. 1994). Hammar ve arkadaşları (2003), depresyon nöbeti şiddetinin daha çok bellek işlevleri üzerine etkili olabileceği ileri sürmüştür. Farrin ve arkadaşlarının (2003) bir çalışmasında major depresyon hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, sürdürülebilir dikkat işlevinin depresyon hastalarında bozulduğu gözlenmiştir.

Bilişsel işlevler prefrontal korteks ve ilişkili beyin devreleri tarafından yürütülmektedir. Bu devrelerden birincisi kortiko-kortikal devredir. Kortiko-kortikal devre içerisinde anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks birbiri ile etkileşimde bulunmaktadır (Stahl, 2012).

İkinci devre ise kortiko-striato-talamo-kortikal devredir. Yürütücü işlevleri kontrol ettiği düşünülen bu devre içerisinde dorsolateral prefrontal korteks, striatum ve talamus yer almaktadır. Her iki devrede yer alan dorsolateral prefrontal korteks piramidal nöronları, yürütücü işlevlerin gerçekleşmesinde lokomotif görevi görmektedir. Devre içerisindeki dorsal anterior singulat korteks-striatum-talamus ilişkisi sonucunda dikkatin sürdürülebilirliği sağlanmaktadır (Stahl, 2012). Psikomotor yavaşlama bilişsel açıdan prefrontal korteks ve striatum ile ilişkili

bulunmuştur. Ayrıca motor bileşenin ise serebellum ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (Stahl, 2012).

Prefrontal korteks haricinde bilişsel işlevler açısından göze çarpan diğer iki önemli beyin bölgesi ise hipokampus ve amigdaladır. Hipokampus öğrenme, bellek, korku koşullanmasında görevlidir. Amigdala ise emosyonel uyarıları işleme, korteks yanıtlarını düzenlemede önem taşımaktadır (Akiskal, 2000). Yaşam olayı ile ilişkili “duygusal” uyarıların belleğe kodlanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle amigdala duygudurum tarafından etkilenen bilişsel performans üzerinde önemli bir role sahiptir.

Geç başlangıçlı ilk nöbet depresyon, yineleyen depresyon ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk nöbet depresyon hastalarında dikkat ve yürütücü işlevlerde, yineleyen nöbet depresyon hastalarında ise epizodik bellekte bozukluklar tespit edilmiştir (Rapp ve ark., 2005). Bilişsel işlevlerdeki bozuklukların kaynağı olarak, ilk nöbet depresyon hastalarında frontal lob, yineleyen nöbet depresyon hastalarında ise temporal loba işaret edilmiştir (Rapp ve ark., 2005).

Bilişsel işlevler her ne kadar alt başlıklara ayrılrsa da, detaylı olarak incelendiğinde işlevlerin birbirine bağlı olarak ve karmaşık şekilde gerçekleştiği görülmektedir. Depresyon hastalarına uygulanan bellek testlerinde sergilenen yetersiz performans, birincil olarak temel bellek işlevleri ile ilişkili iken, ikincil olarak dikkat ve odaklanma problemlerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Golinkoff ve Sweeney 1989, Marazziti ve ark. 2010). Bellek bozuklukları birincil nedene bağlanacak olursa medial temporal işlev bozukluğuna; ikincil nedene bağlanacak olursa yürütücü işlevler ve sürdürülebilir dikkat ile ilişkili prefrontal işlev bozukluğuna işaret etmektedir (Tanridag ve ark., 2003).

Antidepresan tedavi ile depresyon belirtileri iyileşmesine rağmen, bilişsel işlev bozukluklarının tedaviye yeterli yanıt vermediği bilinmektedir. Ek olarak, yapılan çalışmalarda tedavi süresince bilişsel işlev bozukluğu bulunan hastalarda SSGI grubu antidepresan tedavisine yeterli yanıt alınmadığı ortaya konulmuştur (Jeste ve ark. 1996, Gohier ve ark. 2009, Mayberg 2003). Ayrıca bu hastalarda tedaviye yetersiz yanıt alınmasının yanı sıra, SSGI tedavisini takiben problem çözme

kapasitesinde azalma, bellek işlevlerinde ve odaklanma bozuklukları geliştiği tespit edilmiştir (Mayberg 2003).

Bilişsel işlev bozuklukları üzerinde serotonin, noradrenalin ve dopamin olmak üzere her üç yolağın etkili olduğu düşünülmektedir. Yürütücü işlevler açısından özellikle noradrenalin ve dopamin, yetersiz bilgi işleme ile ilişkili bulunmaktadır (Stahl, 2012). Bu nedenle bilişsel işlev bozukluklarına yönelik tek başına serotonin üzerinden etki eden ilaçlar yerine, noradrenalin ve dopamin üzerinden de etki eden ilaçlar tercih edilmeye başlanmıştır (Rapp ve ark. 2005, Herrera-Guzman ve ark. 2009).

Bilişsel belirtiler depresyon tedavisinin hedeflerinden biri olmalarının yanı sıra, tedavi yanıtını öngörme açısından da önem taşımaktadır. Antidepresan tedavi başlanmadan önce yapılacak bilişsel testlerin ilaca verilecek yanıtı yordadığı ileri sürülmektedir (Trivedi ve ark., 2011). Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda, yürütücü işlev bozukluğu ve azalmış psikomotor hız performansı (Dunkin ve ark., 2000) veya sözel akıcılık ve bilgi işleme hızı alanlarında bozukluk (Taylor ve ark., 2006) kaydedilen hastaların fluoksetin tedavisine daha kötü yanıt verdikleri gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ise bupropion tedavisinden önce görsel bellek ve bilgi işleme hızı düşük olan hastaların tedaviye yanıt vermedikleri saptanmıştır (Herrera-Guzman ve ark. 2009).

#### **1.2.2.6.1 Bellek**

İnsanlarda çevre etkisi ile davranışların değiştirmesini sağlayan iki önemli mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar öğrenme ve bellektir. Öğrenme çevre ile ilgili bilgileri edinme sürecidir. Bellek ise bilginin kodlanma, depolanma ve geri çağırılmasıdır (Kandel, 2012).

Bellek depolanan bilginin türüne göre “açık” ve “örtük” olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Açık bellek, bilinçli olarak hatırlanan insanlar, mekanlar ve nesnelere ilgili bilgilere ait bellektir (Kandel, 2012). Farkında olunan ve öğrenilen bilginin ne anlama geldiğini bilmeyi sağlamaktadır. Semantik ve epizodik bellek işlevlerini yüklenmektedir. Semantik bellek genel geçerliliği bulunan sözel bilgileri;

epizodik bellek ise kişiye özel, deneyimlenmiş olaylara ait sözel olmayan bilgileri içermektedir (Kandel 2012, Mesulam 2000). Örtük bellek algısal ve motor beceriler ile ilgili bellektir ve bilinç dışıdır (Kandel, 2012). Örtük bellek öğrenme sürecindeki koşullanmanın ve kişinin günlük hayatta sergilediği becerilerin gerçekleştirilmesinde görev yapmaktadır (Mesulam, 2000).

Açık belleğe bilginin işleme süreci kodlama, pekiştirme, depolama ve geri çağırma olarak 4 basamaktan oluşmaktadır. Kodlama ilk basamak olup bilgi ilk kez öğrenilmektedir. Pekiştirme öğrenilen yeni bilginin protein sentezleri ve gen ekspresyonları ile daha stabil hale dönüştürülmesidir. Depolama bilginin bellek içinde tutulma mekanizmalarını ifade etmektedir. Uzun süreli belleğe ait depolama kapasitesi sınırsız iken kısa süreli işlem belleği çok sınırlı kapasiteye sahiptir. Geri çağırma ise depolanmış bilginin geri çağırılması ve kullanılmasıdır. (Kandel, 2012).

Örtük ve açık bellek alanlarında depolama zamansal olarak kısa süreli ve uzun süreli olmak üzere iki süreçte değerlendirilmektedir. Her iki bellek birbirinden bağımsızdır ancak birbiriyle ilişkilidir. İlk edinilen bilginin kodlanması ve açık belleğe ait bilgilerin geri çağırılması işlemleri için bilginin kısa süreli bellek türü olan “işlem belleği” alanında tutulmaktadır. Kodlanan bilginin tutulduğu kısa süreli bellek sınırlı kapasiteye sahiptir. Bilgi işleme basamaklarından pekiştirme ile kısa süreli belleğe alınan bilgiler stabil hale getirilerek uzun süreli belleğe aktarılmaktadır (Kandel, 2012).

Edinilen bilginin kodlanarak uzun süreli belleğe dönüştürülmesi limbik sistem; uzun süreli bellekteki bilginin geri çağırılması ise prefrontal ve temporal alanlar arası ağlar tarafından gerçekleştirilmektedir (Mesulam, 2000). Dorsolateral prefrontal korteksin uzun süreli bellekteki bilgiye ait özelliklerin anımsanması (Simons ve ark., 2002), ventrolateral prefrontal korteksin ise anımsanan bilginin denetlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Burges ve Shallice 1996, Petersen ve ark. 2001). Hipokampus uzun süreli bellek oluşumu ilişkili beyin bölgesi olup; duygusal bilgilerin işlenmesini sağlayan amigdala ile birlikte yeni bilgilerin öğrenilmesi sürecine katılmaktadır. Amigdala önemli emosyonel hatıraların kodlanmasına katkıda bulunmaktadır (Mesulam, 2000).

Bahsedildiği üzere tek bir bellek olmadığı için, majör depresyona bağlı bellek bozuklukları da tek bir alanda gözlenmemektedir (Öztürk, 2011). Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda majör depresyon hastalarında kısa ve uzun süreli bellek, bilgiyi kodlama ve geri çağırma işlevlerinde bozulmalar meydana geldiği gösterilmiştir (Brand ve ark. 1992, Zhang 1992).

Depresyon hastalarında, açık bellek kusurlarını örtük bellek kusurlarına oranla daha sık saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (Bazin ve ark., 1994). Ek olarak, depresyon hastalarında bellek alanını değerlendirmek amacıyla uygulanan ve sürdürülebilir “çaba” içeren görevlerde (liste öğrenme, serbest çağrışım vb.) belirli zorluklar kaydedilmiştir. Bu bozukluklar bazı çalışmalar tarafından nöbet şiddeti lehine yorumlansa da bazı çalışmalar tarafından geçirilmiş nöbet sayısı ile ilişkilendirilmiştir (Bartfai ve ark. 1991, Bearden ve ark. 2006, MacQueen ve ark. 2002).

Reischies ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında depresyon hastalarında bilişsel işlev bozukluklarının geri dönüşlü olup olmadığı araştırılmıştır. Depresyon nöbeti sırasında hastalarda düşük nöropsikolojik test performansı kaydedilmiş, hastaların yaklaşık üçte birinde semantik ve epizodik bellek kusurlarına rastlanmıştır. İyileşme dönemine ulaşan hastalarda duygudurum belirtileri tam olarak düzelmesine rağmen; bilişsel işlevlerde düzelme saptanmamıştır (Reischies ve ark., 2000).

Kaymak ve arkadaşlarının (1992) çalışmasında sağlıklı kontroller ile ilk nöbet majör depresyon hastaları bilişsel işlevler ve hipokampus boyutları açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kontrollerle karşılaştırıldığında, majör depresyon hastalarının hipokampus hacmindeki azalma ile bellek işlevlerinde bozulma arasında ilişki olduğu raporlanmıştır (Kaymak, 1992). Geç başlangıçlı depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada bellek kayıpları bulunan hastalarda hipokampus hacminde azalma görülmüştür (Ballmaier ve ark. , 2008). Hipokampus hacimsel değişiklikleri uzamış stres maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (Tata ve Anderson, 2010). Post-mortem çalışmalarda ise hipokampus sinir hücrelerinde dendrit kaybı gösterilmiştir (Czeh ve Lucassen, 2007). Uzamış depresyon süresi hipokampus gibi dorsolateral prefrontal korteks dejenerasyonu ile de ilişkili bulunmuştur (Nery ve ark., 2009)



Antidepresan tedavi depresyonun duygudurum belirtilerinde düzelme sağladığı gibi, bilişsel belirtiler üzerinde de düzelme sağlamaktadır. Ancak ilaçların etki mekanizmalarındaki farklılık ve sahip oldukları yan etkiler açısından bu düzelme klinik olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan sedasyon ya da antikolinerjik yan etkiler özellikle bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bilgiler ışığında, antidepresan tedavinin bilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Herrera-Guzman ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında erişkin majör depresyon hastalarında essitalopram ve duloksetinin bilişsel işlevler üzerine etkinliği karşılaştırılmış; sonuç olarak her iki ilacın da işlem belleği ve dikkat üzerinde iyileştirici etkisi saptanmış, ancak yine de sağlıklı kontrol grubundan düşük performans raporlanmıştır. Levkovitz ve arkadaşlarının (2002) bir çalışmasında fluoksetin ile despiramin başlanan majör depresyon hastalarında tekrarlı bilişsel testler yapılmış, sonuç olarak fluoksetin başlanan hastalarda despiramin başlanan hastalara göre epizodik bellek işlevlerinde düzelme görülmüştür. Bir başka çalışmada ise sertralin kullanan hastalarda nortriptilin kullanan hastalara göre bellek işlevlerinde daha fazla düzelme kaydedilmiştir (Bondareff ve ark., 2000).

#### **1.2.2.6.2 Dikkat**

Dikkat bilişsel süreçlerin gerçekleşmesini destekleyen kilit rolü üstlenmektedir. Algı dizgesini istemli olarak belirli uyaranlara yöneltip, bilgiyi işleyecek olan sisteme uyaranların aşırı yüklenmesini engellemektedir (Öztürk, 2011). Dikkat süreci odaklanma, kaydırma ve sürdürme olarak 3 grupta değerlendirilmektedir.

Dikkat işlevi çalışmalarda dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat korteks ile ilişkilendirilmiş, depresyon hastalarında bu beyin bölgelerinde kan akımında azalma gösterilmiştir (Mayberg ve ark. 1999, Phillips ve ark. 2003b)

Dikkat işlevindeki bozulma hastalarda perseverasyonlar, dikkatin çelinebilirliğinde artış, enterferansa karşı duyarlılık ve uygunsuz yanıt eğilimleriyle başa çıkmada güçlük (Stroop etkisi) olarak ortaya çıkmaktadır (Mesulam, 2000).

Depresyon hastalarında bilişsel işlevlerden en çok sürdürülebilir dikkatin etkilendiği gözlenmiştir (Landro ve ark., 2001). Depresyonda bellek sorunlarının, bilgi işleme sürecinde yavaşlama ve dikkat bozukluklarına ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir (Williams ve ark., 2000).

Bir çalışmada majör depresyon geçirmiş ve iyileşmiş, tedavi altında olmayan hastalar bilişsel işlevler açısından değerlendirildiğinde, hastalarda kalıntı belirti olarak sürdürülebilir dikkat ve işlem belleği alanlarında işlev bozukluğu gözlenmiştir (Weiland-Fiedler ve ark., 2004). Dikkatin depresyon nöbetinin bir işaretçisi olabileceği fikri öne sürülmüştür (Weiland-Fiedler ve ark. 2004, Paelecke-Habermann ve ark. 2005). Bir başka çalışmada ötimik majör depresyon hastalarının, dikkatin sürdürülebilirliğine ek olarak, dikkatle ilişkili kategori değiştirme işlevlerinde de bozukluk gösterdikleri kaydedilmiştir (Kaneda, 2009).

Antidepresan tedavinin depresyonun bilişsel belirtileri üzerine etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çift-kör çalışmada sertralin ile nortriptilin karşılaştırıldığında, sertralin başlanan hastalarda dikkat ve psikomotor hız alanlarında daha fazla iyileşme sağlandığı bulunmuştur (Bondareff ve ark., 2000). Bir başka çalışmada ise fluoksetin ve paroksetin ile tedavi edilen depresyon hastalarının bellek ve dikkat işlevlerinde düzelme raporlanmış, ilaçlar arasında bilişsel işlevlerdeki düzelme açısından farklılık saptanmamıştır (Battista-Cassano ve ark., 2002).

### **1.2.2.6.3 Dil**

Dil yetisi ile konuşma ve düşünce süreçleri birbirini besleyen, birbirinden ayrılması güç yetilerdir. Düşünce süreci, sözcük ve kavramların ardı sıra örgütleniş biçimidir; dil ve konuşma olmadan değerlendirilememektedir (Öztürk, 2011). Dil yetisi bağlamında değerlendirilen sözel akıcılık, semantik ve fonolojik ihtiyaca göre sözel yanıt oluşturma anlamına gelmektedir.

Major depresyon hastalarında dil işlevleri ve adlandırma yeteneğinde bozulma sıkça saptanmaktadır (Landro ve ark., 2001). Yapılan pek çok çalışmada sözel akıcılık testleri temel alındığında, depresyon hastalarının sağlıklı kontrollere göre çok daha az sayıda kelime üretebildikleri ortaya konulmuştur (Robertson ve

Taylor 1985, Wolfe ve ark. 1987). Ayrıca sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında depresyon hastalarında test sonuçlarında daha çok perseverasyona rastlandığı kaydedilmiştir (Miller ve ark., 1991). Fosatti ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı bir çalışmada; sözel akıcılık alanındaki bozukluğun birincil değil, genel yürütücü işlev kaybına ikincil olarak geliştiği ileri sürülmüştür (Fosatti, 2003). Basso and Bornstein çalışmasında (1999) ilk ve tekrarlayan nöbet depresyon hastaları karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan nöbet depresyon hastalarında, kelimelerin geri çağırılma işlevi ve bilgi işleme hızının ilk nöbet depresyon hastalarına oranla daha bozuk olduğu saptanmıştır (Basso ve Bornstein, 1999). MacQueen ve arkadaşları (2002) ise sözel akıcılıkla ilişkili olarak bellek işlevlerinin geçirilmiş depresyon nöbeti sayısı ile ilişkili olduğunu savunmuştur.

#### **1.2.2.6.4 Yürütücü İşlevler**

Yürütücü işlevler bilgi işlemede sürdürülen işlevler bütünüdür. Bu işlevler oluşmuş planların korunması, gerektiğinde değiştirilmesi ve düzenlenmesi, bozucu etkilere karşı konulması, belleğin taranması ve üzerinde işlemler yapılması, karşılaşılan problemlere yönelik çözüm üretebilme gibi işlevlerdir (Karakaş, 2003). Yürütücü işlev bozuklukları majör depresyonda ortaya çıkan önemli bilişsel kayıplardan olmakla birlikte; özellikle 60 yaşından büyük depresyon hastalarında daha sık görülmektedir (Elliot ve ark.1996, Bogner ve ark. 2010).

Depresyon hastalarında yürütücü işlevler arasından özellikle yanıt inhibisyonu, problem çözme ve planlama alanlarında bozukluklar saptanmaktadır (Porter ve ark., 2003). Yanıt inhibisyonu işlevi bozuklukları, hastalarda edinilen bilginin ters ya da ilişkisiz kodlanmasına neden olmaktadır. Hatalı kodlanan bu bilgi, kişinin çökkün düşünce ya da duygudurumla başa çıkmasını sağlayan bilişsel kapasitesini zayıflatmaktadır (Fossati ve ark., 2002). Yapılan bazı çalışmalarda, depresyon hastalarının problem çözme yetisinde azalma gösterilmiştir (Alexandre ve ark., 2010). Ayrıca önceden de bahsedildiği üzere; depresyonda görülen intihar düşüncesi ile girişimi, hastaların karar verme yetisi ve ceza/ödül sistemine bağlı öğrenme alanlarındaki yetersizlik ile ilişkili bulunmuştur (Alexandre ve ark., 2010).

Yürütücü işlev bozuklukları depresyonun kalıntı belirtileri arasında da yer almaktadır (Castaneda ve ark., 2008). Bir çalışmada ötimik dönemdeki majör depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, sonuç olarak depresyon hastalarında daha yüksek oranda yürütücü işlev bozukluğu saptanmıştır (Paelecke-Habermann ve ark., 2005). Düzleme dönemindeki majör depresyon hastalarında kelime geri çağırma, bilgi işleme hızı, uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilme işlevlerinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Yuan ve ark., 2008).

Yürütücü işlevleri değerlendirmeye yönelik uygulanan testlerde, hipotezi test etme ve bilişsel esneklik alanlarında bozulmalar olduğu tespit edilmiştir (Fossati ve ark., 2002). Depresyon hastalarının bilişsel test sonuçlarında saptanan artmış perseverasyonlar, hastalardaki bilişsel esnekliğin kaybına işaret etmektedir (Fossati ve ark., 2002). Bilişsel esnekliğin azalması hastaların yaşam olaylarıyla başa çıkmasını engellemektedir. Depresyon hastalarında bilişsel esneklikteki kayıp, bozukluğun nüks, yinleme ve kalıntı belirtileriyle ilişkilendirilmektedir (Fossati ve ark., 2002).

Yapılan çalışmalarda, yürütücü işlev bozuklukları bulunan depresyon hastalarında dorsolateral prefrontal korteks ve dorsal anterior singulat korteks bölgelerinde azalmış kan akımı gösterilmiştir. Azalmış kan akımı ile psikomotor yavaşlama ve dikkat bozuklukları ilişkili bulunmuştur (Mayberg ve ark. 1999, Elliott ve ark. 2011). Frodl ve arkadaşları (2006), azalmış hipokampus hacmi ve aktivitesinin yürütücü işlevler ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.

Antidepresan tedavinin hedeflerinden biri de yürütücü işlevlerde iyileşmeyi sağlamaktır. Çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar elde etmektedir. Örneğin, bir çalışmada SSGI tedavisi ile majör depresyon hastalarının bozulmuş yürütücü işlevlerinde belirgin düzelme sağlanmış ve trisiklik antidepresanlara üstünlük elde edilmiştir (Bondareff ve ark., 2000) . Başka bir çalışmada SSGI grubu ile noradrenalin geri-alım inhibitörleri (NGI) bilişsel işlevlerdeki değişiklik açısından karşılaştırılmış ve NGI grubunun bilgi işleme hızı ve dikkat üzerine belirgin iyileştirici etkisi saptanmıştır (Ferguson ve ark., 2003).

### **1.2.2.7 Kalıntı Belirtiler**

Depresyon nöbetinde uygulanan tedavi ile gerçekleşen iyileşmeye rağmen hastalarda süregelen birtakım eşik altı (kalıntı) belirtiler ya da işlevsellikte azalma gözlenebilmektedir.

En sık görülen kalıntı belirtiler arasında moral bozukluğu, suçluluk duygusu, uykusuzluk, anksiyete, azalmış iş gücü, ilgi kaybı, sinirlilik, yorgunluk, libido azalması ve bir dizi bedensel ya da fiziksel belirtiler bulunmaktadır. Ortak somatik belirtiler sırt, kas, mide ve eklem ağrısıdır (Gastó ve ark. 2003, Carney ve ark. 2007, Nierenberg ve ark. 1999). Weiland-Fiedler ve arkadaşlarının bir çalışmada majör depresyon geçirmiş ve iyileşmiş, tedavi altında olmayan hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, hastalarda bilişsel işlev bozukluklarına rastlamıştır. Dikkati sürdürmede güçlük ve bellek işlevlerinde azalma gibi bilişsel işlevlerdeki bozulmaların, depresyonun kalıntı belirtileri olarak varlığını sürdürebileceği gözlenmiştir (Weiland-Fiedler ve ark., 2004).

Yapılan bir çalışmada, kalıntı belirtileri olan hastaların, tam iyileşme sağlayan hastalara oranla 3 kat daha fazla nüks yaşama ihtimaline sahip oldukları bulunmuştur (Judd ve ark., 1998). Kalıntı belirtiler bozukluğun kronikleşme riskini arttırarak, hastanın bir sonraki nöbetinin iyileşmesi için geçen sürenin uzamasına, hastanın psikososyal ve sosyoekonomik açıdan önemli kayıplar yaşamasına neden olmaktadır (Judd ve ark. 2000, Keller 2003, Zimmerman ve ark. 2007).

## **1.3 MAJOR DEPRESYON TEDAVİSİ**

### **1.3.1 Tedavi Prensipleri**

Major depresyon tedavisinde ilk basamak, doğru tanının ardından tedavi amaçlarını açıkça belirlemektir. Seçilecek tedavi hastadan alınan detaylı öykü ve hekimin muayene bulguları çerçevesinde şekillendirilmelidir. Tedavi seçiminin sonrasında hekim, hastanın belirli aralıklarla yapılacak kontrollere düzenli olarak katılmasını sağlamalıdır. Bu şekilde hastanın tedaviye olan uyumu arttırılmakta, çıkabilecek olası sorunlara hekim tarafından zamanında müdahale edilmekte ve bozukluğun/tedavinin gidişatı en iyi şekilde değerlendirilmektedir.

Depresyon tedavinin süresi akut, sürdürüm ve idame olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Akut dönem tedavinin amacı belirtilerin iyileşmesini sağlamak ve kişinin işlevselliğini geri kazandırmak olup, iyileşmeyi takiben devam eden dönem ise idame dönemidir. İdame döneminde bozukluğun depreşme ya da nüksünün önüne geçmek için tedavi süresi uzatılmaktadır. Sık depresyon nöbeti geçiren riskli hastalarda ise tercihen uzun süreli ya da yaşam boyu tedavi tercih edilmekte olup bu tedavi dönemine ise sürdürüm adı verilmektedir.

Tedaviye alınan yanıt bazı alt başlıklara ayrılmaktadır. Başlıklardan ilki olan yanıtızlık Hamilton Depresyon Ölçeğine (HAM-D) göre belirtilerin %25'den daha az düzelmesi anlamına gelmektedir. Kısmi yanıt HAM-D ölçeğinde %25-50 arasında azalmayı ifade etmektedir. Tedaviye yanıt ise belirtilerde %50-75 arasındaki değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Düzelme depresyon belirtilerinin 2 ay süreyle tama yakın oranda ya da hepsinin ortadan kalkmasıdır. İyileşme ise belirtilerin tamamen düzelmesiyle birlikte en az 6 ay boyunca herhangi bir belirtinin bulunmamasıdır. Hastalığın depreşmesi düzelme dönemi içerisinde gerçekleşirken, nüks iyileşmenin ardından tekrar nöbet yaşanması olarak tarif edilmektedir.

### **1.3.2 İlaç Tedavisinin Gelişimi Ve Tedavi Yöntemleri**

Yüzyıllardan beri insanlar kaygılarını ve korkularını gidermek, uyumak, kendilerini daha iyi hissetmek için bitki özü gibi doğal maddelerden yararlanmışlardır. 19. yüzyıl sonu ve 20. yüzyıl başlarında halen günümüzde kullanılmakta olan sedatifler geliştirilmiştir.

1930 ve 1950 yılları arasında en etkili tedavi yöntemi olarak elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanmıştır. EKT'nin amacı, hastanın nöbet geçirmesini sağlayarak nöronlarda elektriksel uyarın yaratmaktır. İlk uygulandığında nöronal indüksiyon kimyasal yolla sağlanırken, ilerleyen yıllarda elektriksel uyarınlar ile sağlanmıştır. EKT'nin tedavi edici etkinliği yüksek olduğu bilinmekle birlikte, farmakolojik tedavilere oranla daha ciddi komplikasyonların görölmesine sebep olmaktadır (Akiskal, 2000). Bu nedenle klinikte diğer tedavi yöntemlerine ek olarak intihar riski bulunan, yemek yemeyi reddeden, sanrılı, melankolik, psikotik ve ya gebe hastalarda EKT gerekli ve etkili bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Koruyucu tedavide EKT,

akut dönemde diğer tedavilere tam yanıt vermeyen, sürdürüm ilaç tedavisine uygun olmayan, ya da yanıt vermeyen hastalar için düşünülmektedir (Öztürk, 2011).

İlaç tedavisi ve EKT'nin yanı sıra kullanılan bir diğer tedavi yöntemi ise psikoterapidir. Depresyonda psikoterapi, ilaç uyumunun artırılması ya da bozukluğun yol açtığı psikososyal sorunların yol çözülmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır (Akiskal, 2000). Hastalarda öncelikle ilaç tedavisi tercih edilse de, hasta düzeldikçe depresyona neden olabilecek, depresyonu süregelenleştirecek ya da bozukluğun yinelenmesine yol açabilecek kişilik ve çevre etkenlerini psikoterapötik yöntemlerle ele almak gerekmektedir. Bu bağlamda, tedavinin gidişatı doğrultusunda tercih edilebilecek psikoterapi yöntemleri bilişsel ve davranışçı terapi, kişilerarası terapi, aile ve çift terapisi, kabul ve yükümlülük terapisi ve psikanalitik psikoterapidir (Akiskal 2000, Öztürk 2011).

Modern psikofarmakoloji esas 1950'lerden sonra başlamış, 1952 yılında tüberküloz tedavisinde kullanılan iproniazid'in hastaların duygudurumunda belirgin iyileşme gerçekleştirdiği gözlenmesi üzerine ilk MAO inhibitörü olarak depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Klorpromazinin keşfini takiben ise imidodibenzillere olan ilgi artmış ve bu durum ilk trisiklik antidepresan olan imipraminin bulunmasını sağlamıştır.

Yapılan araştırmalarda, trisiklik antidepresanların noradrenalin yanında serotonin geri alımını da inhibe ettiği anlaşılmıştır(Akiskal, 2000). Sinaptik aralıktaki serotonin ve noradrenalin düzeylerini artıran maddelerin depresyonu düzeltmesi, tersine, bu monoaminleri azaltan “rezerpin” (veziküler amin pompasını inhibe ederek monoamin depolarının azalmasına neden olmaktadır) gibi maddelerin ise depresyona yol açtığı gözlemi, duygudurum bozukluklarının beyindeki monoaminlerin düzeyine bağlı olabileceğini düşündürmüştür(Akiskal, 2000). Dr. Jozeph Schildkraut'un “bazı beyin bölgelerinde azalan noradrenalinin depresyona, artan noradrenalinin ise maniye sebep olduğu” savı, ilerleyen yıllarda gruba dopamin ve serotoninin de katılmasıyla “monoamin hipotezi” şekline dönüşmüştür. Bu doğrultuda trisiklik antidepresanların etki mekanizmalarından yola çıkarak serotonin geri-alım inhibitörlerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. 1970 yılında geliştirilen ilk SSGI olan zimelidin'in piyasadan kısa sürede çekilmesinden sonra 1987 yılında fluoksetin bulunarak klinik kullanıma sunulmuştur. Edinilen deneyimlerde ilacın

etkinliğinin yüksek olduğu anlaşılmış, bu nedenle depresyon tedavisi trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinden, halen sıklıkla tercih edilen serotonin geri alım inhibitörlerine kaydırılmıştır(Akiskal, 2000) .

Trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörleri çoklu etki mekanizmaları nedeniyle etkinlik açısından her ne kadar kuvveti olsalar da yan etkileri nedeniyle klinikte kullanımları kısıtlıdır. Bu nedenle ilaç tercihlerinde yüksek ilaç etkinliği ve düşük yan etki profili arayışına girilmiştir. Bu arayış doğrultusunda 1970'li yılları takiben antidepresan etkinliğe sahip seçici serotonin noradrenalin blokerleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, alfa-2 antagonistler ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi pek çok molekül sentezlenerek hastaların tedavisine sunulmuştur (Akiskal 2000, Stahl 2012).

Monoamin hipotezini temel alarak geliştirilen antidepresanlar, etkinlik açısından kanıtlanmış ve depresyon tedavisinde önemli bir başarı kazanmışlardır. Yine de bu ilaçlar bazı depresyon hastalarında yetersiz kalmakta, fazla yan etki ortaya çıkarmakta ya da çoklu ilaç kullananlarda ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Bu nedenler, klinisyenleri yeni ilaç tedavilerini araştırmaya yönlendirmektedir (Uzay, 2012).

İlerleyen yıllarda yapılan araştırmalar, sadece nörotransmitterlere odaklanmak yerine, sinirsel döngüler ve daha karmaşık modüler sistemlere yönelmişlerdir. Postsinaptik reseptör aileleri, presinaptik oto/heteroreseptörler, ikincil haberciler, nörokininler ve gen transkripsiyon faktörleriyle ilgili çalışmalar monoamin hipotezinin üzerine yeni katmanlar eklemiştir (Akiskal, 2000).

Yeni araştırmaların yöneldiği konulardan biri olan melatonerjik sistem ve sirkadiyen ritmin depresyon patogeneziindeki ve tedavisindeki rolü ise son yıllarda geliştirilmeye çalışılan önemli alanlardan birisidir. Önceden de bahsedildiği üzere melatoninin uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritm gibi önemli işlevlerden sorumlu olduğu bilinmektedir (Wright ve ark., 2007). Melatonin salınımının bozulması, sirkadiyen ritmin normale göre değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Sirkadiyen ritm bozukluğu depresyon nöbeti sırasında görülen belirtilere katkıda bulunmaktadır (Hickie ve Rogers, 2011). Bu nedenle yeni yaklaşımlar arasında yer alan melatonerjik sistem ve sirkadiyen ritmin bozukluk üzerine etkisi,



depresyonun etiopatogenezi ile geliştirilecek yeni ilaç tedavilerinin keşfedilmesi için önemli ve güncel bir hedef haline gelmiştir (Uzbay, 2012).

### **1.3.3 Antidepresan İlaçlar**

#### **1.3.3.1 Trisiklik antidepresanlar**

Kimyasal özellikleri olan üç halkalı yapıları şizofreni tedavisinde kullanım için tasarlanmışken; klinikte antidepresan etkinlikleri doğrultusunda kullanılmaya başlanmışlardır (Akiskal 2000, Stahl 2012).

Trisiklik antidepresanlardan bazıları noradrenalin geri alımını daha kuvvetli inhibe ederken (despiramin, maprotilin, nortriptilin, protriptilin); bazıları ise serotonin geri alımını daha kuvvetli inhibe etmektedir (klomipramin). Ayrıca bu grup antidepresanlar tarafından histaminik, adrenerjik ve muskarinik reseptörler ile voltaj bağımlı sodyum kanalları da inhibe edilmektedir (Stahl, 2012).

Reseptör blokajının çeşitliliği göz önünde tutulursa geniş bir yan etki profiline sahip olduğu açıkça anlaşılmaktadır. İlaçlar antihistaminerjik etki ile sedasyon ve kilo artışına sebep olmakta, antimuskarinerjik etki ile ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, üriner retansiyon, konstipasyon gibi yan etkilere yol açmaktadır. Alfa-1 adrenerjik blokaj ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi yaratmakta; sodyum kanal inhibisyonu ise santral sinir sisteminde nöbet eşliğinin düşmesi, kardiyak sistemde aritmi ve arrest riskini arttırmaktadır (Stahl, 2012).

Yapılan çalışmalarda trisiklik antidepresanların major depresyondaki etkinliği plaseboya göre üstün bulunmuştur. Ayrıca bozukluğun yinelenme oranını düşürerek akut tedavinin yanı sıra idame tedavide de uygun olduğu kanıtlanmıştır (Akiskal, 2000). Ancak günümüzde; trisiklik antidepresanların sahip olduğu geniş yan etki profili ve diğer antidepresanlara oranla daha fazla ilaç etkileşim riski barındırması nedeniyle klinik olarak kullanımı azalmıştır (Stahl, 2012).

### 1.3.3.2 MAO İnhibitörleri

MAO inhibitörleri depresyon tedavisine etkili bulunan ilk antidepresan grubudur (Akiskal 2000, Stahl 2012). Major depresyonda daha güçlü etkinliğe sahip olmakla birlikte obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozukluğu gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da etkili ilaçlardır. Yan etki gelişim riskini azaltmak amacıyla enzime geri dönüşümlü olarak etki eden MAO inhibitörleri de kullanıma sunulmuştur. Fenelzin, tranilsipromin, isokarboksazid, amfetaminler, selejilin (MAO A etkisi doz bağımlıdır), rasaljin (MAO B), moklobemid (MAO A) bu gruba ait ilaçlardır (Stahl, 2012).

Bu grup ilaçların MAO A ve B enzimine etki edenler olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır (Stahl, 2012). Her iki formu da seçici olmayan MAO inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedir. A formu depresyonla ilişkili serotonin ve noradrenalin metabolize ederken, B formu az miktarda bulunan fenetilamin gibi aminleri metabolize etmektedir. Ancak dopamin ve tiramin metabolizmasına her ikisi de katılmaktadır. Hem A hem de B formu beyinde bulunmaktadır. Ek olarak MAO A yoğunlukla kalın bağırsak, karaciğer, plasenta, deri; MAO B ise platelet ve lenfositlerde yer almaktadır.

Bu gruba ait ilaç kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken hususlardan ilki ilaç etkileşimidir. Ayrıca MAO inhibitörü kullanımının en ciddi kısıtlaması diyetle tiramin alımından sonra hipertansif kriz geçirme riskidir. Ek olarak adrenerjik deşarjı arttıran dekonjestanlar ve sempatomimetik ilaçlarla MAO inhibitörlerinin etkileşimi klinikte sıklıkla hipertansif krize neden olabilmektedir (Stahl, 2012). Bahsedilen yan etkiler gruba ait antidepresan kullanımını kısıtlamaktadır.

### 1.3.3.3 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ)

SSGİ grubu antidepresanların hemen hepsi başta majör depresyon olmak üzere anksiyete bozukluğu, yeme bozukluğu gibi pek çok farklı psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Gruba ait antidepresanlar; fluoksetin, sertralın, paroksetin, sitalopram, essitalopram ve fluvoksamindir.

SSGI grubu antidepresanlar ortak olarak serotonin gerialım pompasını inhibe ederek, sinaptik aralıkta serotonin artışını sağlamaktadır. Sinaptik aralıkta artan serotonin miktarı uzun vadede otoreseptörlerin ‘down regülasyonuna’ sebep olarak seroterjik iletiyi arttırmaktadır(Stahl, 2012).

Bu gruba ait antidepresanlar trisiklik antidepresanlar kadar muskarinik, histaminik ve adrenerjik blokaj yapmadıkları için ek tıbbi hastalığı bulunan yaşlı hastalarda daha güvenle kullanılmakta ve daha iyi tolere edilmektedir. Yüksek plazma konsantrasyonlarında, doz aşımında yaşam tehdit edici yönünün bulunmaması, yan etkilerinin daha az olması ve günde tek doz kullanım kolaylığı, hastanın tedaviye uyumunu arttıran etkenlerdir. Montgomery ve Kasper’a ait bir çalışmada SSGI grubunun trisiklik antidepresanlara kıyasla hastalar tarafından daha kolay tolere edildiği; ancak iki grup arasında tedavi etkinliği açısından farkı bulunmadığı saptanmıştır (Montgomery ve Kasper, 1995). Literatürde iki grup arasında etkinlik farkı bulunmadığı bulgusunu destekleyen benzer çalışmalar yer almaktadır (Moon 1996, Roose ve ark. 1997).

SSGI grubundaki antidepresanlar, benzer etkinlik ve yan etki profiline sahiptir. Ancak yapısal, klinik ve farmakokinetik özellikler açısından kendi içinde bazı farklılıkları mevcuttur (Stahl, 2012). Gruba ait ilaçlardan ilki fluoksetindir. Fluoksetin, serotonin 5HT<sub>2c</sub> reseptör antagonizması sayesinde hem noradrenalin hem de dopamin salıverilmesinin inhibisyonunu önlemektedir. Bu etki genellikle aktif olup ilk dozlarda konsantrasyonda düzelleme, dikkatte iyileşme ve yorgunlukta azalma sağlamaktadır. Gruptan farklı diğer özgün özelliği ise zayıf noradrenalin gerialım blokajıdır. İlacın kendisinin ve aktif metabolitinin yarılanma ömrü uzundur (2-3gün/2hafta). Bu durum kesilme belirtilerinin hafiflemesine olanak sağlamaktadır (Stahl, 2012).

Grubun bir diğer ilacı sertralindir. Sertralin serotonin geri alımının yanında dopamin taşıyıcısını da inhibe etmektedir. Özellikle aşırı uyuma, düşük enerji ve olumsuz duygudurumu düzeltmede daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bir diğer ilaç olan paroksetin, özellikle yüksek dozlarda depresyondaki etkinliğe katkı sağladığı düşünülen noradrenalin taşıyıcısını inhibe etme özelliğine sahiptir. İlacın klinik olarak sakinleştirici, sedasyon yapıcı ve anksiyolitik etkileri daha fazladır (Stahl, 2012).

Paroksetin grubun diğer antidepresanlarından farklı olarak zayıf antikolinergik etkiye sahiptir. Nitrik oksit sentaz inhibisyonu nedeniyle özellikle erkeklerde cinsel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Ani kesilmelerde, yarılanma süresinin düşük olmasına da bağlı olarak; akatizi, gastrointestinal şikayetler, baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi şikayetler diğer SSGI grubu antidepresanlara oranla daha fazla ortaya çıkmaktadır (Stahl, 2012).

Sitalopram hafif antihistaminik etkileri olan seçici serotonin geri alım inhibitörüdür. Essitalopram ise rasemik sitalopramın özellikleri düzenlenerek ve sitalopramdan istenmeyen R enantiomer çıkarılarak elde edilmiştir. Bu nedenle sitalopram kullanımı sırasında görülen antihistaminik yan etkiler ve sitokrom p450 CYP2D6 enzim inhibisyonu etkisi mevcut değildir. Essitalopram en düşük oranda enzim inhibisyonu yapan SSGI olması sebebiyle diğerlerine oranla ilaç etkileşimi açısından daha güvenilir olarak kabul edilmektedir (Stahl, 2012).

SSGI grubu antidepresanlar, serotonin reseptörlerinin alt tiplerini akut olarak stimüle ederek yan etki görülmesine sebep olmaktadır. Uzun süreli kullanımlarıyla birlikte, postsinaptik reseptörlerin adaptasyonu sonucu yan etkilere karşı tolerans gelişmektedir. Grubun istenmeyen yan etkileri sadece reseptör alt tiplerine değil, çeşitli organlara ait özgül serotonin reseptör alt tiplerine olan etkisine de bağlıdır.

Serotonin 5HT<sub>2a</sub> reseptörlerinin bazal ganglionlarda akut stimülasyonu serotonin ve dopamin nörotransmisyonunun inhibe etmesine bağlı olarak akatizi, psikomotor yavaşlama/ajitasyon ya da hafif parkinsonizm gibi motor hareketlerde değişikliğe neden olmaktadır. Aynı reseptörün ventromedial prefrontal korteks gibi amigdala ve limbik kortekse uzanan serotonerjik projeksiyonlarda uyarımı ile tedavi başlangıcında akut mental ajitasyon, anksiyete, panik nöbet oluşumu yaratmaktadır. 5HT<sub>2a</sub> reseptörlerinin stimülasyonu beyin uyku merkezlerinde gece boyunca miyoklonus gelişimine neden olmakta, tedaviye ikincil olarak yavaş dalga uykusunda bozulma ve gece uykusuzluğu oluşmaktadır. Spinal kanalda 5HT<sub>2a</sub> ve 5HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin stimülasyonu ise libido kaybı ile birlikte orgazmın ve ejakülasyonun spinal refleksini inhibe ederek cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. 5HT<sub>3</sub> reseptör stimülasyonu mide bulantısı ve kusma yaratmaktadır. 5HT<sub>4</sub> reseptör stimülasyonu eklenmesiyle artmış bağırsak motilitesi, gastrointestinal kramp ve

diyare tedavinin başında en sık görülen yan etkiler arasında yer almaktadır (Stahl, 2012).

#### **1.3.3.4 Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri(SNGI)**

SNGI grubuna ait ilaçlar ikili etkiye sahiptir. Bu nedenle SSRI tedavisine kısmi yanıt veren ya da yanıt vermeyen hastalarda sahip olduğu etki mekanizması sayesinde, etkinliğinin daha güçlü olduğu düşünülmektedir (Herrera-Guzmán ve ark., 2008). SNGI grubu antidepresanlar ortak olarak serotonin taşıyıcısı ve noradrenalin taşıyıcısı inhibisyonu ile hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe etmektedir. Klinik uygulamada tedavi dozu arttırıldıkça daha fazla noradrenalin taşıyıcısı inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. Bu özelliği sayesinde aynı zamanda prefrontal kortekste dopaminin artışı da sağlamaktadır (Stahl, 2012).

Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran bu gruba ait antidepresanlardır. Antidepresanlardan ilki olan venlafaksin düşük dozlarda serotonin geri alımını, orta ve yüksek dozlarda ise ek olarak noradrenalin geri alımını inhibe etmektedir. İlaç sitokrom p450 2D6 substratıdır. Aktif metaboliti desvenlafaksin olup; metabolitinin noradrenalin geri alımı inhibisyonu daha kuvvetlidir. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve sitokrom P450 enzimleri inhibisyonu yapmaması nedeniyle ilaç etkileşimlerine düşük oranda girmektedir. Bu durum yaşlı ya da ek tıbbi rahatsızlığı bulunan hastalarda kullanımı ile ilgili avantaj sağlamaktadır. İkili etki mekanizması nedeniyle tedaviye dirençli depresyonda güçlü etkinliği mevcuttur. Ayrıca vazomotor belirtileri iyileştirmede güçlü etkinlik göstermektedir. Uzun salınımlı formları ise tedavinin başlama ve kesilme belirtilerinin daha az hissedilmesini sağlamaktadır(Stahl, 2012).

İkinci ilaç duloksetindir. Duloksetin, etki mekanizması venlafaksine benzer olup; major depresyonun yanı sıra kronik ağrılı durumların tedavisinde de sıklıkla tercih edilmektedir. Hipertansiyon yan etkisi ve kesilme belirtileri venlafaksine oranla daha zayıftır(Stahl, 2012).

Grubun son ilacı olan milnasipran diğer SNGI'lerden farklı olarak serotonin geri alım blokajına oranla daha kuvvetli noradrenalin geri alım inhibisyonu

gerçekleştirmektedir. Bu özelliği nedeniyle klinikta “psödokolinerjik tipte” yan etkiler görülmesine neden olmaktadır. Milnasipran kronik nöropatik ağrı, fibromiyalji gibi durumlarda sıkça tercih edilmektedir (Stahl, 2012).

SNGI grubun ortak etki mekanizmasına istinaden birtakım ortak yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler önemli noradrenerjik reseptörler olan alfa 1, alfa 2 ve beta 1 adrenerjik reseptörlerin beynin farklı bölgelerinde akut stimülasyonları nedeniyle oluşmaktadır. Beta 1 ve beta 2 reseptörlerinin serebellumda ve periferik sempatik sinir sistemindeki akut stimülasyonu motor hiperaktivasyona ya da tremora neden olmaktadır. Aynı reseptörler amigdala, limbik sistem üzerinden ajitasyon ve huzursuzluk oluşturmaktadır. Alfa 1 reseptörlerin akut aktivasyonu antikolinerjik benzeri yan etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu etki sempatik uyarım sonrası parasempatik aktivitede meydana gelen azalmadan kaynaklanmakta olup, bu “psödokolinerjik” belirtiler doğrudan parasempatik blokaja göre daha hafif hissedilmektedir (Stahl, 2012).

### **1.3.3.5 Alfa-2 Reseptör Antagonistleri**

Gruba ait antidepresanlar mirtazapin ve mianserin olup diğer antidepresanlardan farkları, serotonin ve noradrenalin düzeylerini monoaminleri veya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden arttırmalarıdır. Bir otoreseptör olan alfa-2 reseptör blokajı ile noradrenalin ve serotonin seviyelerinde artış sağlamaktadırlar. Bu mekanizmaya ek olarak; artan noradrenalin, locus seruleustan kalkarak orta beyindeki serotonin nöronlarını innerve eden yolağı aktive etmektedir. Bu sayede noradrenaline oranla serotoninde daha fazla artış meydana gelmektedir (Stahl, 2012).

Mirtazapin alfa-2 adrenerjik blokajın yanı sıra serotonin reseptörlerinden 5HT<sub>2a</sub>, 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>3</sub> ve histaminik reseptör blokajı yapmaktadır. 5HT<sub>1a</sub> reseptörüne agonistik etki göstermekte, bu özellik sayesinde dopamin artışı sağlamaktadır. Mirtazapinin bu özelliği, hem anksiyolitik etkisi hem de antidepresan/bilişsel işlevlerde iyileşme üzerine etkisi ile ilişkilidir (Stahl, 2012).

Mianserin ise mirtazapin reseptör profiline ek olarak alfa-1 adrenerjik reseptör antagonizması ile serotonerjik iletiyi azaltmaktadır. Mirtazapin ve mianserinin 5HT2a ve 5HT2c antagonizması ile anksiyolitik etki gözlenirken, ek olarak bu grup ilaçlar cinsel işlev bozukluğuna yol açmamaktadır (Stahl, 2012). Histaminerjik reseptör blokajı yan etkilerden kilo ve sedasyon ile ilişkili olup, anksiyolitik etkiye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca 5HT3 blokajı nedeniyle de diğer antidepresan gruplarında sıklıkla rastlanan mide bulantısı ve gastrointestinal yan etkiler nadiren ortaya çıkmaktadır (Stahl, 2012).

### **1.3.3.6 Serotonin Antagonist/Geri-alım İnhibitörleri**

Trazodon ve nefazodon bu grupta yer alan ilaçlardır. 5HT2a ve 5HT2c reseptör blokajı yaparak serotonin geri alımını inhibe etmektedirler. Trazodon, serotonerjik blokajın yanı sıra histaminerjik ve adrenerjik blokajı sayesinde de sıklıkla insomnia tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle depresyon hastalarında SSGI grubu antidepresanlara yanıt vermeyen uyku bozuklukları için ekleme tedavisi olarak tercih edilmektedir. Nefazodon ise karaciğere toksik etkilerinin gözlenmesinin ardından kullanımdan çekilmiştir (Stahl, 2012).

### **1.3.3.7 Noradrenalin ve Dopamin Geri-alım İnhibitörleri**

Bu grup içerisinde sadece bupropion bulunmaktadır. Bupropion noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Farmakokinetik etkinliği zayıf olmasına rağmen, depresyon belirtilerindeki düzelme açısından klinikteki yansıması daha kuvvetlidir (Stahl, 2012).

Bupropion etki ettiği monoaminerjik sistemler nedeniyle özellikle nikotin bağımlılığı tedavisinde ve depresyonun negatif affektif belirtileri ile kalıntı belirtilerinin iyileşmesinde etkilidir (Herrera-Guzmán ve ark., 2008). Dirençli olgularda tek başına veya tercihen diğer ilaçlara ek olarak kullanılabilir. Klinik kullanımda önemli bir avantajı da, serotonin geri alım inhibisyonu yapan antidepresanlarda görülen cinsel işlev bozukluklarına neden olmamasıdır (Kennedy

ve Emsley 2006, Stahl 2012). Ayrıca ortostatik hipotansiyon, kilo artışı veya kalpte ileti sorunlarına yol açmamakta ve antikolinergik yan etkileri bulunmamaktadır.

Tedavi sırasında baş ağrısı, anksiyete, uyku bozukluğu, terleme, gastrointestinal yan etkiler, tremor ve akatizi en sık ortaya çıkan yan etkilerdir. İlacın kullanımı sırasında özellikle yüksek dozlarda epilepsi eşiğini düşürmesi hususunda dikkatli olunmalıdır (Stahl, 2012).

### **1.3.3.8 Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri**

Gruba ait ilaçlar reboksetin ve atomoksetindir. Reboksetin yalnızca selektif olarak noradrenalin taşıyıcısını inhibe etmektedir. Serotonin ya da dopamin taşıyıcısını inhibe etmeden, noradrenalin üzerinden depresyon ve özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde tercih edilmektedir. Benzer mekanizmaya sahip olan atomoksetin ise klinikte daha çok DEHB hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (Stahl, 2012).

### **1.3.3.9 Melatonin analogları (Agomelatin)**

Agomelatin, pineal bezde sentezlenip salınan melatonin hormonunun sentetik analogudur. Agomelatin suprakiazmatik nükleus, hipokampus, nükleus akumbens ve prefrontal kortekste yer alan melatonergik MT1 ve MT2 reseptörlerine melatonine oranla daha fazla affinite göstermekte ve daha uzun yarılanma ömrü ile bağlanmaktadır (Millan ve ark. 2003, San ve Arranz 2008). Bu durum ilacın en önemli farmakolojik özelliklerinden biri olan uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritm üzerine iyileştirici etkisinden sorumlu tutulmaktadır (Quera-Salva ve ark., 2011). Agomelatin melatonin analogu olma özelliğinin yanı sıra, serotonin 5HT<sub>2c</sub> reseptör antagonistik özelliğe de sahiptir. Her iki etki mekanizması nedeniyle de klinik olarak antidepresan, anksiyolitik ve sedatif etki göstermektedir (Levitan ve ark. 2012, McAllister ve ark. 2010).

İlacın reseptör ilişkili etki mekanizmasına ek olarak agomelatin, prefrontal kortekste stres nedeniyle artan glutamat salınımının azalmasına, azalan beyin



kaynaklı nörotrofik faktör salınımının artmasına ve hipokampal nörojeneze katkıda bulunmaktadır (Manikandan, 2010). Nöroplastisite üzerine olumlu etkileri, ilacın melatonin reseptör agonizması ile serotonin reseptör antagonizması özelliklerinin birlikte çalışması ile ortaya çıkmaktadır (Manikandan 2010, Uzbay 2012).

Yapılan çalışmalarda agomelatin başlanan depresyon hastalarında tedavi süresinin sonunda, tedavi başlanmadan önceki ölçümlere kıyasla uykunun devamlılığında ve uyku kalitesinde iyileşme meydana geldiği saptanmış, gündüz uykusunda azalma açısından görülmüştür (Quera Salva ve ark. 2007, Kasper ve ark. 2010, Stahl 2010). Plasebo kontrollü (Stahl, 2010) ve SSGI (Quera Salva ve ark. 2007, Kasper ve ark. 2010) ile SNGI grubu (Kasper ve ark., 2013) ilaçlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda antidepresan tedavi etkinliği açısından üstün bulunmuştur. Ancak etkinlik açısından fark bulunmayan çalışmalar da yer almaktadır (Urade ve ark., 2015).

Agomelatinin diğer antidepresanlardan farklı olarak adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler üzerinde etkiye sahip değildir (Hickie ve Rogers 2011, Demyttenaere ve ark. 2013). Klinik kullanım sırasında en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, gastrointestinal yan etkiler, uykuya meyil ve halsizliktir. Ancak bu yan etkiler genellikle hafif şiddette seyretmekte ve tedavinin ilk iki haftası içerisinde ortadan kaybolmaktadır. Agomelatin serotonin düzeylerini SSGI grubu antidepresanlar kadar etkilemediği için, kullanımı sırasında psikomotor ajitasyon, kilo alımı, cinsel işlev bozukluğu yan etkileri beklenmemektedir. Agomelatin tedavisinin ani olarak kesilmesinde ise, alışılmışın aksine kesilme belirtilerine rastlanmamaktadır (Manikandan, 2010).

İlacın karaciğer enzimlerinde yükselme yapabileceği unutulmaması gereken bir yan etkidir ve hekim tarafından düzenli aralıklarla takip edilmelidir (Uzbay 2012, Demyttenaere ve ark. 2013). Bu nedenle ilacın kullanımı karaciğer rahatsızlığı ya da fonksiyon bozukluklarında kontraendike olup, alkol ile kullanımı sakıncalıdır. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi durumunda, tedavinin kesilmesiyle birlikte enzimlerin normal seviyesine döndüğü öne sürülmektedir (Kennedy ve Rizvi. 2010, Quera Salva ve ark. 2007).

## 1.4 Amaç

Bu çalışmanın amacı;

- Majör depresyon tanısı ile antidepresan tedavi başlanan hastalardan SSGİ ve agomelatin başlanmış olanlarda ilaç etkililiğinin değerlendirilmesi,
- Erken dönem ve tedavi yanıtı sonrasında yan etkilerinin değerlendirilmesi,
- Bilişsel işlevlerin erken dönemde ve tedaviye yanıt alındıktan sonra incelenmesi,
- Antidepresanların hem erken dönemde, hem de tedavi yanıtı sonrasında sosyal işlevsellik, uyku, cinsel işlevler, intihar eğilimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi,
- Tedavi başlanmadan önce ve başladıktan sonra erken dönemdeki bilişsel işlev düzeyinin tedaviye yanıt üzerine etkisinin değerlendirilmesi,
- Tedavi başlanmadan önce ve başladıktan sonra depresyon belirti şiddetinin bilişsel işlevler, sosyal işlevsellik, uyku, intihar eğilimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

## 2. YÖNTEM VE GEREÇLER

### 2.1 Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine Mayıs 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve major depresyon tanısı ile tedavi başlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın etik kurul başvurusu 'Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ve 'Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan hastalar detaylı olarak bilgilendirilmiş ve hastalardan yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- En az ortaokul mezunu olması,
- 18-50 yaş arasında olması,
- SCID-I' e göre major depresyon tanısı almış olması,
- Herhangi bir SSGI veya agomelatin başlanmış olması olarak belirlenmiştir.

Toplamda 96 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Mental retardasyon, bilinen bir nörolojik hastalık, kafa travması öyküsü, madde kullanım bozukluğu, psikotik bozukluk, herhangi bir nörobilişsel bozukluk ve son bir ay içerisinde antidepressan kullanım öyküsü bulunması durumunda hasta çalışmaya alınmamıştır. Araştırma tanımlayıcı doğal izleme çalışması olarak tasarlanmış, bu bağlamda her hasta ilacın başladığı ilk gün SCID-I ve bir sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Tüm hastalar bunun ardından tedavinin 1. haftasında erken dönem etki/yan etkilerin değerlendirilmesi için ve 4. haftasında tedaviye yanıt/yan etkilerin değerlendirilmesi için görüşmeye çağırılmıştır. Her görüşmede (tedavi başlanmadan önce -1. görüşme-; tedavi başladıktan sonraki 1. ve 4. hafta -2. ve 3. görüşmeler-) aşağıda listelenen testler ve ölçekler verilmiştir.

## **2.2 Gereçler**

### **2.2.1 Sosyodemografik Veri Formu**

Yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu gibi sosyodemografik bilgilerin yanı sıra, geçirdiği/geçirmekte olduğu fiziksel hastalık, önceki psikiyatrik bozukluklar ve tedavi öyküsü, intihar girişimi öyküsü, psikiyatrik hastalık sebebiyle hastanede yatış öyküsü, ailede psikiyatrik bozuklukların varlığı, şimdiki depresyon nöbeti öncesi psikososyal stres etkenlerinin varlığı alkol-madde ve sigara kullanımını sorgulanmıştır.

### **2.2.2 SCID I-Klinik Versiyon (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders, Clinical Version)**

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) tarafından yayımlanan, DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (First ve ark., 1997). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Özkürkçügil ve ark., 1997). Bu ölçekle hastaların majör depresyon ve varsa ek tanıları değerlendirilmiştir.

### **2.2.3 Bilişsel İşlevleri Değerlendiren Testler:**

#### **2.2.3.1 Stroop testi**

Stroop testi ilk kez Stroop (1935) tarafından tasarlanmış, sonrasında Lezak ve arkadaşları (1995) ile Spreen ve Strauss (1991) tarafından geliştirilmiştir. Stroop Testi, BİLNOT Bataryası kapsamında Türkçe'ye uyarlaması ise Karakaş ve Başar (1993) tarafından yapılmıştır. Testin Türkçe formu için orijinal Stroop Testi ve Victoria formu kullanılmıştır. Stroop Testi formunda 4 adet kart yer almaktadır. 1. kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. 2. Kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. 3.

Kartta farklı renklerde basılmış daireler, 4. Kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler (kadar, zayıf, ise, orta) bulunmaktadır. Hastadan birinci bölümde 1. kart, 2. bölümde ise 2. kartta basılı renk isimlerini okuması istenir. 3. Ve 4. bölümde için ise sırasıyla 3. kartta bulunan dairelerin ve 4. kartta bulunan kelimelerin basılı olduğu rengini söyleme kuralı geçerlidir. 5. Bölümde ikinci kart tekrar kullanılmak üzere hastadan karta basılı olan renk isimlerinin basılı olduğu rengi söylemesi istenmektedir (Karakaş, 2004).

Stroop testi temel olarak odaklanma ve dikkatin sürdürülmesi değerlendirmektedir. Ayrıca yanıt inhibisyonu (Stroop etkisi, enterferans) yetisini sınamaktadır. “Stroop etkisi” kelimenin basımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop testinin dikkat alanında yapılan testler içerisinde çok önemli bir yere sahip olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (MacLeod, 1992). Bu çalışmada Stroop etkisini değerlendirmek amacıyla 5. bölüm tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı değerlendirmeye alınmıştır.

### **2.2.3.2 Sözel Akıcılık Testi (Verbal Fluency Test)**

Sözel akıcılık testi Lezak ve arkadaşları (2012) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe uyarlaması Bingöl ve arkadaşları (1994) tarafından yapılmıştır. Test kelimelerden liste oluşturma, sebatlılık, akıcılık ve bellekte depolanan bilginin geri getirilme yeteneğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Çalışmamızda ilk etabında kategori akıcılığını değerlendirmeye yönelik olarak hastalardan 1 dakika boyunca aklına gelen mümkün olduğunca fazla ‘K’ harfi ile başlayan hayvan isimlerini söylemesi istenmektedir. İkinci etapta ise hastalar ‘K’ harfi ile başlayan meyve isimleri saymaktadırlar. Son etapta ise hastalar aynı harfle hayvan ve meyve isimlerinden sırasıyla birer kelime söyleyerek kategoriler arasında geçiş yapmaktadır. Aynı kelimeyi tekrar söyleme gibi perseverasyonlar, hastanın dikkati sürdürme gücünü göstermekte ve hata puanı olarak not edilmektedir. Çalışmamızda değerlendirme için her üç kategoride sayılan kelime sayıları ile kategoriye ait perseverasyon sayıları kullanılmaktadır.

### **2.2.3.3 İz Sürme Testi (Trail Making Test)**

İz Sürme Testi ilk kez Reitan (1955) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe'ye uyarlaması Cangöz ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır. Testin A bölümünde, 1'den 25'e kadar numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş daireler içeren bir sayfa hastaya verilmektedir. Hastadan bu daireleri sırasıyla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenmektedir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde sırasıyla bir sayı bir harf şeklinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenmektedir (1-a-2-b vs.). Testin A bölümü dikkat ve bilgi işleme hızı, B bölümü ise uyarıcı işleme, set değiştirme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (Reitan, 1958). Çalışmamızda ek olarak dikkat, esneklik ve set değiştirme işlevlerini değerlendirmek amacıyla her iki bölümü tamamlama süresinin farkı da (B-A puanı) değerlendirmeye alınmıştır (Holtzer ve ark., 2005)

### **2.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 21 maddeli olmasına karşın, 17 maddenin kullanılması uygun görülmüştür ve maddeler sorgulanan belirtinin şiddetine göre beşli Likert tipi yanıtlanmaktadır. Ölçek klinisyen tarafından uygulanır ve hastada depresyonun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. HAM-D ölçeği puanlarında 3.görüşme sonunda %50 ve üzerinde azalma tedaviye yanıt, HAM-D  $\leq 7$  ise düzelme olarak nitelendirilmiştir.

### **2.2.5 Klinik Global İzlenim Ölçeği**

Guy ve arkadaşları (1976) tarafından bütün psikiyatrik bozuklukların seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye cevabını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından doldurulur. Bu çalışmada aşağıda sözü edilen ilk 2 alt-ölçek kullanılmıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği-1: Toplam 7 değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında 1 = Normal, hasta değil ile 7 = En ağır derecede hasta' arasında olacak şekilde değerlendirilmektedir.

Klinik Global İyileşme Ölçeği-2: Toplam 7 değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında '1=Çok fazla iyileşti - 7=Çok fazla kötüleşti' olacak şekilde değerlendirilmektedir (Aydemir ve Köroğlu, 2006). Çalışmamızda hastaların kliniğinin değerlendirilmesi amacıyla HAM-D ölçeğine ek olarak kullanılmıştır.

### **2.2.6 İntihar Olasılığı Ölçeği**

Cull ve Gill (1990) tarafından 36 madde olarak geliştirilen ölçek dörtlü Likert tipi olarak hasta tarafından yanıtlanmaktadır. Ölçekten alınacak toplam puan 36 ile 144 arasında değişmektedir. Geçerlik ve güvenirlik çalışması Tuğcu ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Ölçekte hastaların intihar olasılıkları düşmanlık, olumsuz kendilik değerlendirmesi, umutsuzluk ve intihar düşüncesi açısından çok boyutlu olarak ele alınmaktadır.

### **2.2.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği-Hasta Formu**

Sosyal işlevsellik ölçeği Birchwood ve arkadaşları (1990) tarafından geliştirilmiştir. Hastaların sosyal işlevselliğini ve işlevsellikte ortaya çıkan değişimleri değerlendirmek amacıyla kullanılır. Ölçek günlük işlevler konusunda ayrıntılı bilgi edinilmesini sağlar. Yedi bölümden oluşur; sosyal uğraşı/içe çekilme, kişiler arası işlevsellik, öncül sosyal etkinlikler, boş zamanları değerlendirme, bağımsızlık-yetkinlik, bağımsızlık-performans, iş-meslek. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Erakay ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır.

### **2.2.8 Epworth Uykululuk Ölçeği**

Ölçek 1991 yılında M.W. Johns tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargin ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. Pratik, uygulaması ve değerlendirilmesi kolay ve yaygın olarak kullanılan ve hasta tarafından doldurulan dördü (0-3) likert tipi bir ölçektir. Diğer öz bildirim ölçeklerinden farklı olarak, uykululuğun günlük özel durumlar ve özel zaman dilimleri için değerlendirilmesinden öte, gündüz uykululuğunun genel düzeyinin ölçülmesini hedef alır (Miletin ve ark., 2003). Bu çalışmada sekiz madde ile farklı günlük etkinlikler sırasında uykuya yatkınlık sorgulanmıştır. 11 puan ve üstü gündüz aşırı uykululuk olarak değerlendirilmiştir. Uyku ile ilgili belirtilerin ve ilaç gruplarının uyku üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla HAM-D ölçeğinin uyku ile ilişkili 4,5 ve 6. maddeleri ile UKU Yan Etki Ölçeği psişik bölümü uyku ile ilişkili 3,7 ve 8. maddeleri ayrıca değerlendirilmeye alınmıştır.

### **2.2.9 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği**

Lynam ve Whiteside (2005) tarafından geliştirilen UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği hastaların dürtüselliğini ayrıntılı olarak incelenmesini sağlayan toplam 45 sorudan oluşmaktadır. Dört alt ölçeği vardır: 1) Sıkışıklık: stres ve negatif duygulanım karşısında sıkıntıdan kurtulmak için dürtüsel davranışa eğilim; 2) Tasarlama eksikliği: olası uzun vadeli sonuçları uygun şekilde hesap etmeden düşüncesizce davranma; 3) Sebatsızlık: sıkıcı ya da zor görevlere odaklanmayı sürdürmede zorluk; 4) Heyecan arayışı: riskli, heyecan verici ve tehlikeli deneyimlerden hoşlanma ve bunları arama. Ölçek dördü likert tipi şeklinde olup hasta tarafından yanıtlanmaktadır.

### **2.2.10 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği**

Lingjaerde ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilen ölçekte psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler nedensel ilişki kurarak değerlendirmektedir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir (Lindström ve ark., 2001). Yan etkiler 10 psikolojik, 10 nörolojik, 13 otonomik ve 29 diğer belirtiler olmak üzere toplam 52 madde ile dört ana grup altında sorgulanmaktadır. İlaçların



hangi alanlarda, ne gibi ve ne şiddette yan etkiler yaptığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir.

### **2.2.11 Tedavi Uyumu Değerlendirmesi**

Tedavi uyumu değerlendirme ölçeği hastanın ilaç kullanıma uyumunu ve kontrollere gelme düzenini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Tedavi uyumu tam, iyi, kötü ve tedavi reddi olmak üzere hekim tarafından değerlendirilen 4 seçenekten oluşmaktadır.

## **2.3 İstatistik**

Tüm analizler SPSS Statistics 21.0 kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için yüzdeler ile ifade edilmiştir. Tüm nöropsikolojik test bataryası, klinik özellikler ve yan etkilerin değerlendirildiği ölçeklere ait puanlar ayrı ayrı bağımlı değişken olarak ve grup (SSGI ve agomelatin) ile görüşme zamanı (antidepresan başlanmadan önce ve başlandıktan sonraki 1. ve 4. Haftalar: 1-3. görüşmeler) bağımsız değişken olarak tekrarlayan ölçümler için varyans analizine (rmANOVA) alınmıştır. Nöropsikolojik test performanslarındaki değişim 1. Ve 4. Hafta puanları oranlanarak elde edilmiştir. Nöropsikolojik test oranları bağımlı değişken olarak ve grup ile görüşme zamanı bağımsız değişken olarak tekrarlayan ölçümler için varyans analizine (rmANOVA) alınmıştır. Klinik değişim ile nöropsikolojik test performansındaki değişimin ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tedavi başlanmadan ve erken dönemdeki klinik özellikler, bilişsel işlev düzeyi ve ilaç grupları bağımlı değişken olmak üzere tedavi yanıtı ve düzelme üzerine etkilerin değerlendirilmesi için lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Ek olarak bu amaç doğrultusunda, bilişsel test puanlarının tamamına faktör analizi yapılmıştır. Yapılan analizde, en yüksek faktör gücü olan İz Sürme Testi bölüm B 1. görüşme tamamlama süresi diğer bilişsel testleri de temsilen lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistikler iki uçludur ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Araştırmanın ilk haftasına 45 kişi SSGI ve 51 kişi agomelatin olmak üzere toplam 96 kişi katılmıştır. SSGI grubundaki hastaların 12'si ilk, 2'si ikinci değerlendirme sonrası kontrollerine gelmemişlerdir. Kendisine ulaşamayan ya da sorumlu hekimlerinden habersiz olarak kendi isteğiyle tedavisini kesen bu hastalar araştırmadan çıkarılmıştır. SSGI grubunda araştırmadan ayrılan hastaların 5'i erkek, 9'u kadındır.

SSGI grubundaki hastaların (erkek) yalnız birinde (fluoksetin) ikinci değerlendirme sırasında hipernatremi (Na:152) ortaya çıkmış olup tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır.

Araştırmaya katılan agomelatin grubundaki hastaların 11'i ilk değerlendirme, 9'u ikinci değerlendirme sonrasında, kontrollerine gelmemeleri veya tedaviye devam etmemeleri nedeniyle araştırmadan çıkartılmıştır. Agomelatin grubunda araştırmadan çıkarılan hastaların 4'ü erkek, 16'sı kadındır.

Hastaların yalnız birinde (erkek) ilk değerlendirme sırasında ast ve alt düzeylerinde yükseklik tespit edildiği için tedavisini yürüten doktor tarafından takibe alınmış, bu nedenle araştırmaya dahil edilememiştir.

#### 3.1 Demografik ve Klinik Özellikler:

Çalışmaya 30'u SSGİ ve 30'u agomelatin başlanan toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 24 y (SS: 8,13; min-max: 18-56 y) olarak saptanmıştır. Hastaların cinsiyet dağılımı dışında eğitim, medeni durum, meslek, psikiyatrik bozukluk özgeçmiş, ailede psikiyatrik bozukluk varlığı, intihar girişimi öyküsü, alkol-sigara kullanımı, depresyon ile ilişkilendirilen stres etkenlerinin varlığı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. SSGİ grubunda 21 kadın, 9 erkek; agomelatin grubunda ise 29 kadın, 1 erkek bulunmaktadır. Hastaların cinsiyet dağılımları açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.006). (Tablo-1)

**Tablo-1.** Demografik ve klinik verilerin SSGI ve agomelatin gruplarındaki mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri

İlaç grubu	SSGI Grubu n:30 (%)	Agomelatin Grubu n:30 (%)
Cinsiyet:		
Kadın	21(70)	29(96,7)
Erkek	9(30)	1(3,3)
Eğitim durumu:		
Ortaokul	3(10)	2(6,7)
Lise	9(30)	8(26,7)
Önlisans	5(16,7)	4(13,3)
Lisans	12(40)	16(53,3)
Lisansüstü	1(3,3)	0(0)
Medeni Durum:		
Evli	8(26,7)	7(23,3)
Bekar	22(73,3)	23(76,7)
Mesleki Durum:		
Memur	3(10)	0(0)
Serbest meslek	2(6,7)	0(0)
Öğrenci	16(53,3)	23(76,7)
Ev hanımı	9(30)	7(23,3)
Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü:		
Yok	18(60)	24(80)
Major depresyon	11(36,7)	6(20)
Obsesif-kompulsif bozukluk	1(3,3)	0
İntihar girişimi öyküsü:		
Yok	30(100)	29(96,7)
Var	0(0)	1(3,3)
Sigara kullanımı :		
Yok	16(53,3)	15(50)
Var	14(46,7)	15(50)

Alkol kullanımı:		
Yok	29(96,7)	30(100)
Var	1(3,3)	0(0)
Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü:		
Yok	29(96,7)	28(93,3)
Var	1(3,3)	2(6,7)
Depresyon nöbeti öncesi stres etkeni varlığı:		
Yok	12(40)	19(63,3)
Var	18(60)	11(36,7)

Araştırmaya katılan hastalara tedavi öncesi 1. görüşmede değerlendirilen Hamilton Depresyon Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği-1, Sosyal İşlevsellik Ölçeği Alt Testleri, İntihar Olasılığı Ölçeği, UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Ve Epworth Uykululuk Ölçeği İle Bilişsel Testlerden Stroop, İz Sürme Testi Bölüm A-B Ve Sözel Akıcılık Testi performansları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-2).

**Tablo-2.** Hastalara 1. görüşmede uygulanan ölçekler ve bilişsel testlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile SSGI ve agomelatin grupları arasındaki farkın anlamlılığına dair p değeri

Test-İlaç Grubu		ortalama	Standart Sapma	P Değeri
HAM-D	SSGI	20,5667	3,093	0,437
	Agomelatin	21,1667	2,842	
Klinik Global İzlenim Ölçeği-1	SSGI	2,9667	0,889	0,241
	Agomelatin	3,1000	0,759	
Stroop	SSGI	26,8127	7,914	0,086
	Agomelatin	23,5443	6,510	
İz Sürme Testi-A	SSGI	28,1247	9,753	0,141

	Agomelatin	33,4063	16,729	
İz Sürme Testi-B	SSGI	51,6707	16,807	0,288
	Agomelatin	57,1513	22,404	
Sözel Akıcılık - Hayvan	SSGI	8,4000	2,541	0,425
	Agomelatin	7,8667	2,596	
Sözel Akıcılık - Meyve	SSGI	4,9667	1,402	0,165
	Agomelatin	4,5333	,937	
Sözel Akıcılık - Hayvan Ve Meyve	SSGI	9,6000	2,222	0,468
	Agomelatin	10,0000	2,017	
Epworth Uykululuk Ölçeği	SSGI	8,5333	4,462	0,410
	Agomelatin	7,5667	4,554	
UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği	SSGI	115,1333	20,659	0,978
	Agomelatin	115,2667	16,626	
İntihar Olasılığı Ölçeği	SSGI	87,2000	11,457	0,219
	Agomelatin	90,5333	9,213	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği Sosyal Uğraşı	SSGI	95,7500	12,661	0,697
	Agomelatin	94,7000	7,453	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği Kişilerarası İşlevsellik	SSGI	99,8167	13,762	0,935
	Agomelatin	99,5500	11,215	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği Öncül Sosyal Etkinlikler	SSGI	101,4167	11,357	0,723
	Agomelatin	102,4834	11,866	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği Boş Zaman Değerlendirme	SSGI	89,2333	13,446	0,132
	Agomelatin	94,9667	15,529	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Yetkinlik	SSGI	107,0333	12,730	0,254
	Agomelatin	110,6667	11,691	
Sosyal İşlevsellik	SSGI	101,9833	12,251	0,205

Ölçeği Bağımsızlık Performans	Agomelatin	106,0667	12,432	
Sosyal İşlevsellik Ölçeği İş Meslek	SSGI	102,0833	6,752	0,312
	Agomelatin	100,4000	5,998	

### 3.2 Hasta Gruplarının Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi:

#### 3.2.1 Klinik Değişkenler:

##### 3.2.1.1 HAM-D Ölçeği:

Çalışmamızda hasta gruplarının tedaviye yanıtları 3. görüşme HAM-D puanlarında %50 azalma; düzelme ise HAM-D puanı  $\leq 7$  olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda SSGI grubunda 26, agomelatin grubunda ise 15 hastada tedaviye yanıt alınmıştır. SSGI grubunda 24, agomelatin grubunda 12 hastada düzelme görülmüştür. Çalışmaya katılan toplam 60 hastanın 41'inde tedaviye yanıt alınmış, 36'sında düzelme görülmüştür (Tablo-3). İki ilaç grubu arasında 3. görüşmede tedavi yanıtı ve düzelme açısından SSGI lehine anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, yanıt  $p=0,002$ ; düzelme  $p=0,002$ ). Bu bulgular ışığında, SSGI grubu tedaviye yanıt ve düzelme açısından agomelatinden üstün bulunmuştur.

**Tablo-3.** SSGI ve agomelatin gruplarının 3.görüşme HAM-D puanlarına göre tedaviye yanıt açısından mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri

İlaç grubu	SSGI Grubu n:30 (%)	Agomelatin Grubu n:30 (%)	Toplam n:30 (%)
yanıt	26 (86,7)	15 (50)	41(68,3)
düzelme	24 (80,0)	12 (40)	36 (60)

HAM-D puanı bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler için ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla  $F(2,57)=107,181$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,58)=4,762$ ,  $p=0,033$ ;  $F(2,57)=4,998$ ,  $p=0,010$ ). Buna göre HAM-D puanları tedavi süresince ve SSGI grubunda daha fazla düşmüş, ayrıca SSGI'ler 3.görüşmede HAM-D puanlarında daha belirgin azalmaya neden olmuştur. (Tablo-4).

**Tablo-4.** HAM-D ortalamasının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	0	20,567	0,542	19,481	21,652
	1	12,733	0,865	11,002	14,465
	4	6,533	1,176	4,178	8,888
Agomelatin	0	21,167	0,542	20,081	22,252
	1	13,833	0,865	12,102	15,565
	4	11,333	1,176	8,978	13,688

### 3.2.1.2 Klinik Global İzlenim Ölçeği-2:

Klinik Global İzlenim Ölçeği-2 puanı bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler için ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta, ilaç grubu ana etkisi ve haftaXilaç grubu etkileşimi saptanmıştır (sırasıyla  $F(1,58)=22,614$ ,  $p<0,001$ ;  $F=6,782$ ,  $p=0,012$ ;  $F(1,58)=15,704$ ,  $p<0,001$ ). Buna göre Klinik Global İzlenim Ölçeği-2 puanları tedavi süresince ve SSGI grubunda daha fazla düşmüş, ayrıca SSGI'ler 3.görüşmede Klinik Global İzlenim Ölçeği-2 puanlarında daha belirgin azalmaya neden olmuştur (Tablo-5)

**Tablo-5.** Klinik Global İzlenim Ölçeği-2 puanları ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	1	1,833	0,127	1,579	2,087
	4	0,733	0,230	0,273	1,194
Agomelatin	1	1,933	0,127	1,679	2,187
	4	1,833	0,230	1,373	2,294

### 3.2.1.3 Sosyal İşlevsellik Ölçeği:

Sosyal işlevsellik ölçeği sosyal uğraşı/içe çekilme, kişiler arası işlevsellik, öncül sosyal etkinlikler, boş zamanları değerlendirme, bağımsızlık-yetkinlik, bağımsızlık-performans, iş-meslek olmak üzere 7 alt testten oluşmakta olup her alt test ayrı olarak değerlendirmeye alınmıştır.

#### 3.2.1.3.1 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Sosyal Uğraşı/içe Çekilme Alt Testi:

Sosyal İşlevsellik Ölçeği sosyal uğraşı/içe çekilme puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi ile anlamlı haftaXilaç grubu etkileşimi saptanmıştır (sırasıyla  $F(2,57)=5,980$ ,  $p=0,004$ ;  $F(2,57)=6,184$ ,  $p=0,004$ ) . İlaç grubu ana etkisi anlamlı olarak saptanmamıştır ( $F(1,58)=3,107$ ,  $p=0,083$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında sosyal uğraşı/içe çekilme alanında iyileşme açısından anlamlı etki görülmemiştir. Sosyal uğraşı/içe çekilme alanındaki düzelme her iki hasta grubunda 2. görüşmeden itibaren gözlenmiştir. SSGI'ler 3.görüşmede sosyal uğraşı/içe çekilme puanında daha belirgin düzelme sağlamıştır(Tablo-6).

**Tablo-6.** Sosyal işlevsellik ölçeği sosyal uğraşı/içe çekilme alt testi puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)



İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	0	95,750	1,897	91,953	99,547
	1	101,234	2,272	96,685	105,782
	4	103,017	2,232	98,549	107,485
agomelatin	0	94,700	1,897	90,903	98,497
	1	96,967	2,272	92,418	101,515
	4	93,850	2,232	89,382	98,318

### 3.2.1.3.2 Sosyal işlevsellik Ölçeği Kişiler Arası İşlevsellik Alt Testi:

Sosyal İşlevsellik Ölçeği kişiler arası işlevsellik puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmıştır( sırasıyla  $F(2,57)=5,623$ ,  $p=0,006$ ;  $F(2,57)=7,792$ ,  $p=0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi anlamlı saptanmamıştır ( $F(1,58)=1,572$ ,  $p=0,215$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında kişiler arası işlevsellik alanında iyileşme açısından anlamlı etki bulunmamıştır. Kişiler arası işlevsellik alanındaki düzelme her iki hasta grubunda 2. görüşmeden itibaren gözlenmiştir. SSGI'ler 3.görüşmede kişiler arası işlevsellik puanında daha belirgin düzelme sağlamıştır (Tablo-7).

**Tablo-7.** Sosyal işlevsellik ölçeği kişiler arası işlevsellik alt testi puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	0	99,817	2,292	95,229	104,404
	1	102,700	1,986	98,724	106,676
	4	108,867	2,401	104,060	113,673
agomelatin	0	99,550	2,292	94,962	104,138
	1	101,267	1,986	97,291	105,243
	4	99,983	2,401	95,177	104,790

### **3.2.1.3.3 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Öncül Sosyal Etkinlikler Alt Testi:**

Sosyal İşlevsellik Ölçeği öncül sosyal etkinlikler puanı açısından anlamlı hafta ve ilaç grubu ana etkiler ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki bulunmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,277$ ,  $p=0,287$ ;  $F(1,58)=0,111$ ,  $p=0,740$ ;  $F(2,57)=2,566$ ,  $p=0,086$ ).

### **3.2.1.3.4 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Boş Zaman Değerlendirme Alt Testi:**

Sosyal İşlevsellik Ölçeği boş zaman değerlendirme puanı açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=0,227$ ,  $p=0,798$ ;  $F(1,58)=1,640$ ,  $p=0,205$ ;  $F(2,57)=1,964$ ,  $p=0,150$ ).

### **3.2.1.3.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Yetkinlik Alt Testi:**

Sosyal İşlevsellik Ölçeği bağımsızlık yetkinlik puanları açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,873$ ,  $p=0,163$ ;  $F(1,58)=0,233$ ,  $p=0,631$ ;  $F(2,57)=0,863$ ,  $p=0,427$ ).

### **3.2.1.3.6 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Performans Alt Testi:**

Sosyal İşlevsellik Ölçeği bağımsızlık performans puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır ( $F(2,57)=5,476$ ,  $p=0,007$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F(1,58)=1,188$ ,  $p=0,280$ ;  $F(2,57)=0,403$ ,  $p=0,670$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında bağımsızlık performans alanında iyileşme açısından anlamlı etki bulunmamış, bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 3. görüşmede bağımsızlık performans işlevsellik düzelmiştir.

### **3.2.1.3.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği İş/Meslek Alt Testi:**

Sosyal İşlevsellik Ölçeği iş/meslek puanı açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=0,473$ ,  $p=0,626$ ;  $F(1,58)=1,378$ ,  $p=0,541$ ;  $F(2,57)= 1,909$ ,  $p=0,158$ ) .

### **3.2.1.4 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği tasarlama eksikliği, sıkışıklık, sebatsızlık, heyecan arayışı olmak üzere 4 alt testten oluşmaktadır. Her bölüm puanı ve toplam ölçek puanı değerlendirilmeye alınmıştır.

#### **3.2.1.4.1 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Tasarlama Puanı:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği tasarlama puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,718$ ,  $p=0,189$ ;  $F(1,58)=0,466$ ,  $p=0,498$ ;  $F(2,57)= 2,807$ ,  $p=0,069$ ).

#### **3.2.1.4.2 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sıkışıklık Puanı:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği sıkışıklık puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=2,219$ ,  $p=0,062$ ;  $F(1,58)=0,222$ ,  $p=0,640$ ;  $F(2,57)= 1,095$ ,  $p=0,341$ ).

#### **3.2.1.4.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sebatsızlık Puanı:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği sebatsızlık puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=0,182$ ,  $p=0,834$ ;  $F(1,58)=0,036$ ,  $p=0,850$ ;  $F(2,57)=0,797$ ,  $p=0,455$ ).

#### **3.2.1.4.4 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Heyecan Arayışı Puanı:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği heyecan arayışı puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki bulunmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,819$ ,  $p=0,171$ ;  $F(1,58)=0,081$ ,  $p=0,777$ ;  $F(2,57)=0,269$ ,  $p=0,765$ ).

#### **3.2.1.4.5 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Toplam Puan:**

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,037$ ,  $p=0,361$ ;  $F(1,58)=0,028$ ,  $p=0,868$ ;  $F(2,57)=0,194$ ,  $p=0,824$ ).

#### **3.2.1.5 İntihar Olasılığı Ölçeği:**

İntihar Olasılığı Ölçeği puanları açısından ölçek puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,068$ ,  $p=0,351$ ;  $F(1,58)=0,572$ ,  $p=0,452$ ;  $F(2,57)=0,726$ ,  $p=0,488$ ).

### **3.2.1.6 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği:**

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği psikişik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır. Her bölüm puanı ayrı değerlendirilmeye alınmıştır.

#### **3.2.1.6.1 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psikişik Yan Etkiler Bölümü:**

UKU yan etki ölçeği psikişik yan etkiler bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır ( $F(1,58)=11,744$ ,  $p=0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F(1,58)=3,268$ ,  $p=0,076$ ,  $F(1,58)=2,157$ ,  $p=0,147$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında psikişik yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamış, bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede psikişik yan etkiler ortaya çıkmıştır.

#### **3.2.1.6.1.1 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psikişik Yan Etkiler Bölümü Sedasyon Maddesi:**

UKU yan etki ölçeği psikişik yan etkiler bölümü sedasyon maddesi puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(1,58)=2,071$ ,  $p=0,155$ ;  $F(1,58)=0,000$ ,  $p=1,000$ ;  $F(1,58)=2,071$ ,  $p=0,155$ ).

#### **3.2.1.6.1.2 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psikişik Yan Etkiler Bölümü Artmış Uyku Süresi Maddesi:**

UKU yan etki ölçeği psikişik yan etkiler bölümü artmış uyku süresi maddesi puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır( $F(1,58)=4,218$ ,  $p=0,045$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F(1,58)=0,221$ ,  $p=0,640$ ,  $F(1,58)=1,055$ ,  $p=0,309$ ). Sonuç

olarak, iki ilaç grubu arasında artmış uyku süresi açısından anlamlı fark bulunmamış, artmış uyku süresi bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

### 3.2.1.6.1.3 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Psişik Yan Etkiler Bölümü Azalmış Uyku Süresi Maddesi:

UKU yan etki ölçeği psişik yan etkiler bölümü azalmış uyku süresi maddesi puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır (sırasıyla  $F(1,58)=1,000$ ,  $p=0,321$ ;  $F(1,58)=1,586$ ,  $p=0,213$ ;  $F(1,58)=1,000$ ,  $p=0,321$ ).

### 3.2.1.6.2 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Otonomik Yan Etkiler Bölümü:

UKU yan etki ölçeği otonomik yan etkiler bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla  $F(1,58)=17,000$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,58)=13,235$ ,  $p=0,001$ ) . İlaç grubu ana etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $F=1,591$ ,  $p=0,212$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında otonomik yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamış, yan etkilerdeki değişiklik tedavi süresi ile ilişkili olarak her iki hasta grubunda 2. görüşmeden itibaren gözlenmiştir. SSGI'ler 2. görüşmede daha fazla otonomik yan etkiye neden olmuştur (Tablo-8).

**Tablo-8.** UKU yan etki otonomik yan etkiler bölümü puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	1	0,533	0,089	0,356	0,711
	4	0,000	0,074	-0,148	0,148
agomelatin	1	0,167	0,089	-0,011	0,344
	4	0,133	0,074	-0,014	0,281

### 3.2.1.6.3 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Diğer Yan Etkiler Bölümü:

UKU yan etki ölçeği diğer yan etkiler bölümü puanları açısından hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmamıştır ( $F(1,58)=0,198$ ,  $p=0,658$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $F(1,58)=5,779$ ,  $p=0,019$ ;  $F(1,58)=7,126$ ,  $p=0,010$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında diğer yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmış, yan etkilerdeki değişiklik tedavi süresi ile ilişkili bulunmamıştır. Diğer yan etkiler SSGI grubunda agomelatine oranla daha fazla gözlenmiştir (Tablo-9)

**Tablo-9.** UKU yan etki diğer yan etkiler bölümü puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	1	0,433	0,102	0,230	0,637
	4	0,667	0,104	0,458	0,875
agomelatin	1	0,333	0,102	0,130	0,537
	4	0,167	0,104	-0,042	0,375

Uku Yan Etki Ölçeği diğer yan etkiler bölümü cinsel işlevlerin tedavi süresince değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda 2. ve 3. görüşmelerde cinsel işlev bozukluğunun varlığı (var/yok) SSGI ile agomelatin grubu arasında karşılaştırılmıştır. Değerlendirme sonucunda SSGI grubunda 11, agomelatin grubunda ise 4 hastada cinsel işlev bozukluğu görülmüştür. (Tablo-10). Bu bulgular ışığında, iki ilaç grubu arasında 3. görüşmede agomelatin lehine anlamlı olarak etki saptanmıştır ( $p=0,037$ ).

**Tablo-10.** SSGI ve agomelatin gruplarının UKU yan etki diğer bölümüne göre cinsel işlev bozukluğu açısından mevcut sayı ve dağılım yüzdeleri

Cinsel İşlev Bozukluğu	SSGI Grubu n:30 (%)	Agomelatin Grubu n:30 (%)
Var	11(36,7)	4(13,3)
Yok	19(63,3)	26(86,7)

### 3.2.1.7 Epworth Uykululuk Ölçeği:

Epworth Uykululuk Ölçeği puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır ( $F(2,57)=4,660$ ,  $p=0,013$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır( $F=0,020$ ,  $p=0,889$ ;  $F(2,57)=1,244$ ,  $p=0,296$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında uykululuk alanında düzelme açısından anlamlı fark bulunmamış, düzelme bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

### 3.2.1.8 HAM-D Ölçeği Uyku İle İlişkili Maddeler:

#### 3.2.1.8.1 HAM-D Ölçeği 4.Madde (Uykuya Dalamamak):

HAM-D Ölçeği 4.Madde (Uykuya Dalamamak) puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır ( $F(2,57)=28,824$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır( $F(1,58)=1,472$ ,  $p=0,230$ ;  $F(2,57)=2,001$ ,  $p=0,145$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında uykuya dalamama alanında düzelme açısından anlamlı fark bulunmamış, düzelme bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

#### 3.2.1.8.2 HAM-D Ölçeği 5.Madde (Gece Yarısı Uyanmak):

HAM-D Ölçeği 5.Madde (Gece Yarısı Uyanmak) puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmıştır ( $F(2,58)=22,547$ ,  $p<0,001$ ;  $F(2,57)=4,905$ ,  $p=0,011$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $F(1,58)=0,007$ ,  $p=0,933$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında gece yarısı uyanma alanında düzelme açısından anlamlı fark bulunmamış, düzelmedeki değişiklik tedavi süresi ile ilişkili olarak her iki hasta grubunda 2. görüşmeden itibaren gözlenmiştir. Agomelatin 2. görüşmede daha fazla düzelmeye neden olmuştur (Tablo-11).



**Tablo-11.** HAM-D Ölçeği 5.Madde (Gece Yarısı Uyanmak) puan ortalamalarının hafta ve ilaç grubuna göre standart sapma (SS) ve %95 güven aralığı değerleri (ANOVA)

İlaç	hafta	ortalama	Standart hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SSGI	0	0,800	0,141	0,517	1,083
	1	0,600	0,108	0,383	0,817
	4	0,300	0,084	0,133	0,467
agomelatin	0	1,067	0,141	0,784	1,349
	1	0,400	0,108	0,183	0,617
	4	0,267	0,084	0,099	0,434

### 3.2.1.8.3 HAM-D Ölçeği 6.Madde (Sabah Erken Uyanmak):

HAM-D Ölçeği 6.Madde (Sabah Erken Uyanmak) puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır ( $F(2,57)=17,477$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır ( $F(1,58)=0,007$ ,  $p=0,933$ ;  $F(2,57)=1,092$ ,  $p=0,342$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında sabah erken uyanma alanında düzelme açısından anlamlı fark bulunmamış, düzelme bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

## 3.2.2 Bilişsel Değişkenler:

### 3.2.2.1 Stroop Testi:

Stroop testi 5. Kart okuma puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır ( $F(2,57)=22,522$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=2,823$ ,  $p=0,098$ ;  $F=0,527$ ,  $p=0,593$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Stroop testi 5.

Kart okuma puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

Stroop testi 5. Kart hata puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır( $F(2,57)=8,529$ ,  $p=0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F=0,006$ ,  $p=0,941$ ;  $F(2,57)=1,143$ ,  $p=0,326$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Stroop testi 5. Kart hata puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

Stroop testi 5. Kart düzeltme puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır( $F(2,57)=12,658$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F=0,006$ ,  $p=0,937$ ;  $F(2,57)=1,220$ ,  $p=0,303$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Stroop testi 5. Kart düzeltme puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

### **3.2.2.2 İz Sürme Testi:**

İz sürme testi bölüm-A puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır( $F(2,57)=23,622$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F=2,197$ ,  $p=0,144$ ;  $F(2,57)=0,579$ ,  $p=0,564$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında İz sürme testi bölüm-A puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

İz sürme testi bölüm-B puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır( $F(2,57)=24,188$ ,  $p<0,001$ ). İlaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu

etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F=0,953$ ,  $p=0,333$ ;  $F(2,57)=0,305$ ,  $p=0,738$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında İz sürme testi bölüm-B puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

İz sürme testi bölüm B-A (fark) puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır. ( $F(2,57)=6,574$ ,  $p=0,003$ ) Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F=0,001$ ,  $p=0,969$ ;  $F(2,57)=0,166$ ,  $p=0,847$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında İz sürme testi bölüm B-A (fark) puanlarındaki azalma açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

İz sürme testi bölüm A hata puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmamıştır( sırasıyla  $F(2,57)=1,532$ ,  $p=0,225$ ;  $F(2,57)=1,475$ ,  $p=0,237$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi açısından anlamlı fark bulunmuştur ( $F(1,58)=3,985$ ,  $p=0,051$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında, tedavi süresinden bağımsız olarak, “ $p=0,051$ ” olmasına rağmen İz sürme testi bölüm A hata puanlarındaki değişiklik açısından agomelatin lehine anlamlı etki bulunmuştur.

İz sürme testi bölüm B hata puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmamıştır(sırasıyla  $F(2,57)=0,620$ ,  $p=0,542$ ;  $F(2,57)=1,869$ ,  $p=0,164$ ;  $F(1,58)=1,541$ ,  $p=0,219$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında İz sürme testi bölüm B hata puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı etki bulunmamıştır.

### **3.2.2.3 Sözel Akıcılık Testi:**

Sözel akıcılık hayvan isimleri sayma bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır( $F(2,57)=23,066$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F=2,804$ ,  $p=0,099$ ;

$F(2,57)=1,336$ ,  $p=0,271$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Sözel akıcılık hayvan isimleri sayma bölümü puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

Sözel akıcılık hayvan isimleri sayma bölümü perseverasyon puanları açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmamıştır (sırasıyla  $F(2,57)=1,572$ ,  $p=0,217$ ;  $F=0,205$ ,  $p=0,652$ ;  $F(2,57)=0,458$ ,  $p=0,635$ )

Sözel akıcılık meyve isimleri sayma bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır ( $F(2,57)=14,296$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F=1,168$ ,  $p=0,284$ ;  $F(2,57)=0,307$ ,  $p=0,737$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Sözel akıcılık meyve isimleri sayma bölümü puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

Sözel akıcılık meyve isimleri sayma bölümü perseverasyon puanları açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmamıştır. (sırasıyla  $F(2,57)=0,387$ ,  $p=0,681$ ;  $F=0,240$ ,  $p=0,626$ ;  $F(2,57)=2,242$ ,  $p=0,116$ )

Sözel akıcılık hayvan ve meyve isimleri sayma bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere tekrarlayan ölçümler ANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır( $F(2,57)=25,894$ ,  $p<0,001$ ). Ancak ilaç grubu ana etkisi ile haftaXilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla  $F=0,027$ ,  $p=0,869$ ;  $F(2,57)=1,743$ ,  $p=0,184$ ). Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Sözel akıcılık hayvan isimleri sayma bölümü puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde 2. ve 3. görüşmede ortaya çıkmıştır.

Sözel akıcılık hayvan ve meyve isimleri sayma bölümü perseverasyon puanları açısından hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile haftaXilaç grubu etkileşimi

anlamli olarak saptanmamıştır (sirasıyla  $F(2,57)=2,500$ ,  $p=0,091$   $F=0,637$ ,  $p=0,428$   $F(2,57)=0,444$ ,  $p=0,644$ ).

### **3.3 HAM-D puanları ile klinik ve bilişsel değişkenler arasındaki korelasyonlar:**

#### **3.3.1 Klinik değişkenler:**

HAM-D 1. görüşme puanı İle Sosyal İşlevsellik Testi Alt ölçekleri 1. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanılmış, alt ölçeklerden Kişilerarası İşlevsellik ve Bağımsızlık Yetkinlik 1. görüşme puanları ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (sirasıyla  $r= - 0,470$   $p < 0,001$ ;  $r= - 0,289$   $p=0,025$ ).

HAM-D 2. görüşme puanı İle Sosyal İşlevsellik Testi Alt ölçekleri 2. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanılmış, alt ölçeklerden Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme, Kişilerarası İşlevsellik, Öncül Sosyal Etkinlikler ve Bağımsızlık Yetkinlik 2. görüşme puanları ile anlamlı korelasyon saptanmıştır(sirasıyla Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme  $r=- 0,430$   $p=0,001$ , Kişilerarası İşlevsellik  $r=-0,340$   $p=0,001$ , Öncül Sosyal Etkinlikler  $r=- 0,356$   $p=0,005$  bağımsızlık yetkinlik  $r= - 0,298$   $p=0,021$ ).

HAM-D 3. görüşme puanı İle Sosyal İşlevsellik Testi Alt ölçekleri 3. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanılmış, alt ölçeklerden Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme, Kişilerarası İşlevsellik ve Öncül Sosyal Etkinlikler 3. görüşme puanları ile anlamlı korelasyon saptanmıştır(sirasıyla Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme  $r=-0,357$   $p=0,005$ , Kişilerarası İşlevsellik  $r=- 0,303$   $p=0,018$ , Öncül Sosyal Etkinlikler  $r=-0,284$   $p=0,028$ ).

HAM-D 1. ,2. Ve 3. görüşme puanı İle İntihar Olasılığı Ölçeği 1. ,2. Ve 3. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için her haftaya ait iki ölçek puanı Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırılmış, HAM-D puanları ile İntihar olasılığı Ölçeği puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır(sırasıyla 1. görüşme  $r=0,196$   $p=0,134$ , 2. görüşme  $r=0,044$   $p=0,738$ , 3. görüşme  $r=0,145$   $p=0,268$ ).

HAM-D 1. ,2. Ve 3. görüşme puanı İle UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği 1. ,2. Ve 3. görüşme toplam puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için her haftaya ait iki ölçek puanı Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırılmış, HAM-D puanları ile UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır(sırasıyla 1. görüşme  $r=-0,120$   $p=0,361$ , 2. görüşme  $r=0,059$   $p=0,654$ , 3. görüşme  $r=0,116$   $p=0,337$ ).

HAM-D 1. ,2. Ve 3. görüşme puanı İle Epworth Uykululuk Ölçeği 1. ,2. Ve 3. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için her haftaya ait iki ölçek puanı Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırılmış, HAM-D puanları ile Epworth Uykululuk Ölçeği puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır(sırasıyla 1. görüşme  $r=0,001$   $p=0,997$ , 2. görüşme  $r=-0,187$   $p=0,173$ , 3. görüşme  $r=-0,010$   $p=0,942$ ).

İntihar Olasılığı Ölçeği 1. görüşme puanı ile UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği alt testleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek üzere Pearson korelasyon analizi kullanılmış, intihar Olasılığı Ölçeği 1. görüşme puanı ile Sıkışıklık ve Sebatsızlık alt testleri 1. ,2. Ve 3. görüşme puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla 1. görüşme  $r=0,312$   $p=0,015$ ,  $r=0,274$   $p=0,028$ ; 2. görüşme  $r=0,375$   $p=0,003$ ,  $r=0,328$   $p=0,011$ ; 3. görüşme  $r=0,331$   $p=0,010$ ,  $r=-0,362$   $p=0,004$ ).

### 3.3.2 Bilişsel değişkenler:

HAM-D 1. görüşme puanı ile İz Sürme Testi Bölüm A ve Bölüm B 1. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek üzere Pearson korelasyon

analizi kullanılmış, değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla bölüm A için  $r=0,328$   $p=0,011$ ; bölüm B için  $r=0,287$   $p=0,026$ )

HAM-D 2. görüşme puanı ile İz Sürme Testi Bölüm A ve Bölüm B 2. görüşme puanı arasındaki korelasyonu değerlendirmek üzere Pearson korelasyon analizi kullanılmış, İz Sürme Testi Bölüm A ile arasında anlamlı korelasyon saptanmış ancak İz Sürme Testi Bölüm B ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla  $r=0,301$   $p=0,019$ ;  $r=0,225$   $p=0,084$ ).

HAM-D 3. görüşme puanı ile İz Sürme Testi Bölüm A ve Bölüm B 3. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek üzere Pearson korelasyon analizi kullanılmış, değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla bölüm A için  $r=0,409$   $p=0,001$ ; bölüm B için  $r=0,304$   $p=0,018$ ).

HAM-D 1. görüşme puanları ile Sözel Akıcılık Meyve Ve Hayvan/Meyve Sayma alt testlerinin 1. görüşme puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek üzere Pearson korelasyon analizi kullanılmış, değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,353$   $p=0,006$ ,  $r=-0,284$   $p=0,028$ )

Depresyon düzeyinin, bilişsel işlevlerde meydana gelen değişiklikler ile ilişkisini saptamak amacıyla; ilk önce Stroop testi 5. kart okuma süresi, İz Sürme Testi Bölüm A ve Bölüm B tamamlama süresi ve Sözel Akıcılık Testi Hayvan, Meyve Ve Hayvan/Meyve Kategorilerinde kaydedilen kelime sayısı 1. görüşme verileri 3. görüşme verileri ile oranlanmıştır. Elde edilen oranlar HAM-D 1. görüşme ile 3. görüşme fark puanı (HAM-D 4-HAM-D 0) ile Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçta bilişsel testlerden yalnızca Stroop testi 5. kart okuma süresi ve sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisi kaydedilen kelime sayısı bölümlerinde anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,403$   $p=0,001$ ;  $r=-0,264$   $p=0,041$ )

### 3.4 Başlanan ilaç ve HAM-D 1. görüşme puanının bilişsel ve klinik değişkenler üzerine etkisi:

#### 3.4.1 Klinik değişkenler:

##### 3.4.1.1 HAM-D Ölçeği:

Tedavi başlanmadan değerlendirilen depresyon belirti şiddetinin ve tedavi amacıyla tercih edilen ilacın tedaviye yanıt üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla lineer regresyon yapılmıştır. Başlangıç HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, HAM-D 3. görüşme puanına başlanan ilacın anlamlı etkisi olduğu gözlenmiştir. Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, başlanan ilacın SSGİ olması, başlangıçtaki depresyon şiddetinden bağımsız olarak ilacın 3. görüşmede daha düşük HAM-D skorlarına varılabileceğini yordamaktadır.(Tablo-12)

**Tablo-12.** HAM-D 3. görüşme puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model	Standardize edilmemiş katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri	
	B	Standart hata	Beta			
1	(sabit)	-9,167	6,119		-1,498	0,140
	HAM-D 1. görüşme	0,546	0,278	0,237	1,963	0,055
	ilaç	4,472	1,633	0,330	2,739	0,008

a. bağımlı değişken: HAM-D 3. görüşme

##### 3.4.1.2 İntihar Olasılığı Ölçeği:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında İntihar Olasılığı Ölçeği puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1.görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla t=1,102, p=0,275; t=1,402, p=0,166).



### **3.4.1.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği:**

#### **3.4.1.3.1 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Tasarlama Puanı :**

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği tasarlama puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-0,358$ ,  $p=0,721$ ;  $t=-0,709$ ,  $p=0,481$ ).

#### **3.4.1.3.2 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sıkışıklık Puanı :**

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği sıkışıklık puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=0,290$ ,  $p=0,773$ ;  $t=0,142$ ,  $p=0,888$ ).

#### **3.4.1.3.3 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Sebatsızlık Puanı :**

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği sebatsızlık puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=0,033$ ,  $p=0,973$ ;  $t=-0,603$ ,  $p=0,549$ ).

#### **3.4.1.3.4 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Heyecan Arayışı Puanı :**

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği heyecan arayışı puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=0,582$ ,  $p=0,563$ ;  $t=0,326$ ,  $p=0,746$ ).

#### **3.4.1.3.5 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Toplam Puan:**

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=0,121$ ,  $p=0,904$ ;  $t=-0,902$ ,  $p=0,362$ ).

### 3.4.1.4 Epworth Uykululuk Ölçeği:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Epworth uykululuk ölçeği toplam puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-0,828$   $p=0,411$ ;  $t=0,088$ ,  $p=0,930$ )

### 3.4.1.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği:

#### 3.4.1.5.1 Sosyal işlevsellik Ölçeği Sosyal Uğraşı/İçe Çekilme Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal işlevsellik sosyal uğraşı/içe çekilme ölçeği toplam puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-0,212$   $p=0,833$ ;  $t=-1,808$ ,  $p=0,076$ )

#### 3.4.1.5.2 Sosyal işlevsellik Ölçeği Kişiler Arası İşlevsellik Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal işlevsellik kişilerarası işlevsellik ölçeği toplam puanına başlanan ilacın anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır, ancak HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi bulunmaktadır (sırasıyla  $t=0,320$   $p=0,750$ ;  $t=-4,032$ ,  $p<0,001$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı Sosyal İşlevsellik ölçeği kişilerarası işlevsellik 3. görüşme puanlarını yordamaktadır. (Tablo-13)

**Tablo-13.** Sosyal işlevsellik-kişilerarası işlevsellik ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize edilmemiş katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri
		B	Standart hata			
1	(sabit)	139,844	10,864		12,873	0,000
	ilac	0,928	2,899	0,038	0,320	0,750
	HAM-D0	-1,991	0,494	-0,474	-4,032	0,000

a. bağımlı değişken: sio0kaipuanı

#### 3.4.1.5.3 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Öncül Sosyal Etkinlikler Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal İşlevsellik öncül sosyal etkinlikler ölçeği toplam puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-0,534$   $p=0,595$ ;  $t=-1,710$ ,  $p=0,093$ )

#### 3.4.1.5.4 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Boş Zaman Değerlendirme Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal İşlevsellik boş zaman değerlendirme ölçeği toplam puanına başlanan ilacın anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır, ancak HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi bulunmaktadır (sırasıyla  $t=1,765$   $p=0,083$ ;  $t=-2,004$ ,  $p=0,050$ ) Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı Sosyal işlevsellik boş zaman değerlendirme ölçeği 3. görüşme puanlarını yordamaktadır. (Tablo-14)

**Tablo-14.** Sosyal işlevsellik boş zaman değerlendirme ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model	Standardize edilmemiş katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri	
	B	Standart hata				
1	(sabit)	108,551	13,774		7,881	0,000
	ilac	6,486	3,676	0,223	1,765	0,083
	HAM-D0	-1,255	0,626	-0,253	-2,004	0,050

a. Bağımlı değişken: sio0bzdpuanı

### 3.4.1.5.5 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Yetkinlik Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal İşlevsellik ölçeği bağımsızlık-yetkinlik toplam puanına başlanan ilacın anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır, ancak HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi bulunmaktadır(sırasıyla  $t=1,445$   $p=0,154$ ;  $t=-2,453$ ,  $p=0,17$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı Sosyal İşlevsellik bağımsızlık-yetkinlik ölçeği 3. görüşme puanlarını yordamaktadır.(Tablo-15)

**Tablo-15.** Sosyal işlevsellik bağımsızlık-yetkinlik ölçeği puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize edilmemiş katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri
		B	Standart hata			
1	(Sabit)	128,787	11,404		11,293	0,000
	ilac	4,396	3,043	0,081	1,445	0,154
	HAM-D0	-1,271	0,518	-0,307	-2,453	0,017

a. Bağımlı değişken: sio0b.ypuanı

### 3.4.1.5.6 Sosyal İşlevsellik Ölçeği Bağımsızlık Performans Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal işlevsellik bağımsızlık-performans puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=1,463$   $p=0,149$ ;  $t=-1,654$ ,  $p=0,104$ )

### 3.4.1.5.7 Sosyal İşlevsellik Ölçeği İş/Meslek Alt Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Sosyal işlevsellik iş-meslek puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-0,854$   $p=0,397$ ;  $t=-1,765$ ,  $p=0,083$ )

### 3.4.2 Bilişsel değişkenler:

#### 3.4.2.1 Stroop Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında Stroop testi 5. kart okuma süresi puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır (sırasıyla  $t=-1,779$ ,  $p=0,081$ ;  $t=0,514$ ,  $p=0,609$ ).

#### 3.4.2.2 İz Sürme Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, iz sürme testi bölüm A tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ( $t=2,514$ ,  $p=0,015$ ). Başlanan ilacın iz sürme testi bölüm A tamamlama süresi puanına anlamlı etkisi bulunmamaktadır ( $t=1,296$ ,  $p=0,200$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı iz sürme testi bölüm A tamamlama süresi 3. görüşme puanlarını yordamaktadır. (Tablo-16)

**Tablo-16.** İz sürme testi bölüm A tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri
		B	Standart hata	Beta		
1	(Sabit)	-6,240	12,747		-0,490	0,626
	HAM-D 1. görüşme	1,457	0,579	0,312	2,514	0,015
	ilaç	4,408	3,402	0,161	1,296	0,200

Bağımlı değişken: istA.0süre

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, iz sürme testi bölüm B tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır( $t=2,176$ ,  $p=0,034$ ). Başlanan ilacın iz sürme testi bölüm B tamamlama süresi puanına anlamlı etkisi bulunmamaktadır( $t=0,878$ ,  $p=0,384$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı iz sürme testi bölüm B tamamlama süresi 3. görüşme puanlarını yordamaktadır.(Tablo-17)

**Tablo-17.** İz sürme testi bölüm B tamamlama süresi puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize olmayan katsayı		Standardize t	P değeri	
		B	Standart hata	Beta		
1	(Sabit)	9,308	18,671		0,499	0,620
	HAM-D 1. görüşme	1,847	0,849	0,276	2,176	0,034
	ilaç	4,372	4,982	0,111	0,878	0,384

a. Bağımlı değişken: istB.0süre

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, iz sürme testi bölüm B-A (fark) puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır( sırasıyla  $t=-0,019$ ,  $p=0,985$ ;  $t=0,658$   $p=0,513$ )

### 3.4.2.3 Sözel Akıcılık Testi:

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, sözel akıcılık testi hayvan kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına başlanan ilacın ve HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (sırasıyla  $t=-0,791$ ,  $p=0,432$ ;  $t=-0,019$   $p=0,985$ )

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında sözel akıcılık testi meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu

saptanmıştır( $t=-2,742$ ,  $p=0,008$ ). Başlanan ilacın sözel akıcılık testi meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına anlamlı etkisi bulunmamaktadır( $t=-1,197$ ,  $p=0,236$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı sözel akıcılık testi meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı 3. görüşme puanlarını yordamaktadır.(Tablo-18)

**Tablo-18.** Sözel akıcılık testi meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri
		B	Standart hata	Beta		
1	(Sabit)	8,136	1,099		7,401	0,000
	HAM-D 1. görüşme	-0,137	0,050	-0,337	-2,742	0,008
	ilaç	-0,351	0,293	-0,147	-1,197	0,236

a. Bağımlı değişken: sözelakıcılık0.Msayısı

HAM-D 1. görüşme puanı ve başlanan ilaç bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanının anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ( $t=-2,459$ ,  $p=0,017$ ). Başlanan ilacın sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına anlamlı etkisi bulunmamaktadır( $t=1,008$ ,  $p=0,317$ ). Buna göre başlangıç HAM-D düzeyleri de bir faktör olarak regresyona eklendiğinde, HAM-D 1. görüşme puanı sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı 3. görüşme puanlarını yordamaktadır.(Tablo-19)

**Tablo-19.** Sözel akıcılık testi hayvan/meyve kategorisinde kaydedilen kelime sayısı puanına HAM-D 1. görüşme puanı ve ilaç etkisinin t ve p değeri

Model		Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	P değeri
		B	Standart hata	Beta		

1	(Sabit)	13,619	1,980		6,879	0,000
	HAM-D 1. görüşme	-0,221	0,090	-0,310	-2,459	0,017
	ilaç	0,533	0,528	0,127	1,008	0,317
a. Bağımlı değişken: sözelakıcılık0.HMsayısı						

### 3.5 Tedavi başlanmadan ve başlandıktan sonra erken dönemdeki bilişsel işlev düzeyinin tedaviye yanıt üzerine etkisi:

Tedavi başlanmadan (1. görüşme) ve başlandıktan sonra erken dönemdeki (2. görüşme) bilişsel işlev düzeyinin tedaviye yanıt üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, bilişsel test puanlarının tamamına faktör analizi yapılmıştır. Yapılan analizde testlerin tamamına yakınının 1. faktöre yığıldığı görülmüştür. Faktör analizinde en yüksek faktör gücü olan İz Sürme Testi bölüm B 1. görüşme tamamlama süresi diğer bilişsel testleri de temsilen lineer regresyona alınmıştır. İz sürme testi bölüm B 1. görüşme tamamlama süresi puanı bağımsız değişken olarak lineer regresyon analizine katıldığında, HAM-D 1. görüşme ile 3. görüşme puanı arasındaki farka anlamlı etkisinin bulunmadığı saptanmıştır ( $t=-0,062$ ,  $p=0,951$ ). (Tablo-20)

**Tablo-20.** İz sürme testi bölüm B 1. görüşme tamamlama süresinin HAM-D 1. görüşme ile 3. görüşme puanı arasındaki farka etkisinin t ve p değeri

Model	Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t değeri	p değeri
	B	Standart Hata	Beta		
	12,083	2,556		4,728	0,000
İz Sürme Testi Bölüm B	-0,003	0,044	-0,008	-0,062	0,951
a. Bağımlı değişken: farkham					



#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada majör depresyon tanısı olarak antidepresan tedavi başlanan hastalarda, farklı antidepresan gruplarına ait tedavi etkinlikleri, yan etkileri ve bilişsel etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların %68'i bir antidepresana yanıt vermiştir. SSGI grubunun %86,7'si ile agomelatin grubunun %50'sinde tedaviye yanıt alınmıştır. Çalışmamızda SSGI grubunda %80, agomelatin grubunda ise %40 oranında düzelme elde edilmiştir. Çalışmamızda Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı (2012) tarafından da önerilen agomelatin 25mg/gün başlangıç dozu tedavide kullanılmıştır (Loo ve ark. 2002, Kennedy ve Emsley 2006, Olie ve Kasper 2007). Literatür incelendiğinde agomelatin ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviye yanıt oranı agomelatin grubu %61 ile %49 ve plasebo grubu %45 ile %35 arasında değişmektedir (Loo ve ark., 2002; Kennedy ve Emsley 2006; Olie ve Kasper, 2007). Çalışmalarda elde edilen düzelme oranları ise agomelatin grubunda %20,8 ile %30,4; plasebo grubunda %13,3 ile %15,4 arasındadır (Loo ve ark., 2002; Kennedy ve Emsley 2006). Çalışmaların agomelatin tedavisi ile düzelme oranları, çalışmamız oranlarından daha düşük bulunmuştur. Agomelatin etkinliği açısından Loo ve arkadaşlarının (2002) majör depresyon hastalarında yaptığı plasebo kontrollü çalışmasında agomelatin grubunun tedaviye yanıtı çalışmamızdan farklı olarak %61,5 bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda agomelatin grubunun tedaviye yanıt oranları %49,2 (Kennedy ve Emsley, 2006) ve %54,3 (Olie ve Kasper, 2007) olmak üzere çalışmamıza ait oranlarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada plasebo grubu bulunmaması nedeniyle plasebo grubu yanıt oranları karşılaştırılamamıştır.

Literatür incelendiğinde SSGI ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviye yanıt oranı SSGI grubunda %45 ile %80 ve plasebo grubunda ise %25 ile %50 arasında değişmektedir (Mendels ve ark., 1999; Juan ve Ross, 2011; Golden ve ark., 2002; Zhu ve ark., 2013; Hunter ve ark., 2011). Çalışmalarda elde edilen düzelme oranları ise SSGI grubunda %29,6 ile %52, plasebo grubunda ise %20,5 ile %44 arasındadır (Golden ve ark, 2002; Stahl, 2000; Lepola ve ark, 2003). Mendels ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada SSGI grubunun tedaviye yanıt oranı

%80,9 olup etkinlik ve tedavi süresi açısından çalışmamızla uyumludur. Golden ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında ise SSGI grubu %73'lük tedaviye yanıt ve %52,5'lik düzelme oranlarına çalışmamızdan farklı olarak 12. haftada ulaşılmıştır. Erken dönem tedaviye yanıt oranı ise %52 olup, SSGI grubu ile ilk haftadan belirtilerde düzelme ile plaseboya üstünlük sağlanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde ilk hafta belirtilerinde düzelme açısından SSGI grubu üstün bulunmuştur.

Major depresyon tedavisinde SSGI grubu antidepresanların etkinliği için yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmada, antidepresanlar arasında etkinlik farkı bulunmamıştır (Lalit ve ark., 2004; Ou ve ark., 2007; Baldwin ve ark., 2006; Ventura ve ark., 2007; Alexopoulos ve ark., 2004; Fava ve ark., 2008) . Literatürde yer alan çalışmaların tedaviye yanıt oranları % 60 ile %97 arasında değişmektedir (Lalit ve ark., 2004; Ou ve ark., 2007; Baldwin ve ark., 2006; Ventura ve ark., 2007; Alexopoulos ve ark., 2004). Bu bilgiden yola çıkarak çalışmamıza SSGI grubuna ait tek bir antidepresan seçmek yerine fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopramdan oluşturulan bir 'SSGI grubu' dahil edilmiştir.

Çalışmamızda birinci ayın sonunda SSGI ve agomelatin grupları tedavi etkinlikleri açısından karşılaştırıldığında; agomelatinle kıyasla SSGI grubu depresyon belirti şiddetinde daha belirgin düzelme sağlamıştır. Lemoline ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında, HAM-D sonuçlarına göre agomelatin ile venlafaksin arasında düzelme açısından farklılık bulunmamış, klinik global izlenim ölçeğinde agomelatin üstün bulunmuştur. Sözü edilen çalışma ile çalışmamız arasında etken madde açısından farklılık bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda çalışmamızın aksine, agomelatin SSGI grubuna göre depresyon belirti şiddetinde daha fazla düzelmeye neden olmuştur (Hale ve ark., 2010; Kasper ve ark., 2010; Quera Salva ve ark., 2011). Agomelatin etkinliğini SSGI grubundan üstün bulan Demyttenaere ve arkadaşları (2013) çalışması bu farkı başlangıç depresyon şiddetinin yüksekliğine bağlamıştır. Depresyon belirtileri şiddetli olan hastalarda SSGI grubu etkinliği daha düşük bulunmuştur. Zajecka ve arkadaşlarının (2010) bir çalışmasında agomelatin 50mg/gün başlanan hasta grubunda diğer gruplara oranla anlamlı iyileşme saptanmıştır. Çalışmanın ortalama depresyon şiddeti çalışmamızdan yüksek olmasına rağmen, diğer çalışmaların aksine düşük doz agomelatin şiddetli depresyonda beklenen tedavi yanıtını vermemiştir. Çalışmamız sonucunda, başlangıç depresyon şiddetinden bağımsız olarak, tedavide tercih edilen ilacın SSGI olmasının 3.

görüşmede daha düşük depresyon şiddetine ulaşılabileceğini yordadığı gösterilmiştir. Ayrıca, bahsedilen çalışmalar çalışmamızdan farklı olarak çift-kördür. Takip süreleri 8-24 hafta arasında olup çalışmamıza göre daha uzundur. Ayrıca hastaların kullandığı antidepresan dozları tedavinin erken dönemlerinden itibaren arttırılmış ya da yüksek dozla (50 mg/gün) tedaviye başlanmıştır. Çalışmamızın izleme süresinin kısa olması, çalışmaya alınan hastaların ortalama depresyon puanlarının daha düşük olması ve çalışmamıza katılan hasta sayısının daha az olması diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmemizin nedenleri arasında sayılabilmektedir. Bahsedilen çalışmalar batı toplumlarında gerçekleştirilmiş çalışmalardır. Ancak doğuda yapılan bir çalışmada da (Urade ve ark., 2015) bizim çalışmamızdan farklı ve batılı çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, hedef toplum farklılığının sonuçlar ile ilgisinin bulunmadığını göstermiştir. Hindistan'da yapılan bu çalışmada (Urade ve ark., 2015), SSGI ve agomelatin etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. 24 haftalık takip sonunda her iki grupta tedaviye yanıt verme oranı %100 olarak bulunmuş, ancak yapılan erken değerlendirmelerde (10. Hafta) SSGI grubunun agomelatin grubundan tedaviye daha erken yanıt verdiği ortaya çıkmıştır. 14. Hafta düzelme oranlarıyla da SSGI grubu üstünlük sağlamıştır. Urade ve arkadaşlarının (2015) çalışması, takip süresi ve tedavi dozu çalışmamızdan farklı olmakla birlikte, SSGI grubunda daha erken yanıt ve agomelatin grubundan üstün düzelme oranları açısından çalışmamızla kısmen uyumludur.

Bu çalışmada bilişsel işlevlerin tedavi öncesi ve antidepresan başlandıktan sonraki erken dönemde ve tedaviye yanıt alındıktan sonra incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda yürütücü işlevler, dikkatin odaklanması, dikkatin sürdürülmesi, yanıt inhibisyonu, dikkat ve bilgi işleme hızı, set değiştirme, sözel akıcılık ve bellekten geri çağırma gibi bilişsel işlevler değerlendirilmiştir. Tedaviye başlanan hasta grupları arasında tedavi öncesi bilişsel performans açısından fark bulunmamışken, bilişsel işlevlerde tedavinin 1. ve 4. haftalarında depresyon şiddetindeki azalmaya paralel bir iyileşme saptanmış ve iki ilaç grubu arasında fark bulunmamıştır. Stroop Testi, İz Sürme Testi Bölüm A, Bölüm B ve fark (B-A) alanı ile Sözel Akıcılık Testi sonuçlarında iyileşme saptanmıştır.

Agomelatin ile SSGI grubu antidepresanları bilişsel işlevler açısından karşılaştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda SSGI tedavisi ile

majör depresyon hastalarının depresyon nedeniyle bozulmuş olan epizodik bellek (Levkovitz ve ark., 2002; Weiland-Fielder ve ark., 2004), işlem belleği (Herrera-Guzman ve ark., 2004), dikkat (Constant ve ark., 2005; Bandareff ve ark., 2000) ve psikomotor hız (Bandareff ve ark., 2000) işlevlerinde belirgin düzelme sağlanmıştır. SSGI grubu antidepresanlar arasında bilişsel işlevlerdeki düzelme açısından fark yokken, plasebo (Savaskan ve ark., 2008; Constant ve ark., 2005) ve trisiklik antidepresanlara (Levkovitz ve ark., 2002; Bandareff ve ark., 2000) üstünlük elde edilmiştir. Herrera-Guzman ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında antidepresan tedavinin bilişsel işlevler üzerine iyileştirici etkisi saptanmış, ancak yine de sağlıklı kontrol grubundan düşük performans kaydedilmiştir.

Agomelatin ile yapılan bir çalışmada tedavi ile depresyon hastalarının dikkat ve psikomotor hız işlevlerinde iyileşme gösterilmiştir (Gorwood ve ark., 2014). Querra-Salva ve arkadaşlarının (2011) bir çalışmasında agomelatin tedavi sonrasında “karar verme” işlevinde düzelme sağlanmıştır. Çalışmamızda dikkat, bilgi işleme hızı, set değiştirme, yanıt inhibisyonu, sözel akıcılık ve bellekten geri çağırma alanlarında antidepresan tedavi ile iyileşme gösterilmiş, elde edilen sonuçlar yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmaması nedeniyle bilişsel işlevlerdeki değişim hastaların başlangıç düzeyine göre değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışmaların aksine, Ferguson ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında SSGI grubu ile NGI grubu bilişsel işlevlerdeki değişiklik açısından karşılaştırılmış ve NGI grubunun bilgi işleme hızı ve dikkat üzerine iyileştirici etkisi saptanırken, SSGI grubunda aynı sonuç elde edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Çalışmada bilişsel işlevlerde noradrenalinin serotoninden daha etkin bir rol üstlendiği bu nedenle NGI grubunun belirgin düzelme sağladığı ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda tedavi başlanmadan önce değerlendirilen depresyon düzeyinin bilişsel işlevler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmış, başlangıç HAM-D şiddeti Sözel Akıcılık Testi ve İz Sürme Testi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca depresyon belirtilerindeki düzelme ile paralel olarak Stroop Testi ve Sözel Akıcılık - kategori değiştirme testinde düzelme saptanmıştır. Ancak iki ilaç grubu arasında düzelme açısından fark bulunmamıştır. Depresyon şiddeti ile bilişsel işlev kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar İz Sürme Testi (McBride ve Abeles, 2000; Airaksinen ve ark., 2004), Sayı Menzili ve Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (Elderkin-Thompson

ve ark., 2003) ile depresyon şiddeti arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu anlamda bahsedilen çalışmalarla uyumlu bulgular elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmadığı için depresyon atağı sırasında bilişsel işlevlerin ne kadar bozulduğu ile ilgili karşılaştırma yapılamamış, tedavi başlanmadan önceki düzeylerine göre değerlendirme yapılmıştır.

Tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonraki 1.haftada değerlendirilen bilişsel işlev düzeylerinin klinik iyileşmeyi yordayıp yordayamayacağı incelendiğinde, Stroop Testi, İz Sürme Testi Bölüm A Ve Bölüm B İle Sözel Akıcılık Testinin erken dönemde tedaviye verilen yanıtı öngörmediği saptanmıştır. Erken dönemdeki bilişsel işlev düzeyinin tedavi yanıtına etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Dunkin ve ark., 2000), Stroop (Taylor, 2006; Dunkin ve ark., 2000; Julian ve ark., 2006) ve Sözel Akıcılık ile Sayı Menzili Testi (Taylor, 2006; Dunkin ve ark., 2000) performanslarının tedaviyi yanıtı yordadığı gösterilmiştir. Bahsedilen çalışmalarda tek bir yürütücü işlev yerine, farklı yürütücü işlevlerin tedavi yanıtını yordadığı bulunmuştur. Ancak bunun aksine sonuç bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (Sneed ve ark., 2008). Sneed ve arkadaşları (2008) bu bulgularını, çalışmalarının yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlamışlardır. Çalışmamızın her iki ilaç grubuna ait yaş ortalaması Sneed ve arkadaşlarının (2008) çalışmasındaki yaş ortalamasından oldukça düşük olmakla birlikte, sonuçlarımız bilişsel testlerin yordayıcılığının bulunmamış olması açısından bu çalışma ile kısmen uyumludur.

Çalışmamızın sonucunda bütün hastalarda 3. görüşmede işlevsellikte düzelme sağlanmış, ilaç grupları arasında sosyal işlevsellikte düzelme açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca depresyon şiddeti arttıkça sosyal işlevselliğin azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak bazı çalışmalarda, depresyon hastalarında antidepresan tedavi ile sosyal işlevsellikte düzelme gerçekleşmiştir (Zajacka ve ark.,2010; Volz ve Barthel, 2014; Stahl ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada, işlevselliğin depresyon belirtileriyle ilişkili olduğu ve belirtilerin düzelmesiyle birlikte sosyal işlevselliğin iyileştiği gösterilmiştir (Denninger ve ark., 2011).

Depresyon şiddeti ile dürtüsellik ve intihar olasılığı arasındaki ilişki ve tedavinin her iki belirti üzerine etkisi diğer bir araştırma sorusu olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, her iki ilaç grubunun dürtüsellik ve intihar olasılığı üzerine anlamlı etkisi

bulunmamıştır. Ayrıca, depresyon şiddeti ile bu belirtiler arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bir çalışmada depresyonun intihar düşüncesinin en güçlü belirleyicilerinden birisi olduğu bildirilmektedir (May ve Klonsky, 2015). Aktif intihar düşüncesi ya da intihar girişimi öyküsü bulunan majör depresyon hastalarında paroksetin ve bupropionun karşılaştırıldığı bir çalışmada, depresyon belirtilerinin intihar düşüncesi ile paralel olarak düzeldiği gösterilmiştir (Grunebaum ve ark., 2013). Paroksetin kullanan hastalarda intihar düşüncesinde ilk haftadan itibaren azalma saptanmış, 1. ay sonunda paroksetinin intihar düşüncelerini bupropiondan daha belirgin olarak düzelttiği bulunmuştur (Grunebaum ve ark., 2013). SSGI grubu ilaçlar ile tedavinin erken döneminde intihar girişiminin arttığını ileri süren çalışmalar (Fergusson ve ark., 2005; Perroud ve ark., 2009) olduğu gibi, aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (Grunebaum ve ark., 2013; Nelson ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SSGI ile erken dönemde intihar düşüncelerinde artış saptanmamış, yine bir başka çalışma (Loo ve ark., 2002) bulguları ile uyumlu olarak SSGI agomelatinden farklı bulunmamıştır. Ancak tedavi sonunda çalışmalardan farklı olarak intihar düşüncesinde belirgin bir azalma gösterilmemiştir.

Yapılan bir çalışmada (Kim ve ark., 2015) intihar girişiminde bulunan bireylerde dürtüsellik ve majör depresyon en yüksek risk faktörleri olarak gösterilmiş, diğer çalışmalarda (Wang ve ark., 2015; Bryan ve Rudd, 2006; Mann ve ark., 1999 ) ise dürtüsellik depresyon şiddetini etkileyerek intihar riskini arttırdığı ve düşünceden eyleme geçme evresinde eylemin gerçekleşmesini hızlandırdığı öne sürülmüştür. İntihar olasılığı ve dürtüsellik birbirini ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların bulguları, çalışmamız bulguları ile uyumluluk göstermiştir.

İki antidepresan grubunun uyku üzerine etkileri açısından ne erken dönemde ne de 4 haftanın sonunda bir fark bulunmamış olması bu çalışmanın diğer bir bulgusudur. Çalışmamızda gündüz uykululuğu, uykuya dalamama, gece yarısı uyanma ve sabah erken uyanma alanlarının tedavi süresi ile ilişkisi olarak düzeldiği gözlenmiştir. Major depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda uykudan uyanma davranışı (Urade ve ark., 2015; Kasper, ve ark., 2010), uykunun devamlılığı ve uyku kalitesinde (Quera Salva ve ark., 2007; Urade ve ark., 2015; Kasper ve ark., 2010) iyileşme açısından agomelatin SSGI grubundan üstün bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise çalışmamız ile uyumlu olarak iki ilaç grubu arasında uyku belirtilerinde iyileşme

açısından fark saptamamıştır (Shu ve ark., 2014; Corruble ve ark., 2013). SSGI kullanımının gün içerisinde uykululuk yarattığını gösteren çalışmalar (Mendels ve ark., 1999) bulunmakla birlikte; agomelatin tedavisinin depresyonda uyku ile ilgili belirtileri iyileştirmesinin yanı sıra gündüz uykululuğunu azalttığı ile ilgili çalışmalar da (Corruble ve ark., 2013) bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, tedavi başlanmadan önce hastalarda gündüz uykululuğu saptanmamıştır. Bu nedenle iki ilaç arasında gündüz uykululuğu açısından farklılık görülmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda antidepresanların cinsel işlevler üzerine etkilerini değerlendirmek için Uku Yan Etki Ölçeği diğer yan etkiler bölümü kullanılmıştır. Sonuçta, SSGI grubu antidepresanlar hem erken dönemde hem de tedavi yanıtı görüldükten sonra agomelatine oranla daha fazla cinsel yan etkiye neden olmuştur. Elde ettiğimiz bulgular bazı çalışmalarla uyumluluk göstermiştir (Coleman ve ark., 2001; Khazaie ve ark., 2014; Quera-Salva ve ark., 2011; Kennedy ve ark., 2008).

Son olarak ilaç grupları tedavi sırasında ortaya çıkan psişik ve otonomik yan etkiler açısından karşılaştırılmış, SSGI grubunda erken dönemde daha fazla otonomik yan etki gözlenmiş, tedaviye yanıt sonrasında yapılan değerlendirmelerde ise bu yan etkiler azalmıştır. Bu bulgu, tedavi süresinin ilerlemesiyle birlikte erken dönemde ortaya çıkan psişik ve otonomik yan etkilere karşı tolerans gelişmesine bağlanmıştır. Bir çalışmada bulgularımızla kısmen uyumlu olarak, agomelatin ve SSGI ile en sık gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler gözlenmiş, iki ilaç arasında yan etkiler açısından farklılık saptanmamıştır (Hale ve ark., 2010). Bazı çalışmalarda ise tedavi süresi boyunca yan etki ortaya çıkma oranı SSGI tedavisinde agomelatine göre daha yüksek bulunmuştur (Corruble ve ark., 2013; Quera-Salva ve ark., 2011).

## 5. SONUÇLAR

1. SSGI 1. ayın sonunda hem HAM-D hem de Klinik Global İzlenim Ölçeği değerlendirmeleri açısından %86,7 yanıt ve %80 düzelme oranları ile majör depresyonu daha iyi tedavi etmiştir.
2. Başlangıç depresyon şiddeti İz Sürme Testi ve Sözel Akıcılık Testi sonuçları ile ilişkili bulunmuş; depresyon belirtilerindeki düzelme ile İz Sürme Testi, Stroop Testi ve Sözel Akıcılık Testinde düzelme sağlanmıştır. Ancak, Stroop Testi, İz Sürme Testi ve Sözel Akıcılık Testinin erken dönemde tedaviye verilen yanıtı yordamadığı saptanmıştır.
3. Bütün hastalarda ilaç gruplarından bağımsız olarak sosyal işlevsellikte düzelme sağlanmıştır. Depresyon şiddeti arttıkça sosyal işlevselliğin azaldığı gösterilmiştir.
4. İntihar olasılığı ve dürtüsellik birbiri ile ilişkili bulunmuş, ancak depresyon şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda intihar düşüncesinde belirgin bir azalma gösterilmemiştir.
5. Bütün hastalarda ilaç gruplarından bağımsız olarak uyku belirtilerinde düzelme sağlanmış, düzelmenin depresyon şiddeti ile ilişkisi bulunmamıştır.
6. SSGI grubu hem erken dönemde hem de tedavi yanıtı görüldükten sonra agomelatine oranla daha fazla cinsel yan etkiye neden olmuştur. SSGI grubunda erken dönemde daha fazla otonomik yan etkiye rastlanmış, ancak ilaç grupları arasında yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki ilaç grubunda görülen psişik ve otonomik yan etkiler, tedavi süresi ile ilişkili bulunmuştur.



## KAYNAKLAR

AĞARGİN MY, ÇİLLİ AS, KARA H, BİLİCİ M (1999) Epworth Uykuölçü Ölçeği'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 10 (4):261-267

AİRAKSİNEN E, LARSSON M, LUNDBERG I, FORSELL Y (2004) Cognitive functions in depressive disorders: Evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, 34, 83-91.

AKDEMİR A, ÖNSEL S, DAĞ İ, İŞCAN N, ÖZBAY H (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenirliği ve klinik kullanımı. *3P Dergisi*, 4, 251-259.

AKİSKAL HS (1995) Mood Disorders: introduction and overview. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/ VI. Ed. Akiskal HI, Sadock BJ. Baltimore: Williams and Wilkins*, p 1067-1079.

AKİSKAL HS (2000) Affective Disorders, *Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th. Ed. AKİSKAL HI, SADOCK BJ, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA*, p 1559-1661.

ALEXOPOULOS G, GORDON J, ZHANG D (2004) A placebo-controlled trial of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 87.

AYDEMİR Ö, KÖROĞLU E (2006) Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. *Hekimler Yayın Birliği*, s: 334-335.

BALDWIN DS, COOPER JA, HUUSOM AK (2006) A doubleblind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* May, 21 (3), 159-169

BALLMAIER M, NARR KL, TOGA AW, ELDERKIN-THOMPSON V, THOMPSON PM, HAMILTON L, HAROON E, PHAM D, HEINZ A, KUMAR A (2008) Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 229–237.

BATTISTA-CASSANO G, PUCA F, SCAPICCHIO PL, TRABUCCHI M (2002) Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 396–402

BAZIN N, PERRUCHET P, DE BONIS M, FÉLINE A (1994) The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine*, 24, 239-245.

BARTFAI A, ASBERG M, MARTENSSON B, GUSTAVSSON P (1991) Memory effects of clomipramine treatment: relationship to CSF monoamine metabolites and drug concentrations in plasma. *Biological Psychiatry*, 30, 1075-1092.

BASSO MR, BORNSTEIN RA (1999) Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology*, 13, 557-563.

BEARDEN CE, GLAHN DC, MONKUL ES, BARRETT J, NAJT P, VILLARREAL V, SOARES JC (2006) Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research*, 142, 139-150.

BECK, AT (1976) *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: Int. Univ Press.

BENCH CJ, FRISTON KJ, BROWN RG, FRACKOWIAK RS, DOLAN RJ (1993) Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychological Medicine*, 23(3), 579–590.

BERTON O, NESTLER EJ (2006) New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*. Feb, 7(2), 137-151.

BİNGÖL A, EROĞLU G, HAKTANIR I (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi. Adana.

- BIRCHWOOD M, SMITH J, COCHRANE R, WETTON S, COPESTAKE S (1990) The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 157, 853-859.
- BIRKMAYER W, RIEDERER P (1989) Understanding the neurotransmitters: keys to the workings of the brain. Blau K, trans. Springer-Verlag Wien, New York, NY.
- BOGNER HR, VRIES HF (2010). Integrating type 2 diabetes mellitus and depression treatment among african americans: A randomized controlled pilot trial. *Diabetes Educator*, 36, 284-292.
- BOLTON JM, COX BJ, AFIFI TO, ENNS MW, BIENVENU OJ, SAREEN J (2008b) Anxiety disorders and risk for suicide attempts: Findings from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up study. *Depression and Anxiety*, 25, 477-481.
- BONDAREFF W, ALPERT M, FRIEDHOFF A, RICHTER E, CLARY C, BATZAR E (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *American Journal of Psychiatry*, 157, 729-36.
- BONIERBALE M, LANOON C, TIGNOL J (2003) The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Current Medical Research and Opinion*, 19, 114-124.
- BORBELY AA (1982) A two-process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195-204.
- BRAND AN, JOLLES J, GISPEN-DE WIED C (1992) Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 77-86.
- BRYAN CJ, RUDD MD (2006) Advances in the assessment of suicide risk. *Journal of Clinical Psychology*, 62(2), 185-200.
- BROWN RG, SCOTT LC, BENCH CJ, DOLAN RJ (1994) Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24, 829-847.
- BURGES PW, SHALLICE T (1996) Confabulation and the control of recollection. *Memory*, 4, 359-411.

BRUDERA GE, ALVARENGAB JE, ALSCHULERB D, ABRAHAMB K, KEILPA JG, HELLERSTEİNA DJ, STEWARTA JW, MCGRATHA PJ (2014) Neurocognitive Predictors of Antidepressant Clinical Response. *Journal of Affective Disorders*, September, 166, 108–114.

CANGÖZ B, KARAKOÇ E, SELEKLER K (2007) İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 10(2), 73-82.

CARNEY C E, SEGAL Z V, EDİNGER J D, KRYSTAL A D (2007) A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 254–260.

CASTANEDA A E, TUULIO-HENRIKSSON A, MARTTUNEN M, SUVISAARI J, LÖNNQVİST J (2008) A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal Of Affective Disorders*, 106(1), 1-27.

CHEN YW, DILSAVER SC (1996) Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biological Psychiatry*, 39, 896–899.

CLAASSEN CA, TRİVEDİ MH, RUSH AJ, HUSAIN M, ZİSOOK S, YOUNG E, LEUCHTER A, WISNIEWSKI S, BALASUBRAMANI G, ALPERT J (2007) Clinical differences among depressed patients with and without a history of suicide attempts: Findings from the STAR\*D trial. *Journal of Affective Disorders*, 97, 77–84.

CLARK L, BECHARA A, DAMASIO H, AITKEN MR, SAHAKIAN BJ, ROBBINS TW (2008) Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain*, 131, 1311–22.

CLAYTON A, KORN S, PRAKASH A (2007) Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *The Journal of Sexual Medicine*, 4, 917-929.

- COLEMAN CC, KING BR, BOLDEN-WATSON C, BOOK MJ, SEGRAVES RT, RICHARD N (2001) A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine treatment. *Clinical Therapeutics*, 21, 1040-58.
- CONRADI HJ, ORMEL J, DE JONGE P (2011) Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine*, 41, 1165-1174.
- CONSTANT EL, ADAM S, GILLAIN B (2005) Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression and Anxiety*, 27, 78-89
- COOLS R, CLARK L, OWEN AM, ROBBINS TW (2002) Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 22, 4563-4567.
- CORRUBLE E, DE BODINAT C, BELAIDI C, GOODWIN GM (2013) Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 2219-2234
- CULL JG, GILL WS (1990) Suicide probability scale, *Western Psychological Services*, Los Angeles.
- CZECH B, LUCASSEN P J (2007) What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Euro-pean Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 250-260.
- DE BERARDIS D, VALCHERA A, FORNARO M, SERRONI N, MARINI S, MOSCHETTA FS, MARTINOTTI G, DI GIANNANTONIO M (2013) Agomelatine reversal of escitalopram-induced apathy: a case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Apr, 67(3), 190-1.
- DEMYTTENAERE K, CORRUBLE E, HALE A, QUERA-SALVA MA, PICAREL-BLANCHOT F, KASPER S (2013) A analysis of six month comparative

efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectrums*, 18(3), 163–170.

DENNINGER J W, VAN NIEUWENHUIZEN A O, WISNIEWSKI S R, LUTHER J F, TRIVEDI M H, RUSH A J, GOLLAN J K, PIZZAGALLI D A, FAVA M (2011) Changes in depressive symptoms and social functioning in the sequenced treatment alternatives to relieve depression study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, Oct, 199(10), 807-810.

DILLING H (2003) Classification. In *New Oxford Textbook of Psychiatry* (Eds GELDER MG, LOPEZ IBOR JJ, ANDREASEN NC). New York, Oxford University Press, p 111-133.

DOMBROVSKI AY, CLARK L, PHIL D, SIEGLE GJ, BUTTERS MA, ICHIKAWA N, SAHAKIAN B, SZANTO K (2010) Reward/Punishment Reversal Learning In Older Suicide Attempters. *The American Journal of Psychiatry*, June, 167(6), 699–707.

DOLAN RJ, BENCH CJ, LIDDLE PF, FRISTON KJ, FRITH CD, GRASBY PM (1993) Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom Or disease specificity? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(12), 1290–4.

DREVETS WC (2007) Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 499-527.

DUNKIN JJ, LEUCHTER AF, COOK IA, KASL GODLEY JE, ABRAMS M, ROSENBERG-THOMPSON S (2000) Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affect Disorders*, 60, 13–23.

DUNLEAVY DL, BREZINOVA V, OSWALD I, MACLEAN AW, TINKER M (1972) Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *British Journal of Psychiatry* 120, 663–672

DUNN RT, KIMBRELL TA, KETTER TA, FRYE MA, WILLIS MW, LUCKENBAUGH DA (2002) Principal components of the Beck depression inventory and regional Cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. *Biological Psychiatry*, 51(5):387–99.

EBERT D, FEÏSTEL H, LOEW T, PÏRNER A (1996) Dopamine and depression-striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)*, 126, 91–94.

EKER D (1985) Diagnosis of mental disorders among Turkish and American clinicians. *International Journal of Social Psychiatry*, 31, 99-109.

ELDERKÏN-THOMPSON V, KUMARA A, WARREN B, BÏLKER B, JENNÏFER J, DUNKÏN A, MÏNTZ J, MOBERG PJ, MESHOLAME RI, GURF RE (2003) Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 529–549.

ELLIOTT R, SAHAKÏAN BJ, MCKAY AP, HERROD JJ, ROBBÏNS TW, PAYKEL ES (1996) Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975-989.

ELLIOTT R, ZAHN R, DEAKÏN JF, ANDERSON IM (2011) Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 36,153–182.

EPSTEÏN J, PAN H, KOCSÏS JH (2006) Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1784–1790.

ERAKAY SY (2001) Şizofreni tanılı hastalarda sosyal işlevsellik ölçeği (SÏÖ) Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliğinin araştırılması. Yayımlanmamış uzmanlık tezi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir.

EUROPEAN MEDÏCÏNES AGENCY (EMA) Valdoxan (agomelatine) (2012). EriŐim: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human\\_med\\_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). EriŐim tarihi: 15.03.2016

FARRÏN L, HULL L, UNWÏN C, WYKES T, DAVID A (2003) Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 15, 98–104.

FAWCETT J, CLARK DC, SCHEFTNER WA (1983) Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry*, 40, 79–84.

FAVA M, AMSTERDAM JD, DELTITO JA, SALZMAN C, SCHWALLER M, DUNNER DL (1998) Double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 10, 145–150.

FERGUSON DM, GOODWIN RD, HORWOOD LJ (2003) Major depression and cigarette smoking: Results of a 21- year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 33, 1357–1367.

FERGUSON D, DOUCETTE S, GLASS KC (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *The BMJ*, 330, 396.

FERGUSON JM, WESNES KA, SCHWARTZ GE (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 9–14.

FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M WILLIAMS JBW (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Press.

FOSSATI P, ERGİS AM, ALLILAIRE JF (2002) Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*, 28, 97-107

FRODL T, SCHAUB A, BANAC S, CHARYPAR M, JAGER M, KUMMLER P, BOTTLENDER R, ZETZSCHE T, BORN C, LEINSINGER G, REISER M, MÖLLER HJ, MEISENZAHN EM (2006) Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunction in major depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 31, 316–323.

GALYNKER II, CAI J, ONGSENG F, FINESTONE H, DUTTA E, SERSENI D. (1998) Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 608–612.

GASTÓ C, NAVARRO V, CATALÁN R, PORTELLA MJ, MARCOS T (2003) Residual symptoms in elderly major depression remitters. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 15–19.



GLOOR P, MURPHY JT, DREIFUSS JJ (1969) Electrophysiological studies of amygdalo-hypothalamic connections. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157, 629–641.

GOHIER B, FERRACCI L, SURGULADZE SA, LAWRENCE E, EL HAGE W, KEFI MZ, ALLAÏN P, GARRE JB, LE GALL D (2009) Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116, 100-105.

GOLD PW, CHROUSOS GP (1999) The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(1), 22-34.

GOLDEN RN, NEMEROFF CB, MCSORLEY P, PITTS CD, DUBÉ EM (2002) Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, Jul, 63(7), 577-84.

GOLINKOFF M, SWEENEY JA (1989) Cognitive impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 17, 105-112.

GORWOOD P, RICHARD-DEVANTOY S, BAYLÉ F, CLÉRY-MELUN ML (2014) Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *European Neuropsychopharmacol*, Oct, 24(10), 1630-40

GOTLİB IH, JOORMANN J (2010) Cognition and depression: current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285–312.

GRUNEBAUM MF, KEİLP JG, ELLİS SP, SUDOL K, BAUER N, BURKE AK, QUENDO MA, MANN JJ (2013) SSRI versus bupropion effects on symptom clusters in suicidal depression: post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, Sep, 74(9), 872–879.

GUALTIERI CT, JOHNSON LG, BENEDICT KB (2006) Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 18, 217-225.

GUY W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, National Institute of Mental Health, 76-338.

- HALE A, CORRAL RM, MENCACCI C, RUIZ JS, SEVERO CA, GENTIL V (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine vs. fluoxetine in severe MDD patients: A randomized, double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology*, 25, 305–314.
- HAMILTON M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23, 56-62.
- HAMMAR A, LUND A, HUGDAHL K (2003) Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: A 6-month follow-up study. *Psychiatry Research*, 118, 189–196.
- HEGERL U, MERGL R, HENKEL V, POGARELL O, MULLER-SIECHENEDER F, FRODL T, JUCKEL G, (2005) Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 178, 58–66.
- HERRERA-GUZMÁN I, GUDAYOL-FERRÉ E, LIRA-MANDUJANO J, HERRERA-ABARCA J, HERRERA-GUZMÁN D, MONTOYA-PÉREZ K, GUARDÍA-OLMOS J (2008) Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 160, 72–82.
- HERRERA-GUZMAN I, GUDAYOL-FERRE E, HERRERA-GUZMAN D, GUARDÍA- OLMOS J, HINOJOSA-CALVO E, HERRERA-ABARCA JE (2009) Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 43(9), 855–63.
- HICKIE I, SCOTT E, MITCHELL P, WILHELM K, AUSTIN MP, BENNETT B (1995) Subcortical Hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological Psychiatry*, 37(3), 151–60.
- HICKIE IB, ROGERS NL (2011) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378, 621-631.

HOLTZER R, STERN Y, RAKİTİN BC (2005) Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology*, 19, 18–27.

HORWATH E, WEİSSMAN M (2011) Epidemiology of depression and anxiety disorders. Textbook of Psychiatric Epidemiology. New York;Wiley-Liss, April.

HUNTER AM, COOK IA, GREENWALD SD, TRAN ML, MİYAMOTO KN, LEUCHTER AF (2011) The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *Journal of Clinical Neurophysiology*, Oct, 28(5), 478-82

IŞIK U (2003) Duygudurum bozuklukları bölüm 1a, Duygudurumu Bozuklukları/Depresif ve Bipolar Bozukluklar, Ed. IŞIK E, Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, s 5-8.

JADHAV S (2000) The Cultural construction of Western. Anthropological Approaches to Psychological Medicine, Ed. SKULTANS V, COX J, London, Jessica Kingsley Publishers Ltd, s.41- 65.

JAEGER J, BERNS S, UZELAC S, DAVIS-CONWAY S (2006) Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 145, 39-48.

JESTE DV, HEATON SC, PAULSEN JS, ERCOLİ L, HARRİS J, HEATON RK (1996) Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 490-496.

JOHNS MW (1992) Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 15(4), 376-81.

JUDD LL, AKİSKAL HS, MASER JD, ZELLER PJ, ENDİCOTT J, CORYELL W, PAULUS MP, KUNOVAC JL, LEON AC, MUELLER TI, RİCE JA, KELLER MB (1998) Major depressive disorder, A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of Affective Disorders*, 50, 97–108.

JUDD LL, PAULUS MJ, SCHETTLER PJ, AKİSKAL HS, ENDİCOTT J, LEON AC, MASER JD, MUELLER T, SOLOMON DA, KELLER MB (2000) Does

Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness? *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1501–1504.

KANDEL ER, KUPFERMANN I, IVERSEN S (2000) Learning and Memory, Principles of Neural Science, 4th Edition, Ed. KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM, p:1228-1246.

KANEDA Y (2009) Verbal working memory impairment in patients with current episode of unipolar major depressive disorder and in remission. *Clinical Neuropharmacology*, 32, 346-347.

KARAKAŞ S (2003) Beyin ve nöropsikoloji, Temel ve Klinik Bilimler, Çizgi Yayınevi, Ankara.

KARAKAŞ S (2004) Orijinal testlerin tanımı, BİLNOT bataryası testlerine ilişkin geliştirme çalışmaları, BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Ankara, s 20-25.

KASPER S, HAJAK G, WULFF K, HOOGENDIJK WJ, MONTEJO AL, SMERALDÍ E, RYBAKOWSKI JK, QUERA-SALVA MA, WIRZ-JUSTICE AM, PÍCAREL-BLANCHOT F, BAYLE FJ (2010) Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 109–120.

KASPER S, CORRUBLE E, HALE A, LEMOİNE P, MONTGOMERY SA, QUERA-SALVA MA (2013) Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *International Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 12–19.

KAYMAK SU, DEMİR B, SENTURK S, TATAR I, ALDUR MM, ULUG B (2010) Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260, 217–223.

KEEDWELL PA, ANDREW C, WILLIAMS SC (2005) The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 843–853.

KELLER MB (2003) Past, Present, and Future Directions for Defining Optimal Treatment Outcome in Depression, Remission and Beyond. *JAMA*, 289, 3152–3160.

KELTNER NL, MCAFEE KM, TAYLOR CL (2002) Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspectives in Psychiatric Care*, 38, 111-116.

Kendler KS., Karkowski LM., Prescott CA.: Causal relationship between stressful life events and the onset of depression. *Archives of General Psychiatry*; 156(6): 837–841, 1999.

KENNEDY SH, KONARSKI JZ, SEGAL ZV, LAU MA, BIELING PJ, MCINTYRE RS, MAYBERG HS (2007) Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 778–788.

KENNEDY N, FOY K, SHERAZI R, MCDONOUGH M, MCKEON P (2007) Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: A review. *Bipolar Disorder*, 9, 25-37

KENNEDY SH, RIZVI SJ (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*, 24(6), 479–499.

KENNEDY SH, RIZVI S, FULTON K, RASMUSSEN J (2008) A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 329–333

KENNEDY S, DICKENS S, EISFELD B (1999) Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 56, 201-208.

KENNEDY S, EMSLEY R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 16, 93-100

KENNEDY SH (2008) Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Clinical Neuroscience*, 10, 271-277

KESSING LV (1998) Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1027

KESSLER RC, BORGES G, WALTERS EE (1999) Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 56, 617–626.

KESSLER RC, AKISKAL HS, AMES M, BIRNBAUM H, GREENBERG P, HIRSCHFELD RM, JIN R, MERIKANGAS KR, SIMON GE, WANG PS (2006) Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *The American Journal of Psychiatry*, Sep,163(9), 1561-8.

KİM J, LEE KS, KİM DJ, HONG SC, CHOİ KH, OH Y, WANG SM, LEE HK, KWEON YS, LEE CT, LEE KU (2015) Characteristic Risk Factors Associated with Planned versus Impulsive Suicide Attempters. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Dec, 13(3), 308–315

KLUGE M, SCHÜSSLER P, STEİGER A (2007) Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 527-531.

KORF J, VAN PRAAG HM (1971) Retarded depressions and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia*, 19, 199–203.

KÖKNEL Ö (2000) Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi Duygudurum Dizisi, 1, 5-11

AMERİKAN PSİKİYATRİ BİRLİĞİ (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Ed. KÖROĞLU E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.

LALİT V, PRAKASH A, RAJENDRA H (2004) Escitalopram versus citalopram and sertraline: a double-blind controlled, multi-centric trial in Indian patients with unipolar depression. *Indian Journal of Psychiatry*, 46, 333-341

LANDRO N, STİLES T, SLETVOLD H (2001) Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, And Behavioral Neurology*, 14, 233-240.

JULIAN LJ, MOHR DJ (2006) Cognitive Predictors of Response to Treatment for Depression in Multiple Sclerosis. *The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, Summer, 18(3), 356-363

LAVRETSKY H, BALLMAIER M, PHAM D, TOGA A, KUMAR A (2007) Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 386-394.

LEMOINE P, GUILLEMINAULT C, ALVAREZ E (2007) Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1723–1732.

LEPOLA UM, LOFT H, REINES EH (2003) Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 211-217

LESAGE AD, BOYER R, GRUNBERG F, VANIER C, MORISSETTE R, BUTEAU-MENARD C, LOYER M (1994) Suicide and mental disorders: A case-control study of young men. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 1063–1068.

LEVITAN MN, PAPELBAUM M, NARDI AE (2012) A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 504–509.

LEVKOVITZ Y, CAFTORI R, AVITAL A, RICHTER-LEVIN G (2002) The SSRIs drug Fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug Desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Research Bulletin*, 58, 345–350.

LEZAK MD (1995) *Neuropsychological assessment*. New York, Oxford University Press.

LEZAK M, HOWIESON D, BIGLER E, TRANEL D (2012) *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York, NY.

LİBERG B, RAHM C (2015) The functional anatomy of psychomotor disturbances in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 34.

LINDSTRÖM E, LEWANDER T, MALM U, MALT UF, LUBLIN H, AHLFORS UG (2001) Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating scale (UKUSERS-Pat). *Nordic Journal Psychiatry*, 55 (Suppl. 44), 5-69.

LOO H, HALE A, D'HAENEN H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology*, 17(5), 239–247

MACFALL JR, PAYNE ME, PROVENZALE JE, KRISHNAN KR (2001) Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biological Psychiatry*, 49, 803–806.

MACLEOD CM (1992) The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121(1), 12-14.

MACQUEEN G, GALWAY T, HAY J, YOUNG LT, JOFFE RT (2002) Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine*, 32, 251-258.

MALLINCKRODT CH, PRAKASH A, HOUSTON JP, SWINDLE R, DETKE MJ, FAVA MD (2007) Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology*, vol. 56, no. 2-3, 73–85.

MANIKANDAN S (2010) Agomelatine: a novel melatonergic antidepressant. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 1, 122-123.

MANN JJ, WATERNAUX C, HAAS GL, MALONE KM (1999) Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 181–89.

MAQUET P, DEGUELDRE C, DELFIORE G (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *The Journal of Neuroscience*, 17, 2807-2812.

MARAZZITI D, CONSOLI G, PICCHETTI M, CARLINI M, FARAVELLI L (2010) Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, 626, 83-86.



MARTINOT M, BRAGULAT V, ARTIGES E, DOLLE F, HINNEN F, JOUVENT R, MARTINOT J (2001) Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 314–316.

MATHEWS A, MACLEOD C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 167–95.

MAY AM, KLONSKY ED (2015) What distinguishes suicide attempters from suicide ideators? A meta-analysis of potential factors. *Clinical Psychology Science and Practice*, in press.

MAYBERG HS, LIOTTI M, BRANNAN SK, MCGINNIS S, MAHURIN RK, JERABEK PA, SILVA JA, TEKELL JL, MARTIN CC, LANCASTER JL, FOX PT (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 675–682.

MAYBERG HS (2003) Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression, towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.

MAYBERG HS (2009) Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of Clinical Investigation*, 119, 717–725.

MCCABRIDE AM, ABELES N (2000) Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Clinical Gerontologist*, 21, 27–47.

MCGAHUEY CA, GELENBERG AJ, LAUKES CA, MORENO FA, DELGADO PL, MCKNIGHT KM (2000) The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 26, 25-40.

MENDELS J, KIEV A, FABRE LF (1999) Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depression and Anxiety*, 9(2), 54-60.

MERGL R, JUCKL G, RIHL J, HENKEL V, KARNER M, TIGGES P, SCHROTER A, HEGERL U (2004) Kinematical analysis of handwriting movements in depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 383–391.

MESULAM M (2000) Davranışsal ve bilişsel nörolojinin ilkeleri, 2. Baskı, Ed. GÜRVİT İ.H, İstanbul: Yelkovan Yayınları, 2004.

MCALLİSTER-WİLLİAMS RH, BALDWİN DS, HADDAD PM, BAZİRE S (2010) The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Human Psychopharmacology*, 25(2), 95–102.

MCCLİNTOCK SM, HUSAİN MM, GREER TL, CULLUM CM (2010) Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9-34.

MİLAK MS, PARSEY RV, KEİLP J, OQUENDO MA, MALONE KM, MANN JJ (2005) Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 397–408.

MİLETİN MS, HANLY PJ (2003) Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Medicine*, 4, 195-199

MİLLER LS, FAUSTMAN WO, MOSES JA, CSERNANSKY JG (1991) Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska neuropsychological battery: severity correlates and comparisons with non psychiatric controls. *Psychiatry Research*, 37, 219-227.

MONTEİRO W, NOSHİRVANİ H, MARKS I (1987) Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 54, 71.

MONTEJO A, LLORCA G, IZQUIERDO J (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 10-21.

MONTEJO AL, PİETO N, MATÍAS J (2007) Better sexual acceptability of agomelatine compared to paroxetine in healthy male volunteers using the PRSexDQ Scale. *Journal of European Neuropsychopharmacology*, 17, 349.

MONTGOMERY SA, KASPER S (1995) Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 9 (Suppl. 4), 33–40.

MOON, C (1996) Treatment of major depression in general practice: a double-blind comparison of paroxetine and lofepramine. *The British Journal Of Clinical Practice*, 50, 240–244.

NELSON JC, DELUCCHI K, SCHNEIDER L (2007) Suicidal thinking and behavior during treatment with sertraline in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, Jul, 15(7), 573-80.

NERY FG, STANLEY JA, CHEN HH, HATCH JP, NICOLETTI MA, MONKUL ES, MATSUO K, CAETANO SC, PELUSO MA, NAJT P, SOARES JC (2009) Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: a single voxel (1)H spectroscopy study. *Psychiatry Research*, 174, 177–183.

NIERENBERG AA, KEEFE BR, LESLIE VC, ALPERT JE, PAVA JA, WORTHINGTON JJ, ROSENBAUM JF, FAVA M (1999) Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 221–225.

NUTT DJ (2008) Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol 10, 3.

NUTT DJ, DEMYTTENAERE K, JANKA Z (2007) The other face of depression, reduced positive affect: The role of catecholamines in causation and cure. *Journal of Psychopharmacology*, 21, 461–471.

OLIE JP, KASPER S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonist properties, in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(5), 661–673

OPDYKE KS, REYNOLDS CF, FRANK E, BEGLEY AE, BUYSSE DJ, DEW MA, MULSANT BH, SHEAR MK, MAZUMDAR S, KUPFER DJ (1996/97) Effect of continuation treatment on residual symptoms in late-life depression, how well is “well”? *Depression and Anxiety*, 4, 312–319.

OQUENDO MA, GALFALVY H, RUSSO S, ELLIS SP, GRUENBAUM MF, BURKE A, MANN JJ (2004) Prospective study of clinical predictors of suicidal acts

after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1433–1441.

ÖZTÜRK O (2011) Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Nobel Tıp Kitabevleri, Tuna Mat., s 337- 428.

OU JJ, XUN GL, WU RR (2007) Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)*, Nov, 29 (11), 2319-32.

QUERA-SALVA MA, HAJAK G, PHILIP P, MONTPLAISIR J, KEUFER-LE GS, LAREDO J, GUILLEMINAULT C (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 252–262.

QUERA SALVA MA, VANIER B, LAREDO J (2007) Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 10(5), 691–696.

PAELECKE-HABERMANN Y, POHL J, LELOW B (2005) Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, 89, 125-135.

PELIZZA L AND FERRARI A (2009) Anhedonia in schizophrenia and major depression: State or trait? *Annals of General Psychiatry*, 8, 22.

PERROUD N (2009) Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Medicine*, Oct, 15, 7, 60.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A (2001) Current concepts in mild cognitive impairments. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.

PETRIDES M (1994) Frontal lobes and behaviour. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 207-211.

PHILLIPS ML, DREVETS WC, RAUCH SL, LANE R (2003b). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54, 515–528.

PORTER R, GALLAGHER P, THOMPSON JM, YOUNG AH (2003) Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220.

RAPP MA, DAHLMAN K, SANO M, GROSSMAN HT, HAROUTUNIAN V, GORMAN JM (2005) Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 691-698.

REISCHIES FM, NEU P (2000) Comorbidity of mild cognitive disorder and depression--a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 186-193.

REITAN R (1955) The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 19, 393-4.

REITAN R (1958) The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-6.

RESSLER KJ, NEMEROFF CB (2003) The molecular and genetic basic of neurology and psychiatric diseases, 3rd edition, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Suite 4000, 1639 Pierce Dr Emory University School of Medicine Atlanta, GA 30322. Ed. ROSENBERG RN, PRUSINER SB, MAURA SD, BARCHI RL AND NESTLER EL, 2003.

RHOLES WS, RISKIND JH, NEVILLE B (1985) The Relationship of Cognitions and Hopelessness to Depression and Anxiety. *Social Cognition*, 3.1, 36-50.

ROBERTSON G, TAYLOR PJ (1985) Some cognitive correlates of affective disorders. *Psychological Medicine*, 15, 297-309.

ROOSE SP, POLLACK B, KENNEDY J (1997) Paroxetine versus nor triptyline in ischemic disease. In: Proceedings of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Diego, California, USA.

ROTHSCHILD J, RASKIN J, WANG CN, MARANGELL LB, FAVA M (2014) The relationship between change in apathy and changes in cognition and functional outcomes in currently non-depressed SSRI-treated patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 1-10.

RUBIN RT, MANDELL AJ, CRANDALL PH (1966) Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus sites. *Science*, 153, 767–768.

SABBE B, VANHOOF J, HULSTIJN W, ZITMAN F (1996) Changes in fine motor re-tardation in depressed patients treated with fluoxetine. *Journal of Affective Disorders*, 40, 149–157.

SAN L, ARRANZ B (2008) Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European Psychiatry*, 23(6), 396–402.

SAVASKAN E, MULLER SE, BOHRINGER A (2008) Antidepressive therapy with escitalopram improves mood, cognitive symptoms, and identity memory for angry faces in elderly depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 381–88.

SAVITZ J, DREVETS WC (2009) Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 699–771.

SHELTON RC, TOMARKEN AJ (2001) Can recovery from depression be achieved? *Psychiatry Services*, 52, 1469–1478.

SHIPLEY JE, KUPFER DJ, DEALY RS, GRIFFIN SJ, COBLE PA, MCEACHRAN AB (1984). Differential effects of amitriptyline and of zimelidine on the sleep electroencephalogram of depressed patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 36, 251–259.

SHOCHAT T, LUBOSHITZKY R, LAVIE P (1997) Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *The American Journal of Psychology*, 273, 364-370.

SIEGLE GJ, STEINHAEUER SR, THASE ME, STENGER VA, CARTER CS (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry*, 51, 693–707.

SIMONS JS, VERFAELLIE M, GALTON CJ (2002) Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of longterm memory. *Brain*, 125, 2523-2536.

SINGH AB, BOUSMAN CA, NG CH, BYRON K (2013) "Psychomotor depressive symptoms may differentially respond to venlafaxine," *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 28, 3, 121–126.

SNEED JR, KEILP JG, BRICKMAN AM, ROOSE SP (2008) The specificity of neuropsychological impairment in predicting antidepressant non-response in the very old depressed. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 319–323.

SNYDER HR (2013) Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychology Bulletin*, 139, 81-132.

SOLOFF PH, LYNCH KG, KELLY TM, MALONE KM, MANN JJ (2000) Characteristics of suicide attempts of patients with major depressive episode and borderline personality disorder: A comparative study. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 601–608.

SOYKAN A (2004) The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *International Journal of Impotence Research*, 16, 531-4.

SPREEN O, STRAUSS E (1991) A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York, Oxford.

STAHL SM, FAVA M, TRIVEDI MH, CAPUTO A, SHAH A, POST A (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(5), 616–626.

STAHL SM (2012) Duygudurum Bozuklukları/Antidepresanlar, Çeviren SAĞLAM E, ÖZDAMAR EN, MUTLU O, Ed. UZBAY Tİ, Temel Psikofarmakoloji 3. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, s: 453-665

STAHL SM (2000) Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biological Psychiatry*, 48, 894-90

STEIGER A, BENKERT O, HOLSBOER F (1994) Effects of long-term treatment with the MAO-A inhibitor moclobemide on sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in normal men. *Neuropsychobiology*, 30, 101–105.

STEIN DJ (2008) Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: The role of dopaminergic neurocircuitry. *CNS Spectrums*, 13, 561–565.

STROOP JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.

SURGULADZE S, BRAMMER MJ, KEEDWELL P, GIAMPIETRO V, YOUNG AW, TRAVIS MJ (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 201–209.

TANRIDAG O (2003) İhmal Sendromları, Ed. Karakaş S, Irkeç C, Yüksel N, Beyin ve Noropsikoloji, Cizgi Tip Yayınevi, Ankara, s:205-210.

TATA DA, ANDERSON BJ (2010) The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiology & Behavior*, 99, 186–193.

TAYLOR BP, BRUDER GE, STEWART JW, MCGRATH PJ, HALPERIN J, EHRLICHMAN H, EHRLICHMAN H, QUÍTKIN FM (2006) Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 73–78.

THASE ME, CLAYTON AH, HAİHT BR (2006) A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 482–488.

TRİVEDİ MH, GREER TL, CHURCH TS (2011) Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: A randomized, parallel dose comparison. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(5), 677–84

TYLEE A, GASTPAR M, LİN PJ (1999) DEPRES II (Depression Research in European Society II), a patient survey of the symptoms, disability and current



management of depression in the community. DEPRES steering committee. *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 139-151.

UĞUZ Ş, TURHAN N, AYDIN H, YURDAGÜL E, AYDIN B (2002) Farklı bir bakışla depresyon. *Galenos Yayınları*, 61, 43-52.

UNDURRAGA J, BALDESSARİNİ RJ (2012) Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. *Neuropsychopharmacology*, Mar, 37(4), 851–864.

URADE CS, MAHAKALKAR SM, TİPLE PG (2015) A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelatine with escitalopram in major depressive disorder patients: A randomized, parallel-group, phase IV study 2015. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, October-December, 6, 4.

UZBAY Tİ (2012) Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım GÜVENLİĞİ. *KLİNİK PSİKIYATRİ*, 15(EK 1), 9-19.

TAYLOR D (2006) Psychomotor Slowing as a Predictor of Fluoxetine Nonresponse in Depressed Outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 73–78.

WANG YY, JİANG NZ, CHEUNG EF, SUN HW, CHAN (2015) Role of depression severity and impulsivity in the relationship between hopelessness and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, Sep 1, 183, 83-9.

WATSON D, CLARK LA, CAREY G (2008) Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 346–353.

WEİLAND-FİEDLER P, ERİCKSON K, WALDECK T, LUCKENBAUGH DA, PİKE D, BONNE O (2004) Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 82, 253-258.

WEİSSMAN MM (2000) Social functioning and the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 33-38

WERNEKE U, NORTHEY S, BHUGRA D (2006) Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatry Scandinavia*, 114, 384-397.

- WHITESIDE SP, LYNAM DR, MILLER JD, REYNOLDS SK (2005) Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *European Journal of Personality*, 19(7), 559-74.
- WILLIAMS RA, HAGERTY BM, CIMPRICH B, THERRIEN B, BAY E, OE H (2000) Changes in directed attention and short-term memory in depression. *Psychiatry Research*, 34, 227-38.
- WIRSCHING WC, MARDER SR, VAN PUTTEN T, AMES D (1995) Acute Treatment of Schizophrenia, Ed. BLOOM FE, KUPFER DJ, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* Raven Press, New York, p:1259–1266.
- WOLFE J, GRANHOLM E, BUTTERS N, SAUNDERS E, JANOWSKI D (1987) Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 13, 83-92.
- WRIGHT JR, ROGERS NL (2007) Endogenous versus exogenous effects of melatonin. Ed. PANDI-PERUMAL SR, CARDINALI DP, *Melatonin: from molecules to therapy*, Nova Science Publishers, New York, p:547–569.
- VAGO DR, EPSTEIN J, CATENACCIO E, STERN E (2011) Identification of neural targets for the treatment of psychiatric disorders: the role of functional neuroimaging. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22, 279–305.
- VENTURA D, ARMSTRONG EP, SKREPNEK GH (2007) Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*, Feb, 23 (2), 245-50.
- VOLZ H, BARTHEL B (2014) EPA-0397 – Results of the non-interventional study *vivre*: treatment effect of agomelatine on depressive symptoms, anxiety symptoms within depression and social and emotional functioning over 3 months. *European Psychiatry*, December, 29,1.
- YANG JC (2004) Functional neuroanatomy in depressed patients with sexual dysfunction: blood oxygenation level dependent functional MR imaging. *Korean Journal Radiology*, 5, 87-95.

YANG JC, PARK K, EUN SJ (2008) Assessment of cerebrocortical areas associated with sexual arousal in depressive women using functional MR imaging. *The Journal of Sexual Medicine*, 5, 602-609.

YUAN Y, ZHANG Z, BAI F, YU H, SHI Y, QIAN Y (2008) Abnormal neural activity in the patients with remitted geriatric depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Affective Disorders*, 111, 145-152.

YUEN GS, GUNNING FM, WOODS E, KLIMSTRA SA, HOPTMAN MJ, ALEXOPOULOS G (2014) Neuroanatomical correlates of apathy in late-lifedepression and antidepressant treatment response. *Journal of Affective Disorders*, 166, 179–186.

ZAJECKA J, SCHATZBERG A, STAHL S, SHAH A, CAPUTO A, POST A (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(2), 135-44.

ZHANG LY (1992) A control study on memory and related factors in patients with depression. *Chinese Journal Of Neurology And Psychiatry*, 25, 331-382.

ZHU H, BOGDANOV MB, BOYLE SH, MATSON W, SHARMA S, MATSON S, CHURCHILL E, FIEHN O, RUSH JA, KRISHNAN RR, PICKERING E, DELNOMDEDIEU M, KADDURAH-DAOUK R (2013) Pharmacometabolomics of response to sertraline and to placebo in major depressive disorder - possible role for methoxyindole pathway. *PLOS One*, Jul, 17, 8(7), e68283.

ZIMMERMAN M, POSTERNAK MA, CHELMINSKI I (2007) Heterogeneity among depressed outpatients considered to be in remission. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 113–117.

