



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DEPRESYON HASTALARINDA
İLAÇ YAN ETKİLERİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi ÇANKAYA İNAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DEPRESYON HASTALARINDA
İLAÇ YAN ETKİLERİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE
İLİŞKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Ezgi ÇANKAYA İNAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mahmut BULUT

DİYARBAKIR-2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mahmut BULUT'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden örnek aldığım sayın Öğr. Gör. Dr. Betül UYAR'a,

Üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince aynı yolda yürüdüğümüz destek, ilgi ve katkılarını esirgemeyen, keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığımız ve özveriyle işini yapan kliniğimiz hemşire, personel ve sekreterlerine, psikoloğumuz ve canım dostum Sabahat SÜZGÜN'e,

Tez çalışmama katılmayı kabul eden değerli hastalarım,

Bugünlere gelmemde sonsuz payları olan, her daim yanımda ve destek, başarılarımla mutlu olan annem, babam ve meslektaş olmaktan gurur duyduğum canım kardeşlerim Süleyman ÇANKAYA ve Uğur ÇANKAYA'ya,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, her zaman yanımda olan yol arkadaşım ve en büyük destekçim eşim Mazlum İNAN'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Ezgi ÇANKAYA İNAN

Diyarbakır 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Son yıllarda Majör Depresif Bozukluk (MDB) ile inflamasyonun ilişkisi çalışmalara sıkça konu olmaktadır. Ancak bildiğimiz kadarıyla yan etkilerin inflamasyon ile ilişkisine dair bir çalışma mevcut değildir. Tıp dünyasında karşılaşılan en önemli problemlerden biri ilaç yan etkisidir. Bu çalışmadaki amaç, antidepresan ilaç yan etkilerinin inflamatuvar belirteçlerden “nötrofil/lenfosit oranı, monosit/HDL oranı, monosit/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, WBC (beyaz kan hücresi) ve CRP” ile olan ilişkisinin araştırılarak ilaç kaynaklı olası sorunların önüne geçilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem:

2023 Şubat ile 2024 Şubat ayları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaşları arasında DSM- 5 ölçütlerine göre MDB tanısı almış, en az 1 aydır antidepresan ilaç kullanan ve yan etki gelişen 60 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi yönünden eşleştirilmiş 60 gönüllü sağlıklı aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Toplam iki grup oluşturuldu. Grup 1: MDB tanısı alan, antidepresan ilaç kullanan ve yan etki gelişen 60 hasta, Grup 2: 60 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm katılımcılardan venöz kan alındı. Hemogram, CRP ve HDL, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez laboratuvarında çalışıldı. “Nötrofil/lenfosit oranı, monosit/HDL oranı, monosit/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, WBC ve CRP” düzeyleri saptandı.

Katılımcıların hepsine bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra iki gruba da sosyodemografik veri formu dolduruldu. Sadece hasta grubundaki bireylere Udvalg Kliniske Undersøgelser (UKU) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) uygulandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular:

Bu çalışmadaki önemli bulgular; konsantrasyon sorunları yan etkisinin nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı ile anlamlı ve negatif yönde korele olduğu, uyku hali/ sedasyon yan etkisinin monosit/HDL ve monosit/lenfosit oranı ile anlamlı derecede pozitif yönde korele olduğu, rüya görmede artma yan etkisinin platelet değeri ile anlamlı olarak pozitif yönde korele olduğu, kilo artışı yan etkisinin nötrofil, lenfosit, WBC değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif yönde korele olduğu ve platelet/lenfosit oranı ile negatif yönde korele olduğu, ereksiyon bozukluğu yan etkisinin platelet/lenfosit oranı ile anlamlı düzeyde negatif yönde korele olduğu, orgazm bozukluğu yan etkisinin monosit değeri ile anlamlı düzeyde negatif yönde korele olduğu, vajinada kuruluk yan etkisinin nötrofil değeri ile anlamlı düzeyde negatif yönde korele olduğu ve fiziksel bağımlılığın nötrofil/lenfosit oranı ile anlamlı düzeyde negatif yönde korele olduğudur. Ayrıca SSRI grubu antidepresan ilaç kullanan hastalarda monosit değerinin SSRI dışı antidepresan ilaç kullanan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuçlar:

Bu çalışmadaki veriler, antidepresanların yan etki mekanizmalarının inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Antidepresan ilaçların yan etki mekanizmalarının açıklığa kavuşması yan etkilerin önüne geçebilmeye imkân tanıyabilir. Yan etkilerin önüne geçilebilmesi tedavi uyumunu arttırabilir ve buna bağlı olarak relapslar ve

kronikleşme azaltılabilir. Bu çalışma, ilaç yan etkisiyle inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması nedeniyle oldukça önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, yan etki, inflamasyon, depresyon



ABSTRACT

Objective:

In recent years, the relationship between Major Depressive Disorder (MDD) and inflammation has been the subject of frequent studies. However, to our knowledge, there is no study on the relationship between side effects and inflammation. One of the most important problems encountered in the medical world is drug side effects. The aim of this study is to investigate the relationship between antidepressant drug side effects and the inflammatory markers "neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/HDL ratio, monocyte/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, white blood cell (WBC) and CRP" and to investigate possible drug-related problems. to contribute to its prevention.

Materials and Methods:

Between February 2023 and February 2024, people between the ages of 18-65 who applied to the Psychiatry outpatient clinic of Dicle University Faculty of Medicine Hospital were diagnosed with MDD according to DSM-5 criteria, 60 patients who had been using antidepressant medication for at least 1 month and developed side effects, and age, gender. and 60 healthy volunteers matched in terms of education level were included in the study after their consent was obtained. A total of two groups were created. Group 1: 60 patients diagnosed with MDD, using antidepressant medication and developing side effects, and Group 2: 60 healthy control groups were included in the study. Hemogram, CRP and HDL were studied using kits in the central laboratory of Dicle University Faculty of Medicine Hospital. 'Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/HDL ratio, monocyte/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, WBC and CRP' levels were determined.

After all participants signed a voluntary consent form, both groups were asked to fill out a sociodemographic data form. Udvalg Kliniske Undersøgelser (UKU) Side Effect Assessment Scale, Clinical Global Monitoring Scale (CGI), The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) were administered only to individuals in the patient group. SPSS 24.0 package program was used in the statistical analysis of the data.

Results:

Important findings in this study: The side effect of concentration problems was significantly and negatively correlated with neutrophils; drowsiness/sedation side effect was significantly positively correlated with monocyte/HDL and monocyte/lymphocyte ratio; The side effect of increased dreaming was significantly and positively correlated with platelet value; The side effect of weight gain was significantly positively correlated with neutrophil, lymphocyte, and WBC values and negatively with the platelet/lymphocyte ratio; The erectile dysfunction side effect was significantly negatively correlated with the platelet/lymphocyte ratio; The side effect of orgasmic disorder was significantly negatively correlated with the monocyte value; The side effect of vaginal dryness is significantly negatively correlated with the neutrophil value, and physical dependence is significantly negatively correlated with the neutrophil/lymphocyte ratio. In addition, it was observed that the monocyte count in patients using SSRI antidepressant drugs was significantly lower than in patients using non-SSRI antidepressant drugs.

Conclusion:

The data in this study suggest that the side effect mechanisms of antidepressants may be related to inflammatory markers. Clarifying the side effect mechanisms of antidepressant drugs may allow preventing side effects. Preventing side effects can increase treatment compliance and

therefore reduce relapses and chronicity. This study is very important because it is the first one to investigate the relationship between drug side effects and inflammatory markers.

Key words: Antidepressant, side effects, inflammation, depression



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Etki mekanizmalarına göre antidepresanların yan etkileri.....	16
Tablo 2: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 3: Hasta Grubunun Kullandığı Antidepresan Dağılımı.....	23
Tablo 4: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri.....	24
Tablo 5: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri (nörolojik ve otonomik yan etkiler).....	25
Tablo 6: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri (diğer yan etkiler)	26
Tablo 7: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması...	27
Tablo 8: SSRI Kullanımı ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisi.....	28
Tablo 9: SSRI kullanımı ile yan etkilerin ilişkisi.....	29
Tablo 10: SSRI kullanımı ile yan etkilerin ilişkisi (devamı)	30
Tablo 11: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi sonuçları.....	32
Tablo 12: Hasta grubunun ölçek skorlarının yan etkilerle korelasyon analizi sonuçları.....	33
Tablo 13: Hasta grubunun ölçek skorlarının yan etkilerle korelasyon analizi sonuçları (devamı)	35
Tablo 14: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (ruhsal yan etkiler)	36
Tablo 15: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (nörolojik ve otonomik yan etkiler)	37
Tablo 16: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (diğer yan etkiler)	38
Tablo 17: UKU yan etki ölçeği inflamatuvar parametrelerle korelasyon analizi.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnflamatuvar Hipotez.....	7
------------------------------------	---



SİMGELER ve KISALTMALAR

5HT: 5-Hidroksitriptamin

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BKI: Beden Kitle İndeksi

CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği

CRH: Corticotropin Releasing Hormon

CRP: C Reaktif Protein

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKT: Elektro-Konvulsif Terapi

EPS: Ekstra Piramidal Sistem

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GİS: Gastrointestinal Sistem

HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HHB Hipotalamus- Hipofiz- Böbreküstü Bezi

HHT Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Bezi

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks

ICD: International Classification of Disease

MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörleri

MADRS The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale

MDB: Majör Depresif Bozukluk

MLR: Monosit Lenfosit Oranı

NLO: Nötrofil Lenfosit oranı

NRI: Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü

TAD: Trisiklik Antidepresan

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SNRI: Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü

TRH: Tiroid Serbestleştirici Hormon

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

IFN- α : interferon alfa,

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

NaSSA: Noadrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar

TMS: Transkraniyal Manyetik Stimölasyon

SPSS: Statistical Package for social Sciences

UKU: Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

VMPK: Ventromedial Prefrontal Korteks

WBC: White Blood Cells / Beyaz Kan Hücresi



İçindekiler

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENELBİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETİYOLOJİ.....	4
2.3.1. Genetik	4
2.3.2. Biyokimyasal Etkenler.....	4
2.3.3. Endokrin Dizge.....	5
2.3.3.1. Hipotalamus- Hipofiz- Böbreküstü Bezi (HHB) eksenini.....	5
2.3.3.2. Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Bezi (HHT) eksenini.....	5
2.3.4. Depresyon ve İnflamasyon	5
2.4. MDB DSM-5 TANI KRİTERLERİ	8
2.5. TEDAVİ.....	9
2.5.1. Farmakolojik Tedaviler ve Yan Etki Mekanizmaları.....	9
2.5.1.1. Trisiklik Antidepresanlar (TCA) ve Yan Etki Mekanizmaları.....	10
2.5.1.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Yan Etki Mekanizmaları.....	10
2.5.1.3.Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) ve Yan Etki Mekanizmaları.....	11
2.5.1.4. Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAO-I) ve Yan Etki Mekanizmaları.....	12
2.5.1.5. Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NaSSA) ve Yan Etki Mekanizmaları.....	12
2.5.1.6.Diğer Antidepresanlar ve Yan Etki Mekanizmaları.....	13
2.5.2. Elektro-Konvulsif Tedavi (EKT).....	14
2.5.3. Psikososyal Müdahaleler.....	14
2.5.4. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS).....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	17

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ.....	17
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ.....	17
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	18
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	18
3.4.2. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği.....	18
3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	19
3.4.4. The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)	19
3.4.5. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)	19
3.4.6. Kan Ürünleri, Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	20
3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	21
4.2. Örneklemin Kullandığı Antidepresanların Dağılımı.....	22
4.3. Örnekleimde Antidepresan Kullanımına Bağlı Gelişen Yan etki ve Yan etki Şiddeti Dağılımı.....	23
4.4. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	27
4.5. SSRI Kullanımı ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisi.....	28
4.6. SSRI kullanımı ile yan etkilerin ilişkisi	28
4.7. Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile uygulanan ölçeklerin korelasyon analizi sonuçları.....	31
4.8. Hasta Grubuna Uygulanan Ölçeklerin Yan Etkilerle Korelasyon Analizi Sonuçları....	33
4.9. UKU yan etki ölçeği nedensellik parametresinin incelenmesi.....	36
4.10. Hasta Grubuna Uygulanan Ölçeklerin Korelasyon Analizi Sonuçları.....	39
4.10.1. Konsantrasyon sorunları.....	39
4.10.2. Kuvvetsizlik-Halsizlik.....	39
4.10.3. Uyku hali- Sedasyon.....	39
4.10.4. Unutkanlık	39
4.10.5. Uyku süresinde uzama	39
4.10.6. Rüya görmede artma.....	40
4.10.7. Duygusal kayıtsızlık.....	40
4.10.8. Tremor.....	40
4.10.9. Azalmış salivasyon (ağızda kuruluk)	40

4.10.10. Kilo artışı.....	40
4.10.11. Cinsel istekte azalma.....	41
4.10.12. Ereksiyon bozukluğu.....	41
4.10.13. Orgazm bozukluğu.....	41
4.10.14. Vajinada Kuruluk.....	41
4.10.15. Fiziksel bağımlılık.....	41
4.10.16. Yan etkilerin hastanın günlük performansını etkileme değerlendirilmesi.....	42
5. TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ.....	51
7.KAYNAKLAR	52
8.EKLER.....	64



1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), en az 2 hafta süren depresif duygudurum, ilgi veya zevk kaybı (anhedoni) , iştah ve uyku değişiklikleri, suçluluk ve değersizlik düşünceleri, ölüm düşünceleri gibi belirtilerle giden, tekrarlayabilen ve kronik olabilen psikiyatrik bir rahatsızlıktır [1]. MDB, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir. %5-17 oranındaki yaşam boyu prevalansı ile en yaygın görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir [2]. MDB, yeti yitimi yapan hastalıklar arasında 3. Sırada yer almaktadır. Son 10-15 yılda prevelansında artma olduğu gösterilmiştir [3]. Dünya sağlık örgütü (DSÖ); yeti yetimine göre değerlendirilmiş ve çığır açan küresel hastalık yükü çalışmasında 2030 yılına gelindiğinde, MDB' nin birinci sıraya yükseleceğini öngörmektedir [4].

MDB'nin nörobiyolojisi üzerine araştırmalar sıkça yapılmasına rağmen hastalığın tüm yönlerini ortaya koyan mekanizma hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Patogenezinde inflammatuar yolların aktive olmasının; depresyonun başlangıcında anahtar rol oynayabileceği belirtilmektedir [5]. Proinflammatuar sitokin düzeylerinin yükseldiği, strese yanıt olarak artan proinflammatuar sitokinlerin özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabildiği, ayrıca antidepresanların depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflammatuar sitokin düzeylerini azaltarak normalleşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [6]. Birçok çalışmada depresyonun lökosit ve nötrofil sayısını artırdığı, nötrofil lenfosit oranının (NLO) inflammatuar durumun iyi bir göstergesi olduğu, ayrıca periferik kanda platelet/lenfosit oranının (PLO), monosit/lenfosit oranının (MLO) ve monosit/HDL oranının (MHO) inflammatuar durumu değerlendirmek için kullanıldığı gözlenmektedir [7, 8].

Tedavide ise psikoterapotik müdahaleler, nöromodülasyon ve farmakolojik tedaviler MDB için etkin olarak kullanılmaktadır. Etkili oldukları yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur [8-10]. Mevcut kılavuzlar MDB 'de ilk tedavi seçeneğinin antidepresanların olması gerektiği konusunda hemfikirdirler [11, 12]. MDB' nin tedavisinde kullanılan antidepresanlar ; trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), noradrenalin geri alım inhibitörleri (NRI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve diğer antidepresanlar olarak sınıflandırılır [13]. Bu tedavilerin %42-53 arasında değişen etkinliğine karşın yan etkileri de birçok çalışmada belgelenmiştir [14-19]. Gastrointestinal sistem yan etkiler (bulantı, kusma, diare), seksüel yan etkiler, kilo değişimi, tremor, apati, baş ağrısı ve insomnia antidepresan ilaçların bilinen ve sıkça karşımıza çıkan yan etkilerindendir. Yan etkiler; tedavide uyumsuzluğun artmasına, tedavide uyumsuzluk da tedavinin başarısız olması, relaps, depresyonun kronikleşmesi, komplikasyonlar, maliyette artış, iş gücü kaybı ve diğer aktivitelerde bozulma gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir [20].

Antidepresanların neden olduğu yan etkilerin kişiler arası farklılıklar göstermesinin inflammatuar süreçlerle ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada MDB tanısı alıp antidepresan kullanan ve ilaç kullanımından en az 1 ay süre sonra yan etki gelişen hastaların, yan etkiler ile NLO, MHO, MLO, PLO, WBC ve CRP arasındaki ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Ruhsal hastalıkların tanımlamaları Hipokrat ile başlamış, günümüze kadar çağlar boyunca gelişmiştir. Depresyon, ruhsal hastalıklar arasında en eski tanımlanan hastalıklardan biridir ve yine ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. M.Ö. 400 yıllarında Hipokrat ‘‘kara safra’’ anlamına gelen melankoli terimini ilk kez kullanmış ve karaciğer ile safra kanallarındaki disfonksiyonun; ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, yetersizlik, intihar düşünceleri gibi semptomlara neden olduğunu ifade ederek depresyonu tanımlamıştır [21].

Depresyonu tanımlayan hekimlerden bir başkası ise orta çağ hekimlerinden İbni Sina’dır. İbni Sina ‘‘Tıbbın ilkeleri’’ adlı eserinde melankoli benzeri terimlere yer vermiştir[22, 23].

Depresyon terimi ise, psikiyatri alanında ilk kez 19. yüzyılda Jean-Etienne Dominique Esquirol, Adolf Meyer ve Emile Kraepelin tarafından ruhsal bir patolojiyi tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Kraepelin depresyondaki temel patolojinin fiziksel ve zihinsel süreçlerdeki yavaşlama ile duygudurum çökkünlüğü olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca ruhsal hastalıkları etyolojisine göre sınıflandırma ilk defa Kraepelin tarafından ortaya konulmuş olup bu yöntem sonrasında duygudurum bozukluklarının sınıflandırılmasında da öncü olmuştur. Kahlbaum ise ‘‘siklotimi’’, ‘‘distimi’’ kavramlarını tanımlamış olup bu kavramların kapsadığı duygudurum bozukluklarını sınıflandırmıştır [24, 25].

1917 yılında ise Freud ve Bleuler duygudurum bozukluklarını farklı açılardan ele alarak, modern tanı sistemleri ve tedavi yöntemlerinin gelişimine katkıda bulunmuşlardır. Freud, ‘‘Yas ve Melankoli’’ adlı eserinde, depresyonun nedenlerine derinlemesine bir bakış açısı sunmuştur[21].

1952 yılında ilk olarak DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) yayınlanmıştır. DSM-I’ de psikotik reaksiyonlar için çokça yer ayrılırken; Avrupa’ daki tanı sistemlerinin aksine, mani-depresyon kavramlarına pek yer verilmemiştir. 1968 yılında yayınlanan DSM II’ de araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilmiştir ve Kraepelin’ in psikiyatrik hastalıkları nedenlerine göre sınıflaması etkili olmuştur. DSM II’de depresif nevroz kavramı, iç çatışmaya aşırı tepki olarak tanımlanmıştır. DSM-III ve DSM-III-R; tanı ölçütleri doğrultusunda sınıflandırmaya daha çok yer vermiştir. Sadece sebepleri ile depresyonun tam olarak değerlendirilemeyeceği düşünülüp, depresyon bir durum olarak tanımlanmıştır. 1994 yılında DSM-IV yayınlanmış ve 2000 yılında yayımlanan DSM-IV TR’de depresyonlar; distimik bozukluk, majör depresyon (tek nöbet, yineleyen nöbetler) ve başka türlü adlandırılmayan depresyon şeklinde 3 ana alt başlıkta sınıflandırılmıştır [21]. 2013 yılında yayımlanan DSM-V’te ise depresyon başlığının altına yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu eklenmiştir. Premenstrüel disforik bozukluk, madde/ilaçla ortaya çıkan, başka tıbbi durumdan kaynaklanan, tanımlanmış/tanımlanmamış depresyonlar, sınıflandırmada ayrı birer klinik başlık olarak yer almaktadır [20].

Antidepresanlar ise ilk kez bir antitüberküler ajan olan izoniazidin keşfiyle tesadüfen bulunmuştur. İlacın duygudurum üzerine olumlu etkilerinin gözlemlenmesi ile monoamin oksidazı (MAO) inhibe ettiği fark edilmiş ve Lurie tarafından ilk kez izoniazidin bu etkileri için ‘‘antidepresan’’ terimi kullanılmıştır [24]. Daha sonra trisiklik antidepresanlar keşfedilmiş; sonrasında ise enzim, reseptör ya da taşıyıcı üzerinden etki gösteren antidepresan ilaçların keşfi gerçekleşmiştir [24, 25].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MDB yeti yitimine sebep olabilen, yinelemelerle giden ve sık görülen bir ruhsal hastalıktır. Birçok araştırmada farklı oranlar bildirilmişse de yaygınlığının ve sıklığının yüksek olduğu hususunda görüş birliği bulunmaktadır. MDB'nin yaşam boyu prevelansı düşük gelirli ülkelerde ortalama 11.1, yüksek gelirli ülkelerde ise 14.6'dır. 1 yıllık prevelansı ise düşük gelirli ülkelerde %5.9 ve yüksek gelirli ülkelerde 5.5 olarak saptanmıştır. Ülkemizde ise Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre depresif bozuklukların 1 yıllık prevelansı %7.2; erkeklerde %3.9, kadınlarda %9.8 oranında görüldüğü bildirilmiştir [26]. Hastalığın görülme sıklığı ise erkeklerde %5-12, kadınlarda %10-25 olarak saptanmıştır [27].

Birçok ruhsal hastalığın başlangıcı çocukluk veya ergenlik yaşlarındadır. Ancak MDB daha geç yaşlarda başlamaktadır [28]. DSÖ Dünya Ruh Sağlığı araştırmalarında rapor edilen MDB'nin ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortalarında. Ayrıca tüm ülkelerde hastalık başlangıç yaşının orta ila geç ergenlik ile 40'lı yaşların başı arasında değiştiği gösterilmiştir [29]. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar kadın ile erkek arasındaki farkın azaldığını göstermektedir. Cinsiyete göre MDB'nin görülme yaşına baktığımızda ise kadınlarda en sık 30-45 yaş aralığında, erkeklerde 55 yaşından sonra meydana geldiği görülmektedir [30]. Hastaların hemen hemen yarısında ilk depresif atağı takiben iki yıl içinde nüks meydana gelmekte olup %80'inde ise yaşamları boyunca birden fazla depresif atak olduğu saptanmıştır [30].

MDB ile sosyoekonomik düzey düşüklüğü arasında ilişki olabileceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bunun yanında bahar aylarında MDB'nin daha sık meydana geldiği ve tekrarlayan MDB hastalarının yaklaşık %20-25'inde hastalığın mevsimsel olduğu saptanmıştır [23]. Olumsuz yaşam olayları MDB'nin ortaya çıkmasına sebep olan en önemli yatkınlık faktörlerindendir. Erken yaşlarda başlamış olan MDB'de çevresel stres, daha ileri yaşlarda başlayan hastalıkta ise kişiler arası iletişimin azlığı ve bedensel hastalıklar daha fazla önem taşımaktadır [31].

Tedaviye erken yanıt olumlu prognostik faktör olarak ele alınırken hastalık premorbidinde işlevselliğin düşük olması olumsuz prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [32]. Hastalık tedavi edilmediğinde 6-13 ay süresince hastalık devam edebilmektedir. Ayrıca hastalık ilerledikçe daha fazla rekkürens ve daha uzun süreli hastalık periyotları görülebilmektedir [2]. Depresyonun başka bedensel hastalıklarla birlikte bulunması, bedensel hastalığın gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir. Bedensel hastalığın neden olduğu yeti yitimini ve ölüm riskini arttırmaktadır. Örneğin; serebrovasküler olaylarda, koroner arter hastalıklarında, malignitelerde, diyaliz hastalarında depresyon ek tanısının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.

MDB, ölüm riski açısından da önem arz etmektedir. Tüm intihar vakalarının %50-70'i duygudurum bozuklukları nedeniyle meydana gelmektedir. Toplumda her 6 kişiden bir tanesinin yaşamı boyunca en az bir kere depresyon geçirdiği bilinmesine karşın bu hastaların sadece %40'ının depresyon nedeniyle tedavi gördüğü bilinmektedir. Dünya Ruh Sağlığı Taraması araştırmaları, MDB'nin son bir ay içerisinde bedensel ve ruhsal hastalıklardan migren, kronik ağrı ve kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra dördüncü en sık iş gücü kaybı nedeni olduğu sonucuna varmıştır [33]. MDB'nin sık görülen bir hastalık olması, yeti yitimine neden olması ve tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.3. ETİYOLOJİ

Depresyonun etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte oluş nedenleri psikososyal, kalıtsal ve biyolojik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Özellikle antidepresanların keşfinden sonra depresyon etiyojisine ışık tutan birçok hipotez öne sürülmüştür. İlk başlarda depresyon patogenezi monoaminlerin nörotransmisyonundaki bozukluklarla ilişkilendirilirken bu bozuklukların depresyonun esas nedeni olmadığı görülmüştür. Son yıllarda psikonöroimmünoloji alanında yapılan çalışmalar immün sistem ve santral sinir sistemi arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuş olup depresyon patogenezinin immün sistem aktivasyonuna bağlı olarak salınan sitokinlerle ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır [34].

2.3.1. Genetik

Depresyonun kalıtsal yönü incelendiğinde, çok genli ve gen-çevre etkileşimine dayandığı ve oldukça karmaşık olduğu göze çarpmaktadır [35]. Evlatlık, ikiz ve aile çalışmaları depresyonun ailesel geçtiğini göstermektedir [36]. Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında hastalanma riski genel nüfusa göre 1,5 ile 3 kat daha fazla yüksektir [37]. Depresyonun patofizyolojisi; glukokortikoid reseptör geni, MAO-A (monoamin oksidaz A) geni, glutamaterjik genler, BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) gibi birçok genle ilişkilendirilmiştir [38]. Antidepresan ilaçların yanıtını öngörebilmek amacıyla ilaçların genlerle ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin, ilaç kullanmayan hastalarda serum BDNF protein düzeyinin düşük olması ve antidepresan tedaviden sonra serum BDNF düzeylerinin düzelmesi arasında güçlü kanıtlar vardır [39].

Uzun alele sahip kişilerin SSRI'ya daha iyi yanıt vermesi ve daha az yan etki oluşması antidepresanların genlerle ilişkisi üzerine verilebilecek başka bir örnektir. Ayrıca kısa alele sahip kişilerde paroksetine bağlı yan etkiler daha çok görülmüş, mirtazapine bağlı yan etkilerin de daha az görüldüğü saptanmıştır [38]. Gen-çevre ilişkisi çalışmalarında ise kısa aleli taşıyan ve çocukluk çağında olumsuz yaşantıların olduğu bireylerde depresyon ve intihar riskinin yükseldiği saptanmıştır. Kısa alelin strese duyarlılık ile bağlantısı, yapılan görüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir [40].

2.3.2. Biyokimyasal Etkenler

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde en çok sözü edilen ve araştırılan iki nörotransmitter noradrenalin ve serotonindir. MDB hastalarının postmortem beyin incelemelerinde beta adrenerjik reseptörlerin yoğunluğunda artış olduğu saptanmıştır. Bu sonuç da depresyon patofizyolojisinde adrenerjik sistemin rol oynadığına dair kanıtları desteklemektedir [41].

SSRI'ların MDB tedavisindeki önemli etkileri sonucu, serotonin depresyonla en çok ilişkilendirilen nörotransmitter olmuştur [42]. Bunun yanında, son yıllarda dopamin ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyle ilgili araştırmalar artmıştır. Postmortem beyin incelemeleri ve bazı pozitif emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında MDB hastalarında postsinaptik D2/D3 reseptör yoğunluğunda artış gösterilmiştir [43].

Kolinerjik nöronlar ise diğer üç monoaminerjik sistemle ilişki halindedir. Kolinerjik agonistlerin sağlıklı kişilerde letarji, psikomotor retardasyon gibi semptomlara neden olduğu ve depresif belirtileri tetikleyebildiği öne sürülmektedir [44].

2.3.3. Endokrin Dizge

2.3.3.1. Hipotalamus- Hipofiz- Böbreküstü Bezi (HHB) eksen

Depresif hastaların %20-40'ında HPA (Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal) aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir [45]. CRH (Corticotropin Releasing Hormon), ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizol seviyeleri fiziksel ve psikişik streslere cevap olarak artış göstermekte ve ayrıca hemostatik dengenin sağlanmasında, adaptif cevap geliştirmede önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında duyusal proses, ağrı, hafıza ve uyku işlevlerinde de önemli rolleri mevcuttur. Genel anlamda kortizol seviyelerinin düşük olması duygudurum ve mental durumun normalizasyonunu sağlamakta ve antidepresanlarla tedavi olan hastalarda, HPA eksenindeki anormallikler düzelmektedir. Bu ilaçların kortikosteroid reseptör gen ekspresyonunu stimule ettikleri saptanmıştır [2].

MDB'li hastaların birçoğunda plazma kortizol seviyesi, kortizol metabolitleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyesi artmıştır. Bu durum depresyonda kortizol hipersekresyonu olduğunu açıkça göstermektedir. Dekametazon supresyon testinin (DST) anormalliği daha sıklıkla terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurum diurnal değişimi gibi depresyonun çoğunlukla negatif semptomlarıyla birliktelik göstermektedir [46]. Genellikle DST'nin pozitifliği de hiperkortizolemi gibi depresyonun iyileşmesi ile beraber düzelmekte ve relapstan yaklaşık olarak birkaç hafta öncesinden itibaren tekrar pozitifleşmektedir.

2.3.3.2 Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Bezi (HHT) Ekseni

Depresyon hastalarında Tiroid Releasing Hormona (TRH), tiroid uyaran hormon (TSH) yanıtının azalması ve serum tiroksin (T4) düzeylerinin yükseldiği görülmektedir [47]. Tedaviye dirençli MDB hastalarında, tedaviye triiodotironin (T3) eklenmesinin bazı hastalarda iyi yanıt vermesi bu konuya olan ilgiyi arttırmaktadır [48].

2.3.4 Depresyon ve İnflamasyon

Son yıllarda artan çalışmalar depresyon etiyolojisinde inflamatuvar sistemin rolü üzerine yoğunlaşmış olup inflamatuvar hipotez önem arz eden bir konu olmuştur. Bu da geleneksel farmakoterapinin güçlendirilmesi için antiinflamatuvar ilaçların kullanılması gibi yeni terapötik yolların keşfedilmesini sağlamıştır [49].

MDB'nin inflamasyon ile ilişkisini gösteren çalışmalar incelendiğinde; ek tıbbi bir komorbiditenin mevcut olmadığı MDB'de inflamatuvar parametrelerin ve proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Malignite ve hepatit C gibi viral enfeksiyonların IFN- α (interferon alfa) gibi proinflamatuvar sitokin salınımını indükleyen ajanlarla tedavisi sonucunda MDB gelişme riskinin artması inflamatuvar hipotezi desteklemektedir. Ayrıca IFN- α tedavisiyle birlikte MDB görülen hastaların antidepresanlara cevap verdiği görülmüştür. Bunun yanında, anti-TNF (tumor nekrozis faktör) ajanların inflamasyonu düzenlemesinden

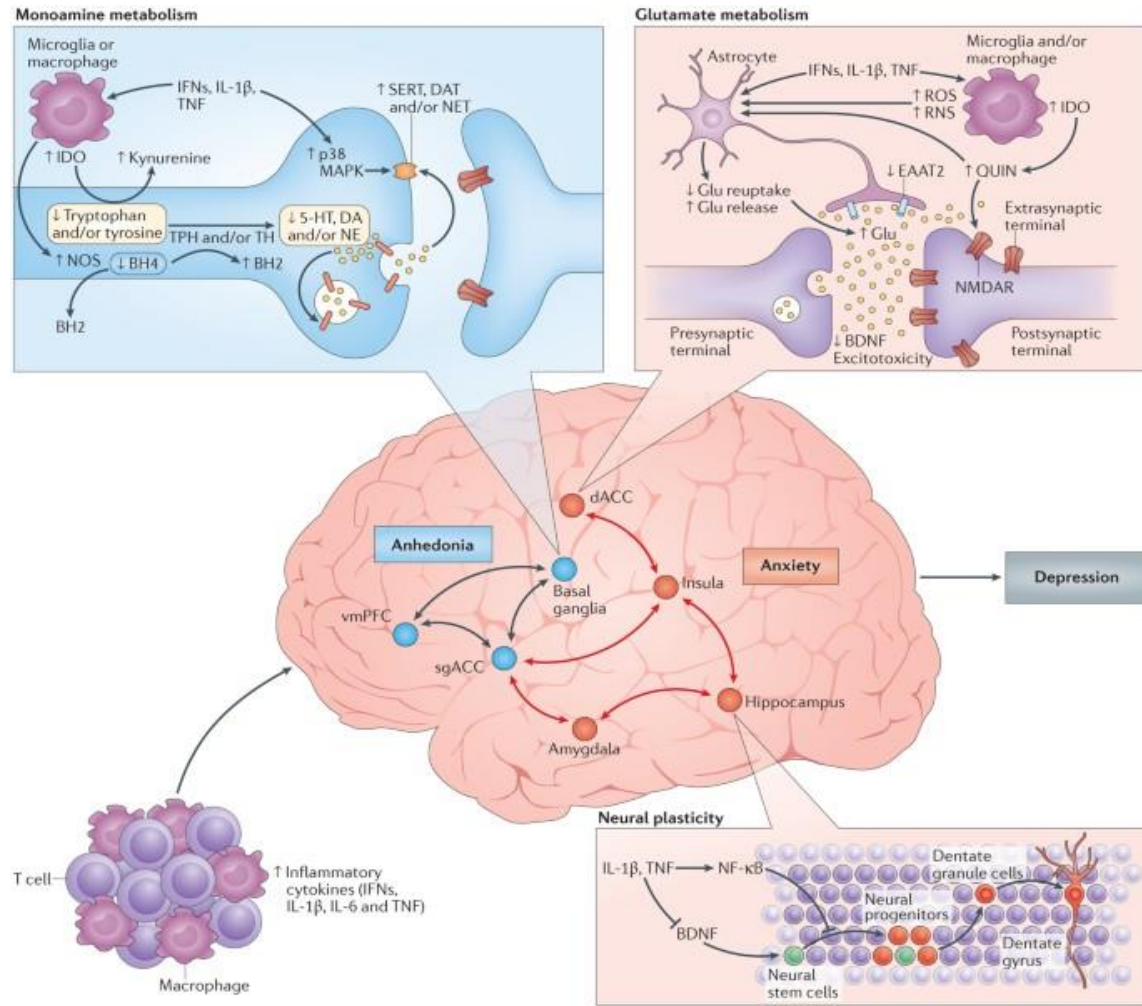
bağımsız olarak duygudurum düzenleyici etkilerinin olduğu görülmüştür [50]. Yapılan bir çalışmada psöriazisli hastalarda anti-TNF ajan olan etanercept tedavisi ile Beck Depresyon Ölçeğinde %50 azalma olduğu saptanmış olup bu iyileşmenin psöriazisinin iyileşmesinden bağımsız olduğuna dikkat çekilmiştir [51]. Diğer açıdan bakıldığında antidepresan ilaçların inflammatuar süreçler üzerine düzenleyici etkilerinin bulunması da inflammatuar süreç ile MDB arasındaki ilişkiyi göstermektedir [34]. Ayrıca otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi inflammatuar hastalıklarda MDB görülme sıklığının yüksek olduğu ve yapılan postmortem çalışmalarda MDB'deki inflammatuar süreçlerin desteklendiği bilinmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında veya inflamasyonda proinflammatuar sitokinlerin artışına yanıt olarak meydana gelen “sickness behaviour” (yorgunluk, halsizlik, çökkünlük, iştahın azalması, dikkat dağınıklığı vb. semptomlar) olarak isimlendirilen durumun da MDB'de görülmesi inflammatuar hipotezin destekleyicilerindendir [50, 52, 53].

MDB'de lenfositler, B hücreleri ve T hücrelerinin serum konsantrasyonları azalmakla birlikte otoantikordlarda artış olabilmektedir. Lenfosit proliferasyonunda, naturel killer (NK) aktivitesinde azalma ya da bozulma olmaktadır [54]. Albümin, transferrin gibi negatif akut faz reaktanları azalırken haptoglobulin, alfa1-antitripsin, CRP, α 1 asit glikoprotein gibi pozitif akut faz reaktanları artmaktadır. Bunun yanında IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflammatuarlar depresif durumlarda veya psikososyal strese yanıt olarak artmaktadır [55]. Özetle, IL-1 ve IL-6 gibi proinflammatuarların ve CRP, haptoglobin ve alfa-1 asit glikoprotein gibi akut faz reaktanlarının MDB hastalarında serum konsantrasyonlarının arttığı, bu bulguların depresyonda immün sistem aktivasyonu olduğunu kanıtladığı kanaatine varılmıştır [56]. Bununla birlikte, yatış gerektirmeyen ve yatarak takip edilen depresif hastalardaki immünite farklılıkları da immünite düzeyi ile depresyon şiddeti arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir [57, 58].

Antidepresan ilaçlardan özellikle SSRI'lar ile MDB ile ilişkili bazı sitokin yükselmelerini azalttığı gösterilmiştir. Proinflammatuar sitokin düzeylerinin SSRI'larla tedaviyi takiben düştüğü görülmektedir. Bazal TNF-a ve IL-6 düzey yüksekliğinin SSRI tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [59]. CRP' nin antidepresan yanıtının öngörücüsü olduğu, yüksek bazal CRP seviyelerinin, çeşitli ilaçlara verilen yanıtları farklı şekilde tahmin ettiği ve ayrıca başlangıçta yüksek inflammatuar belirteçleri olan hastaların SSRI'lardan faydalanma ihtimalinin daha düşük olabileceği düşünülmektedir [60].

Sitokinlerin depresyon oluşumuna hangi mekanizma ile neden olduğuna bakılacak olursa; sitokinler, özellikle serotonin başta olmak üzere monoamin metabolizmasında birçok değişikliğe yol açmaktadır. IL-1, IL-6, TNF- α vb. sitokinler serotonin transporter (SERT) mRNA ve proteinlerinde up-regülasyonuna yol açmaktadırlar. Sonuç olarak, serotonin nörotransmisyonu artmakta ve serotonin hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu bağlamda, serotonin/SERT ve inflamasyon arasındaki etkileşimlerin depresyonun oluşumunda önemli bir nokta olabileceği düşünülmektedir [61, 62]. Proinflammatuar sitokinlerin bir başka etkisi ise triptofan metabolizması üzerine olmaktadır. Triptofan metabolizmasını değiştirerek triptofanın nörotoksik metabolitlerinin (kinürek asit ve kinolinik asit) artışına neden olmaktadır [63]. Serotoninin öncü maddesidir olan triptofandan 5-OH triptofan ve aminoasit dekarboksilaz enzimleri ile serotonin meydana gelmektedir. Öbür taraftan indolamin 2,3- dioksijenaz (IDO) enzimi aracılığı ile triptofandan kinürenin ve kinolinik asit meydana gelmektedir. Proinflammatuar sitokinler IDO enzim aktivitesini indüklemektedirler. Bunun sonucunda triptofandan nörotoksik olan kinürenin ve kinolinik asit oluşumu artmakta ve serotonin oluşumu azalmaktadır. Bu nörotoksik metabolitler glutamata bağlı nörotoksisitede artışa da

yol açmaktadır. Ek olarak BDNF gibi nörotropik faktörlerin üretimi ve sinaptik uyum azalmaktadır [64].



Sekil 1: İnflamatuvar Hipotez [65]

Son yıllarda, MDB etyolojisinde rol alan inflamatuvar süreç bazı inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki ilgiyi arttırmıştır:

NLO sistemik inflamatuvar yanıtın yeni, kolay elde edilebilen ve uygun maliyetli bir belirteçidir. Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir [66, 67]. Nötrofiller (polimorf nükleer lökositler), beyaz kan hücrelerinin en fazla bulunan türüdür ve doğal immun yanıtın hücreleridir. Fagositozda rol alan hücrelerin çoğunluk kısmını oluşturmaktadırlar. Enfeksiyon ile inflamasyonda ilk görev alan hücrelerdir. Antimikrobiyal rollerinin yanı sıra farklı hücrelerden kemokin ve sitokin sentezinin modülasyonunu sağlamaktadırlar [68]. Lenfositler ise edinsel immun yanıtın hücreleri olmakla birlikte yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tipler; primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gelişimini tamamlayan B hücreleri ve kemik iliğinden köken alan, timusta olgunlaşan, hücresel immunitenin asıl elemanı olan T lenfositleridir [69]. NLO düzeyi günler içerisinde değişiklik gösterebilmektedir. Bunun temel nedeni nötrofil hücrelerinin yaşam süresi yaklaşık olarak 5 gün olmasıdır. İnflamatuvar yanıtı değerlendirmede kolaylıkla elde edilebilir belirteç olan NLO'nun ruhsal hastalıklar ile ilişkisi konusundaki

çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Hayvan deneylerinde kronik stres ve NLO arasında ilişki olduğu bulunmuştur [70]. MDB hastalarında yapılan çalışmalarda, NLO düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir [7, 71, 72].

Endotel geçirgenliğini ve nötrofillerin ve makrofajların toplanmasını düzenleyen plateletler, başka bir birinci basamak inflamatuvar belirteçtir [24]. Granüllerinde çok miktarda serotonin içermesi nedeniyle plateletlerin depresyon, anksiyete ve diğer birçok ruhsal bozukluğun patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir[72-74]. Artan platelet seviyelerinin proinflamatuvar moleküller ve akut faz reaktanları ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yüksek platelet sayısı, proinflamatuvar sürecin yıkıcı etkisinin artmasına katkıda bulunur [75].

PLO, platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. NLO gibi inflamasyonun ucuz ve basit bir belirteçidir [76]. PLO' nun ruhsal hastalıklarla ilişkisiyle ilgili çalışmaların sıklığı son yıllarda artmaktadır. Araştırmalar inflamasyon şiddetini göstermede ve MDB prognozunu değerlendirmede PLO'nun NLO'dan daha iyi bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir [77, 78].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, MHO'nun enflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini göstermiştir. Bu yönü ile enflamasyon ilişkili hastalıkların varlığını ve prognozunu gösteren kolay hesaplanabilir bir ölçüt olarak kullanılabilir. MHO inflamatuvar bir gösterge olarak daha çok kardiyovasküler- pulmoner hastalıklarda ve hormonal problemlerde araştırılmıştır[79]. Ruhsal hastalıklardan da özellikle MDB hastalarında inflamasyonu gösteren basit, pratik ve düşük maliyetli bir parametre olabileceği düşünülmektedir [80].

MLO' nun da literatürde bipolar bozukluk, majör depresyon, şizofreni, OKB ve psikotik bozukluklar gibi çok sayıda psikiyatrik bozukluk ile ilişkilendirilen ve düşük maliyetli inflamatuvar bir belirteç olabileceği gösterilmiştir [81-83].

2.4. MDB DSM-5 TANI KRİTERLERİ

DSM-5'e (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) göre, MDB tanı kriterleri aşağıda verilmiştir:

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek ya da zevk almada azalmadır.

Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı belirtileri dahil etmeyin.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (ör; üzüntülü ve boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) veya başkalarının gözlenen; günün çoğunda ve hemen her gün olan depresif duygudurumun bulunması (Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)

2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir.)

3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (ör; bir ay içerisinde beden ağırlığının

%5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün iştahta azalma ya da artma (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır.)

4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlemlenebilir; yalnızca öznel olarak hissedilen yerinde duramama ya da yavaşlama duygusu değildir.)

6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması

7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısall olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir)

8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenen)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz

Not: A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir major depresif dönemi temsil eder.

Not: Önemli kayıp (Ör; yas, iflas, doğal afet sonrası kayıplar, önemli bir hastalık ya da engellilik) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen yoğun bir üzüntü duygusu, kayıpla ilgili ruminasyonlar, uykusuzluk, iştah azalma ve kilo kaybı gibi depresif dönemi andırabilen belirtiler olabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılır ya da yaşanan kayba uygun bulunabilirse de önemli kayıp sonrasında ortaya çıkan normal tepkilere ek olarak bir major depresif dönemin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu karar kişiden alınan öykü ve kayıp ile ilgili ifade edilen acının kültürel ölçütleri klinik olarak değerlendirilerek verilir.

D. Major depresif dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısall bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.

Not: Mani ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz [84].

2.5. TEDAVİ

2.5.1 Farmakolojik Tedaviler ve Yan Etki Mekanizmaları

Son yıllarda antidepresanlarla ilgili yapılan araştırmalar özellikle yeni nesil ilaçların daha iyi tolere edildiklerini ortaya koymaktadır. Buna rağmen, yapılan bir çalışmada hastaların %28' inin ilk ayda, %44' ünün ise üçüncü ayda tedaviyi bıraktıkları gösterilmiştir [85]. SSRI'lar ile ilgili yapılan çalışmalarda ilaç bırakma oranları %7 ile 23 arasında, trisiklik antidepresanlarda ise %7 ile 44 arasında değişmektedir [86]. Hastalara bu ilaçların yan etkileri hakkında bilgi verilmesi tedaviye uyumu arttırabilmektedir.

2. kuşak olarak tanımlanan antidepresan ilaçlarda daha hafif ve geçici yan etkiler ciddi yan etkilere oranla daha sık görülmektedir [86]. Antidepresanların yan etkilerinin birçoğu sinaptik

düzyedeki etkileriyle açıklanmaktadır. Gözlemlenen yan etkilerin farklılıkları, ilaç reseptör afinitelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yan etkilerin birçoğu, adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptör sınıfından biriyle ilişkilidir.

Ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık ve idrar retansiyonu kolinerjik reseptörlerin antagonizması ile; uyuşukluk, iştah artışı ve kilo alımı histaminerjik antagonizması ile; uykusuzluk, iştah azalması, cinsel işlev bozukluğu, mide bulantısı ve ishal serotonerjik reseptörlerle ilişkilidir. Aşağıda klinik pratikte en çok görülen yan etkilerin mekanizmaları, antidepresan ilaçlar sınıflandırılarak açıklanmıştır.

2.5.1.1 Trisiklik Antidepresanlar (TCA) ve Yan Etki Mekanizmaları

İlk antidepresan grubu olan TCA'ların ilaç kullanımını sınırlayan yan etkilere sahip oldukları gözlenmektedir. Muskarinik asetilkolin reseptörlerini antagonize ettikleri için ağız kuruluğu, kabızlık gibi antikolinerjik yan etkilere sahiptirler. Belirgin kilo alımına ve sedasyona neden olabilmektedirler. Ayrıca kardiyak sodyum kanallarını bloke edebilmeleri nedeniyle aşırı doz durumunda ani kardiyak ölüme yol açabilmektedir. Bu durum suicidal düşüncesi olan hastalarda önemli bir risk teşkil edebilmektedir [87].

TCA'ların presinaptik terminalde noradrenalin, dopamin, serotoninini inhibe ederek kilo alımına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca kolinerjik, alfa-1 adrenerjik ve histaminerjik etkileşimler de kilo alımına sebep olan diğer mekanizmalardandır. Beta adrenerjik, histaminerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinyal iletimleri tokluğu sağlarken alfa adrenerjik nörotransmisyonun iştahı arttırdığı bilinmektedir [88]. Kilo alımına sebep olan temel mekanizmanın antikolinerjik aktivite olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma ağız kuruluğu yaparak yüksek kalorili içeceklerin tüketiminin artışına neden olabilmektedir [89]. H1(histamin) reseptör blokaj gücü yüksek olan ilaçlar daha çok kilo alımına neden olmaktadır. Bu durum, yüksek ihtimalle beyindeki doyma merkezi inhibisyonu ile ve ayrıca iştahı artışı yoluyla meydana gelmektedir [90].

Bu grup ilaçlar nedeniyle meydana gelen cinsel işlevler bozukluklarının ise antikolinerjik ve beta adrenerjik aktivite aracılığı, histamin ve oksitosin düzeylerinin azalması ve ayrıca prolaktin ve serotonin düzeylerinin artışı mekanizmaları üzerinden yaptıkları bilinmektedir [45, 91]. Klomipraminin serotonerjik etkisi en fazla olan TCA grubu ilaç olmasının cinsel işlev bozukluğu ile ilgili yan etki görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir [92, 93]. Antikolinerjik yan etkisi en az olan desipraminin ise cinsel yan etkinin en az görüldüğü TCA grubu ilaç olarak bildirilmiştir [94].

2.5.1.2 Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Yan Etki Mekanizmaları

SSRI'lar ruh sağlığı alanında en çok kullanılan antidepresan grubu ilaçlardır. Temel etki mekanizması serotonin taşıyıcılarını bloke etme yoluyla olmaktadır. Bu grup ilaçların TCA'lar gibi ciddi antikolinerjik ve kardiyak yan etkileri yoktur. [95].

SSRI kullanımı sırasında başlangıçta minimal kilo kaybı ve iştahta azalma belirtileri gözlenir, bir yılın sonunda ise genellikle kilo alımı izlenir [96]. Bazı serotonerjik reseptörlerin tokluğa ve kilo kaybına neden olduğu bilinmektedir. 5HT (hidroksi triptofan) iştahı düzenlemektedir ve büyük oranda hipotalamustaki 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu ile

sağlanmaktadır. Bu önermeyle orantılı olarak 5-HT2C'yi antagonize eden ilaçların kilo alımına neden olduğu saptanmıştır [97].

Merkezi sinir sistemi (MSS) düzeyinde incelendiğinde, serotonerjik etki ve mezolimbik alanda dopamin inhibisyonu ile prolaktin artışı cinsel işlev bozukluklarına neden olmaktadır. 5-HT3, 5-HT2A, 5-HT1B, 5-HT1C reseptör stimülasyonunun cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu, 5-HT1A ve 5-HT2C reseptör stimülasyonunun ise cinsel doyum ile cinsel istek üzerine olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir [92]. Periferik sistemde ise 5-HT2 reseptörleri, noradrenerjik uyarının presinaptik inhibisyonu yolu ile orgazmı olumsuz olarak etkilemektedir [98]. Ayrıca paroksetin ve fluoksetinin, periferik dokularda NO (nitrik oksid) üretimini azalttığı ve buna bağlı olarak cinsel işlev bozukluğu (özellikle uyarılma evresi) meydana geldiği bilinmektedir. SSRI'lar cinsel işlevin tüm aşamalarını doz bağımlı olarak olumsuz etkileyebilmektedir ancak esasen orgazm aşamasına olumsuz etkide bulunmaktadır [45].

5HT2A reseptörlerinin, bazal ganglionlarda akut stimülasyonunun serotonin ve dopamin nörotransmisyonunun inhibisyonuna bağlı olarak akatizi veya psikomotor ajitasyon gibi değişikliklere neden olabileceği görülmektedir. Yine 5-HT2A'nın ventromedial prefrontal kortekste (VMPK) uyarımının, tedavinin akut evresinde ajitasyon ve anksiyete oluşumuna neden olduğu saptanmıştır.

Bunların yanında bulantı ve kusma 5-HT3 reseptör uyarımı nedeniyle olmaktadır. Ek olarak 5-HT4 reseptör stimülasyonunun da olması bağırsak motilitesinin artışı, gastrointestinal kramplar, diyareye neden olmakla birlikte bu yan etkiler tedavinin başlangıcında en sık görülen yan etkilerdendir [99].

SSRI'ların karşımıza çıkan yan etkilerinden biri de uykusuzluktur. 5-HT2A stimülasyonu tedaviye sekonder olarak, gece boyunca miyoklonus gelişimine, yavaş dalga uykusunda bozulmaya ve gece uykusuzluğuna sebep olabilmektedir [99]. Özellikle bu yan etki fluoksetin kullanımı sırasında görülebilmektedir. Ayrıca SSRI'lar gibi SNRI'ların da uyku bozukluğuna neden olabileceği ve hatta tedavi sonrasında rezidü belirti olarak kalabileceği düşünülmektedir [100].

Apati yan etkisi ise daha çok SSRI'lar ile çalışılmıştır. Literatürde bu durum davranışsal açıdan, "amotivasyonel sendrom", "antidepressant apathy syndrome", "SSRI induced apathy syndrome (SSRI ile indüklenen kayıtsızlık)" gibi kavramlar kullanılarak açıklanmış; daha çok ilgi ve alakada azalma ile motivasyon düşüklüğü üzerine dikkat çekilmiştir [101]. Antidepressanların neden olduğu apatinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. SSRI'ların ön singulat korteks, amigdala gibi emosyonel işlevde önemli rol alan bölgelerde işlevin azaldığını öne süren görüşler mevcuttur [102, 103]. Bazı çalışmalarda PET ile beyin metabolizması incelenmiş ve depresyon hastalarında anterior singulat kortekste düşük metabolizma saptanmıştır. Ayrıca bu metabolik aktivitenin SSRI kullanımı sonrasında daha çok azaldığı görülmüştür [104]. Banhart ve ark. ise frontal kortekste serotonerjik etkiyle ve/veya prefrontal kortekste yansıyan dopaminerjik sistemin serotonerjik modülasyonu ile alakalı olabileceğine dikkat çekmişlerdir [105]. SSRI'lar ile 5-HT aktivitesinde sürekli artış, NA ve dopamin aktivitesinde azalma meydana gelmektedir [106, 107]. Bu durum, konsantrasyon ve ilginin azalması, yorgunluk, bilişsel bozulma gibi semptomlara neden olmaktadır [107]. Tüm bu mekanizmalar ele alındığında SSRI'ların, noradrenerjik ve dopaminerjik ilaçlarla kıyaslandığında daha çok emosyonel yan etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir. Ancak antidepresan kullanan tüm hastalarda apati gelişmediği, bu nedenle nörofizyolojik ya da farmakokinetik faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir [108].

2.5.1.3 Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) ve Yan Etki Mekanizmaları

SNRI'lar da SSRI'lar gibi TCA'lara oranla daha az ciddi yan etkilerle ilişkilidir. En sık görülen yan etkileri uykusuzluk, huzursuzluk, cinsel işlev bozukluğu ve baş ağrısıdır. SSRI'lar ile karşılaştırıldığında, SNRI'lar daha sıklıkla mide bulantısı, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve nadiren de yüksek kan basıncına neden olabilmektedir [109].

SNRI'ların birçok yan etkisi alfa-1, alfa-2 ve beta-1 adrenerjik reseptörlerin, farklı beyin alanlarındaki stimülasyonları aracılığıyla meydana gelmektedir. Beta-1 ve beta-2 reseptörleri serebellumda ve periferik sinir sisteminde akut stimülasyon ile motor hiperaktivasyona veya tremora; amigdala ve limbik sistem aracılığıyla ise ajitasyon ve huzursuzluğa neden olabilmektedir. Alfa-1 reseptörlerinin akut stimülasyonu ise antikolinerjik benzeri yan etkilere neden olmaktadır. Bu “psödokolinerjik” belirtiler parasempatik blokaja göre daha hafif seyretmekte ve sempatik uyarım sonrası parasempatik aktivitede meydana gelen azalmadan kaynaklanmaktadır [99].

Cinsel işlev bozukluğu yan etkilerine bakılacak olursa, SSRI'lara göre ilk 12 haftaya kadar daha avantajlı oldukları; 12 haftadan sonra SSRI'lar kadar yan etkiye neden oldukları görülmektedir. En sık görülen yan etkilerin; libido azalması veya yokluğu (hem erkek hem kadında), kadında orgazm gecikmesi ve de erkekte ereksiyon güclüğü olduğu ifade edilmektedir [110, 111]. Milnasipram ile yapılan bir çalışmada doz arttıkça hem yan etkinin artması hem de SSRI özelliklerinin daha baskın olması; serotoninin bu yan etkiden sorumlu olabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Bu bağlamda ilaç dozunun, serotonin/nöradrenalin reseptörleri oranı üzerine etkilerinin yan etki gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [112].

2.5.1.4 Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAO-I) ve Yan Etki Mekanizmaları

MAO-I, antidepresan etkilerini sinaptik aralıkta monoamin oksidaz enzim aktivitesinin inhibisyonuyla serotonin, norepinefrin ve dopamin yıkımını engelleyerek gösterirler. Tiraminden zengin besinlerle kullanıldığında serotonin sendromu veya hipertansif krizler gelişebilir. Ayrıca kilo alımı, yorgunluk ve hipotansiyon da diğer görülen yan etkilerindendir [95]. TCA'lardan daha az oranda kilo alımına neden olurlar [113].

MAOI'lerin cinsel işlevleri % 20-40 oranında olumsuz etkilediği ifade edilmektedir [114, 115]. MAOI'ler ereksiyon güclüğüne, kontrolsüz ejakülasyona, vajinal kuruluğa ve orgazmın gecikmesi veya hiç olmamasına sebep olabilmektedirler [116]. Bu olumsuz etkilerini TCA'lar gibi; kolinerjik ve beta adrenerjik aktivite azalması ile prolaktin ve serotonin düzeylerinde artış üzerinden meydana getirmektedirler. MAOI ile meydana gelen cinsel işlev bozukluğu sıklığının, TCA'lara yakın olduğu düşünülmektedir [117].

2.5.1.5. Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NaSSA) ve Yan Etki Mekanizmaları

Bu gruptaki ilaçların (mirtazapin ve mianserin) etki mekanizmalarının diğer antidepresan ilaçlardan farkları; serotonin ve nöradrenalin, monoamin geri alımını inhibe etmeden arttırabilmeleridir. Nöradrenalin ve serotonin, otoreseptör olan alfa-2 reseptörünün blokajıyla

arttırılmaktadır. Ayrıca noradrenalin artışı, locus seruleustan orta beyne projekte olan serotonin nöronlarını innerve eden yolağın stimülasyonunu sağlamaktadır [99].

Mirtazapin alfa-2 blokajının yanında 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, histaminik reseptör blokajını da yapmaktadır. Ayrıca 5-HT_{1A}'ya agonistik etki göstermektedir. Bu sayede dopamin artışına da neden olmaktadır. Bu özelliğın bilişsel işlevlerde iyileşme üzerine etkisiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir. Bunun yanında 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} antagonizmaları anksiyolitik etkileri ile ilişkilendirilmektedir [99].

Mirtazapin ile sedasyon oranları yüksektir ve kilo alma eğilimi fazladır. Hatta yeni kuşak antidepresanlar arasında en çok kilo alımına neden olan ilaç mirtazapindir. Histaminergic reseptörlerinin blokajı da kilo ve sedasyon yan etkileriyle ilişkili olup, anksiyolitik etkiye katkı sağlamaktadır [118].

Cinsel işlev bozukluğu ise bu grup ilaçlarda daha düşük oranda görölmektedir [109]. NaSSA'lar antidepresanların serotonin geri alımı aracılığıyla meydana getirdiğı cinsel yan etkileri azaltarak daha az sıklık ve şiddette cinsel işlevde bozulmaya sebep olmaktadırlar. Bu nedenle psikotropik ilaçlarla meydana gelen yan etkileri azaltmak amacıyla kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilmektedirler [117, 118].

2.5.1.6 Diğer Antidepresanlar ve Yan Etki Mekanizmaları

Trazodonun serotonergic blokajın yanı sıra histaminergic ve adrenergic blokajı sayesinde kaygı giderici ve sedatif etkileri mevcuttur. Eşlik eden yaygın anksiyete bozukluğu, uykusuzluk şikayetleri olan hastalarda tercih edilebilmektedirler [119]. MDB hastalarında SSRI'lara cevap vermeyen insomniada ekleme tedavisi olarak sıklıkla kullanılmaktadır [99]. Seçici fakat zayıf serotonin geri alım inhibisyonu ile ve 5-HT₁, 5-HT₂, alfa-2 reseptör blokajı ile etkilerini göstermektedir. Trazodonun bu reseptör seçiciliğı, cinsel işlevde bozulmaya daha az neden olmasını sağlamaktadır [94]. Ancak trazodon kullanan erkek hastalar priapizm (erkeklerde ağırlı ve uzamış ereksiyon) ciddi yan etkisine karşı uyarılmalıdır. Bu ilacı kullanan hastalarda priapizm görölme sıklığı 1/1000 ile 1/10000 arasında değişmektedir [120].

Bupropion noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı, uyku hali yan etkileri diğer antidepresanlara göre daha azdır. Bupropion bu yan etkilerin aksine genel olarak kilo kaybıyla ilişkili bulunmuş olup cinsel uyarılmayı ve cinsel isteğı olumlu yönde etkilemekte ayrıca hipersomnia ve yorgunluk semptomlarını iyileştirmek için kullanılmaktadır [113, 121, 122]. Libido kaybı, erektil disfonksiyon, anorgazmi gibi yan etkileri bulunmamaktadır. Dopamin geri alımı inhibisyonu ile mezolimbik dopaminergic aktivitede artışının olması cinsel işlevler üzerinde uyarıcı etkiyi sağlamakta ve diğer grup antidepresan ilaçlara göre daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır [123, 124]. Bunun yanında diğer antidepresan ilaçların neden olduğu cinsel işlev bozukluğu yan etkisinin tedavisinde kullanılabilmektedir [125]. Ortostatik hipotansiyon, kalpte ileti sorunları veya antikolinergic yan etkileri bulunmamaktadır. Etkilediğı monoaminergic mekanizmalar ile nikotin bağımlılığında ve depresyonun negatif belirtileri ile rezidü semptomlarının tedavisinde etkilidir [126]. Tremor, anksiyete, uyku bozukluğu, baş ağrısı, terleme, gastrointestinal yan etkiler, akatizi ve ayrıca yüksek dozlarda epileptik nöbet eşiğini düşürmesi gibi yan etkileri mevcuttur [99].

Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetinin TCA, SSRI'lar ve SNRI'lara göre cinsel işlevler bakımından daha olumlu etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu durum serotonerjik etkisinin olmamasına bağlanmaktadır [127].

Tianeptin farklı mekanizmaya sahip atipik bir antidepresandır. Serotoninin presinaptik geri alımını inhibe ederek değil, aksine artırarak göstermektedir. Ayrıca stres karşısında ACTH ve kortizol salınımını azaltmaktadır [94]. Tianeptinin de reboksetin gibi SSRI, SNRI ve TCA'lara göre daha az sıklıkta cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Hatta diğer antidepresan ilaçlardan, tianeptine geçildiğinde cinsel yan etkilerin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur [94, 128].

Agomelatinin ise diğer antidepresan ilaçlardan farklı olarak adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler üzerinde etkisi yoktur [129]. Serotonin düzeyini SSRI'lar kadar arttırmadıkları için psikomotor ajitasyon ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkilere neden olmamaktadırlar. Ayrıca tedavinin aniden bırakılmasında, kesilme belirtileri görülmemektedir [130]. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, gastrointestinal yan etkiler, uykuya meyil ve sedasyondur. Bu yan etkiler sıklıkla hafif seyretmekte ve tedavi başlangıcından itibaren ilk iki haftası içerisinde ortadan kalkmaktadır. Dikkat edilmesi gereken bir yan etki karaciğer enzim yüksekliği yapabilmesidir [131]. Enzimlerinin yükselmesi halinde agomelatin tedavisinin sonlandırılması, enzimleri tekrar normal aralığa döndürebilmektedir [132].

2.5.2 Elektro-Konvülsif Terapi (EKT)

Özellikle intihar riski bulunan, yeme içme reddi olan, sanrılı, psikotik ve farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen MDB hastalarında elektrokonvulzif terapi (EKT) etkili bir yöntemdir. EKT, hastanın nöbet geçirmesi yoluyla nöronlarda elektriksel uyarı meydana getirerek etki etmektedir. Etkisinin kortikolimbik döngülerin düzenlenmesi yoluyla olduğu düşünülmektedir. MDB'de yüksek olan stres hormonlarının (kortizol, ACTH, CRH) tek bir EKT uygulamasıyla arttığı, EKT uygulamaları devamında hormon seviyelerinin normale döndüğü saptanmıştır. Bu durum EKT ile hipotalamo-hipofizer aksın duyarısızlaştırılmasına bağlanmaktadır. EKT ile en sık görülen yan etki ise kısa dönemli bellek bozukluğudur [23, 133].

2.5.3. Psikosozal Müdahaleler

MDB hastalarında özellikle hastalığın yinelemelerine sebep olabilecek ve depresyonun kronikleşmesine yol açabilecek kişilik ve çevresel faktörleri psikoterapötik yöntemlerle ele almak gerekmektedir. MDB'de psikoterapi, psikosozal sorunların çözülmesinde, ilaç uyumunun artırılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca gebelik ve emzirme gibi nedenlerle ilaç kullanamayan hastalarda psikoterapi tekniklerinden faydalanılabilmektedir. Tercih edilebilecek psikoterapi yöntemlerinden bazıları bilişsel ve davranışçı terapi, kişilerarası terapi, kabul ve yükümlülük terapisi ve psikanalitik yönelimli psikoterapidir [133].

2.5.4. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS), depresyon için (Food and Drug Administration) FDA onayı alan beyin uyarımı tedavisidir. Manyetik bir aygıtla hızlı

manyetik uyarılar gönderilerek nöbet oluşturmada beyin uyarıldığı invaziv olmayan bir tedavi yöntemidir. Uygulamalar 30-45 dakika sürer ve günlük olarak 5-15 kere tekrarlanır [133]. MDB hastalarında PFK, ön singulat, talamus gibi duygudurum düzenlenmesinde rol alan beyin bölgelerinde görülen metabolizma ve kan akımı anormalliklerinde TMS uygulaması sonrası düzelme olduğu görülmüştür [134]. Baş ağrısı dışında çok az yan etkisi vardır [133].

Antidepresanların etki mekanizmalarına göre gözlenen yan etkiler Tablo 1’de özetlenmiştir[86].



Tablo 1: Etki Mekanizmalarına Göre Antidepresanların Yan Etkileri

Serotonin Gerilim İnhibisyonu -Erken dönemde iştahsızlık, daha sonra kilo artışı -Bunaltı -Cinsel işlev bozuklukları (cinsel istek azalması, ejakülasyon güçlüğü, anorgazmi) -Ekstrapiramidal yan etkiler -Bulantı, kusma, diare -Sedasyon, -Uykusuzluk -Serotonin sendromu
Noradrenalin Gerilim İnhibisyonu -Bunaltı -Terleme -Taşikardi -Titreme
Muskarinik Asetilkolin Reseptör Blokajı -Görme bulanıklığı -Bellek bozukluğu -Ciddi vakalarda deliryum -Ağız kuruluğu -Üriner retansiyon -Konstipasyon -Dar açılı glokom
Histamin H1 reseptör Blokajı -Hipotansiyon -Sedasyon -Kilo alımı
Dopamin D2 reseptör Blokajı - Ekstrapiramidal yan etkiler (akatzizi, distoni, parkinsonizm ve tardiv disknezi gibi) - Prolaktin yüksekliği
Alfa-1 Adrenerjik Reseptör Blokajı - Postural hipotansiyon - Taşikardi - Sersemlik hissi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmamıza 2022 Şubat ile 2023 Şubat tarihleri arasında; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı almış ve en az 1 aydır antidepresan ilaç kullanan 60 hasta ve 60 gönüllü sağlıklı alınmıştır. Katılımcıların hepsi aydınlatılmış onam formunu imzalamaları sonrasında çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 28.02.2023 tarih ve 65 protokol numarası ile onay almıştır.

Çalışmamızda Major Depresif Bozukluk tanılı 60 hasta ve 60 gönüllü sağlıklı kişi kontrol grubu olarak yer aldı. 2 grup oluşturuldu. 1. Grup: Major Depresif Bozukluk tanılı en az 1 ay antidepresan ilaç tedavisi kullanmış ve yan etki gelişmiş 60 hasta, 2. Grup: Yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 60 gönüllü sağlıklı (kontrol grubu).

Katılımcıların hepsine bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra iki gruba da tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubundaki bireylere Udvalg Kliniske Undersøgelser (UKU) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) uygulandı. UKU yan etki değerlendirme ölçeğine göre yan etki gelişmeyen hastalar istatistiğe dahil edilmedi. Ayrıca geliştiği ifade edilen yan etkilerin de ilaçla ilişkisi klinisyen tarafından ölçeğin nedensellik parametresine göre değerlendirildi. İlaça bağlı olarak geliştiği düşünülen yan etkiler istatistiğe dahil edildi.

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı almış, en az 1 aydır antidepresan tedavi alan ve yan etki gelişen hastalar
2. Yaş aralığının 18-65 arasında olması
3. Kendi isteğiyle çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması
4. Onay verebilecek yeterlilikte olması

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARIÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ

1. 18 yaşının altında veya 65 yaş üzerinde olmak
2. İnflamatuvar veya otoimmün hastalığı olan hastalar
3. Ek nörolojik hastalığı olan hastalar (SVH, Parkinson, Demans, Epilepsi)
4. Kronik hastalığı bulunan hastalar (hipertansiyon, böbrek yetmezliği, GİS hastalığı, diabetes mellitus, endokrinopatiler)
5. Psikiyatrik ilaçlar dışında ilaç kullanmak

6. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar
7. Çalışmaya katıldığı zamanda aktif enfeksiyonu olanlar
8. Kafa travması ve omurilik travma öyküsü
9. Madde ve alkol bağımlılığı olanlar
10. Mental retarde hastalar
11. Gebe olanlar

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

- 1-Sosyodemografik Veri formu
- 2- UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği,
- 3-Klinik Global İzlenim Ölçeği
- 4- The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)
- 5- Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)
- 6- Kan Ürünleri, Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik verilerini değerlendirmek için düzenlenen bu form; yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, çalışma durumu, özgeçmişi, soygeçmişi, tıbbi öyküsü, alkol ve madde kullanımı gibi verileri içermektedir. Bu form hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak klinisyen tarafından doldurulmuştur.

3.4.2. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

Lingjaerde ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilen ölçekte psikotropaların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler nedensel ilişki kurarak değerlendirmektedir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir [135]. Yan etkiler 10 psikolojik, 10 nörolojik, 13 otonomik ve 29 diğer belirtiler olmak üzere toplam 52 madde ile dört ana grup altında sorgulanmaktadır. Her bir madde dört seçenekli olup ‘0’ yan etki olmadığını ‘3’ ise yan etkinin şiddetli olduğunu göstermektedir. İlaçların hangi alanlarda ne gibi ve ne şiddette yan etkiler yaptığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. [136].

3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Hastalığın şiddetini, hastanın tedaviye verdiği cevabı ve tedaviye uyumu değerlendirmeyi sağlayan bir ölçektir. Bu ölçek bütün ruhsal hastalıklarda klinik çalışmalarda kullanılmak üzere Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [18]. Bu ölçek klinisyen tarafından doldurulur. CGI, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 bölümden oluşur:

CGI-S (Clinical Global Impressions- Severity Scale): Toplam yedi puanlık bir skaladır ve psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeği dolduran klinisyenin o bozukluk ile ilişkili kendi toplam klinik deneyimleri dikkate alınarak, ölçeğin doldurulduğu sıradaki ruhsal açıdan rahatsızlığın şiddetine göre Likert tipi puanlamayla 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. 1- Normal, hasta değil, 2- Sınırdaki hasta, 3- Hafif derecede hasta, 4- Orta derecede hasta, 5- Belirgin derecede hasta, 6- İleri derecede hasta, 7- En ileri derecede hasta şeklinde değerlendirilir.

CGI-I (Clinical Global Impressions- Improvement Scale) : Toplam yedi puanlık bir skaladır ve hastanın, ölçeği dolduran klinisyenin yargısına göre, tedaviye ilk alındığı zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilen skala bu çalışmada kullanılmamıştır.

CGI-E (Clinical Global Impressions- Efficacy Index): Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilir. 1-Hiç yok, 2- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor 3- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor 4- Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor.

Çalışmamızda CGI Ölçeğinin hastalık şiddeti ve yan etki şiddeti bölümleri değerlendirmeye alınmıştır.

3.4.4. The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Bu ölçek hastada depresyon çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından değerlendirilmektedir. Depresif belirtilere bedensel semptomların eşlik ettiği durumlarda tercih edilir. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ile kıyaslandığında tedavi sürecindeki değişimi daha hassas ölçmektedir. Toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Şiddet basamakların (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) derecelendirilme ile yapılmaktadır. Her maddeden alınan puan 0-6 arasında belirlenir. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'tır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özer ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır [137].

3.4.5. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)

Hamilton ve ark. tarafından 1956 yılında düzenlenen toplam 14 soru içeren bu ölçek anksiyetenin ruhsal ve somatik belirtilerini sorgulamayı amaçlamaktadır. Maddelerden her birine 0 ile 4 arası puan verilerek hesaplanmakta olup toplam puan ise 0-56 puan aralığında değişmektedir. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır [138].

3.4.6. Kan Ürünleri, Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

CRP, HDL, Hemogram 12 saatlik açlık dönemi sonrası venöz kan alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmamızda veri tabanının oluşturulmasında ve uygun istatistiksel analizlerin yapılmasında Statistical Package for social Sciences for Windows 24.0 (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama),

standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Verilerin frekans dağılımı ve ortalama ve stardart sapmaları bulundu. Kategorik veriler kikare testi ile analiz edildi. Numerik verilerin Kolmogrov Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Normal dağılanlarda indepedended t testi ile analiz edilirken, normal dağılmayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Numerik verilerin birbirleriyle ilişki olup olmadığına spermann korelasyon testi ile bakıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 2022 şubat ve 2023 şubat ayları arasında Dicle Üniversitesi Hastaneleri psikiyatri polikliniğine başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre MDB tanısı almış en az 1 aydır antidepresan ilaç kullanan 60 hasta ve hastalarla cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve medeni durum açısından benzer özelliklere sahip 60 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 120 kişi dahil edildi.

4.1. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda yaş aralığı 18-58 arasında, ortalaması ise $33,5 \pm 10,3$ idi. Kontrol grubunda yaş aralığı 21-52 arasında değişmekte iken, yaş ortalaması $34,1 \pm 9,0$ idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,757$).

BKI hastalarda $25,2 \pm 4,6$ ve kontrol grubunda $24,8 \pm 3,0$ olarak hesaplanmış ve hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,546$).

Hasta grubunun 42'si (%70) kadın, 18'i (%30) erkek iken; kontrol grubunun 41'i (%68,3) kadın 19'u (%31,7) erkekti. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,843$).

Eğitim durumu incelendiğinde ise hasta grubunun 2'sinin (%3,3) okuryazar olmadığı, 5'inin (%8,3) okuryazar olduğu, 9'unun (%15) ilköğretim mezunu olduğu, 22'sinin (%36,6) lise mezunu olduğu ve 22'sinin (%36,6) üniversite mezunu olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 1'inin (%1,7) okuryazar olmadığı, 3'ünün (%5) okuryazar olduğu, 8'inin (%13,3) ilköğretim mezunu olduğu olduğu, 22'sinin (%36,7) lise mezunu olduğu ve 26'sının (%43,3) üniversite mezunu olduğu saptandı. Eğitim durumu açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hastaların 34'ü (%56,6) evli, 26'sı (%43,3) bekar iken; kontrol grubunun 35'i evli (%58,3) ve 25'i (%41,7) bekardı. İki grup arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,853$).

Hastaların 27'si (%45) çalışmıyor ve 33'ü (%55) çalışıyor iken kontrol grubunun 20'si (%33,3) çalışmıyor, 40'ı (%66,7) çalışıyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların 22'sinde (%36,7) sigara kullanımı vardı ve kontrol grubunun ise 24'ü (%40) sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,707$).

Hastaların 26'sında (%43,3), kontrol grubunun ise 13'ünde (%21,7) ailede ruhsal hastalık öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü açısından hasta grubunda ailede ruhsal hastalık öyküsü anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,011$).

Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerine ait veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta(n=60) ort± ss	Kontrol(n=60) ort± ss	p⁺
Yaş	33,5±10,3	34,1±9,0	0,757
BKI	25,2±4,6	24,8±3,0	0,546
	n (%)	n (%)	p⁺⁺
Cinsiyet			
Kadın	42 (70,0)	41(68,3)	0,843
Erkek	18 (30,0)	19(31,7)	
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	2 (3,3)	1 (1,7)	
Okuryazar	5 (8,3)	3 (5,0)	
İlköğretim	9 (15)	8 (13,3)	(p>0,05).
Lise	22 (36,7)	22 (36,7)	
Üniversite	22 (36,7)	26 (43,3)	
Medeni durum			
Bekar	26(43,3)	25(41,7)	0,853
Evli	34(56,7)	35(58,3)	
Çalışma durumu			
Çalışmıyor	27(45,0)	20(33,3)	(p>0,05).
Çalışıyor	33(55,0)	40(66,7)	
Sigara kullanımı			
Hayır	38(63,3)	36(60,0)	0,707
Evet	22(36,7)	24(40,0)	
Aile öyküsü			
Yok	34(56,7)	47(78,3)	0,011*
Var	26(43,3)	13(21,7)	

p⁺: Mann-Whitney U testi istatistiksel anlamlılık değeri, **P⁺⁺** : Ki kare testi istatistiksel anlamlılık değeri, **ort:** Ortalama, **ss:** Standart Sapma, **n:**sayı, **BKI:** Beden kitle indeksi, *****: Korelasyon p<0.05 düzeyinde önemlidir.

4.2. Örneklemin Kullandığı Antidepresanların Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar en az 4 haftadır antidepresan kullanmakta ve ek psikotrop ilaç kullanmamaktadır. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve ilaç sınıfları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Hasta Grubunun Kullandığı Antidepresan Dağılımı

	Sayı	%
Kullanılan ilaçlar		
Anafranil+sitalopram	1	1,6
Duloksetin	4	6,7
Essitalopram	5	8,4
Fluoksetin	6	10,0
Fluoksetin+mirtazapin	1	1,6
İmipramin+venlafaksin+mirtazapin	1	1,6
Mirtazapin	4	3,7
Mirtazapin+venlafaksin	2	3,4
Paroksetin	10	16,6
Sertralin	16	26,6
Sertralin+mirtazapin	3	5,0
Venlafaksin	6	10,0
Venlafaksin+mirtazapin	1	1,6
İlaç sınıfı		
SSRI	37	61,6
SNRI	10	16,6
NASSA	4	6,7
SSRI+NASSA	4	6,7
SNRI+NASSA	3	5,0
SSRI+TCA	1	1,7
SNRI+NASSA+TCA	1	1,7

Hastaların %1,6'sı anafranil+ sitalopram, %6,7'si duloksetin, %8,4'ü essitalopram, %10'u fluoksetin, %1,6'sı fluoksetin+ mirtazapin, %1,6'sı imipramin+ venlafaksin+ mirtazapin, %3,7'si mirtazapin, %3,4'ü mirtazapin+ venlafaksin, %16,6'sı paroksetin, %26,6'sı sertralin, %5'i sertralin+ mirtazapin, %10'u venlafaksin, %1,6 'sı venlafaksin+ mirtazapin kullanmaktaydı.

İlaç sınıflandırmalarına göre incelendiğinde ise hastaların %61,6'sı SSRI, %16,6'sı SNRI, %6,7'si NASSA, %6,7'si SSRI+NASSA, %5'i SNRI+NASSA, %1,7'si SSRI+TCA, %1,7'si SNRI+NASSA+TCA kullanmaktaydı.

4.3. Örneklemde Antidepresan Kullanımına Bağlı Gelişen Yan etki ve Yan etki Şiddeti Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların, antidepresan ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etki ve yan etki şiddetlerinin değerlendirilmesi ayrıntılı psikiyatrik görüşme ve UKU Yan Etki Ölçeği ile sağlanmıştır. Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri Tablo 4,5 ve 6'da sunulmuştur.

UKU yan etkiler ölçeğinde ruhsal yan etkiler, nörolojik yan etkiler, otonomik yan etkiler ve diğer yan etkiler olmak üzere alt parametreler mevcuttur. Her yan etkinin şiddet düzeyi ise ‘‘yok, hafif, orta, ağır’’ şeklinde derecelendirilmiştir.

Tablo 4: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri (ruhsal yan etkiler)

Ruhsal yan etkiler			
		Sayı	%
Konsantrasyon sorunları	Yok	36	60
	Hafif	19	31,6
	Orta	4	6,7
	Ağır	1	1,7
Kuvvetsizlik-kolay yorulma	Yok	32	53,3
	Hafif	21	35,0
	Orta	6	10,0
	Ağır	1	1,7
Uyku hali-sedasyon	Yok	13	21,7
	Hafif	42	70,0
	Orta	5	8,3
	Ağır	0	0,0
Unutkanlık	Yok	32	53,3
	Hafif	27	45,0
	Orta	0	0,0
	Ağır	1	1,7
Depresyon	Yok	60	100
	Hafif	0	0,0
	Orta	0	0,0
	Ağır	0	0,0
Gerginlik- İç huzursuzluk	Yok	52	86,7
	Hafif	6	10,0
	Orta	2	3,3
	Ağır	0	
Uyku süresinde uzama	Yok	16	26,7
	Hafif	13	21,7
	Orta	6	10,0
	Ağır	25	41,7
Uyku süresinde azalma	Yok	56	93,3
	Hafif	2	3,3
	Orta	1	1,7
	Ağır	1	1,7
Rüya görmede artma	Yok	16	26,7
	Hafif	21	35,0
	Orta	16	26,7
	Ağır	7	11,6
Duygusal kayıtsızlık	Yok	16	26,7
	Hafif	30	50,0
	Orta	12	20,0
	Ağır	2	3,3

Tablo 5: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri (nörolojik ve otonomik yan etkiler)

Nörolojik yan etkiler				Otonomik yan etkiler			
		Sayı	%			Sayı	%
Distoni	Yok	60	100	Akamodasyon bozukluğu	Yok	60	100,0
Rijidite	Yok	60	100,0	Artmış Salivasyon	Yok	60	100,0
Hipokinezi/Akinezi	Yok	60	100,0	Azalmış Salivasyon	Yok	44	73,3
					Hafif	9	15,0
					Orta	6	10,0
					Ağır	1	1,7
Hiperkinezi	Yok	60	100,0	Bulantı/kusma	Yok	56	93,3
					Hafif	2	3,3
					Orta	1	1,7
					Ağır	1	1,7
Tremor	Yok	48	80,0	İshal	Yok	59	98,3
	Hafif	7	11,7		Hafif	1	1,7
	Orta	5	8,3				
Akatizi	Yok	60	100	Kabızlık	Yok	54	90,0
					Hafif	5	8,3
					Orta	1	1,7
Epileptik nöbet	Yok	60	100,0	İşeme sorunları	Yok	60	100,0
Parestezi	Yok	60	100	Poliüri/polidipsi	Yok	57	95,0
					Hafif	3	5,0
				Ortostatik baş dönmesi	Yok	55	91,6
					Hafif	4	6,7
					Orta	1	1,7
				Çarpıntı /taşikardi	Yok	58	96,7
					Hafif	2	3,3
				Terlemede artış	Yok	52	86,7
					Hafif	8	13,3

Tablo 6: Hasta grubunda ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkiler ve yan etki şiddetleri (diğer yan etkiler)

Diğer Yan etkiler					
	Sayı	%		Sayı	%
Döküntü			Cinsel istekte azalma		
Yok	60	100,0	Yok	25	41,7
			Hafif	9	15,0
			Orta	17	28,3
			Ağır	9	15,0
Kaşıntı			Ereksiyon bozukluğu**		
Yok	60	100,0	Yok	4	22,2
			Hafif	7	38,9
			Orta	7	38,9
Fotosensitivite			Ejekulasyon bozukluğu**		
Yok	60	100,0	Yok	11	61,1
			Hafif	7	38,9
Pigmentasyonda artış			Orgazm sorunları		
Yok	60	100,0	Yok	38	63,4
			Hafif	6	10,0
			Orta	8	13,3
			Ağır	8	13,3
Kilo artışı			Vaginada kuruluk*		
Yok	24	40,0	Yok	24	57,1
Hafif	14	23,3	Hafif	5	11,9
Orta	6	10,0	Orta	9	21,4
Ağır	16	26,7	Ağır	4	9,6
Kilo Kaybı			Baş ağrısı		
Yok	52	86,6	Yok	52	86,7
Hafif	4	6,7	Hafif	6	10,0
Orta	3	5,0	Orta	2	3,3
Ağır	1	1,7			
Menoraji*			Fiziksel Bağımlılık		
Yok	40	95,2	Yok	20	33,3
Hafif	1	2,4	Hafif	34	56,7
Orta	1	2,4	Orta	6	10,0
Amenore*			Psikolojik Bağımlılık		
Yok	41	97,6	Yok	24	40,0
Ağır	1	2,4	Hafif	36	60,0
Galaktore*			UKU işlevsellik		
Yok	42	100,0	Hafif	25	41,7
			Orta	26	43,3
			Ağır	9	15,0
Jinekomasti**			UKU SONUÇ		
Yok	18	100,0	Herhangi bir şey yapılmaz	2	3,3
Cinsel istekte artma			Daha sık değerlendirme	35	58,3
Yok	59	98,3	İlaç dozu azaltılsın	11	18,3
Hafif	1	1,7	İlacın kesilmesi/değişikliği	12	20,0

*. Sadece kadınlar **. Sadece erkekler

4.4. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının nötrofil, lenfosit, platelet, HDL, monosit, WBC, CRP, PLO, MHO, MLO, NLO sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında nötrofil, lenfosit, monosit ve WBC düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,577$, $p=,084$, $p=0,862$, $p=0,699$). Hasta grubunda plateletin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi ($p=0,009$). HDL’nin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi ($p=0,004$). CRP’nin yine hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,022$). PLO, MHO, MLO ve NLO hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ($p=0,903$, $p=0,230$, $p=0,440$, $p=0,072$).

Tablo 7: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	p
	Ort±SS	Ort ± SS	
Nötrofil	4,7±1,6	4,9±2,2	0,577
Lenfosit	2,7±0,9	2,5±0,7	0,084
Platelet	294,5±58,8	264,9±63,3	0,009**
HDL	56,8±10,4	50,7±12,4	0,004**
CRP	3,6±4,4	2,1±2,2	0,022*
Monosit	0,7±0,2	0,7±0,5	0,862
WBC	8229±2000	8053±2895	0,699
NLO	1,8±0,7	2,1±1,1	0,072
PLO	115,5±34,5	116,4±47,7	0,903
MHO	1,2±0,5	1,4±1,5	0,230
MLO	25,9±10,8	27,8±15,6	0,440

p: ki kare testi istatistiksel anlamlılık değeri, **n:** sayı, **Ort:**Ortalama, **SS:**Standart Sapma, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **MLO:** Monosit lenfosit oranı, **MHO:** Monosit HDL oranı, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **CRP:** C-reaktive protein, *****: Korelasyon $p<0.05$ düzeyinde önemlidir, ****** : Korelasyon $p<0.01$ düzeyinde önemlidir.

4.5. SSRI Kullanımı ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisi

Antidepresan ilaç kullanımı sonrasında yan etki gelişen hasta grubumuzda SSRI grubu antidepresan ilaç kullanan hastalarda monosit değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamış olup bu karşılaştırma Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: SSRI Kullanımı ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisi

	SSRI’lar (n=42)	SSRI dışı antidepresanlar (n=18)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Nötrofil	4749±1583	4723±1638	0,923
Lenfosit	2686±881	2847±898	0,663
Platelet	291±57,5	300,7±63,1	0,617
HDL	56,4±10,7	57,8±9,9	0,545
Monosit	0,6±0,2	0,7±0,1	0,033*
WBC	8123±2048	8474±1919	0,540
CRP	3,8±4,7	3,2±3,7	0,262
PLO	118,4±39,2	108,9±18,8	0,448
MHO	1,1±0,5	1,2±0,3	0,153
MLO	25,6±12,3	26,6 ±6,3	0,252
NLO	1,9±0,7	1,7±0,6	0,434

p: ki kare testi istatistiksel anlamlılık değeri, **n:** sayı, **Ort:**Ortalama, **SS:**Standart Sapma, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **MLO:** Monosit lenfosit oranı, **MHO:** Monosit HDL oranı, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **CRP:** C-reaktive protein,* : Korelasyon $p<0.05$ düzeyinde önemlidir.

4.6. SSRI kullanımı ile yan etkilerin ilişkisi

Antidepresan kullanımı sonrasında yan etki gelişen hastalarda SSRI grubu ilaç kullanan hastalar ile SSRI grubu dışında antidepresan ilaç kullanan hastalar kıyaslandığında kuvvetsizlik-kolay yorulma, uyku hali-sedasyon yan etkilerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüş ($p=0,031$, $p=0,005$). Diğer yan etkilerde ise anlamlı farklılık görülmemiştir. SSRI ve SSRI grubu dışındaki antidepresanların yan etkilerle ilişkisi Tablo 9 ve Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 9: SSRI ve SSRI dışı ilaçların yan etkilerle ilişkisi

	SSRI grubu ilaçlar %	SSRI olmayan antidepresanlar %	p
Konsantrasyon sorunları			
Yok	59,5	61,1	0,673
Hafif	33,3	27,8	
Orta	4,8	11,1	
Yüksek	2,4	0,0	
Kuvvetsizlik-kolay yorulma			
Yok	57,1	44,4	0,031*
Hafif	38,1	27,8	
Orta	2,4	27,8	
Yüksek	2,4	0,0	
Uyku hali-sedasyon			
Yok	31,0	0,0	0,005**
Hafif	61,9	88,9	
Orta	7,1	11,1	
Unutkanlık			
Yok	54,8	50,0	0,635
Hafif	42,8	50,0	
Yüksek	2,4	0,0	
Depresyon			
Yok	97,6	94,4	0,530
Hafif	2,4	5,6	
Gerginlik- İç huzursuzluk			
Yok	85,7	88,9	0,479
Hafif	9,5	11,1	
Orta	4,8	0,0	
Uyku süresinde uzama			
Yok	35,7	5,6	0,065
Hafif	19,0	27,8	
Orta	9,5	11,1	
Yüksek	35,7	55,6	
Uyku süresinde azalma			
Yok	92,9	94,4	0,208
Hafif	4,8	0,0	
Orta	0,0	5,6	
Yüksek	2,4	0,0	
Rüya görmede artma			
Yok	23,8	33,3	0,538
Hafif	38,1	27,8	
Orta	23,8	33,3	
Yüksek	14,3	5,6	
Duygusal kayıtsızlık			
Yok	23,8	33,3	0,575
Hafif	50,0	50,0	
Orta	21,4	16,7	
Yüksek	4,8	0,0	

p: ki kare testi istatistiksel anlamlılık değeri, *****: Korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde önemlidir, ******: Korelasyon $p < 0.01$ düzeyinde önemlidir.

Tablo 10: SSRI ve SSRI dışı ilaçların yan etkilerle ilişkisi (devamı)

	SSRI grubu ilaçlar %	SSRI olmayan antidepresanlar %	p
Kilo artışı			
Yok	45,2	27,8	0,347
Hafif	19,0	33,3	
Orta	7,1	16,7	
Ağır	28,6	22,2	
Kilo Kaybı			
Yok	81,0	100,0	0,101
Hafif	9,5	0,0	
Orta	7,1	0,0	
Ağır	2,4	0,0	
Cinsel istekte azalma			
Yok	40,5	44,4	0,375
Hafif	19,0	5,6	
Orta	23,8	38,9	
Ağır	16,7	11,1	
Orgazm sorunları			
Yok	64,3	61,1	0,420
Hafif	9,5	11,1	
Orta	9,5	22,2	
Ağır	16,7	5,6	
Baş ağrısı			
Yok	88,1	83,3	0,286
Hafif	7,1	16,7	
Orta	4,8	0,0	
Fiziksel Bağımlılık			
Yok	38,1	22,2	0,339
Hafif	54,8	61,1	
Orta	7,1	16,7	
Psikolojik Bağımlılık			
Yok	45,2	27,8	0,206
Hafif	54,8	72,2	
UKU işlevsellik			
Hafif	35,7	55,6	0,242
Orta	45,2	38,9	
Ağır	19,0	5,6	
UKU SONUÇ			
Herhangi bir şey yapılmaz	2,4	5,6	0,903
Daha sık değerlendirme	57,1	61,0	
İlaç dozu azaltılsın	19,0	16,7	
İlacın kesilmesi/değişikliği	21,4	16,7	

p: ki kare testi istatistiksel anlamlılık değeri

4.7. Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile uygulanan ölçeklerin korelasyon analizi sonuçları

Çalışmamıza katılan hastalara uygulanan CGI hastalık şiddetinin; MADRS, HAM-A ve UKU ölçeklerinin toplam puanlarının ve ayrıca hastaların nötrofil, lenfosit, platelet, HDL, monosit, WBC, CRP, PLO, MHO, MLO, NLO değerlerinin birbirleriyle olan korelasyon analizi sonuçları Tablo 11’de özetlenmiştir.

CGI hastalık şiddetinin, diğer 3 ölçek toplam skoru (MADRS toplam puanı, HAM-A, UKU toplam puanı) ile de pozitif yönde korele olduğu ($p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$) ancak hiçbir biyokimyasal parametreyle anlamlı korelasyonu olmadığı görülmüştür.

HAM-A toplam puanının da aynı şekilde diğer ölçeklerle (CGI hastalık şiddeti, MADRS toplam puanı ve UKU toplam puanı) pozitif yönde korele olduğu ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$); yine hiçbir biyokimyasal parametreyle anlamlı korelasyonu olmadığı görülmüştür.

MADRS toplam puanının UKU toplam puanı ve hiçbir biyokimyasal parametreyle korelasyonu saptanmamıştır.

UKU ile de hiçbir biyokimyasal parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 11: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi sonuçları

		CGI-S	MADRS	HAM-A	UKU	Nötrofil	Lenfosit	Platelet	HDL	Monosit	Wbc	CRP	PLO	MHO	MLO	NLO
CGI-S	r	1														
	p	.														
MADRS Top.	r	0,491**	1													
	p	<0,01	.													
HAM-A Top.	r	0,388**	0,499**	1												
	p	0,002	<0,01	.												
UKU Top.	r	0,446**	0,202	0,461**	1											
	p	<0,01	0,122	<0,01	.											
Nötrofil	r	-0,145	0,16	-0,046	-0,006	1										
	p	0,27	0,223	0,726	0,963	.										
Lenfosit	r	0,015	-0,022	-0,149	-0,032	0,345**	1									
	p	0,908	0,87	0,255	0,806	0,007	.									
Platelet	r	-0,07	0,083	-0,086	-0,033	0,356**	0,311*	1								
	p	0,595	0,531	0,515	0,8	0,005	0,016	.								
HDL	r	-0,079	-0,011	0,004	0,002	-0,143	-0,039	0,207	1							
	p	0,548	0,932	0,977	0,991	0,275	0,766	0,112	.							
Monosit	r	-0,093	-0,048	-0,084	-0,155	0,432**	0,297*	0,128	-0,121	1						
	p	0,48	0,713	0,522	0,237	0,001	0,021	0,33	0,355	.						
Wbc	r	-0,012	0,198	-0,03	0,018	0,835**	0,561**	0,352**	-0,254	0,506**	1					
	p	0,926	0,13	0,822	0,891	<0,01	<0,01	0,006	0,05	<0,01	.					
CRP	r	0,044	-0,169	-0,21	-0,049	0,13	0,287*	-0,08	-0,093	0,137	0,17	1				
	p	0,738	0,197	0,108	0,712	0,324	0,026	0,545	0,477	0,297	0,194	.				
PLO	r	0,024	0,105	0,138	0,074	-0,148	-0,802**	0,23	0,091	-0,212	-0,331**	-0,301*	1			
	p	0,854	0,426	0,294	0,575	0,259	<0,01	0,077	0,487	0,104	0,01	0,019	.			
MHO	r	0,002	0,019	-0,03	-0,101	0,375**	0,202	0,009	-0,622**	0,802**	0,518**	0,175	-0,152	1		
	p	0,991	0,884	0,819	0,443	0,003	0,121	0,946	<0,01	<0,01	<0,01	0,181	0,245	.		
MLO	r	-0,128	0,006	0,065	-0,062	0,058	-0,61**	-0,157	-0,115	0,49**	-0,054	-0,221	0,521**	0,482**	1	
	p	0,33	0,964	0,622	0,637	0,662	<0,01	0,232	0,383	<0,01	0,68	0,09	<0,01	<0,01	.	
NLO	r	-0,195	0,103	0,019	0,031	0,626**	-0,453**	0,034	-0,177	0,142	0,341**	-0,071	0,484**	0,217	0,546**	1
	P	0,136	0,433	0,885	0,812	p<0,01	<0,01	0,794	0,177	0,281	0,008	0,588	<0,01	0,096	<0,01	.

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **MLO:** Monosit lenfosit oranı, **MHO:** Monosit HDL oranı, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **CRP:** C-reaktive protein, **CGI-S:** Klinik Global İzlem Ölçeği-Hastalık Şiddeti, **MADRS:** The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, **UKU:** Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği **p:** Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, **r:** Spearman Korelasyon Sayısı (0.30'a kadar zayıf korelasyon, 0.30-0.70 orta dereceli korelasyon, 0.70 üstü güçlü korelasyon), ***** : Korelasyon p<0.05 düzeyinde önemlidir. ****** : Korelasyon p<0.01 düzeyinde önemlidir. **-:** Negatif yönde korelasyon

4.8. Hasta Grubuna Uygulanan Ölçeklerin Yan Etkilerle Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta grubuna uygulanan ölçek skorlarından; CGI hastalık şiddeti, CGI yan etki şiddeti, MADRS toplam puanı ve HAM-A toplam puanının; hastalara uygulanan diğer ölçek olan UKU yan etkiler ölçeğine göre en sık saptanmış olan yan etkilerle ilişkisi Tablo 12 ve Tablo 13'te özetlenmiştir.

CGI hastalık şiddeti ölçeğinin, UKU yan etki ölçeğinin ruhsal yan etkiler kısmının 1.(konsantrasyon problemleri) belirtisiyle pozitif yönde korele olduğu görülmüştür ($p<0,027$). Ayrıca CGI hastalık şiddetinin; CGI yan etki şiddeti, HAM-A, MADRS, UKU sonucu ve işlevsellikte bozulma ile anlamlı derecede pozitif yönlü ilişkisi saptanmıştır ($p=0,006$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,01$, $p=0,015$).

Tablo 12: Hasta grubunun ölçek skorlarının yan etkilerle korelasyon analizi sonuçları

		HAMA	MADRS	CGI-EI	CGI-S	UKU Ruhsal1	UKU Ruhsal2	UKU Ruhsal3	UKU Ruhsal4	UKU Ruhsal7	UKU Ruhsal9	UKU Ruhsal10
HAM-A	r											
	p	.										
MADRS	r	,499**	1									
	p	<0.001	.									
CGI-EI	r	0,241	0,06	1								
	p	0,063	0,65	.								
CGI-S	r	,388**	,491**	,350**	1							
	p	0,002	<0.001	0,006	.							
UKU Ruhsal1	r	0,341	0,28	0,154	,460*	1						
	p	0,111	0,195	0,482	0,027	.						
UKU Ruhsal2	r	0,083	,436*	0,232	0,374	0,48	1					
	p	0,688	0,026	0,255	0,06	0,082	.					
UKU Ruhsal3	r	-0,088	-0,072	-0,137	0,193	0,16	0,023	1				
	p	0,558	0,63	0,36	0,193	0,586	0,915	.				
UKU Ruhsal4	r	-0,25	0,035	0,194	-0,087	-0,157	.	.	1			
	p	0,262	0,878	0,386	0,701	0,609	.	.	.			
UKU Ruhsal7	r	0,025	0,099	-0,108	0	0,35	0,225	0,076	.	1		
	p	0,872	0,524	0,486	1	0,184	0,314	0,635	.	.		
UKU Ruhsal9	r	0,073	-0,017	-0,171	0,12	-0,364	0,073	-0,113	.	,361*	1	
	p	0,639	0,913	0,266	0,438	0,151	0,767	0,507	.	0,033	.	
UKU Ruhsal10	r	0,03	-0,049	-0,225	0	-0,002	0,147	-0,15	0,285	0,259	,382*	1
	p	0,848	0,753	0,142	1	0,991	0,514	0,397	0,223	0,159	0,026	.

UKU: Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği,,p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği, CGI-S: Klinik Global İzlem Ölçeği- Hastalık Şiddeti, CGI-EI: Klinik Global İzlem Ölçeği- Yan Etki Şiddeti MADRS: The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, r: Spearman Korelasyon Sayısı (0.30'a kadar zayıf korelasyon, 0.30-0.70 orta dereceli korelasyon, 0.70 üstü güçlü korelasyon), *: Korelasyon $p<0.05$ düzeyinde önemlidir. **: Korelasyon $p<0.01$ düzeyinde önemlidir. -: Negatif yönde korelasyon. **Ruhsal1:** Konsantrasyon sorunları, **Ruhsal2:** Kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma, **Ruhsal3:** Uyku hali/sedasyon, **Ruhsal4:** Unutkanlık, **Ruhsal7:** Uyku süresinde uzama, **Ruhsal9:** Rüya görmeye artma, **Ruhsal10:** Duygusal kayıtsızlık

MADRS toplam puanının; HAM-A toplam puanı ile ve UKU yan etki ölçeğinin ruhsal yan etkiler kısmının 2. (kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma) belirtisiyle pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,026$.)

HAM-A toplam puanının UKU sonucu ve işlevsellikte bozulma ile pozitif yönlü ilişkisi gözlenmektedir ($p=0,019$).

CGI yan etki şiddeti tremor yan etkisi ile negatif yönde korele, UKU sonuç, cinsel istekte azalma, ereksiyon güçlüğü ve işlevsellikte bozulma ile pozitif yönde korele olarak saptanmıştır ($p=0,035$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,019$, $p<0,001$)



Tablo13: Hasta grubunun ölçek skorlarının yan etkilerle korelasyon analizi sonuçları (devamı)

		Cinsel													
		UKU				Ağız		Kilo	İstekte	Ereksiyon	Orgazm	Vajinada	Fiziksel	İşlevsellik	
		HAM-A	MADRS	CGI-EI	CGI-S	Sonuç	Tremor	Kuruluğu	Artışı	Azalma	Bozukluğu	sorunları	Kuruluk	Bağımlılık	bozukluğu
HAM-A	r	1													
	p														
MADRS	r	,499**	1												
	p	0													
CGI-EI	r	0,241	0,06	1											
	p	0,063	0,65												
CGI-S	r	,388**	,491**	,350**	1										
	p	0,002	0	0,006											
UKU	r	,423**	0,097	,799**	,337**	1									
SONUÇ	p	0,001	0,471	<0,01	0,01										
Tremor	r	-0,303	-0,04	-,667*	-0,272	-0,309	1								
	p	0,394	0,92	0,035	0,447	0,386									
Ağız															
Kuruluğu	r	-0,048	-0,11	-0,345	-0,415	-0,186		1							
	p	0,86	0,7	0,191	0,11	0,49									
Kilo	r	-0,133	-0,02	0,146	0,088	0,15	0,123	0,272	1						
artışı	p	0,447	0,913	0,401	0,615	0,388	0,771	0,447							
Cinsel															
istekte	r	0	0,01	,515**	0,142	0,324	-,949**	-0,104	0,262	1					
azalma	p	1	0,955	0,002	0,415	0,058	0,004	0,76	0,196						
Ereksiyon															
bozukluğu	r	0,227	-0,05	,617*	0	,646*			0,214	,713**	1				
	p	0,436	0,855	0,019	1	0,013			0,527	0,004					
Orgazm															
sorunları	r	-0,356	-0,14	0,122	-0,037	-0,102	-0,577	0,304	0,329	,745**	0,5	1			
	p	0,104	0,539	0,588	0,872	0,65	0,423	0,619	0,214	<0,001	0,667				
Vajinada															
kuruluk	r	-0,036	-0,24	0,394	0,025	0,066	1,000**	0	-0,46	,617**		,813**	1		
	p	0,887	0,347	0,105	0,92	0,794		1	0,114	0,008		<0,001			
Fiziksel															
bağımlılık	r	0,291	0,055	-0,148	0,157	-0,091	-0,258	0,316	0,112	0,072	0,289	0,123	-0,154	1	
	p	0,069	0,735	0,362	0,332	0,585	0,576	0,407	0,601	0,709	0,389	0,626	0,585		
İşlevsellik															
bozukluğu	r	,302*	-0,05	,658**	,312*	,727**	-0,527	-0,415	0,035	,464**	0,525	0,251	0,128	0,067	1
	p	0,019	0,722	<0,001	0,015	<0,001	0,117	0,11	0,841	0,005	0,054	0,26	0,613	0,683	

UKU: Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, **p:** Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI-S:** Klinik Global İzlem Ölçeği Hastalık şiddeti, **CGI- EI:** Klinik Global İzlem Ölçeği-Yan Etki Şiddeti , **MADRS:** The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, **r:** Spearman Korelasyon Sayısı (0.30'a kadar zayıf korelasyon, 0.30-0.70 orta dereceli korelasyon, 0.70 üstü güçlü korelasyon), * : Korelasyon p<0.05 düzeyinde önemlidir. **: Korelasyon p<0.01 düzeyinde önemlidir. -: Negatif yönde korelasyon.

4.9. UKU yan etki ölçeği nedensellik parametresinin incelenmesi

Tablo 14'ten 16'ya kadar UKU yan etki ölçeğine göre hastaların belirttiği yan etkiler görüşmeci tarafından ilaç ile ilişki derecesine göre “mümkün veya muhtemel” olarak sınıflandırılmıştır. Görüşmecinin hastaların belirttiği yan etkilerden ilaçla ilişkili olmadığı düşünülenler “muhtemel değil” olarak belirtilmiştir. Değerlendirilemedi seçeneği ise belirtilen yan etkinin gelişmediği hastalardır.

Tablo 14: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (ruhsal yan etkiler)

	Sayı	%
Konsantrasyon sorunları		
Muhtemel değil	1	1,7
Mümkün	15	25,0
Muhtemel	8	13,3
Değerlendirilemedi	36	60,0
Kuvvetsizlik-kolay yorulma		
Muhtemel değil	2	3,3
Mümkün	13	21,7
Muhtemel	13	21,7
Değerlendirilemedi	32	53,3
Uyku hali-sedasyon		
Muhtemel değil	0	0,0
Mümkün	11	18,3
Muhtemel	36	60,0
Değerlendirilemedi	13	21,7
Unutkanlık		
Muhtemel değil	7	11,7
Mümkün	15	25,0
Muhtemel	6	10,0
Değerlendirilemedi	32	53,3
Gerginlik- İç huzursuzluk		
Muhtemel değil	5	8,3
Mümkün	3	5,0
Muhtemel	0	0,0
Değerlendirilemedi	52	86,7
Uyku süresinde uzama		
Muhtemel değil	0	0,0
Mümkün	2	3,3
Muhtemel	40	66,7
Değerlendirilemedi	18	30,0
Uyku süresinde azalma		
Muhtemel değil	0	0,0
Mümkün	1	1,7
Muhtemel	3	5,0
Değerlendirilemedi	56	93,3
Rüya görmede artma		
Muhtemel değil	0	0,0
Mümkün	8	13,3
Muhtemel	36	60,0
Değerlendirilemedi	16	26,7
Duygusal kayıtsızlık		
Muhtemel değil	0	0,0
Mümkün	2	3,3
Muhtemel	42	70,0
Değerlendirilemedi	16	26,7

Tablo 15: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (nörolojik ve otonomik yan etkiler)

Nörolojik yan etkiler			Otonomik yan etkiler		
	Sayı	%		Sayı	%
Distoni Değerlendirilemedi Mümkün	59 1	98,3 1,7	Akadosasyon bozukluk Değerlendirilemedi	60	100,0
Rijidite Değerlendirilemedi	60	100,0	Artmış salivasyon Değerlendirilemedi	60	100,0
Hipokinezi/Akinezi Değerlendirilemedi	60	100,0	Azalmış salivasyon Değerlendirilemedi Mümkün Muhtemel	44 3 13	73,3 5,0 21,7
Hiperkinezi Değerlendirilemedi	60	100,0	Bulantı/kusma Değerlendirilemedi Mümkün	56 4	93,3 6,7
Tremor Değerlendirilemedi Muhtemel değil Mümkün Muhtemel	48 2 6 4	80,0 3,4 10,0 6,6	İshal Değerlendirilemedi Muhtemel	59 1	98,3 1,7
Akatizi Değerlendirilemedi Muhtemel değil	59 1	98,3 1,7	Kabızlık Değerlendirilemedi Muhtemel Mümkün Muhtemel değil	54 4 1 1	90,0 6,6 1,7 1,7
Epileptik nöbet Değerlendirilemedi	60	100,0	İşeme sorunları Değerlendirilemedi	60	100,0
Parestezi Değerlendirilemedi Muhtemel değil	59 1	98,3 1,7	Poliüri/polidipsi Değerlendirilemedi Mümkün	57 3	95,0 5,0
			Ortostatik baş dönmesi Değerlendirilemedi Mümkün Muhtemel	55 4 1	91,6 6,7 1,7
			Çarpıntı /taşikardi Değerlendirilemedi Mümkün	58 2	96,7 3,3
			Terlemede artış Değerlendirilemedi Muhtemel değil Muhtemel Mümkün	52 2 1 5	86,7 3,3 1,7 8,3

Tablo 16: UKU yan etki ölçeği nedensellik ilişkisi (diğer yan etkiler)

Diğer Yan etkiler					
	Sayı	%	Sayı	%	
Döküntü			Cinsel istekte azalma		
Değerlendirilemedi	60	100,0	Değerlendirilemedi	25	41,7
			Muhtemel	34	56,6
			Mümkün	1	1,7
Kaşıntı			Ereksiyon bozukluğu**		
Değerlendirilemedi	60	100,0	Değerlendirilemedi	4	22,2
			Muhtemel	14	77,8
Fotosensitivite			Ejekulasyon bozukluğu**		
Değerlendirilemedi	60	100,0	Değerlendirilemedi	11	61,1
			Muhtemel	7	38,9
Pigmentasyonda artış			Orgazm sorunları		
Değerlendirilemedi	60	100,0	Değerlendirilemedi	38	63,4
			Muhtemel	20	33,3
			Mümkün	2	3,3
Kilo artışı			Vaginada kuruluk*		
Değerlendirilemedi	24	40,0	Değerlendirilemedi	24	57,1
Muhtemel	34	56,6	Mümkün	1	1,7
Mümkün	1	1,7	Muhtemel	17	41,2
Muhtemel değil	1	1,7			
Kilo Kaybı			Baş ağrısı		
Değerlendirilemedi	52	86,7	Değerlendirilemedi	51	85,0
Mümkün	2	3,3	Mümkün	6	10,0
Muhtemel	6	10,0	Muhtemel	3	5,0
Menoraji*			Fiziksel Bağımlılık		
Değerlendirilemedi	40	95,2	Değerlendirilemedi	20	33,3
Mümkün	2	4,8	Muhtemel	40	66,7
Amenore*			Psikolojik Bağımlılık		
Değerlendirilemedi	41	97,6	Değerlendirilemedi	24	40,0
Muhtemel	1	2,4	Muhtemel değil	3	5,0
			Mümkün	8	13,3
			Muhtemel	25	41,7
Galaktore*					
Değerlendirilemedi	42	100,0			
Jinekomasti**					
Değerlendirilemedi	18	100,0			
Cinsel istekte artma					
Değerlendirilemedi	59	98,3			
Muhtemel	1	1,7			

4.10. Hasta Grubunda gelişen yan etkiler ile biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

Tablo 17’de Çalışmamıza katılan antidepresan kullanımına bağlı ilaç yan etkisi gelişen hastaların, UKU yan etki ölçeğindeki alt parametrelerin inflamatuvar parametrelerden nötrofil, lenfosit, platelet, HDL, monosit, WBC, CRP, PLO, MHO, MLO, NLO sonuçları ile korelasyon analizi incelenmiştir.

4.10.1. Konsantrasyon sorunları

24 hasta antidepresan ilaç kullanımı sonrası konsantrasyon bozukluğu geliştiğini ifade etmiştir (19’u hafif düzeyde, 4’ü orta düzeyde ve 1’i ağır düzeyde) (Tablo 4). 1 hastanın ifade ettiği konsantrasyon bozukluğu yan etkisinin ilaç kaynaklı olmadığı düşünülmüştür (Tablo 14). Korelasyon analizi 23 hasta ile yapılmıştır.

Konsantrasyon sorunları ile nötrofil ve NLO arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,013$, $p=0,013$).

4.10.2. Kuvvetsizlik-Halsizlik

28 hasta antidepresan ilaç kullanımı sonrası kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma geliştiğini ifade etmiştir (21’i hafif düzeyde, 6’sı orta düzeyde ve 1’i ağır düzeyde;) (Tablo 4). 2 hastanın ifade ettiği kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma yan etkisinin ilaç kaynaklı olmadığı düşünülmüş (Tablo 14); korelasyon analizi 26 hasta ile yapılmıştır.

Kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma yan etkisi ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.3. Uyku hali- Sedasyon

47 hasta antidepresan ilaç kullanımı uyku hali/sedasyon geliştiğini ifade etmiştir (42’si hafif düzeyde ve 5’i orta düzeyde) (Tablo 4). Uyku hali/sedasyon yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 14). Korelasyon analizi 47 hasta ile de yapılmıştır.

Uyku hali/sedasyon yan etkisi ile MHO ve MLO arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,039$, $p=0,034$).

4.10.4. Unutkanlık

28 hasta antidepresan ilaç kullanımı unutkanlık geliştiğini ifade etmiştir (27’si hafif düzeyde ve 1’i ağır düzeyde) (Tablo 4). Unutkanlık yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan 7 sinin ilaç nedeni olmadığı düşünülmüş ve istatistiğe dahil edilmemiştir (Tablo 14). Korelasyon analizi unutkanlık yan etkisinin ilaca bağlı olarak gelişti mümkün veya muhtemel olan 21 hasta ile de yapılmıştır.

Unutkanlık ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.5. Uyku süresinde uzama

44 hasta antidepresan ilaç kullanımı uyku süresinde uzama geliştiğini ifade etmiştir (13’ü hafif düzeyde, 6’si orta ve 25’i ağır düzeyde) (Tablo 4). Uyku süresinde uzama yan etkisi

geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünölen hasta olmamıştır (Tablo 14). Korelasyon analizi 44 hasta ile de yapılmıştır.

Uyku süresinde uzama yan etkisi ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.6. Rüya görmede artma

44 hasta antidepresan ilaç kullanımı rüya görmede artma geliştiğini ifade etmiştir (21'i hafif düzeyde, 16'si orta ve 7'si ağır düzeyde) (tablo:4). Rüya görmede artma yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünölen hasta olmamıştır (Tablo 14). Korelasyon analizi 44 hasta ile de yapılmıştır.

Rüya görmede artma yan etkisi ile platelet arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,014$).

4.10.7. Duygusal kayıtsızlık

44 hasta antidepresan ilaç kullanımı duygusal kayıtsızlık geliştiğini ifade etmiştir (30'u hafif düzeyde, 12'si orta ve 2'si ağır düzeyde) (Tablo 4). Duygusal kayıtsızlık yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünölen hasta olmamıştır (Tablo 14). Korelasyon analizi 44 hasta ile de yapılmıştır.

Duygusal kayıtsızlık yan etkisi ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.8. Tremor

12 hasta antidepresan ilaç kullanımı sonrası tremor geliştiğini ifade etmiştir (7'si hafif düzeyde, 4'ü orta düzeyde) (Tablo 5). Tremor yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan 2'sinin ilaç nedeni olmadığı düşünölmüş ve istatistiğe dahil edilmemiştir (Tablo 15). Korelasyon analizi tremor yan etkisinin ilaca bağılı olarak gelişti mümkün veya muhtemel olan 10 hasta ile de yapılmıştır.

Tremor ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.9. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)

16 hasta antidepresan ilaç kullanımı sonrası azalmış salivasyon geliştiğini ifade etmiştir (9'u hafif düzeyde, 6'sı orta düzeyde ve 1'i ağır düzeyde) (Tablo 5). Azalmış salivasyon geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünölen hasta olmamıştır (Tablo 15). Korelasyon analizi azalmış salivasyon gelişmesi mümkün veya muhtemel olan 16 hasta ile de yapılmıştır.

Azalmış salivasyon yan etkisi ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.10. Kilo artışı

36 hasta antidepresan ilaç kullanımı kilo artışı geliştiğini ifade etmiştir (14'ü hafif, 6'sı orta ve 16'sı ağır düzeyde) (Tablo 6). Kilo artışı geliştiğini ifade eden hastalardan 1'inin ilaç nedeni olmadığı düşünölmüş ve istatistiğe dahil edilmemiştir (Tablo 16). Bu bağlamda

korelasyon analizi kilo artışı yan etkisinin ilaca bağlı olarak gelişti mümkün veya muhtemel olan 35 hasta ile yapılmıştır.

Kilo artışı ile nötrofil, lenfosit, WBC değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon ve PLO ile arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p=0,016$, $p=0,019$, $p<0,001$, $p=0,12$)

4.10.11. Cinsel istekte azalma

35 hasta antidepresan ilaç kullanımı cinsel istekte azalma geliştiğini ifade etmiştir (9'u hafif, 17'si orta ve 9'u ağır düzeyde) (Tablo 6). Cinsel istekte azalma geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 16). Korelasyon analizi cinsel istekte azalma geliştiği mümkün veya muhtemel olan 35 hasta ile de yapılmıştır.

Cinsel istekte azalma yan etkisi ile hiçbir inflamatuvar parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

4.10.12. Ereksiyon bozukluğu

18 erkek hastanın 14'ünde antidepresan ilaç kullanımı sonrası Ereksiyon bozukluğu geliştiğini ifade edilmiştir (7'si hafif, 7'si orta düzeyde) (Tablo 6). Ereksiyon bozukluğu yan etkisi geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 16). Korelasyon analizi ereksiyon bozukluğu geliştiği muhtemel olan 14 hasta ile yapılmıştır.

Ereksiyon bozukluğu yan etkisi ile PLO arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,028$).

4.10.13. Orgazm bozukluğu

22 hastada antidepresan ilaç kullanımı sonrası orgazm bozukluğu geliştiği ifade edilmiştir (6'sı hafif, 8'si orta, 8'i ağır düzeyde) (Tablo 6). Orgazm bozukluğu geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 16). Korelasyon analizi orgazm bozukluğu geliştiği muhtemel veya mümkün olan 22 hasta ile de yapılmıştır.

Orgazm bozukluğu yan etkisi ile monosit değeri arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,048$).

4.10.14. Vajinada Kuruluk

42 kadın hastanın 18'i antidepresan ilaç kullanımı sonrası vajinada kuruluk geliştiğini ifade etmiştir (5'i hafif, 9'u orta, 4'ü ağır düzeyde) (Tablo 6). Vajinada kuruluk geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 16). Korelasyon analizi vajinada kuruluk geliştiği muhtemel veya mümkün olan 18 hasta ile de yapılmıştır.

Vajinada kuruluk yan etkisi ile nötrofil değeri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,038$).

4.10.15. Fiziksel bağımlılık

40 hastada antidepresan ilaç kullanımı sonrası geliştiği ifade edilmiştir (34'ü hafif, 6'si orta, düzeyde) (Tablo 6). Fiziksel bağımlılık geliştiğini ifade eden hastalardan ilaç kaynaklı olmadığı düşünülen hasta olmamıştır (Tablo 16). Korelasyon analizi fiziksel bağımlılık geliştiği muhtemel veya mümkün olan 40 hasta ile de yapılmıştır.

Korelasyon analizine göre fiziksel bağımlılık ile NLO arasında anlamlı düzeyde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p=0,023$).

4.10.16. Yan etkilerin hastanın günlük performansını etkileme değerlendirilmesi

Örneklem grubunun 25'i yan etkilerin günlük yaşam aktivitelerini hafif düzeyde, 26'sı orta düzeyde ve 9'u ağır düzeyde etkilediğini ifade etmiştir (Tablo 6).

İlaç yan etkilerinin hastaların günlük performansını etkileme düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon saptanmamıştır.



Tablo 17: Yan etkiler ile biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

		Nötrofil	Lenfosit	Platelet	HDL	Monosit	WBC	CRP	PLO	MHO	MLO	NLO
UKU	r	-,510*	-0,075	-0,293	-	-0,248	-0,309	-0,23	-0,14	-0,078	-0,182	-,512*
Ruhsal1	p	0,013	0,734	0,174	0,918	0,253	0,152	0,29	0,523	0,722	0,405	0,013
UKU	r	-0,188	0,113	0,17	0,16	0,129	0,021	-0,27	0	0,075	0,025	-
Ruhsal2	p	0,357	0,583	0,406	0,434	0,529	0,92	0,183	1	0,715	0,903	0,248
UKU	r	-0,231	-0,257	-0,163	0,143	0,183	-0,158	0,244	0,209	,303*	,310*	-
Ruhsal3	p	0,117	0,081	0,274	0,339	0,218	0,29	0,098	0,159	0,039	0,034	0,734
UKU	r	0,222	0,258	0,166	0,111	-0,185	0,295	0,074	0,185	-0,111	-0,332	0,074
Ruhsal4	P	0,334	0,258	0,471	0,632	0,423	0,194	0,75	0,423	0,632	0,141	0,75
UKU	r	-0,01	0,003	0,071	0,193	-0,163	-0,001	-0,04	0,051	-0,218	-0,096	-
Ruhsal7	P	0,951	0,983	0,647	0,21	0,291	0,997	0,817	0,741	0,155	0,537	0,036
UKU	r	0,006	-0,089	,368*	0,177	-0,19	-0,043	0,031	0,246	-0,233	-0,105	0,089
Ruhsal9	p	0,972	0,567	0,014	0,251	0,216	0,78	0,844	0,108	0,128	0,497	0,564
UKU	r	0,043	-0,02	0,255	0,13	-0,096	0,054	-0,16	0,109	-0,068	0,051	0,032
Ruhsal10	p	0,782	0,897	0,095	0,399	0,534	0,728	0,305	0,481	0,659	0,743	0,839
UKU	r	0,497	0,321	0,284	0,285	-0,426	0,569	0,142	0,142	-0,284	-0,497	0,071
Nöro5	p	0,143	0,366	0,426	0,425	0,219	0,086	0,695	0,695	0,426	0,143	0,845
UKU	r	0,107	-0,069	-0,156	0,041	0,014	-0,218	-0,08	0,018	-0,012	0,179	0,121
Oto3	p	0,693	0,801	0,565	0,88	0,958	0,418	0,758	0,946	0,966	0,507	0,657
UKU	r	,404*	,394*	0,077	0,049	0,223	,579**	0,156	,421*	0,184	0,022	0,177
Diğer5	P	0,016	0,019	0,662	0,78	0,199	<0.001	0,372	0,012	0,29	0,899	0,31
UKU	r	-0,091	0,126	-0,008	0,079	-0,142	-0,041	-0,22	0,107	-0,045	-0,268	-
Diğer12	p	0,604	0,47	0,964	0,652	0,416	0,813	0,211	0,543	0,796	0,119	0,158
UKU	r	0,195	0,443	-0,018	0,213	0	0,089	0,053	,585*	-0,053	-0,514	0,053
Diğer13	p	0,504	0,113	0,952	0,464	1	0,763	0,857	0,028	0,857	0,06	0,857
UKU	r	-0,355	-0,168	-0,122	0,017	-,427*	-0,349	0,15	0,229	-0,259	-0,083	-
Diğer15	p	0,105	0,455	0,589	0,941	0,048	0,111	0,505	0,305	0,245	0,714	0,096
UKU	r	-,493*	-0,017	-0,287	0,179	-0,4	-0,438	0,35	0,065	-0,191	-0,273	-0,33
Diğer16	p	0,038	0,947	0,248	0,476	0,1	0,069	0,154	0,797	0,447	0,273	0,181
UKU	r	-0,276	0,17	-0,07	0,039	-0,076	-0,124	-0,14	0,237	-0,003	-0,146	-
Diğer18	p	0,085	0,295	0,669	0,809	0,642	0,445	0,38	0,142	0,985	0,37	,358*
UKU	r	-0,011	0,032	-0,001	0,069	-0,066	0,016	0,198	0,013	0,029	-0,112	0,041
İşlevsellikte												
Bozulma	p	0,933	0,809	0,992	0,598	0,615	0,902	0,13	0,923	0,828	0,396	0,754

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **MLO:** Monosit lenfosit oranı, **MHO:** Monosit HDL oranı, **Wbc:** Beyaz kan hücresi, **CRP:** C-reaktive protein, **UKU:** Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği **p:** Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, **r:** Spearman Korelasyon Sayısı (0.30'a kadar zayıf korelasyon, 0.30-0.70 orta dereceli korelasyon, 0.70 üstü güçlü korelasyon), ***** : Korelasyon p<0.05 düzeyinde önemlidir. ****** : Korelasyon p<0.01 düzeyinde önemlidir. **-:** Negatif yönde korelasyon. **Ruhsal1:** Konsantrasyon sorunları, **Ruhsal2:** Kuvvetsizlik/halsizlik/kolay yorulma, **Ruhsal3:** Uyku hali/sedasyon, **Ruhsal4:** Unutkanlık, **Ruhsal7:** Uyku süresinde uzama, **Ruhsal9:** Rüya görmeye artma, **Ruhsal10:** Duygusal kayıtsızlık, **Nöro5:** Tremor **Oto3:** Azalmış salivasyon, **Diğer5:** Kilo artışı, **Diğer12:** Cinsel istekte azalma, **Diğer13:** Ereksiyon bozukluğu, **Diğer15:** Orgazm sorunları, **Diğer16:** Vajinada kuruluk, **Diğer18:** Fiziksel bağımlılık

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda MDB tanısı alan hastalarda antidepresan tedavi sonrasında gelişen yan etkilerin inflamatuvar parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Daha önceden yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarında NLO, MHO, PLO, MLO, WBC ve CRP incelenmiştir. Ancak literatürde incelediğimiz kadarıyla çalışmamız, depresyon hastalarında antidepresan ilaç kullanımı sonrasında gelişen yan etkilerin inflamatuvar parametreler ile olan ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerini eşitlediğimiz için yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, BKİ ve çalışma durumunun gruplar arasında farklılık göstermemesi beklediğimiz bulguları. **Aile öyküsü hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıktı.** MDB hastalarındaki genetik etyoloji baz alındığında bu da beklenen bir sonuçtu.

İnflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi

Bazı hastalıklarda kullanılan sitokin tedavisinin depresif semptomlara yol açması ve MDB hastalarında daha sık immün sistem anomalilerinin gösterilmesi sonucunda immün sistem aktivasyonunun depresyon etyopatogenezinde rol oynadığı görüşü önem kazanmıştır [139]. Çalışmalarda MDB hastalarında birçok nöroinflamatuvar belirtecin yükseldiği bildirilmiştir [6, 7, 140, 141].

Antidepresanların ise hem tıbbi hastalıklara bağlı oluşan depresif semptomlarda hem de MDB hastalarında, depresif semptomların tedavi edilmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokinleri azalttığı ve sitokinlerin normal düzeye gelmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır [55, 142-146]. Ancak literatürde aksini iddia eden çalışmalar da yer almaktadır [141, 147, 148].

Çalışmamızda CRP düzeyi ve platelet, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur. Literatürde MDB hastalarında CRP'nin artmış olduğu görülmektedir [149-155]. Antidepresan ilaç kullanan hastalarda ise CRP düzeylerinin azaldığı çalışmalar mevcuttur [156-159]. Platelet sayısı da MDB hastalarında artma eğilimindedir. SSRI'lar plateletlerin hem fonksiyonunu bozabilmekte hem de sayısını azaltabilmektedir [160]. Antidepresan tedavi sonrası platelet sayısının değişmediği bir çalışma da bulunmaktadır [161]. Çalışmamızda antidepresan kullanımı ile CRP ve platelet düzeyi değişimine dair bilgi mevcut değildir.

Çalışmamızda HDL kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Yapılan çalışmalar düşük serum HDL düzeylerinin MDB'nin bir belirteci olduğunu ortaya koymuştur [80, 162, 163]. Antidepresan tedavi ile HDL düzeyinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir [164, 165].

Çalışmamızda WBC, NLO, PLO, MLO, MHO, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür incelemelerinde WBC'nin MDB hastalarında sıklıkla artmış olduğu görülmektedir [166, 167]. Ancak WBC'nin MDB grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunduğu bir çalışma da mevcuttur [72]. Lökosit ve nötrofil düzeylerinin ise arttığı; lenfositlerin, B ve T hücre sayısının, serum konsantrasyonu ve proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir [168-170]. NLO'nun da MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmektedir [7, 170-174]. Bir çalışmada, MDB hastalarında NLO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; hastalara 3 ay antidepresan tedavi uygulandıktan sonra NLO

değerlerinde belirgin azalma tespit edilmiştir [71]. PLO'nun ise MDB hastalarında artmış olduğu incelenmiştir [153]. Bir çalışmada MDB hastaları ve kontrol grubu arasında platelet düzeyleri arasında farklılık saptanmamışken; PLO, MDB hastalarında yüksek çıkmıştır [170]. Bu çalışmaların aksine MDB hastaları ile lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, NLO ve PLO değerleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı bir çalışma mevcuttur [175]. Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Monosit düzeyinin ise MDB hastalarında yükselme eğiliminde olduğu gösterilmiştir [176]. MLO da MDB hastalarında çalışılan başka bir inflamatuvar belirteçtir. 2022 yılında 5 çalışmanın değerlendirilmesinin yapıldığı bir meta-analizde, MDB ile MLO arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu meta analizin sonucu da çalışmamızın sonucuna paralellik göstermektedir. Ancak bu çalışmanın yorumcuları, MLO diğer belirteçlere göre daha az çalışıldığı için verilerin yetersiz olduğunu öne sürmüştür [177]. Başka bir çalışmada da MLO' nun depresyonla doğrusal olmayan bir ilişkide olduğu gösterilmiştir [153]. MHO' nun ise MDB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek çıktığı bir çalışma mevcuttur [80].

Özetle, çalışmalar genel olarak MDB hastalarında WBC, NLO, PLO, MLO, MHO, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit düzeylerinin yüksek; HDL'nin düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ise HDL yüksek saptanmıştır ve diğer parametrelerle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, örneklem grubumuzun ilaca bağlı yan etki gelişen seçili bir grup olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yani, ilaca bağlı yan etki gelişen MDB hastalarında farklı inflamatuvar mekanizmaların devreye girdiği düşünülebilir. Diğer bir yorumumuz, antidepresanların HDL düzeyini arttırmış olabileceği ve diğer inflamatuvar parametreleri normale getirmiş olabileceğidir. Antidepresan ilaç kullanımı öncesi inflamatuvar belirteç düzeyleri bilgisi mevcut değildir.

Çalışmamızın diğer bir bulgusu, SSRI kullanan hastalarda diğer antidepresan kullanan hastalara göre monosit düzeyinin anlamlı düzeyde daha düşük olmasıdır. Bazı çalışmalar, SSRI'ların klinik etkilerinin kısmen antiinflamatuvar etkilere bağlı olabileceğini, ancak TCA'lar için aynı mekanizmanın geçerli olmadığını öne sürmektedir [178]. Bir çalışmada SSRI ile tedavi sonrası monosit ve MLO sayısının azaldığı gözlenmiştir [161]. Başka bir çalışmada ise SSRI kullanımını takiben lenfosit sayısı artmış, MLO ve monosit sayısı azalmıştır. Tedaviye yanıt vermeyenlerde lenfosit ve MLO yüzdesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışma SSRI'ların anti inflamatuvar etkilere sahip olduğunu öne sürmüştür. Ancak bu etkinin neden özellikle monosit ve lenfosit aracılığıyla olduğu açıklanamamıştır [161]. Tersini savunan çalışmalar da mevcuttur: Yapılan bir hayvan çalışmasında , ilaçlardan en yüksek düzeyde antiinflamatuvar etkiyi TCA'lar göstermiş, sitalopram ve mirtazapinin ise antiinflamatuvar etkileri istatistikî olarak önemsiz saptanmıştır [179]. Çalışma sonumuz literatür ile genel olarak uyum göstermektedir. Ancak çalışmamızda SSRI kullanan hasta sayısı diğer ilaç gruplarına göre oldukça fazla olduğu için bu konuda daha homojen gruplu çalışmaların sonuç güvenilirliğini arttırabileceği düşünülmektedir.

Yan etki ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Birçok klinisyen, antidepresanların terapötik etkinlikleri benzer olsa bile yan etki insidanslarındaki farklılıkları göz önünde bulundurmaktadır [180]. Çünkü MDB remisyonunun sağlanmasında en önemli engellerden biri, yan etki gelişen hastalarda tedavi uyumunun düşük olmasıdır [181]. Bizim çalışmamızda en sık gördüğümüz yan etkiler “konsantrasyon sorunları, kuvvetsizlik-kolay yorulma, uyku hali-sedasyon, unutkanlık, uyku süresinde uzama, rüya görmede artma, duygusal kayıtsızlık, cinsel istekte azalma, ereksiyon bozukluğu, kilo artışı ve vajinada kuruluştur.”

Çalışmamızda “konsantrasyon sorunları” ile NLO ve nötrofil sayısı arasında **negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır**. Literatürde MDB’de konsantrasyon bozukluğunun inflamatuvar parametreler ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Kognitif bozukluklarda bilişsel parametreler ile NLO arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile NLO artışı ilişkilendirilmiştir [182-184]. Alzeihmer hastalığı patogeneğinde nötrofillerin belirgin bir rolü olduğu öne sürülmüştür [185, 186]. Ayrıca NLO ile post operatif bilişsel bozukluklar arasında ilişki bulunmuştur. [183, 187, 188].

DEHB de yapılan bir çalışmada WBC, NLO, PLO, MLO, monosit ve platelet değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır [189]. DEHB’ de CRP düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir meta-analizde anlamlı farklılık bulunmamıştır [190]. Yine CRP ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen bir kohort çalışmasında DEHB ile CRP arasında bir ilişki bulunmamıştır[191]. DEHB ve kognitif bozuklardaki bu sonuçlar hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise konsantrasyon problemleri ilaca bağlı yan etki olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız, antidepresan yan etkisi olarak gelişen konsantrasyon problemlerinin DEHB ve kognitif bozukluklardan farklı inflamatuvar süreçlerle oluştuğunu göstermektedir.

“Uyku hali ve sedasyon” ile MHO ve MLO arasında **pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır**. Literatürde MDB de uyku hali ve sedasyon semptomlarının MHO ve MLO ile ilişkisine dair çalışma bulunmamaktadır. Sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada uyku kalitesi arttıkça MHO’nun azaldığı gösterilmiştir [192]. Başka bir çalışmada gün içi uyukladığını bildirenlerde CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmada önceden var olan hastalıklar, hipnotik ilaç kullanımı gibi karıştırıcı faktörler dışlanmamıştır. [193]. Çalışmamızda bu karıştırıcı faktörler dışlanmış olup antidepresana bağlı olarak gelişen uyku hali ve sedasyonun MHO ve MLO artışı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

“Rüya görmede artma” ile platelet değeri arasında **anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon saptanmıştır**. MDB hastalarında rüya görmede artış ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada REM uyku davranış bozuklukları ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Uyku davranış bozuklukları ile CRP ve MLO düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır [194]. Antiinflamatuvar ve antidepresan ilaç kullanımı olmayan örneklemle yapılan bir çalışmada REM uykusu davranış bozukluğu ile monosit düzeyi arasında ilişki saptanmıştır [195]. İnflamatuvar artritli hastalarda yapılan bir çalışmada kabus bozukluklarının genel popülasyona göre 2 kat fazla prevalansa sahip olduğu saptanmıştır [196]. Bu çalışmalar, uyku bozuklukları ile inflamasyon arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçlar, örneklem gruplarındaki hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise, rüya görmede artış ilaca bağlı yan etki olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız ise antidepresan yan etkisi olarak gelişen rüya görmede artışın platelet artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

‘Kilo artışı ile nötrofil, lenfosit ve WBC değerleri arasında pozitif yönde ve PLO ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Lökosit sayısı ile BKİ arasında pozitif korelasyonu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda inflamatuvar bir durum, PKOS (polikistik over sendromu) gibi komorbiditeler mevcuttur. Bu komorbiditelerin dışlandığı ancak obez olan bir grupta lökositoz olduğu saptanmıştır [197]. Lökositozu olan obez yaşlı kadınlarla yapılan başka bir çalışmada lökositozun çoğunlukla nötrofili ile karakterize olduğu ve lökositozu CRP yüksekliğinin eşlik ettiği saptanmıştır. Bu hastalar 45 ay boyunca düzenli takip edilmiştir. Kilo azalması olanlara WBC ve CRP düzeylerinde kademeli azalma ve normalleşme eşlik etmiştir. Bu çalışmayı doğrulamak amacıyla altta yatan inflamatuvar veya enfeksiyöz bir hadise olmayan, sigara içmeyen bireylerde kesitsel bir analiz yapılmış; lökositozu olanların normal popülasyona göre daha yüksek BKİ'ye sahip olduğu gösterilmiştir [198]. Başka bir çalışmada obez kadınlarda WBC'nin yüksek olduğu; BKİ arttıkça toplam lökosit ve nötrofil değerlerinin arttığı gösterilmiştir. Mutlak lenfosit değerleri de kontrol grubu ile obez grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak ilişki gücünün mutlak nötrofil sayısına göre daha az olduğu saptanmıştır [199]. Bir derlemede obezitenin CRP yüksekliği ve artan trombosit sayısı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Obez olmayan ve obez bireyler karşılaştırıldığında obez bireylerde trombosit sayısının arttığı bulunmuştur [200]. Bu korelasyon, bariatrik cerrahiyi takiben kilo kaybı durumunda trombosit sayısında gözlemlenen azalmalarla da desteklenmiştir [201].

Çalışmamızda obez hastalar ve komorbiditeler dışlanmıştır. Ancak kilo artışı ve lökosit, nötrofil, lenfosit arasındaki ilişki literatür ile uyum göstermektedir. Saptadığımız inflamatuvar değişikliklerin yan etki gelişimine bağlı süreçten mi kaynaklandığı veya BKİ artışına bağlı olarak mı arttığı bilinmemektedir. Çalışmamızda CRP ve platelet sayısı ile yan etkiler arasında ise literatürün aksine ilişki saptanmamıştır. Bu sonucumuz, CRP ve plateletin antidepresanın sebep olduğu kilo alımı mekanizması ile ilişkili olmadığını düşündürebilir.

“Ereksiyon bozukluğu (erektil disfonksiyon) ile” ile PLO arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Literatürde erektil disfonksiyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiyle ilgili çok fazla çalışma mevcuttur. Ancak bu ilişkinin MDB hastalarında incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çin’de yapılan bir meta-analizde erektil disfonksiyonu olan hastalarda NLO ve PLO’nun artmış olduğu saptanmıştır [202]. Başka bir retrospektif çalışmada PLO’nun erektil disfonksiyonun şiddetine bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada orta ve şiddetli erektil disfonksiyonu olan hastaların kontrol grubuna göre PLO değerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [203]. Erektil disfonksiyonlu hastalarla yapılan başka bir çalışmada CRP, NLO ve PLO’nun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir [204]. Yakın tarihli başka çalışmalarda da erektil disfonksiyon ile NLO ve PLO arasında pozitif yönlü korelasyonlar gösterilmiştir [205-210]. Erektil disfonksiyonun MHO ve CRP ile pozitif korelasyonunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur [211-215]. Bütün bu sonuçlar erektil disfonksiyonun fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise erektil disfonksiyon ilaca bağlı yan etki olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise ED ilaca bağlı yan etki olarak değerlendirilmiş olup PLO düzeyindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

“Orgazm bozukluğu” ile monosit değeri arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Literatürde orgazm bozukluğu ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma mevcut değildir. Ancak prematür ejakülasyonun (PE) HDL ile ilişkisini inceleyen bir çalışma incelenmiştir. PE ile HDL’nin pozitif yönlü korelasyonu saptanmıştır [216]. Çalışma sonucu olarak PE, visseral yağlanma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız

antidepresan ilaca bağı olarak gelişen orgazm bozukluğunun monosit azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

“Vajinada kuruluk” ile nötrofil değeri arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Literatürde MDB hastalarında vajinada kuruluk ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Ancak sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada vajinal uyarılma ile CRP arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür [217]. Bu sonuç çalışmayı yapanlar tarafından yüksek inflamasyonun cinsel fonksiyona zararlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada, çalışmamızın aksine psikotrop ilaç kullananlar ve ruhsal hastalığı olanlar çalışmanın dışında tutulmuştur. Çalışmamız sonucuna göre ilaca bağı olarak gelişen vajinal kuruluk yan etkisi nötrofil azalması ile ilişkili olabilir.

”Fiziksel bağımlılık (çekilme semptomları)” ile NLO arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Beynin ilacın varlığına uyum sağlaması ve homeostatik denge kurması nedeniyle ortaya çıkar. Yani antidepresanlarla tedavinin nöronal reseptörlerde değişikliklere neden olabileceği ve ilacın bırakılması halinde de homeostazın bozulmasıyla çekilme semptomlarının meydana gelebileceği ileri sürülmüştür. Bu durum klasik bağımlılıktan farklıdır. Uzun süreli kullanımın, yüksek dozun ve spesifik antidepresanların beyinde daha fazla adaptasyona neden olabilmesi nedeniyle yoksunluk riskini arttırabileceği düşünülmektedir [218]. Çalışmamızda antidepresan kullanım süreleri ve dozları incelenmemiş olup çekilme semptomları süre ve doz ile orantılı olarak artmış olabilir.

Literatürde ilaçların sebep olduğu çekilme semptomları ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisine dair herhangi bir çalışma saptanmamıştır. Ancak madde kullanım bozuklukları (MKB) ile inflamatuvar belirtiçler arasındaki ilişkisinin sıkça çalışıldığı dikkat çekmektedir. Örneğin, bir çalışmada eroin bağımlısı hastalarda NLO ve PLO düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [219]. Bu çalışmada eroinin, doğrudan makrofajlar ve lenfositler üzerindeki veya merkezi sinir sistemindeki opiat reseptörlerini etkilediği öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki antidepresanlar opioid sistem üzerinden etki etmediğinden bu çalışmayla uyumlu sonuçlar elde edilmediği düşünülebilir.

Bir çalışmada, NLO'nun, kokain kullanıcılarından alınan örneklerde kokain kullanmayanlardan alınan örneklerle göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur [220]. Ancak bu çalışma yaşlılar ile yapılmıştır. İnflamatuvar belirtiçler yaşa bağı olarak değişkenlik gösterebileceği için çalışmada karıştırıcı bir faktör olduğu düşünülmüştür. Benzer bir çalışmada, MKB olan ergenlerde NLO ve PLO'nun sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak örneklem grubunun %65'inde eşlik eden bir psikiyatrik bozukluğun (DEHB vs.) olması, maddenin inflamatuvar süreçlerdeki rolü hakkında net bir bilgi sağlamayabilir.

Çalışmamızda **“kuvvetsizlik/ halsizlik/ kolay yorulma, unutkanlık, uyku süresinde uzama, duygusal kayıtsızlık, tremor, azalmış salivasyon (ağızda kuruluk) ve cinsel istekte azalma yan etkileri ile inflamatuvar belirtiçler arasında korelasyon saptanmamıştır.** Bu semptomların inflamatuvar belirtiçlerle ilişkisi ile ilgili olarak literatür incelenmiştir:

CRP ile depresyona bağı yorgunluk, halsizlik arasında pozitif ilişki saptanan bir çalışma mevcuttur [221].

Unutkanlık ile ilgili olarak ise; NLO'su yüksek bireylerde demans gelişme riskinin yüksek olduğunu öneren çalışmalar mevcuttur [222, 223]. Ancak bu çalışmalarda psikiyatrik ve otoimmün hastalıklar dışlanmamıştır ve çalışma yaşlı popülasyonda yapılmıştır. Alzheimer'da yapılan bir çalışmada NLO yüksekliğine artan yaştan neden olduğu gösterilmiştir. [224]. Çalışmamızda ileri yaş ve kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ek tıbbi durumlar dışlanmıştır.

MDB'de uyku süresi uzamasının inflamatuvar parametreler ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin, nörotransmitter veya nörohormonlarla etkileşim yoluyla uykunun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. ABD'li yetişkinlerde yapılan bir çalışmada CRP'nin aşırı uyku süresiyle ilişkilendirildiği bir çalışma mevcuttur. CRP ile uyku süresi arasında U şeklinde bir ilişki gösterilmiştir. Çok kısa veya çok uzun uyku süresine sahip olanların yüksek CRP gösterme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır [225]. Başka bir çalışmada kısa uyku süresinin daha yüksek CRP düzeyleriyle ilişkilendirildiği saptanmıştır. Ancak bu çalışma sonucunun hastaların BKi ve diyabeti ile açıklanabileceği düşünülmüş olup çalışmada karıştırıcı faktörler yer almaktadır [226]. 72 çalışmanın derlemesinin yapıldığı bir çalışmada uyku bozukluğunun yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür [227]. Yapılan bir kohort çalışmasında da aşırı uyku, yetersiz uyku ve gün içinde sık sık uyku ihtiyacının olması gibi semptomların yüksek CRP ile ilişkili olabileceği saptanmıştır [228].

Yaşlı bireylerle yapılan bir çalışmada apati ile CRP arasında ilişki saptanmıştır [229]. Geriatrik yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada ise CRP ile apati arasında ilişki saptanmamıştır [230].

MDB hastalarında tremor ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada CRP ile tremor şiddeti arasında ilişki saptanmıştır [231]. CRP'nin kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artırarak mikrogliya aktivasyonunu indüklemesi sonucu Parkinson hastalarında nörodejeneratif süreçlerin ilerlemesini etkileyebileceği öne sürülmektedir [232]. Yani inflamatuvar ilişkiler hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Parkinson hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hastalar ile kontrol bireyleri arasında NLO açısından farklılık bulunmamıştır [233]. Bir çalışmada esansiyel tremorun NLO ve PLO ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda esansiyel tremor ile NLO ve PLO arasında ilişki saptanmamıştır [234].

MDB'de ağız kuruluşunun inflamatuvar parametreler ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak temel semptomlarından biri ağız kuruluşu olan Sjögren hastalığı ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. NLO ve PLO'nun Sjögren hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir [235-237]. Bu sonuçlar Sjögren hastalığının patogenezi ile ilişkilendirilmiştir.

Antidepresan ilaçların neden olduğu cinsel istek azalmasının inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Ancak cinsel istek azalmasında inflamasyonun rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. İnflamasyonun; tikslenme duyarlılığını artırma, ödül sistemi üzerinden motivasyonu azaltma ve ayrıca cinsel ilişki sırasında ağrıya katkıda bulunma mekanizmaları üzerinden cinsel istek azalmasında rolü olduğu öne sürülmüştür [238-242]. Kadınlarda yapılan başka bir çalışmada ise CRP ile cinsel istek arasında ilişki saptanmamıştır [243].

Yapılan bu çalışmalarda semptomlar (kuvvetsizlik/ halsizlik/ kolay yorulma, unutkanlık, uyku süresinde uzama, duygusal kayıtsızlık, tremor, azalmış salivasyon, cinsel istekte azalma) hastalıkların patogenezinin kaynaklanmaktadır ve ilaca bağlı olarak gelişmemiştir. Bizim çalışmamızda antidepresana bağlı olarak gelişen bu semptomların farklı inflamatuvar yollar üzerinden oluştuğu düşünülmektedir.

Kuvvetsizlik ve kolay yorulmanın, SSRI grubu ilaç kullananlarda SSRI dışı antidepresan kullananlara göre daha az oranda gelişen bir yan etki olduğu saptanmıştır. Bu beklediğimiz bir sonuçtur. TCA, NASSA gibi antidepresanların SSRI grubu antidepresanlara göre daha sıklıkla uyku hali, sedasyon, yorgunluk gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.

MADRS ve CGI-S ölçekleri ile inflamatuvar parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, antidepresana bağlı yan etki gelişen MDB hastalarında inflamatuvar parametrelerin depresyon şiddetiyle ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri

Çalışmamızda ek tıbbi hastalık, alkol-madde kullanımı, antidepresan dışında ilaç kullanımı, gebelik, aktif enfeksiyon, kafa travması- omurilik travması öyküsü, obezite, çok genç ve ileri yaş gibi inflamatuvar belirteçleri etkileyecek faktörler dışlanmıştır. Ayrıca yan etkilerin, kullandığımız ölçekteki nedensellik parametresine göre değerlendirilmesi çalışmanın objektifliğini arttırmıştır. Antidepresan yan etkileri ile inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması ve ileriki çalışmalar için öncü çalışma olması nedeniyle oldukça önem arz etmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı yan etkiler örneklem sayısı yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınamadı. Daha geniş örneklemlerle çalışmalarla daha fazla yan etki açısından veri elde edilebileceği kanaatindeyiz. Çalışmamız 3.basamak tek bir merkezde yürütülmüştür, bu konuda yapılacak çok merkezli çalışmalar daha zengin veriler ortaya koyabilir. Hastaların antidepresan ilaç kullanmadan önce ve antidepresan ilaç kullanımından en az 1 ay sonra, hatta mümkünse 6 ay-1yıl süresince periyodik aralıklarla değerlendirilmesinin, depresyonda artan inflamatuvar parametrelerin ilaçla kullanımı ile değişimini gözlemlemek amacıyla daha anlamlı sonuç verebileceği kanaatindeyiz. Yan etkiler kullanım süresi ve doza bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğinden daha sonraki çalışmalarda bu veriler de değerlendirmeye dahil edilebilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1) SSRI grubu antidepresan ilaç kullanan hastalarda monosit değerinin SSRI dışı antidepresan ilaç kullanan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür.
- 2) Antidepresan ilaç kullanan ve yan etki gelişen hastalarda CRP ve platelet düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyi de anlamlı olarak düşük saptanmıştır.
- 3) Konsantrasyon sorunları nötrofil ve NLO ile anlamlı düzeyde negatif yönde koreledir
- 4) Uyku hali/sedasyon, MHO ve MLO ile anlamlı derecede pozitif yönde koreledir.
- 5) Rüya görmeye artma yan etkisi platelet değeri ile anlamlı olarak pozitif yönde koreledir.
- 6) Kilo artışı nötrofil, lenfosit, WBC değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif yönde ve PLO ile negatif yönde koreledir.
- 7) Erektile disfonksiyon PLO ile anlamlı düzeyde negatif yönde koreledir.
- 8) Orgazm bozukluğu monosit ile anlamlı düzeyde negatif yönde korele, vajinada kuruluk yan etkisi nötrofil değeri ile anlamlı düzeyde negatif yönde koreledir.
- 9) Fiziksel bağımlılık, NLO ile anlamlı düzeyde negatif yönde koreledir.
- 10) MADRS ve CGI hastalık şiddeti ölçeklerinin inflamatuvar parametrelerle anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir. Bu da yan etki gelişen MDB hastalarındaki inflamatuvar parametrelerin depresyon şiddetiyle ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Bu sonuçlar; ilaca bağlı yan etki gelişebilecek hastaları ön görmeye somut veriler sağlanabileceğini göstermektedir. Böylece yan etki gelişebilecek hastaya göre uygun ilaç seçimi tedavi uyumunu ve buna bağlı olarak tedavi yanıtını arttırabilir. Tıp dünyasında karşılaşılan en önemli problemlerden biri olan ilaç yan etkilerinin önüne geçmek, mekanizmaların açıklığa kavuşması ile mümkün olabilir. Antidepresanların yan etkileri ile inflamatuvar belirteçler arasındaki saptadığımız ilişkilerin bundan sonraki çalışmalara öncülük olabileceği ve yan etki mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ilaç yan etkileriyle inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması nedeniyle oldukça önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5. 2013: American psychiatric association Washington, DC.
2. Sadock, B.J., *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*. Vol. 2015. 2015: Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
3. James, S.L., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. The Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
4. Kessler, R.C., et al., *Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers*. American journal of psychiatry, 2006. **163**(9): p. 1561-1568.
5. Gardner, A. and R.G. Boles, *Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(3): p. 730-743.
6. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Biological psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-457.
7. Demir, S., et al., *Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2015: p. 2253-2258.
8. Maraziti, D., et al., *Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, and monocyte/lymphocyte ratios in mood disorders*. Current Medicinal Chemistry, 2022. **29**(36): p. 5758-5781.
9. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis*. Focus, 2018. **16**(4): p. 420-429.
10. Gartlehner, G., et al., *Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews*. BMJ open, 2017. **7**(6): p. e014912.
11. Fava, M., et al., *Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study*. Psychiatric Clinics, 2003. **26**(2): p. 457-494.
12. Jobst, A., et al., *European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe*. European Psychiatry, 2016. **33**(1): p. 18-36.
13. Serretti, A., A. Drago, and E. Spina, *Pharmacogenomics of depression*, in *Pharmacogenomics in Psychiatry*. 2010, Karger Publishers. p. 58-74.
14. Cipriani, A., et al., *Antidepressants might work for people with major depression: where do we go from here?* The Lancet Psychiatry, 2018. **5**(6): p. 461-463.
15. Trivedi, M.H., et al., *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice*. American journal of Psychiatry, 2006. **163**(1): p. 28-40.
16. Arroll, B., et al., *Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis*. The Annals of Family Medicine, 2005. **3**(5): p. 449-456.
17. Rossi, A., A. Barraco, and P. Donda, *Fluoxetine: a review on evidence based medicine*. Annals of General Hospital Psychiatry, 2004. **3**(1): p. 1-8.
18. Guy, W., *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. 1976: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service
19. Jadhav, S., *The Cultural construction of Western depression. Anthropological Approaches to Psychological Medicine, V Skultans, J Cox*. 2000, London, Jessica Kingsley Publishers Ltd.
20. Işık, E., *Duygu durumu bozuklukları: Depresyon ve bipolar bozukluklar*. 2003: Yayl. y.
21. Köknel, Ö., *Duygudurum bozukluklarının tarihçesi*. Duygudurum Dizisi, 2000. **1**: p. 5-11.

22. Akiskal, H.S., *Mood disorders: introduction and overview*. Comprehensive textbook of psychiatry, 2000.
23. Akiskal, H.S., *Mood disorders: clinical features*. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2000.
24. Ramachandrai, C.T., et al., *Antidepressants: from MAOIs to SSRIs and more*. Indian journal of psychiatry, 2011. **53**(2): p. 180.
25. Fangmann, P., et al., *Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008. **28**(1): p. 1-4.
26. Erol, N., et al., *Türkiye ruh sağlığı profili raporu*. Birinci baskı, Ankara, 1998.
27. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 1. 2000: lippincott Williams & wilkins Philadelphia.
28. Kessler, R.C., et al., *Age of onset of mental disorders: a review of recent literature*. Current opinion in psychiatry, 2007. **20**(4): p. 359.
29. Kessler, R.C. and E.J. Bromet, *The epidemiology of depression across cultures*. Annual review of public health, 2013. **34**: p. 119-138.
30. Horwath, E., R.S. Cohen, and M.M. Weissman, *Epidemiology of depressive and anxiety disorders*. Textbook in psychiatric epidemiology, 2002: p. 389-426.
31. Vranceanu, A.-M., S.E. Hobfoll, and R.J. Johnson, *Child multi-type maltreatment and associated depression and PTSD symptoms: The role of social support and stress*. Child abuse & neglect, 2007. **31**(1): p. 71-84.
32. Kraus, C., et al., *Prognosis and improved outcomes in major depression: a review*. Translational psychiatry, 2019. **9**(1): p. 127.
33. Alonso, J., et al., *Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys*. Molecular psychiatry, 2011. **16**(12): p. 1234-1246.
34. Umut, Ü., *Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2016. **6**(1): p. 41-45.
35. Souery, D., S. Rivelli, and J. Mendlewicz, *Molecular genetic and family studies in affective disorders: state of the art*. Journal of affective disorders, 2001. **62**(1-2): p. 45-55.
36. Şengül, A. and H. HERKEN, *Depresyonun Genetiği*. Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics, 2012. **5**(2): p. 21-26.
37. Vahip, S., *Depresyon dönemi sağaltımı*. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu'nda. Vahip S ve Yazıcı O (ed). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, İstanbul, 2003: p. 53-74.
38. Kupfer, D.J., E. Frank, and M.L. Phillips, *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives*. The Lancet, 2012. **379**(9820): p. 1045-1055.
39. Leuchter, A.F., et al., *Biomarkers to predict antidepressant response*. Current psychiatry reports, 2010. **12**: p. 553-562.
40. Ebmeier, K.P., C. Donaghey, and J.D. Steele, *Recent developments and current controversies in depression*. The Lancet, 2006. **367**(9505): p. 153-167.
41. Nemeroff, C.B., *Recent findings in the pathophysiology of depression*. Focus, 2008. **6**(1): p. 3-14.
42. Liston, C., B.S. McEwen, and B. Casey, *Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(3): p. 912-917.
43. Fossati, P., A. Radtchenko, and P. Boyer, *Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms*. European Neuropsychopharmacology, 2004. **14**: p. S503-S510.
44. Howren, M.B., D.M. Lamkin, and J. Suls, *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. Psychosomatic medicine, 2009. **71**(2): p. 171-186.
45. Sadock, V., *Normal insan cinselliği ve cinsel işlev bozuklukları In: Sadock VA, Sadock BJ, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sekizinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: p. 1902-1936.

46. Eşel, E. and S. Sofuoğlu, *Depresyonun nöroendokrinolojisi. Duygudurum Bozuklukları*, 2001. **1**(3): p. 132-44.
47. Musselman, D.L. and C.B. Nemeroff, *Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system*. The British Journal of Psychiatry, 1996. **168**(S30): p. 123-128.
48. Thase, M.E., *Neurobiological aspects of depression*. 2009.
49. M Schmidt, F., K. C Kirkby, and N. Lichtblau, *Inflammation and immune regulation as potential drug targets in antidepressant treatment*. Current neuropharmacology, 2016. **14**(7): p. 674-687.
50. Capuron, L. and A.H. Miller, *Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications*. Pharmacology & therapeutics, 2011. **130**(2): p. 226-238.
51. Müller, N., et al., *The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine*. Molecular psychiatry, 2006. **11**(7): p. 680-684.
52. Gümrü, S. and F. Aricioglu, *Inflammation in depression: the role of cytokines*. Clinical and Experimental Health Sciences, 2012. **2**(3): p. 103.
53. Krishnadas, R. and J. Cavanagh, *Depression: an inflammatory illness?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 495-502.
54. Tuglu, C. and S. Kara, *Depresyon, sitokinler ve bagisiklik sistemi*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2003. **13**(3): p. 142-150.
55. Janssen, D.G., et al., *A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response*. Human Psychopharmacology: clinical and experimental, 2010. **25**(3): p. 201-215.
56. Sadock, B. and S.V. Kaplan, *Sadocks Synopsis of Psychiatry. 9th eds*. 2003, Philadelphia: Williams & Wilkins.
57. Doksat, M. and M. Savrun. *Duygudurum bozukluklar ının patofizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1*. in *Yeni Symposium*. 2002.
58. Ceylan, M. and E. Oral, *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 4. cilt Duygudurum Bozuklukları*. İstanbul: Copyright by M. Emin Ceylan, 2001: p. 28-69.
59. Rethorst, C.D., et al., *Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder*. Molecular psychiatry, 2013. **18**(10): p. 1119-1124.
60. Thase, M.E., *Using biomarkers to predict treatment response in major depressive disorder: evidence from past and present studies*. Dialogues in clinical neuroscience, 2022.
61. Schiepers, O.J., M.C. Wichers, and M. Maes, *Cytokines and major depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2005. **29**(2): p. 201-217.
62. Maes, M., et al., *Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression*. Journal of affective disorders, 2012. **136**(3): p. 386-392.
63. Raedler, T.J., *Inflammatory mechanisms in major depressive disorder*. Current opinion in psychiatry, 2011. **24**(6): p. 519-525.
64. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biological psychiatry, 2009. **65**(9): p. 732-741.
65. Miller, A.H. and C.L. Raison, *The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target*. Nature reviews immunology, 2016. **16**(1): p. 22-34.
66. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. Bratislavske lekarske listy, 2001. **102**(1): p. 5-14.
67. Gibson, P.H., et al., *Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(2): p. 186-191.
68. Kindt, T.J., et al., *Kuby immunology*. 2007: Macmillan.

69. Camcioğlu, Y., *Hücre Gelişimi, Etkinleşmesi ve İşlevleri*. Camcioğlu Y (Editör). Bağışıklık sistemi yetersizlikleri. İstanbul; İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2013: p. 29-12.
70. Puppe, B., M. Tuchscherer, and A. Tuchscherer, *The effect of housing conditions and social environment immediately after weaning on the agonistic behaviour, neutrophil/lymphocyte ratio, and plasma glucose level in pigs*. Livestock production science, 1997. **48**(2): p. 157-164.
71. Demircan, F., et al., *The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder*. Neurology and therapy, 2016. **5**: p. 27-33.
72. Ürkmez, T., *Depresyonda nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları*.
73. Dietrich-Muszalska, A. and B. Wachowicz, *Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2017. **18**(8): p. 564-574.
74. Wachowicz, B., *Blood platelet as a peripheral cell in oxidative stress in psychiatric disorders*, in *Studies on psychiatric disorders*. 2014, Springer. p. 327-353.
75. Alexandrakis, M.G., et al., *Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis*. American journal of clinical oncology, 2003. **26**(2): p. 135-140.
76. Balta, S. and C. Ozturk, *The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events*. Platelets, 2015. **26**(7): p. 680-681.
77. Turkmen, K., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients*. Hemodialysis International, 2013. **17**(3): p. 391-396.
78. Kayhan, F., et al., *Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression*. Psychiatry research, 2017. **247**: p. 332-335.
79. Ganjali, S., et al., *Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases*. Journal of cellular physiology, 2018. **233**(12): p. 9237-9246.
80. Uyar, B. and E. Ateş Budak, *Effects of Major Depressive Disorder on Monocytes, High-Density Lipoprotein (HDL) and Monocyte to HDL Ratio: A Case-Control Study*. Psychiatria Danubina, 2022. **34**(4): p. 687-694.
81. Mazza, M.G., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2020. **21**(5): p. 326-338.
82. AKKUŞ, M., M.C. KEFELİ, and S. YILDIZ, *Monosit Lenfosit Oranı Obsesif Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanılabilir mi?* Firat Tıp Dergisi, 2022. **27**(4).
83. Xiaoyu, Z., et al., *Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, monocyte/lymphocyte ratios and systemic immune-inflammation index in patients with depression*. Bratislava Medical Journal/Bratislavské Lekárske Listy, 2023. **124**(6).
84. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edition Fifth ed: Am Psychiatric Assoc.* 2013. 92-94.
85. Lin, E.H., et al., *The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy*. Medical care, 1995: p. 67-74.
86. Predictable, S., G. Laurencic, and D. Malone, *Side effects of antidepressants: an overview*. Cleveland Clin J Med, 2006. **73**(4): p. 351.
87. Stahl, S.M., *The 7 habits of highly effective psychopharmacologists, part 3: Sharpen the saw with selective choices of continuing medical education programs*. Journal of Clinical Psychiatry, 2000. **61**(6): p. 401-402.
88. Berken, G.H., D.O. Weinstein, and W.C. Stern, *Weight gain: a side-effect of tricyclic antidepressants*. Journal of Affective Disorders, 1984. **7**(2): p. 133-138.
89. Cantú, T.G. and J.S. Korek, *Monoamine oxidase inhibitors and weight gain*. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy, 1988. **22**(10): p. 755-759.
90. Stahl, S.M., *Mood Disorders and Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology*. 2013: Cambridge University Press.

91. İncesu, C., *Cinsel işlevler ve cinsel işlev bozuklukları*. Klinik Psikiyatri Dergisi, 2004. **7**(Suppl 3): p. 3-13.
92. Brill, M., *Antidepressants and sexual dysfunction*. Sexuality, Reproduction and Menopause, 2004. **2**(1): p. 35-40.
93. Monteiro, W.O., et al., *Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial*. The British Journal of Psychiatry, 1987. **151**(1): p. 107-112.
94. Uzbay, T. and N. Yüksel, *Antidepressanlar ve cinsel işlev bozuklukları*. Klinik Psikiyatri Dergisi, 2004. **7**(Suppl: 3): p. 14-24.
95. Santarsieri, D. and T.L. Schwartz, *Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians*. Drugs in context, 2015. **4**.
96. Sussman, N., D.L. Ginsberg, and J. Bikoff, *Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-and imipramine-controlled trials*. Journal of Clinical Psychiatry, 2001. **62**(4): p. 256-260.
97. Sargent, P., et al., *5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects*. Psychopharmacology, 1997. **133**: p. 309-312.
98. Kayır, A., Özdemir Ö. *İnsanda cinsellik*. Psikiyatri temel kitabı. İkinci baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: p. 416-421.
99. Stahl, S.M., *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay)*. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012: p. 474-509.
100. Nutt, D., S. Wilson, and L. Paterson, *Sleep disorders as core symptoms of depression*. Dialogues in clinical neuroscience, 2022.
101. Sansone, R.A. and L.A. Sansone, *SSRI-induced indifference*. Psychiatry (Edgmont), 2010. **7**(10): p. 14.
102. Bromfield, E.B., et al., *Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures*. Archives of Neurology, 1992. **49**(6): p. 617-623.
103. Mayberg, H.S., et al., *Spontaneous remission of post-stroke depression and temporal changes in cortical 5₂-serotonin receptors*. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 1991.
104. Kennedy, S.H., et al., *Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression*. American Journal of Psychiatry, 2001. **158**(6): p. 899-905.
105. Barnhart, W.J., E.H. Makela, and M.J. Latocha, *SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review*. Journal of Psychiatric Practice®, 2004. **10**(3): p. 196-199.
106. Dremencov, E., M. El Mansari, and P. Blier, *Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain*. Biological psychiatry, 2007. **61**(5): p. 671-678.
107. Blier, P. and M. Briley, *The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2011. **7**(sup1): p. 15-20.
108. Garland, E.J. and E.A. Baerg, *Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2001. **11**(2): p. 181-186.
109. Stewart, J.W., et al., *Atypical depression: a valid clinical entity?* Psychiatric Clinics of North America, 1993.
110. Clayton, A.H., et al., *Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants*. Journal of Clinical Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 357-366.
111. Bonierbale, M. and J. Tignol, *The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France*. Current medical research and opinion, 2003. **19**(2): p. 114-124.
112. Montgomery, S., et al., *Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview*. International clinical psychopharmacology, 1996. **11**: p. 47-51.
113. Fava, M., *Weight gain and antidepressants*. Journal of Clinical Psychiatry, 2000. **61**(11): p. 37-41.

114. HARRISON, W.M., et al., *Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study*. 1986, LWW. p. 144-149.
115. İncesu, C. and N. Yetkin, *Assesment of 200 Subjects referred to a sexual dysfunction outpatient clinic in Turkey*. in *Proceedings of the XIIIth. World Congress of Sexology*. 1997.
116. SM, S., *Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları*. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler), 2003. **2**.
117. Montgomery, S., D. Baldwin, and A. Riley, *Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction*. *Journal of affective disorders*, 2002. **69**(1-3): p. 119-140.
118. Benkert, O., A. Szegedi, and R. Kohlen, *Mirtazapine compared with paroxetine in major depression*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000. **61**(9): p. 656-663.
119. Schatzberg, A.F. and C.B. Nemeroff, *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*. 2009: American Psychiatric Pub.
120. Scher, M., J. Krieger, and S. Juergens, *Trazodone and priapism*. *The American journal of psychiatry*, 1983. **140**(10): p. 1362-1363.
121. Rothschild, A.J., *New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction*. *Clinical therapeutics*, 2000. **22**: p. A42-A61.
122. Baldwin, D.S. and G.I. Papakostas, *Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006. **67**: p. 9.
123. Thase, M.E., et al., *A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2006. **26**(5): p. 482-488.
124. Schweitzer, I., K. Maguire, and C. Ng, *Sexual side-effects of contemporary antidepressants*. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2009. **43**(9): p. 795-808.
125. Ahston, A. and R.C. Rosen, *Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998. **59**(3): p. 112-115.
126. Herrera-Guzmán, I., et al., *Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder*. *Journal of psychiatric research*, 2009. **43**(9): p. 855-863.
127. Versiani, M., M. Amin, and G. Chouinard, *Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2000. **20**(1): p. 28-34.
128. Atmaca, M., et al., *Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction*. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2003. **18**(4): p. 277-280.
129. Hickie, I.B. and N.L. Rogers, *Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression*. *The Lancet*, 2011. **378**(9791): p. 621-631.
130. Manikandan, S., *Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant*. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 2010. **1**(2): p. 122.
131. Demyttenaere, K., et al., *A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline*. *CNS spectrums*, 2013. **18**(3): p. 163-170.
132. Kennedy, S.H. and S.J. Rizvi, *Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness*. *CNS drugs*, 2010. **24**: p. 479-499.
133. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
134. Marangell, L., et al., *Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007. **116**(3): p. 174-181.
135. Lindström, E., et al., *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 (UKU-SERS-Pat)*. *Nordic journal of psychiatry*, 2001. **55**(sup44): p. 5-69.
136. Lingjaerde, O., et al., *The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1987.

137. Özer, S.K., et al., *Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001. **12**(3): p. 185-94.
138. YAZICI, M.K., et al., *Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi, 1998. **9**(2): p. 114-117.
139. Capuron, L. and R. Dantzer, *Cytokines and depression: the need for a new paradigm*. Brain, behavior, and immunity, 2003. **17**(1): p. 119-124.
140. Herbert, J., *Cortisol and depression: three questions for psychiatry*. Psychological medicine, 2013. **43**(3): p. 449-469.
141. Maes, M., *Major depression and activation of the inflammatory response system*. Cytokines, stress, and depression, 1999: p. 25-46.
142. Kronfol, Z., et al., *Plasma cytokines, acute phase proteins and cortisol in major depression*. Biological Psychiatry, 1995. **9**(37): p. 609.
143. Weizman, R., et al., *Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment*. Biological psychiatry, 1994. **35**(1): p. 42-47.
144. Maes, M., et al., *Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon- γ and stimulation of interleukin-10 secretion*. Neuropsychopharmacology, 1999. **20**(4): p. 370-379.
145. Ravindran, A.V., et al., *Lymphocyte subsets associated with major depression and dysthymia: modification by antidepressant treatment*. Psychosomatic Medicine, 1995. **57**(6): p. 555-563.
146. Neveu, P.J. and N. Castanon, *Is there evidence for an effect of antidepressant drugs on immune function?* Cytokines, Stress, and Depression, 1999: p. 267-281.
147. Herbert, T.B. and S. Cohen, *Depression and immunity: a meta-analytic review*. Psychological bulletin, 1993. **113**(3): p. 472.
148. Bot, M., et al., *Inflammation and treatment response to sertraline in patients with coronary heart disease and comorbid major depression*. Journal of psychosomatic research, 2011. **71**(1): p. 13-17.
149. Vogelzangs, N., et al., *Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation*. Translational psychiatry, 2012. **2**(2): p. e79-e79.
150. Duivis, H.E., et al., *Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)*. Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(9): p. 1573-1585.
151. Wium-Andersen, M.K., D.D. Ørsted, and B.G. Nordestgaard, *Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study*. Biological psychiatry, 2014. **76**(3): p. 249-257.
152. Liukkonen, T., et al., *The association between C-reactive protein levels and depression: results from the northern Finland 1966 birth cohort study*. Biological psychiatry, 2006. **60**(8): p. 825-830.
153. Meng, F., et al., *Association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio with depression: A cross-sectional analysis of the NHANES data*. Journal of affective disorders, 2022. **315**: p. 168-173.
154. Köhler-Forsberg, O., et al., *Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression*. Brain, behavior, and immunity, 2017. **62**: p. 344-350.
155. Osimo, E.F., et al., *Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels*. Psychological medicine, 2019. **49**(12): p. 1958-1970.
156. Tuglu, C., et al., *Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder*. Psychopharmacology, 2003. **170**: p. 429-433.
157. O'Brien, S.M., L.V. Scott, and T.G. Dinan, *Antidepressant therapy and C-reactive protein levels*. The British Journal of Psychiatry, 2006. **188**(5): p. 449-452.

158. Pizzi, C., et al., *Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009. **86**(5): p. 527-532.
159. Chavda, N., N. Kantharia, and Jaykaran, *Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression*. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 2011. **2**(1): p. 11-16.
160. Song, H.R., et al., *Platelet count alterations associated with escitalopram, venlafaxine and bupropion in depressive patients*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2012. **66**(5): p. 457-459.
161. Puangsri, P., V. Jinanarong, and P. Ninla-Aesong, *Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder*. Journal of psychiatric research, 2023. **157**: p. 26-35.
162. Maes, M., et al., *Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1997. **95**(3): p. 212-221.
163. Douglas, J. and H.A. Nasrallah, *Low high-density lipoprotein and psychopathology: A review*. Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, 2019. **31**(3): p. 209-213.
164. Eker, Ö.O., et al., *Metabolic effects of antidepressant treatment*. Archives of Neuropsychiatry, 2017. **54**(1): p. 49.
165. Kopf, D., et al., *Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2004. **24**(5): p. 527-531.
166. Shafiee, M., et al., *Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: a sex-stratified analysis in a population-based study*. Psychoneuroendocrinology, 2017. **84**: p. 101-108.
167. Maes, M., et al., *Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression*. Journal of psychiatric research, 1992. **26**(2): p. 125-134.
168. Tuglu, C. and S. Kara, *Depression, cytokines and immune system*. KLINIK PSIKOFARMAKOLOJİ BÜLTENİ, 2003. **13**: p. 142-150.
169. McAdams, C. and B.E. Leonard, *Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 1993. **17**(6): p. 971-984.
170. Liqiang, C., et al., *Relationship of mean platelet volume to MDD: a retrospective study*. Shanghai archives of psychiatry, 2017. **29**(1): p. 21.
171. Kasama, T., et al., *Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation*. Current Drug Targets-Inflammation & Allergy, 2005. **4**(3): p. 273-279.
172. Sunbul, E.A., et al., *Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors*. Psychiatry investigation, 2016. **13**(1): p. 121.
173. Özyurt, G. and N.C. Binici, *Increased neutrophil-lymphocyte ratios in depressive adolescents is correlated with the severity of depression*. Psychiatry research, 2018. **268**: p. 426-431.
174. Lee, Y.H. and G.G. Song, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis*. International journal of rheumatic diseases, 2018. **21**(12): p. 2180-2187.
175. Gündüz, N., et al., *Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and red cell distribution width in patients with diagnosis of major depressive disorder*. Medeniyet Medical Journal, 2017. **32**(4).
176. Shim, I.H., Y.S. Woo, and W.-M. Bahk, *Associations between immune activation and the current severity of the "with anxious distress" specifier in patients with depressive disorders*. General Hospital Psychiatry, 2016. **42**: p. 27-31.

177. Su, M., X. Ouyang, and Y. Song, *Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2022. **308**: p. 375-383.
178. Lee, C.-H. and F. Giuliani, *The role of inflammation in depression and fatigue*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 1696.
179. Koç, F., H. Süleyman, and B. Polat, *Antidepresan İlaçların Sıçanlarda Antiinflamatuvar Aktivitesi*. The Eurasian Journal of Medicine, 2007. **39**: p. 169-172.
180. DEWAN, M.J. and V.S. Anand, *Evaluating the tolerability of the newer antidepressants*. The Journal of nervous and mental disease, 1999. **187**(2): p. 96-101.
181. SanCar, M., et al., *Antidepresan Kullanan Majör Depresyon Hastalarında Yan Etkilerin ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi*. Marmara Pharmaceutical Journal, 2017. **21**(1): p. 177-182.
182. Liu, J.-H., et al., *Elevated blood neutrophil to lymphocyte ratio in older adults with cognitive impairment*. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2020. **88**: p. 104041.
183. Halazun, H.J., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of cognitive dysfunction in carotid endarterectomy patients*. Journal of vascular surgery, 2014. **59**(3): p. 768-773.
184. An, P., et al., *Association of neutrophil-lymphocyte ratio with mild cognitive impairment in elderly Chinese adults: a case-control study*. Current Alzheimer Research, 2019. **16**(14): p. 1309-1315.
185. Dong, Y., et al., *Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression*. Annals of neurology, 2018. **83**(2): p. 387-405.
186. Cruz Hernández, J.C., et al., *Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models*. Nature neuroscience, 2019. **22**(3): p. 413-420.
187. Yong, R. and Y. Meng, *Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, an independent risk factor for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with gastric cancer*. Geriatrics & Gerontology International, 2020. **20**(10): p. 927-931.
188. Zhao, J., et al., *Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with esophageal cancer*. Medicine, 2023. **102**(10).
189. Ceyhun, H.A. and N. Gürbüz, *New hematological parameters as inflammatory biomarkers: Systemic immune inflammation index, platerethritis, and platelet distribution width in patients with adult attention deficit hyperactivity disorder*. Advances in Neurodevelopmental Disorders, 2022. **6**(2): p. 211-223.
190. Misiak, B., et al., *Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2022. **118**: p. 110581.
191. Fetene, D.M., K.S. Betts, and R. Alati, *Mechanisms in Endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: A systematic review*. European journal of endocrinology, 2017. **177**(5): p. R261-R273.
192. DOĞAN, H. and M.D. ÇALTEKİN, *SAĞLIKLI KADINLARDA FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNE GÖRE UYKU KALİTESİ VE MONOSİT/YÜKSEK YOĞUNLUKLULİPOPROTEİN ORANIN KARŞILAŞTIRILMASI*. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2021. **23**(3): p. 522-529.
193. Leng, Y., et al., *Daytime napping, sleep duration and serum C reactive protein: a population-based cohort study*. BMJ open, 2014. **4**(11): p. e006071.
194. Wang, L.-x., et al., *Peripheral blood inflammatory cytokines are associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. Neuroscience Letters, 2022. **782**: p. 136692.
195. Farmen, K., et al., *Monocyte markers correlate with immune and neuronal brain changes in REM sleep behavior disorder*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. **118**(10): p. e2020858118.

196. Baldelli, L., et al., *Nightmare disorder and REM sleep behavior disorder in inflammatory arthritis: possibility beyond neurodegeneration*. Brain and Behavior, 2019. **9**(3): p. e01230.
197. Purdy, J.C. and J.J. Shatzel, *The hematologic consequences of obesity*. European journal of haematology, 2021. **106**(3): p. 306-319.
198. Herishanu, Y., et al., *Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia*. European journal of haematology, 2006. **76**(6): p. 516-520.
199. Raghavan, V., D. Gunasekar, and K.R. Rao, *Relevance of haematologic parameters in obese women with or without metabolic syndrome*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2016. **10**(5): p. EC11.
200. Vera, R.H., G. Vilahur, and L. Badimon, *Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker Fatty rats*. Thrombosis and haemostasis, 2013. **109**(02): p. 319-327.
201. Raoux, L., et al., *Effect of bariatric surgery-induced weight loss on platelet count and mean platelet volume: a 12-month follow-up study*. Obesity surgery, 2017. **27**: p. 387-393.
202. Zhang, Y., et al., *A systematic review and meta-analysis of the relationship between erectile dysfunction and the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios*. Andrologia, 2022. **54**(3): p. e14337.
203. Akbas, A., et al., *The relationship between platelet–lymphocyte ratio and severity of erectile dysfunction*. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2016. **32**(2): p. 91-95.
204. Sambel, M., et al., *Relationship between erectile dysfunction and the neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios*. International Journal of Impotence Research, 2018. **30**(1): p. 27-35.
205. Liao, Z., et al., *The relationship between hematologic parameters and erectile dysfunction*. Sexual Medicine, 2021. **9**(4): p. 100401-100401.
206. Demirci, A., B.C. Ozgur, and S.Ç. Tuncer, *Comparison of hormone profile and systemic inflammation in patients presenting with sexual dysfunction: Which is important?* Revista Internacional de Andrología, 2021. **19**(4): p. 242-248.
207. Pakpahan, C., et al., *The interplay between neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, erectile dysfunction, and Peyronie's disease: A meta-analysis of observational studies*. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 2023. **95**(1).
208. Ventimiglia, E., et al., *MP81-15 THE ROLE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION—PRELIMINARY FINDINGS OF A REAL-LIFE CROSS-SECTIONAL STUDY*. The Journal of Urology, 2017. **197**(4S): p. e1094-e1094.
209. Culha, M., et al., *(127) Relationship Between Severity of Erectile Dysfunction and Systemic Immune Inflammation Index and Neutrophil Lymphocyte Ratio*. The Journal of Sexual Medicine, 2023. **20**(Supplement_1): p. qdad060. 122.
210. Ventimiglia, E., et al., *The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with erectile dysfunction—preliminary findings of a real-life cross-sectional study*. Andrology, 2018. **6**(4): p. 559-563.
211. Kadihasanoglu, M., et al., *Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and presence and severity of erectile dysfunction*. Aktuelle Urologie, 2018. **7**(03): p. 256-261.
212. Cimen, S., et al., *Could the monocyte/HDL cholesterol ratio be an early marker of erectile dysfunction?* The Aging Male, 2020. **23**(5): p. 694-699.
213. Üntan, İ. and A.E. Doğan, *Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio as a predictor and severity indicator of erectile dysfunction*. Androloji Bülteni (Andrology Bulletin), 2023. **25**(3).
214. Liu, G., et al., *Novel predictive risk factor for erectile dysfunction: Serum high-sensitivity C-reactive protein*. Andrology, 2022. **10**(6): p. 1096-1106.

215. Li, W., et al., *Association between serum high-sensitivity C-reactive protein levels and erectile dysfunction: a cross-sectional study of Chinese male population*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 5929.
216. Cakir, S.S., et al., *Visceral adiposity index is associated with premature ejaculation inversely: a cross-sectional study*. The Aging Male, 2018. **21**(3): p. 206-210.
217. Clephane, K., et al., *Inflammation predicts sexual arousability in healthy women*. Comprehensive psychoneuroendocrinology, 2021. **8**: p. 100086.
218. Gastaldon, C., et al., *Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database*. Drug Safety, 2022. **45**(12): p. 1539-1549.
219. Cicek, E., et al., *Increased neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in male heroin addicts: a prospective controlled study*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2018. **16**(2): p. 190.
220. Soder, H.E., et al., *Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in older adults with cocaine use disorder as a marker of chronic inflammation*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2020. **18**(1): p. 32.
221. Sharpley, C.F., et al., *The association between cortisol: C-reactive protein ratio and depressive fatigue is a function of CRP rather than cortisol*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2019: p. 2467-2475.
222. Chou, O.H.I., et al., *The Association Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Variability with New-Onset Dementia: A Population-Based Cohort Study*. Journal of Alzheimer's disease, 2023. **94**(2): p. 547-557.
223. Ramos-Cejudo, J., et al., *The neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the risk of subsequent dementia in the framingham heart study*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021. **13**: p. 773984.
224. Rembach, A., et al., *An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation*. Journal of neuroimmunology, 2014. **273**(1-2): p. 65-71.
225. Grandner, M.A., et al., *Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnoracial group*. Sleep, 2013. **36**(5): p. 769-779.
226. Holingue, C., et al., *Sleep duration and C-reactive protein: associations among pregnant and non-pregnant women*. Journal of reproductive immunology, 2018. **128**: p. 9-15.
227. Irwin, M.R., R. Olmstead, and J.E. Carroll, *Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation*. Biological psychiatry, 2016. **80**(1): p. 40-52.
228. Mantua, J. and R.M. Spencer, *The interactive effects of nocturnal sleep and daytime naps in relation to serum C-reactive protein*. Sleep medicine, 2015. **16**(10): p. 1213-1216.
229. Eurelings, L.S., et al., *Low-grade inflammation differentiates between symptoms of apathy and depression in community-dwelling older individuals*. International psychogeriatrics, 2015. **27**(4): p. 639-647.
230. Maas, D., R. Van der Mast, and A. De Craen, *Increased c-reactive protein is not associated with apathy: the Leiden 85-plus study*. International journal of geriatric psychiatry, 2009. **24**(11): p. 1177-1184.
231. Sanjari Moghaddam, H., et al., *Cerebrospinal fluid C-reactive protein in Parkinson's disease: associations with motor and non-motor symptoms*. Neuromolecular medicine, 2018. **20**: p. 376-385.
232. Kuhlmann, C.R., et al., *Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption*. Stroke, 2009. **40**(4): p. 1458-1466.
233. Ataç Uçar, C., et al., *Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes*. Neurological Sciences, 2017. **38**: p. 287-293.

234. Tak, A.Z.A. and Y. ŞENGÜL, *EVALUATION OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN ESSENTIAL TREMOR IS THERE SYSTEMIC INFLAMMATION IN ESSENTIAL TREMOR?* 2019.
235. Hu, Z.-D., et al., *Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome*. Clinical biochemistry, 2014. **47**(18): p. 287-290.
236. Yıldız, F. and O. Gökmen, *Haematologic indices and disease activity index in primary Sjogren's syndrome*. International Journal of Clinical Practice, 2021. **75**(3): p. e13992.
237. Mihai, A., et al., *Comparative Analysis of Hematological and Immunological Parameters in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Peripheral Neuropathy*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(11): p. 3672.
238. Segner, H., B.L. Verburg-van Kemenade, and M. Chadzinska, *The immunomodulatory role of the hypothalamus-pituitary-gonad axis: proximate mechanism for reproduction-immune trade offs?* Developmental & Comparative Immunology, 2017. **66**: p. 43-60.
239. Lorenz, T.K., *Interactions between inflammation and female sexual desire and arousal function*. Current sexual health reports, 2019. **11**: p. 287-299.
240. Oaten, M.J., R.J. Stevenson, and T.I. Case, *Compensatory up-regulation of behavioral disease avoidance in immuno-compromised people with rheumatoid arthritis*. Evolution and Human Behavior, 2017. **38**(3): p. 350-356.
241. Grauvogl, A., et al., *Disgust and sexual arousal in young adult men and women*. Archives of sexual behavior, 2015. **44**: p. 1515-1525.
242. Miller, S.L. and J.K. Maner, *Sick body, vigilant mind: The biological immune system activates the behavioral immune system*. Psychological science, 2011. **22**(12): p. 1467-1471.
243. Clephane, K., et al., *Lack of evidence for a relationship between salivary CRP and women's sexual desire: an investigation across clinical and healthy samples*. The journal of sexual medicine, 2022. **19**(5): p. 745-760.

8.EKLER

Ek-1: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Araştırmanın ismi ‘‘Depresyon Hastalarında İlaç Yan Etkilerinin İnflamatuar Belirteçler ile İlişkisi ‘‘dir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler: Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar: Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda antidepresanların neden olduğu yan etkilerin kişiler arası farklılıklar göstermesinin inflamatuvar süreçlerle ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ilaçlara bağlı olarak yan etki gelişen hastaların tedavi süreçlerini aksatması, tedavinin başarısız olması, relaps, depresyonun kronikleşmesi, komplikasyonların artması, maliyette artış, iş gücü kaybı ve işlevsellik kaybı gibi sonuçların azaltılması ve ayrıca literatüre katkıda bulunulabilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

İstedığınız anda çalışmadan çıkabilirsiniz, istemediğiniz takdirde size ait veriler sizin izniniz olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ezgi Çankaya İnan tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında ‘‘Depresyon Hastalarında İlaç Yan Etkilerinin İnflamatuar Belirteçler ile İlişkisi ‘‘ isimli tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya ‘‘katılımcı’’ (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan*

çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ezgi Çankaya İnan 0(538).....veya 0(412) 2488001-4358 no'lu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Çalışmadan istediğim anda çalışmadan çıkabilirim, istemediğim takdirde bana ait veriler benim iznim olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:

Ad Soyad:

1. Cinsiyeti: (1) Erkek (2) Kadın

2. Yaş:

3. Eğitim durumu: (1) Okur yazar değil (2) Okuryazar (3) İlköğretim (4) Lise (5) Üniversite

4. Medeni durumu: (1) Bekar (2) Evli (3) Diğer

5. İş: (1) Çalışmıyor (2) Çalışıyor

6. Sigara kullanıyor mu? (1) Hayır (2) Evet

7. Alkol / Madde Kullanımı var mı? (1) Hayır (2) Evet

8. Bilinen başka bir hastalık var mı? (1) Hayır (2) Evet

9. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: 1) Yok 2) Var 3) Bilinmiyor

10. Kullandığı ilaçlar:

11. Lab değerleri:

Nötrofil:

Monosit:

Lenfosit:

Wbc:

Platelet:

CRP:

HDL:

12. BKi:

13. İlgili ölçek skoru:

MADRAS:

HAM-A:

CGI:

UKU:

Ek-3:UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.3. Uyku hali / Sedasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.4. Unutkanlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.5. Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.7. Uyku Süresinde Uzama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.8. Uyku Süresinde Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.9. Rüya Görmede Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.2. Rijidite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.3. Hipokinezi / Akinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.4. Hiperkinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.5. Tremor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.6. Akatizi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.7. Epileptik Nöbetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.8. Paresteziler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.2. Artmış Salivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.4. Bulantı / Kusma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.5. İshal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.6. Kabızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.7. İşeme Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.8. Poliüri / Polidipsi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.11. Terlemede Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
4.1. Döküntü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Morbiliform ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Peteşi ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Ürtiker ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d- Psöriatik ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e- Sınıflandırılmayan ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.2. Kaşıntı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.3. Fotosensitivite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.4. Pigmentasyonda Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.5. Kilo Artışı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.6. Kilo Kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.7. Menoraji	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.8. Amenore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.9. Galaktore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.10. Jinekomasti	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.11. Cinsel İstekte Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.12. Cinsel İstekte Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.13. Ereksiyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Prematür ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Geç ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.15. Orgazm Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.16. Vajende Kuruluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.17. Baş Ağrısı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Gerilim baş ağrısı ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Migren ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Diğer ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.18. Fiziksel Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.19. Psikolojik Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

- ☐ 0 Yan etki yok
☐ 1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
☐ 2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
☐ 3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

- ☐ 1 Hasta ☐ 2 Doktor

7. SONUÇ

- ☐ 0 Herhangi bir şey yapılmaması.
☐ 1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
☐ 2 İlaç dozunun azaltılması ve/veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
☐ 3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

Ek-4: MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir.

Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırlatmak önemlidir. Hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışılacak klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- 0 Kederli değil
- 1
- 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygudurumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir.

Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
 - 1
 - 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
 - 3
 - 4 Yaygın keder ve hüznün. Duygudurumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
 - 5
 - 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.
-

III. İÇSEL GERGINLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telâştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik.

Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- 1
- 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- 3
- 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- 5
- 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- 0 Her zamanki gibi uyumaktadır.
- 1
- 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- 3
- 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- 5
- 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması.

Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0 Normal ya da artmış iştah.
 - 1
 - 2 İştah biraz azalmıştır.
 - 3
 - 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
 - 5
 - 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.
-

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş gücü görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- 1
- 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yarımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
 - 1
 - 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
 - 3
 - 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
 - 5
 - 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.
-

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, hor görme, günahkârlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- 1
- 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3
- 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkârlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- 5
- 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkârlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşamaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma.

İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- 1
- 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- 3
- 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- 5
- 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık plânlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan: _____

EK-5: HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	*****
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	*****
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	*****

EK-6: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐