

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ANTİDEPRESAN KULLANIMI İLE
APATİ VE EMOSYONEL ETKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SULTAN EFSUN TAMDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ İREM EKMEKÇİ ERTEK**

ANKARA 2022

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ANTİDEPRESAN KULLANIMI İLE
APATİ VE EMOSYONEL ETKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SULTAN EFSUN TAMDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ İREM EKMEKÇİ ERTEK**

ANKARA 2022

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Sultan Efsun TAMDEMİR
Baba Adı	Ömer
Doğum Yeri/Tarihi	05.03.1991 - ANKARA
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2016 / 2016-09-0062
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 9
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	15.06.2022

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Major Depresyon Tanısı ile Takip Edilen Hastalarda Antidepresan Kullanımı ile Apati
ve Emosyonel Etkilerin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Jüri tezi oybirliğiyle kabul etti ve
başarıyla beldi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Öğr. Üyesi Dr. İrem Ekmekçi Ertek' e, mesleki bilgi ve tecrübesini her zaman örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Selçuk Candansayar' a, üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki çok değerli hocalarıma, Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümlerindeki saygıdeğer hocalarıma, beraber çalıştığımız ve çok şey öğrendiğim kliniğimiz hemşire, personel ve sekreterlerine, psikoloğumuz Çisem Utku'ya ve tez çalışmama katılmayı kabul eden değerli hastalarım teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince destek, ilgi ve katkılarını esirgemeyen, keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz payları olan, her daim yanımda ve destek, başarılarımla mutlu olan canım annem ve babama, biricik kardeşlerime çok teşekkür ederim. Bu yolda onlarla beraber yürümek benim için büyük bir şans ve tüm başarılarım için onlara minnettarım ...

Sultan Efsun TAMDEMİR

ANKARA, 2022

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Major Depresyon	4
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Prognoz	6
2.1.3. Etiyoloji	8
2.1.4. Tedavi	12
2.2. Antidepresanların Yan Etkileri	14
2.3. Emosyonel Yan Etkiler	17
2.3.1. Tanım.....	17
2.3.2. Mekanizması	21
2.3.3. Yaşam Kalitesine Etkisi	22
2.4. Apati	23
2.4.1. Tanım.....	23
2.4.2. Apati Tanı Kriterleri	24
2.4.3. Apati Çeşitleri.....	26
2.4.4. Antidepresan Kullanımı ile İlişkili Apati	29
3. AMAÇ.....	34
3.1. HİPOTEZLER	34
4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
4.1. Çalışmanın Tasarımı	35
4.2. İşleme Kriterleri.....	36
4.3. Dışlama Kriterleri	37

4.3.	Veri Toplama Araçları	37
4.3.1.	Sosyodemografik Veri Formu:	37
4.3.2.	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Ham-D):.....	37
4.3.3.	Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkilerini Değerlendirme Anketi:	38
4.3.4.	Apati Ölçeği:	39
4.4.	İstatistiksel Analiz	40
5.	BULGULAR.....	41
5.1.	Örneklem	41
5.2.	Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri	41
5.3.	Örneklemin Hastalık Özellikleri	43
5.4.	Örneklemin Psikometrik Değerlendirilmesi	47
6.	TARTIŞMA	66
6.1.	Örneklemin Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	66
6.2.	Örneklemin Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi	68
6.3.	Örneklemin Psikometrik Değerlendirmesi	71
6.4.	Çalışmanın Güçlü Yanları	82
6.5.	Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	82
7.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	84
8.	ÖZET	86
9.	SUMMARY	87
10.	KAYNAKLAR.....	88
11.	EKLER	100
11.1.	Sosyodemografik Veri Formu.....	100
11.2.	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	102
11.3.	Apati Ölçeği	105
11.4.	Oxford Antidepresanlara Bağlı Emosyonel Yan Etkileri Değerlendirme Anketi	106
12.	ÖZGEÇMİŞ.....	108

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Antidepresanların Günlük Dozları, Etki Mekanizması ve Sık Görülen Yan Etkileri	13
Tablo 2. Antidepresanların Etki Mekanizmalarına Göre Yan Etkileri.....	15
Tablo 3. Apati Tanı Kriterleri (74)	24
Tablo 4. Emosyonel-afektif Apati (79)	27
Tablo 5. Bilişsel Apati (79)	28
Tablo 6. Otoaktivasyon Açığı ile İlişkili Apati (79)	29
Tablo 7. SSGİ İlişkili Apati Sendromunun Klinik Özellikleri.....	31
Tablo 8. SSGİ İlişkili Apati/Depresif Apati Ayrımı (93).....	32
Tablo 9. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2022.....	42
Tablo 10. Hastalık Epizotlarına Ait Dağılımlar, Ankara, 2022.....	43
Tablo 11. Hastalarda Görülen Semptomların Dağılımı, Ankara, 2022.....	44
Tablo 12. Hastaların Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri, Ankara, 2022	45
Tablo 13. Hastaların Aldığı Tedavi Rejimlerinin Dağılımı, Ankara, 2022.....	46
Tablo 14. Hastaların Ham-D Ölçeği Sonuçlarının Dağılımı, Ankara, 2022	47
Tablo 15. Ham-D Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	48
Tablo 16. Apati Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	48
Tablo 17. Apati Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması, Ankara, 2022.....	49
Tablo 18. Hastaların Oxford Ölçeği Sonuçlarının Dağılımı, Ankara, 2022.....	50
Tablo 19. Oxford Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	51
Tablo 20. İlk Görüşmedeki Ham-D ve Apati Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	51
Tablo 21. Birinci Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	51

Tablo 22. Üçüncü Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	52
Tablo 23. Birinci Aydaki Görüşmede Oxford Ölçeğine Ait Üçüncü Bölümdeki Yanıtların Dağılımı, Ankara, 2022	52
Tablo 24. Üçüncü Aydaki Görüşmede Oxford Ölçeğine Ait Üçüncü Bölümdeki Yanıtların Dağılımı, Ankara, 2022	53
Tablo 25. İlk Görüşmedeki Ham-D ve Apati Skorlarının Yaş ile Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	54
Tablo 26. Birinci Aydaki Ham-D Apati ve Oxford Skorlarının Yaş İle Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	54
Tablo 27. Üçüncü Aydaki Ham-D Apati ve Oxford Skorlarının Yaş İle Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	54
Tablo 28. İlk Görüşmedeki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	55
Tablo 29. Birinci Aydaki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	56
Tablo 30. Üçüncü aydaki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	57
Tablo 31. İlk Görüşmedeki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	58
Tablo 32. Birinci aydaki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	59
Tablo 33. Üçüncü Aydaki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	60
Tablo 34. Birinci Aydaki Oxford Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	61
Tablo 35. Üçüncü Aydaki Oxford Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022	62
Tablo 36. Oxford Emosyonlarda Genel Azalma Alt Ölçeğine Ait Skorların Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	63

Tablo 37. Oxford Olumlu Emosyonlarda Azalma Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022.....	63
Tablo 38. Oxford Emosyonel Ayrılma Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	64
Tablo 39. Oxford Aldırmazlık Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022	64
Tablo 40. Birinci Aydaki Görüşmede HAM-D, Apati ve Oxford Alt Ölçek Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	64
Tablo 41. Üçüncü Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Alt Ölçek Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Amaca Yönelik Davranış Organizasyon Modeli (75).....	25
---	----



KISALTMALAR DİZİNİ

CIDI	: Birleşik Uluslararası Tanı Görüşmesi
DSM	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
Ham-D	: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamopitüiter Adrenal Aks
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
MAO	: Monoamin Oksidaz
MDB	: Major Depresif Bozukluk
NA	: Noradrenalin
NET	: Noradrenalin Taşıyıcısı
NOS	: Nitrikoksit Sentetaz
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PFK	: Prefrontal Korteks
SERT	: Serotonin Taşıyıcısı
SNGİ	: Seçici Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
SSGİ	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü

1. GİRİŞ

Dünya çapında engellilikle yaşanan yılların üçüncü önde gelen nedeninin depresif bozukluklar olduğu tahmin edilmektedir ve major depresif bozukluğun (MDB) son birkaç on yılda prevalansı önemli ölçüde artmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarıyla ölçülen Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında, 2030 yılına kadar MDB' nin küresel hastalık yüğü açısından ikinci sırada yer alacağını tahmin etmektedir (2). Tanım olarak MDB en az 2 hafta süren, depresif duygudurum, ilgi veya zevk kaybı (anhedoni), değersizlik ve suçluluk düşünceleri, iştah-uyku değışiklikleri ve ölüm düşünceleri gibi belirtilerle karakterize, tekrarlayabilen, komorbid ve kronik olabilen bir psikiyatrik bozukluktur (3). Yaşam boyu prevalansı %5 ila %17 arasında değışir ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha yaygın görülür (4). Ortalama başlangıç yaşı 40 olup, 20 ila 50 yaş arasında başlamaktadır (4). MDB tedavisinde farmakolojik tedaviler, psikoterapötik müdahaleler ve nöromodülasyon yöntemleri kullanılır ve bu yöntemlerin etkili olduğu geçmiş çalışmalarda kanıtlanmıştır (5, 6). MDB tedavisi için kanıta dayalı uygulama kılavuzlarının büyük çoğunluğu, ilk adım olarak antidepresanları önermektedir ve antidepresanların kullanım oranı 1998' den 2008' e yaklaşık %400 kat artmıştır (7, 8).

Antidepresanların keşfi, bir antitüberküler ajan olan izoniazidin keşfiyle başlamıştır. İlacın bir yan etki olarak duygudurum üzerine olumlu etkilerinin gözlemlenmesi ile monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yaptığı keşfedilmiş ve

Lurie tarafından ilk kez izoniazidin bu etkileri için “antidepresan” terimi kullanılmıştır (9). Sonrasında trisiklik antidepresanların keşfi (10), daha sonra ise belirli enzim, reseptör ya da taşıyıcı üzerinden etki gösteren antidepresanların keşfi gerçekleşmiştir(9). Günümüzde ikinci kuşak olarak adlandırılan ve bu yolla etki gösteren ilaçların kullanımı oldukça yaygındır. Bu ajanların daha çok tercih edilmesindeki en önemli neden yan etkilerinin görece az olması ve böylece hasta uyumunun artmasıyla etkin doz ve sürelerde tedavi sürdürme olasılığının artmasıdır. Bir diğer neden, doz aşımında birinci kuşak antidepresanlara göre daha güvenilir olmalarıdır (9).

Yapılan pek çok çalışmada antidepresanların çeşitli yan etkileri tanımlanmıştır. Bu yan etkiler nörotransmitter taşıyıcısı ya da reseptör blokajına bağlı olarak gelişir. Örneğin serotonin taşıyıcısı blokajına bağlı anksiyete, kusma, diyare, anorgazmi, cinsel istekte azalma; noradrenalin taşıyıcısı blokajına bağlı anksiyete, taşikardi, tremor; dopamin taşıyıcısı blokajına bağlı psikomotor aktivasyon ve parkinsonizm belirtileri gibi yan etkiler görülebilir (11).

Antidepresanların bu bilinen ve sıkça bildirilen yan etkilerinin yanı sıra son dönemde çeşitli çalışmalar ve vaka bildirimlerinde emosyonel yan etkilerinden ve apatiden bahsedilmektedir. Bu çalışmalar ve vaka bildirimleri başta seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) olmak üzere çeşitli antidepresanlarla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda SSGİ veya serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40-60’ ında bir miktar küntleşme olduğu tahmin edilmektedir (12). Emosyonel

yan etkiler daha düşük kalitede bir remisyon ve tedaviyi bırakmaya yol açan bir neden olabileceğinden, klinik olarak tanınması önemlidir (13).

Literatürde antidepresanların apati ve emosyonel etkilerle ilişkisine yönelik daha çok vaka bildirimi ve kesitsel çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada major depresyon tanısı alan ve yeni antidepresan başlanacak olan hastaların apati ve emosyonel etkiler yönünden ileriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresyon

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Major depresyon en az 2 hafta süren depresif duygudurum, ilgi veya istek kaybı belirtilerinin yanı sıra vejetatif belirtiler ve ölüm düşüncelerinin eşlik edebildiği bir psikiyatrik bozukluktur (4).

DSM-5' e göre tanı kriterlerine bakıldığında (4, 14);

A. Aynı 2 haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden en az beşi (ya da daha fazlası) mevcuttur ve özellikle işlevsellik düzeyinde değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek kaybı ya da zevk alamamadır.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği ya da başkalarınca gözlenen, günün büyük çoğunluğunda, neredeyse her gün olan depresif duygudurum bulunması (çocuk ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir)
2. Neredeyse her gün, günün büyük çoğunluğunda, neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması
3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (1 ay içinde vücut ağırlığında %5' ten fazla değişiklik olması)
4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon

6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması
7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları
8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri

B. Hastanın toplumsal veya işle ilgili ya da diğer alanlarda işlevselliği bozulmuştur, belirtiler klinik açıdan belirgin sıkıntıya yol açar.

C. Bu durum madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Bu dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk gibi diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

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

Belirleyiciler;

- Anksiyeteli
- Karma belirtiler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankolik özellikli
- Atipik özellikli
- Katatonik özellikli
- Mevsimsel örüntülü seyreden
- Peripartum başlangıçlı

- Duygudurum ile uyumlu psikotik özellikli
- Duygudurum ile uyumsuz psikotik özellikli

Yineleyen depresyon tanısı koyabilmek için, ayrı dönemler arası major depresif dönem tanı kriterlerinin karşılanmadığı en az ardışık 2 aylık bir ara bulunmalıdır (4).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Prognoz

Major depresyonla ilgili yaygınlık tahminleri değişkenlik göstermektedir. Weissman ve arkadaşlarının yaptığı, DSM-III tanı kriterlerinin kullanıldığı, bu alanda ilk olan popülasyon temelli bir anketin uluslararası karşılaştırma sonuçlarına göre, major depresyonun yaşam boyu yaygınlık tahminleri %1.5 (Tayvan) ile %19 (Beyrut) arasında bulunmuştur (15). Bunu izleyen yine uluslararası bir karşılaştırma çalışmasında yaşam boyu yaygınlık tahminleri %1 (Çek Cumhuriyeti) ile %16.9 (Amerika Birleşik Devletleri) arasında değişirken, 12 aylık prevalans tahminleri %4.5 (Meksika) ve %5.2 (Batı Almanya) şeklinde bulunmuştur (16). Moussavi ve arkadaşları ise daha sonra 60 ülkede, Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD-10) major depresif dönem ile ilgili verileri özetlemiştir: 12 aylık prevalans komorbid fiziksel hastalığı olmayanlarda %3.2, kronik hastalığı olanlarda %9.3-23 şeklinde ifade edilmiştir (17). DSÖ Dünya Ruh Sağlığı Tarama Girişiminin yaygınlık tahminleri arasındaki değişkenliği azaltmak için Birleşik Uluslararası Tanı Görüşmesi (CIDI) 3.0 kullanarak 18 ülkede yaptığı bir araştırmada MDB için 12 aylık yaygınlık tahminleri %2.2 ile en düşük Japonya' da, %10.4 ile en yüksek Brezilya' da bulunmuştur (18). Ülkemizde

Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasının sonuçlarına göre depresif nöbet, distimi, tekrarlayan kısa depresif bozukluk gibi birçok depresif bozukluğun birlikte 12 aylık yaygınlığı %7.2 olarak bulunmuş; erkeklerde %3.9, kadınlarda %9.8 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19).

Çoğu ruhsal bozukluğun başlangıç yaşı çocukluk veya ergenlik dönemindedir fakat MDB genellikle bu ortalamadan daha geç bir başlangıç yaşına sahiptir (20). Başlangıç yaşı ortancası 20' li yaşların ortalarında. Ek olarak, MDB için başlangıç yaşı dağılımı diğer birçok ruhsal bozukluktan çok daha geniştir. Örneğin DSÖ Dünya Ruh Sağlığı araştırmalarında rapor edilen MDB medyan başlangıç yaşı 20' li yaşların ortalarında ve tüm ülkelerde başlangıç yaşının orta ila geç ergenlik ile 40' lı yaşların başı arasında değiştiği gösterilmiştir (21).

Hemen hemen tüm epidemiyolojik çalışmalar cinsiyet, yaş ve medeni durumu depresyonla ilişkili bulmuştur. Kadınlar erkeklere kıyasla tipik olarak iki kat daha fazla major depresyon riskine sahiptir. DSÖ Dünya Ruh Sağlığı Araştırma biriminin anketlerine göre kadınlarda risk erkeklere göre iki kat fazla bulunmuş ve bu fark 18 ülkenin 15' inde istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Cinsiyet ve MDB arasındaki bu ilişki yüksek gelirli ve düşük-orta gelirli ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir (22). Ayrılmış veya boşanmış olanlar evli olanlara göre daha yüksek major depresyon oranlarına sahiptir (16).

MDB çoğunlukla yinelemelerle giden, kronik bir seyre sahiptir ve tek depresif epizod geçirenlerin %50-60' ı ikinci kez, iki epizod geçirenlerin ise

%70' i üçüncü kez depresif atak geçirir (23). Epizod süresi ve tedaviye yanıt arasındaki ters ilişki erken müdahalenin önemini vurgulamaktadır ve antidepresan tedaviye erken yanıt iyi prognostik faktör olarak değerlendirilirken, hastalık öncesi düşük işlevsellik düzeyi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (24). MDB için tedaviyle 3 ay içinde iyileşme beklenirken, tedavi edilmediği takdirde 6-13 ay arası hastalık devam edebilmektedir ve hastalık ilerledikçe daha sık yinelenme ve daha uzun süreli hastalık dönemleri görülür (4). MDB, 2000 yılı verilerine göre tüm dünyada yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında 4. sıradadır (25). Dünya Ruh Sağlığı Taraması araştırmalarında son 30 gün içinde yaygın fiziksel ve ruhsal hastalıklar içinde migren, kronik ağrı ve kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra dördüncü en sık iş günü kaybı nedeni olarak tespit edilmiştir (26).

2.1.3. Etiyoloji

MDB etyopatogenezine bakıldığında, biyolojik ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Risk faktörlerinin yaklaşık olarak 1/3' ünü genetik, 2/3' ünü psikososyal faktörlerin oluşturduğu kabul edilmektedir (27).

Biyolojik Etkenler

Çok sayıda çalışmada duygudurum bozukluğu olan hastalarda biyolojik anormallikler olduğu bildirilmiştir. Önceleri monoamin nörotransmitterler üzerine odaklanılmışken, daha sonra tek nörotransmitter sistemden ziyade nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve nöro-regülasyon mekanizmalarına doğru bir kayma

olmuştur (4). Noradrenalin ve serotonin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde en fazla söz edilen iki nörotransmitterdir. Beta adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılık azalması ile klinik olarak antidepresanlara yanıt arasındaki bağlantı, depresyonda adrenerjik sistemin rol oynadığına dair kanıt oluşturur (4). Ayrıca MDB tanılı hastalarda postmortem beyin çalışmalarında beta adrenerjik reseptör dansitesinde artış olduğu gösterilmiştir (28). SSGİ'lerin depresyon tedavisindeki büyük etkisi sonucunda serotonin de depresyonla en çok ilişkilendirilen aminlerden biri haline gelmiştir. Tedavi almamış MDB tanılı hastaların postmortem incelemelerinde, orta beyin amigdalada serotonin taşıyıcısı bağlanma bölgelerinde azalma ve meiotemporal kortekste presinaptik ve postsinaptik serotonin (5-HT) reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (29, 30). Bunlar dışında yeni dopamin reseptör alt tiplerinin keşfi ile dopamin ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar artmıştır. PET çalışmaları ve postmortem beyin çalışmalarında, MDB hastalarında dopamin taşıyıcısı bağlanma bölgelerinde azalma ve postsinaptik D2/D3 reseptör dansitesinde artış olduğu saptanmıştır (31, 32). Kolinerjik nöronlar her üç monoamin sistemiyle karşılıklı ilişki halindedir. Kolinerjik agonist ve antagonist ilaçlar duygudurum üzerinde farklı klinik etkilere sahiptir. Agonistler sağlıklı bireylerde letarji, anerji, psikomotor retardasyona sebep olur ve depresyon belirtilerini tetikleyebilir fakat bu etkiler klinik uygulamalarda kullanılacak kadar güçlü değildir (4).

Depresif hastaların %20 ila 40'ında artmış HPA aktivitesi olduğu gösterilmiştir ve depresif bireyler ile yapılan çalışmalarda erken dönem travma

öyküsünün, HPA aktivitesinde artış ve serebral kortekste yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Henüz tedavi almamış depresyon hastalarında deksametazon supresyon testi sonucunda kortizol salınımında baskılanma olmadığı bilinmektedir ayrıca MDB tanılı hastalarda kortikotropin releasing hormon (CRH) testine küntleşmiş ACTH ve normal kortizol yanıtı görülmektedir (31).

Genetik Etkenler

Yapılan ikiz çalışmalarında MDB için genetik geçiş oranının %31-42 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (33). Çalışmalarda MAO-A geni, glukokortikoid reseptör geni, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geni gibi birçok aday gen ile ilgili polimorfizm gösterilmiştir. Örneğin serotonin taşıyıcısı (SERT) geni promoter bölgesindeki polimorfizm sonucu l allel taşıyanların SSGİ tedavisine daha iyi yanıt verdiği ve daha az yan etki geliştiği gösterilmiştir (34). Bunun dışında travmatik erken yaşam olaylarına bağlı depresyon gelişimi ile genetik yatkınlık arasında da ilişki vardır (31). SERT geni s allel taşıyıcıları erken yaşam olaylarının depresyon geliştirme riskine daha açıktırlar (35). Depresyon etiolojisinde genetik etkenlerin yanı sıra epigenetik etkenler de rol oynamaktadır. İntihar nedeniyle ölen ve çocukluk çağı istismar öyküsü olan kişilerde yapılan postmortem çalışmalarda hipokampus glukokortikoid reseptör geni promoter bölgesinde metilasyon saptanmıştır (36).

Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme

Depresif bozuklukta yapılan görüntülemelerde gözlenen en tutarlı anormallik, periventriküler bölgeler, bazal gangliyonlar ve talamus gibi

subkortikal bölgelerde artmış olan hiperintensitelerdir (4). Tekrarlanan PET çalışmalarında en sık anterior beyin metabolizmasında azalma gözlenmiş, bu azalmaya ek olarak çeşitli limbik bölgelerdeki artmış glukoz metabolizması, özellikle şiddetli yineleyici depresyon ve ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olan hastalarda saptanmıştır (4). MDB' li hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı çalışmalarda, bu hastaların daha küçük hipokampal hacme sahip olduğu gösterilmiştir. Metaanaliz çalışmalarında hipokampal hacimde azalmanın, tekrarlayan depresyonla ilişkili tutarlı bir bulgu olduğu söylenmektedir (37).

Psikososyal Etkenler

Yaşam olayları ve çevresel stres bazı klinisyenlere göre depresyonda temel bir rol oynarken, diğerleri depresyonun başlangıcı açısından daha sınırlı rolleri olduğunu düşünmektedir. Uzun süredir bilinen gözlem şudur ki, stresli yaşam olaylarının ilk depresif epizoddan önce görülme ihtimali, takip eden epizotlardan önce görülme ihtimaline göre çok daha yüksektir (4). Erken dönemde anne yoksunluğu depresyona yatkınlık açısından önemli bir risk etkenidir (38). Yoksunluk dışında ihmal ve istismar öyküsü depresyona yatkınlık açısından çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. 2000 kadının yer aldığı toplum bazlı bir çalışmada, çocukluk çağında fiziksel ve cinsel istismar öyküsü olanlarda depresyon ve anksiyete riskinin yüksek olduğu, bu kişilerde ayrıca madde kullanımı ve intihar girişiminin daha sık olduğu izlenmiştir (39).

Freud tarafından tanımlanan dinamik teoriye göre, oral evrede anne-çocuk ilişkisindeki bozulmalar depresyona yatkınlığı artırır, depresyon gerçek veya imgesel bir obje kaybıyla bağlantılandırılabilir, kayıp nesnenin içe atımı, bu

kayıpla baş etmek için kullanılan bir savunma mekanizmasıdır ve bu nesneye duyulan öfke kişinin kendisine yöneltilir (4). Beck' in geliştirdiği bilişsel teoride ise başlatıcı stresli bir yaşam olayı sonrası var olan işlevsel olmayan tutumların bilişsel hatalara neden olduğu, bu hatalara bağlı depresif belirtilerin ortaya çıktığı öne sürülür. Özgül soyutlama, aşırı genelleme ve kişiselleştirme gibi bilişsel hatalar, kişinin kendisi, dünya ve gelecekle ilgili inanışlarından oluşan negatif bilişsel üçlüyü etkilemekte ve olumsuz otomatik düşüncelere neden olmaktadır. Olumsuz otomatik düşünceler de depresyonun, emosyonel, bedensel ve motivasyonel belirtilerine neden olmaktadır (40).

2.1.4. Tedavi

Birçok klinik çalışma tarafından major depresif bozuklukta en etkili tedavinin psikoterapi ve farmakoterapi kombinasyonu olduğu gösterilmiştir. Bilişsel terapi, kişilerarası terapi ve davranışçı terapinin etkinliğini inceleyen pek çok çalışma bulunmakta, psikanalitik odaklı psikoterapiler ise uzun süredir kullanılmakta ve pek çok klinisyen tarafından tercih edilmektedir (4).

Vagal sinir uyarımı, transkranyal manyetik uyarım ve fototerapi gibi nöromodülasyon yöntemlerinin de depresyon tedavisi için etkinliği pek çok araştırma ile çalışılmakta ve bu yöntemler tedavide yer almaktadır (4). MDB tedavisinde farklı sınıflardan oluşan, farklı etki mekanizmaları olan antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır. Mevcut antidepresan tedaviye yeterli yanıt alınamadığında antipsikotikler, duygudurum düzenleyiciler ve EKT gibi farklı

yöntemler kullanılabilir. Aşağıdaki tabloda sık kullanılan antidepresanlar, kullanım dozları ve etki mekanizmaları ile sık görülen yan etkiler belirtilmiştir (4, 41, 42).

Tablo 1. Antidepresanların Günlük Dozları, Etki Mekanizması ve Sık Görülen Yan Etkileri

İlaç Adı	Günlük Doz	Etki Mekanizması	Sık Görülen Yan Etkiler
Sitalopram	20-40mg	SERT inhibisyonu	Bütün SSRI'lar; uykusuzluk, ajitasyon, sedasyon gastrointestinal yan etkiler ve cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir
Essitalopram	10-20mg	SERT inhibisyonu	
Fluoksetin	10-80mg	SERT inhibisyonu, 5HT _{2C} antagonizması	
Fluvoksamin	100-300mg	SERT inhibisyonu	
Paroksetin	20-50mg	SERT/NET inhibisyonu, M1 antagonisti, NOS inhibisyonu	
Sertralin	50-200mg	SERT/DAT inhibisyonu, δ -reseptör ilişkili	
Venlafaksin	75-375 mg	SERT/NET inhibisyonu	Uyku değişiklikleri, gastrointestinal yan etkiler, hipertansiyon
Duloksetin	30-120mg	SERT/NET inhibisyonu	Gastrointestinal yan etkiler
Amitriptilin	50-300mg	SERT/NET inhibisyonu; α -1, H ₁ , M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu	Sedasyon, OHT, KA, Kilo artışı, antikolinergik
Klomipramin	75-300mg	SERT/NET inhibisyonu; α -1, H ₁ , M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu	Sedasyon, kilo artışı
İmipramin	50-300mg	SERT/NET inhibisyonu; -1, H ₁ , M1 antagonisti VbNA kanalı inhibisyonu	Sedasyon, OHT, KA, Kilo artışı, antikolinergik
Mirtazapin	15-45mg	α -2 blokajı, H ₁ antagonisti; 5-HT ₃ , 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2a} antagonisti	Sedasyon, kilo artışı
Trazodon	150-600mg	α -1 blokajı, H ₁ antagonisti; 5-HT _{2c} ve 5-HT _{2a} antagonisti; SERT inhibisyonu	Sedasyon, OHT, KA, Kilo artışı, gastrointestinal yan etkiler
Bupropion	150-450mg	NET/DAT inhibisyonu	Uykusuzluk, ajitasyon
Vortiksetin	5-20mg	SERT inhibisyonu; 5-HT ₃ ve 5-HT ₇ antagonisti; 5-HT _{1a} ve 5-HT _{1d} parsiyel agonisti	

SERT: Serotonin Geri Alımı; NET: Noradrenalin Geri Alımı; DAT: Dopamin Geri Alımı; NOS: Nitrik Oksit Sentetaz; M: Muskarinik; H: Histaminik, 5-HT: Serotonin; VbNA: Voltaj bağımlı Sodyum Kanalı; KA: kardiyak aritmi; OHT: ortostatik hipotansiyon; antikolinergik: ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, üriner retansiyon, kabızlık

2.2.Antidepresanların Yan Etkileri

Mevcut antidepresanlarla ilgili çalışmalar genellikle iyi tolere edildiklerini göstermektedir. Buna rağmen Lin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %28' inin tedaviyi ilk ayında, %44' ünün ise nc ayında bıraktıklarını bulmuşlardır (43). Trisiklik antidepresanlarda bırakma oranları %7 ila 44 arasında değişirken, SSGİ' ler ile ilgili çalışmalarda bu oran %7 ila 23 arasında değişmektedir (11).

Burada hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi vermek tedaviye uyum açısından önemlidir. Özellikle 2. kuşak olarak tanımlanan antidepresanlarda benign ve geçici yan etkiler ciddi yan etkilere göre çok daha yaygındır (11).

Farmakolojik tedavi genellikle psikoterapi ile birlikte orta ila şiddetli depresyon tedavisinin temel dayanağıdır. Ek olarak, antidepresanlar diğer psikiyatrik hastalıkları ve hatta tıbbi hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. Antidepresanların bazı yan etkileri kendine özgü olmakla birlikte, çoğu sinaptik düzeydeki etkileri ile açıklanabilir. Tabloda antidepresanların etki mekanizmalarına göre gözlenen yan etkiler özetlenmiştir (11).

Tablo 2. Antidepresanların Etki Mekanizmalarına Göre Yan Etkileri

Noradrenalin Gerilim İnhibisyonu • Anksiyete • Terleme • Taşikardi • Titreme • Sempatomimetik aminlerin etkilerinin artması
Serotonin Gerilim İnhibisyonu • Erken dönemde iştahsızlık daha sonra kilo alımı • Anksiyete • Ejekülasyon güçlükleri, anorgazmi, libido azalması • Ekstrapiramidal yan etkiler • Bulantı, kusma, ishal • Sedasyon, uykusuzluk • Serotonin sendromu
Dopamin Gerilim İnhibisyonu • Psikoz alevlenmesi • Parkinsonizm • Psikomotor aktivasyon
Alfa-1 Adrenerjik Reseptör Blokajı • Postural hipotansiyon • Refleks taşikardi • Diğer ilaçların antihipertansif etkilerinin güçlenmesi
Dopamin D2 reseptör Blokajı • Akatizi, Distoni, Parkinsonizm ve geç diskezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler • Prolaktin yüksekliği
Histamin H1 reseptör Blokajı • Uyusukluk • Ortostatik hipotansiyon • Sedasyon • Kilo alımı
Muskarinik Asetilkolin Reseptör Blokajı • Bulanık görme • Bilişsel bozukluk, ciddi vakalarda deliryum • Ağız kuruluğu • Üriner retansiyon • Kabızlık • Dar açılı glokomda artış

Klinik çalışmalara göre antidepresan tedavisi ile ilişkili en yaygın yan etkiler, mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, titreme, uykusuzluk, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu ve kilo alımıdır (44). Cartwright ve

arkadaşlarının yaptığı, 3 ila 15 yıl arasında uzun süreli antidepresan kullanımı olan 180 hastanın katıldığı bir çalışmada, katılımcıların yarısından fazlası yan etki bildirmiştir. En sık bildirilen 5 yan etki; çekilme belirtileri (%73,5), cinsel sorunlar (%71,8), kilo alımı (%65,3), duygusal olarak uyuşuk hissetme (%64,5) ve bağımlılık geliştiğini düşünme (%43) şeklinde bulunmuştur. Katılımcıların %36 ila 57' si bu olumsuz yan etkileri orta veya şiddetli düzeyde yaşadığını bildirmiştir (45). Başka bir çalışmada SSGİ kullanan 700 hastanın %38' i bir ya da daha fazla yan etki yaşadığını bildirmiş ve bu yan etkiler sıklık sırasına göre baş ağrısı, mide bulantısı, kilo alımı ve uyku hali olarak sıralanmıştır (46).

Yeni Zelanda' da yapılan 1829 antidepresan kullanıcısının değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların yarısından fazlası sorgulanan yirmi yan etkiden sekizini bildirmiştir. Bu yan etkiler cinsel problemler (%62), duygusal olarak uyuşuk hissetme (%60), çekilme belirtileri (%55), kendi değilmiş gibi hissetme (%52), olumlu duygularda azalma (%42), başkalarını daha az önemseme (%39) ve intihar düşünceleri (%39) şeklinde sıralanmıştır (47). Antidepresan kullanan kişilerin çevrimiçi olarak görüşlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 3243 kullanıcının %41' i duygusal ve davranışsal yan etkiler (anksiyete, ajitasyon, agresyon, duygusal olarak uyuşuk hissetme); %31,9' u uyku problemleri ve %25' i gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, diyare, konstipasyon) bildirmiştir (48). Antidepresanların bilinen yan etkilerinin yanı sıra emosyonel yan etkilerine yönelik vaka bildirimleri ve çalışmalar artmaktadır. SSGİ veya SNGİ ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40-60' ında bir miktar küntleşme olduğu tahmin edilmektedir (12). Depresyonu olan 896 katılımcı (%49,9 unipolar depresyon,

%50,1 bipolar depresyon) ile yapılan bir anket çalışmasında antidepresan tedaviye yanıt verenlerin üçte birinden fazlası, duygusal küntleşmeyi ilacı bırakmaya yol açan nedenlerden biri olarak tanımlamıştır (13).

2.3.Emosyonel Yan Etkiler

2.3.1. Tanım

Son dönemde yapılan çalışmalarda ortaya konulan kanıtlarla antidepresanların duygusal deneyim üzerine olumsuz etkileri olabileceği gösterilmektedir. Bazı hastalar ilaca başlamadan öncesine kıyasla daha az duygusal acı hissettiklerini fakat bunun yanı sıra diğer duygularını da daha “sınırlı” yaşadıklarını bildirmektedir. Bu durum literatürde “duygusal küntleşme”, “antidepresanların emosyonel yan etkileri” şeklinde adlandırılmaktadır (49). Duygusal küntleşmesi olan kişiler, uyuşmuş hissettiklerini, daha az gülebildiklerini veya ağladıklarını, eskiden zevk aldıkları şeylerden zevk alamadıklarını, daha az empati hissettiklerini ve başkalarına karşı kayıtsızlık hissettiklerini bildirmişlerdir (50). Burada tanımlanan duygusal küntleşme ve depresyonda sıkça karşılaştığımız bir semptom olan anhedoni aynı durumlar değildir ve klinik olarak olarak birtakım farklılıklar vardır. “Anhedonia” terimi zevk alamamak anlamına gelir ve major depresif dönemin tanısall bir özelliğidir (14). Duygusal küntleşmesi olan hastalar da çok sık anhedoni yaşarlar ancak küntleşen duygular zevkle sınırlı değildir, olumsuz duygular da küntleşmiştir. Buna karşılık anhedonisi olan hastalar ise duygularının körelmesinden ziyade

artan olumsuz duyguları çok iyi deneyimleyebilirler. Bu durum birçok antidepresanın MDB’ da anhedoni üzerine yararlı etki gösterirken aynı zamanda duygusal küntleşmeye neden olmasını açıklar (12, 51). Antidepresanlar zevk alamama durumunu iyileştirebilir ve depresyonda artmış olan olumsuz duyguların yoğunluğunu azaltır fakat bununla birlikte fizyolojik olarak adlandırılacak olumsuz duyguların yaşanabileceği durumlarda (örneğin bir cenazeye gittiğinde ağlamak, kötü bir şey olduğunda üzgün hissetmek gibi) antidepresanların bu duyguları deneyimleme yeteneğini azalttığı ve aynı zamanda olumlu duyguları da dengelediği için küntlüğe neden olduğu söylenmektedir. Bu nedenle depresyon tedavisi sırasında hastaların anhedonileri düzelebilir ancak yaratıcılıklarında, yaşam olaylarına karşı tepkiselliklerinde küntleşme gözlenebilir (50).

Bu konuda yapılan çalışmalar daha çok SSGİ’ ler ile ilişkilidir. Price ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu emosyonel yan etkileri sekiz alanda incelemişlerdir (49);

- Tüm emosyonlar üzerine genel etkisi:

Tüm emosyonların yoğunluğunda azalma olabilir. Katılımcılar bu durumu emosyonlarda düzleşme, cansızlaşma, uyuşma, emosyonları anlamada zorluk çekme, yapay ve sahte gibi hissetme, emosyon kontrolünde gelişme olarak tanımlamışlardır.

- Pozitif emosyonlarda azalma:

Mutluluk, zevk, heyecan, tutku, sevgi, şefkat ve coşku içeren pozitif emosyonların yoğunluğunda ve frekansında azalma bildirilmiştir.

- Negatif emosyonlarda azalma:

Üzüntü, öfke, irritabilite, kaygı ve korkuyu içeren negatif emosyonların yoğunluğunda ve frekansında azalma ve ağlama yeteneğinde azalma bildirmişlerdir.

- Emosyonel ayrılma:

Sosyal etkileşimler sırasında azalmış sempati ve empati hissettiklerini bildirmişlerdir.

- Aldırmazlık:

Kişiler kendilerine, başkalarına ve sorumluluklarına karşı umursamazlık tanımlamışlardır.

- Kişilik değişikliği:

Kişiliğin özellikle emosyonel boyutunda değişiklik olduğu ve zaman zaman karakteri dışında davranışlar sergiledikleri bildirilmiştir.

- İlaçlar nedeni ile ortaya çıkan bir sendrom:

Emosyonel yan etkiler, ilgi ve motivasyon kaybı gibi depresif semptomlarla benzerlik gösterir. Fakat çoğu katılımcı bu yan etkileri depresyondan çeşitli sebepler ile ayırt edebildiğini bildirmiştir.

a- Aldırmazlığın, olumlu emosyonlarda azalma ile birlikte olduğu, emosyonel acı ve depresyon olmamasına rağmen mevcut olduğu belirtilmiştir.

b- SSGİ kullanımı ile emosyonların “kimyasal” veya “artık” haline geldiğini, böylece depresyondan ayrıldığını bildirmişlerdir.

c- İlaç dozunda veya tipinde yapılan değişikliklerle bu yan etkilerin değiştiği ifade edilmiştir.

d- SSGİ alımının kesilmesi ile emosyon deneyimleme yeteneğinin eskiye döndüğü belirtilmiştir.

e- Çalışmada emosyonel yan etkilerin gelişimine ilişkin iki farklı zamanlama bildirilmiştir;

1- Tedavinin erken döneminde deneyimlenen ve sonradan azalan

2- Tedavinin geç döneminde, sıklıkla depresyon iyileştikten sonra ortaya çıkan

- Bazı katılımcılar hastalıklarının tekrarlamasından çekindikleri ve bazı yararlı etkileri olduğunu düşündükleri için tedaviye devam ederken; bazı katılımcılar bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır.

MDB tanısı ile SSGİ kullanan 161 hastayla yapılan bir anketin sonuçlarına göre, hastaların %20' si ağlayamadıklarını, %46' sı duygulanım aralıklarının daralmış olduğunu belirtmişlerdir (52). SSGİ, SNGİ ve trisiklik antidepresan kullanan hastalarla yapılan bir anketin sonucunda %46' sında duygusal küntleşmenin yaşandığı gösterilmiştir (12).

Opbroek ve ark. SSGİ' lerin emosyonlar üzerindeki etkisini ve cinsel işlev bozuklukları ile ilişkisini araştırmak için 15 MDB hastasını, 16 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve SSGİ grubunda ağlama yeteneği, başkalarının duygularını önemseme, üzüntü, yaratıcılık, cinsel rüya görme ve duygularını ifade etme dahil, incelenen 18 ögenin 12' sinde önemli azalmalar bildirmiştir (53).

Klinisyenler tarafında sıkça karşılaşılsa da emosyonel yan etkilerin epidemiyolojisine yönelik büyük ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır. Emosyonel

etkilere ilişkin veriler çoğunlukla SSGİ çalışmalarına dayansa da SNGİ ve lityum kullanımıyla ilgili olarak da tanımlanmıştır (49).

2.3.2. Mekanizması

Bu sendromun gelişimine yol açan mekanizma henüz netlik kazanmamıştır. Bazı yazarlar SSGİ'lerin, ön singulat korteks ve amigdala gibi emosyonel işlemede yer alan bölgelerin işlevini azalttığını öne sürmüştür (54-56). Yapılan çalışmalarda pozitif emisyon tomografisi ile bölgesel beyin metabolizması karşılaştırılmış; depresyon hastalarının anterior singulat korteksinde, sağlıklı kontrollere göre daha düşük metabolizma saptanmış, SSGİ kullanımı sonrası bu metabolik aktivitenin daha da azaldığı bulunmuştur (55, 57-59). 45 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada, katılımcılar sitalopram (SSGİ) ve reboksetin (SNGİ) kullanan iki gruba randomize edilmiştir. Ödüllendirici ve caydırıcı uyaranlara verilen yanıtı değerlendirmek için fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yapılmış ve SSGİ grubunda hem ödüllendirici hem de caydırıcı uyaranlara yanıtın azaldığı gösterilmiştir (60). Bu çalışma SSGİ'lerin yalnızca olumsuz duygulanımları değil olumlu duygulanımlara ilişkin süreçleri de etkilediğini kanıtlar niteliktedir.

Antidepresanların emosyonel yan etkilerini anlayabilmek için depresyon etiyolojisinde önemi olan üç nörotransmitter (serotonin, noradrenalin, dopamin) arasındaki ilişkiyi anlamak önemlidir. Raphe çekirdeğinden lokus seruleusa 5-HT projeksiyonu noradrenerjik (NA) nöronların ateşlenmesini tonik olarak inhibe eder. Bu inhibisyon kalktığında NA salınımı artar. 5-HT, NA inhibisyonuna ek olarak dopaminerjik nöronların ateşlenmesini de engeller. SSGİ tedavisi, 5-HT

aktivitesinde sürekli bir artış ve hem NA hem de dopamin aktivitesinde bir azalma ile sonuçlanır (61). Noradrenalin ve dopamin, azalmış ilgi, azalmış konsantrasyon, yorgunluk, bilişsel bozukluk gibi semptomların tedavisinde önemli rol oynar (62). Bu bilgiler ışığında serotonerjik etkili ilaçların, noradrenerjik ve dopaminerjik ilaçlara göre daha fazla emosyonel yan etkiye neden olabileceği söylenmektedir. Ayrıca duygusal küntleşmenin frontal lobdaki serotonerjik etki ve/veya prefrontal kortekse yansıyan orta beyin dopaminerjik sistemin serotonerjik modülasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. SSGİ' ler serotonerjik iletimi geniş ölçüde artırarak, gama aminobütirik asit (GABA) internöronlarını aktive eder ve böylece dopaminerjik girdinin yanı sıra noradrenerjik girdiyi de azaltır (63, 64).

2.3.3. Yaşam Kalitesine Etkisi

Remisyonda MDB hastalarında, emosyonel etkilerin yaşam kalitesi üzerine etkisi ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı katılımcılar bu yan etkileri yararlı olarak tanımlamış ve özellikle olumsuz duygulanımlarda olan azalmanın ilişkilerine fayda sağladığını, daha net ve nesnel düşünmelerini sağladığını belirtmiştir. Bazı katılımcılar ise emosyonlardaki bu küntleşmenin sosyal etkileşiminin azalmasına, diğer insanlardan daha kopuk hissetmesine; hayal gücü, yaratıcı etkinlikler ve motivasyonda azalmaya neden olduğunu ve kaygılarını azalttığı için sorunlarını maskeleyişini belirtmiştir (65). Hastalar duygularını daha “bilişsel” ve “entelektüel” yaşadıklarını bildirmişlerdir (65).

Duygusal k ntle me, hastaların i , aile ve sosyal hayatını etkilediği ve tam fonksiyonel iyileşmeyi engellediği için önemlidir. Örneğin duygusal k ntle me yaşayan kişilerin sorumluluklarını önemsememesi, sosyal iletişimden kopuk olması, i te/okulda, sosyal yaşamda sorunlara, finansal problemlere, ebeveynlik kalitesinde d      yaşamalarına neden olabilir (66). Bazı çalışmalarda duygusal k ntle me, MDB’ li hastalarda tedaviyi bırakmanın yaygın bir nedeni olarak tanımlanmıştır (13). Ayrıca araştırmalar işlev bozukluğu ile remisyona giren MDB hastalarının daha yüksek nüks riski altında olduğunu gösterdiğinden, duygusal k ntle menin işlevsel bozulmaya yol a ması bu açıdan da önemlidir (67).

2.4. Apati

2.4.1. Tanım

Apati Yunanca’ da tutku anlamına gelen “pathos” kelimesinden köken alır ve “tutku eksikliği” anlamına gelir (68).

 lgi kaybı, isteksizlik, duygulanımda k ntle me, kayıtsızlık, sosyal i e çekilme gibi çeşitli kullanımları olan apati kavramına çeşitli hastalıkların tanımlanmasında rastlanılabilir ve DSM-5’ te apati ayrı bir tanıdan ziyade bir semptom olarak görülmektedir (14).

Apatinin tanımı konusunda bir fikir birliği olmamakla birlikte, Marin apatiyi bilinç düzeyinde azalma, bilişsel yıkım ve emosyonel stres ile açıklanamayan bir motivasyon eksikliği olarak tanımlar (69, 70). Stuss ve ark.

uyarana yanıt yokluğu ile karakterize kendi kendine başlatılan eylem eksiliği olarak tanımlamışlardır (71). Reinblatt' ın apati tanımı, sedasyon ve depresif semptomların neden olmadığı motivasyon kaybı şeklindedir (72). Apati tanımı üzerinde fikir birliği olmamasına rağmen, motivasyon kaybının ve kendi kendine eylem üretmede yetersizlik olmasının sendromun ortak özellikleri olduğu düşünülmektedir (73). Apatinin tanımlanması ve tanınması psikiyatrik, nörolojik ve tıbbi bozuklukların tanınması ve tedavisinin sağlanması açısından önemlidir.

2.4.2. Apati Tanı Kriterleri

Apatinin tanı kriterleri pek çok araştırma grubu tarafından belirlenmeye çalışılmıştır. Bunun için Starkstein ve arkadaşları bir takım özellikler öne sürmüşlerdir (74).

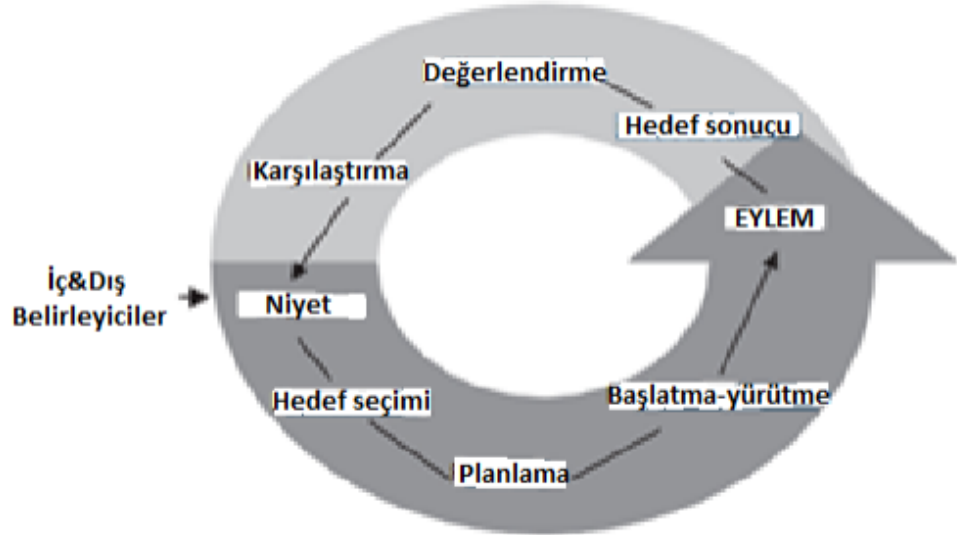
Tablo 3. Apati Tanı Kriterleri (74)

- | |
|---|
| <p>A. Kişinin önceki işlevsellik düzeyine veya yaş ve kültür standartlarına göre, kendisinin bildirdiği veya başkaları tarafından gözlemlenen motivasyon kaybı ile birlikte aşağıdaki üç alandan her birine ait en az bir belirtinin olması;</p> <ul style="list-style-type: none">1- Amaca yönelik davranışta azalma<ul style="list-style-type: none">-Çaba eksikliği-Aktivitenin yapılandırılması için diğerlerine bağımlılık2- Amaca yönelik kognisyonda azalma<ul style="list-style-type: none">-Yeni şeyler öğrenme ya da yeni deneyimlere karşı ilgi kaybının olması-Bir kişinin kişisel sorumlulukları hakkında endişe kaybının olması3- Emosyon azalması<ul style="list-style-type: none">-Değişmeyen afekt-Pozitif ve negatif olaylara emosyon yanıtının azalması <p>B. Bu semptomlar sosyal, mesleki veya diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya sebep olur.</p> <p>C. Bu semptomlar bilinç düzeyinde azalma veya bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerinin bir sonucu olmamalıdır.</p> |
|---|

Amaca yönelik davranışlar için gerekli olan basamaklardan herhangi birinde oluşan fonksiyon bozukluğu apatiye neden olabilir.

Şekilde amaca yönelik davranış organizasyon modeli gösterilmiştir (75). Bu modelde yer alan basamaklarda olabilecek sorunlar apati ile ilişkilendirilmiştir.

Şekil 1. Amaca Yönelik Davranış Organizasyon Modeli (75)



Stuss ve ark. apatinin “emosyonel”, “bilişsel” ve “davranışsal” olmak üzere üç alt tipe bölünmesini önermiştir (71). Levy ve ark. ise emosyonel veya bilişsel bir eksiklik olmadığı halde temelde davranış aktivasyonunda eksiklik anlamına gelen “otoaktivasyon” açığı kavramını apati yerine kullanmışlardır (76).

Emosyonel, bilişsel ve davranışsal olarak sınıflandırılan apatinin gelişiminde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar prefrontal korteks (PFK) ve bazal gangliyonları etkilemiş lezyonları olan hastaların klinik gözlemine dayanmaktadır.

2.4.3. Apati Çeşitleri

2.4.3.1. Emosyonel-afektif Apati

Duygular ve afekt bir davranışın içeriğini anlamak ve motivasyonel değerini belirlemek için önemlidir. Duygu-afekt ve davranış arasındaki bağlantıda olan herhangi bir sorun eylemin başlatılması veya tamamlanması için isteği azaltarak ya da gelecekteki eylemlerin sonuçlarını değerlendirme yeteneğini azaltarak apatiye yol açar (77).

Emosyonel apati orbitomedial PFK lezyonları ile ilişkilendirilmiştir. Fokal orbitomedial PFK lezyonu olan hastalar önceden dakikalar alan eylemleri saatler içinde tamamlayabilmiştir ve eylemi planlamak ve yürütmek konusunda yetersizlik göstermişlerdir. Eylemlerinin sonuçlarını emosyonel olarak yetersiz değerlendirdikleri görülmüş ve amaca yönelik davranışlarında nicel bir azalma olduğu belirtilmiştir (78). Bu devre aynı zamanda gelecekteki davranışların ödül değerinin öngörülmesinde de önemlidir.

Tablo 4. Emosyonel-afektif Apati (79)

➤ Mekanizmalar • Emosyon/Afektif davranış ile ilişkilendirmek • Davranışa rehber olan afektif içeriği doğru şekilde anlamak • Eylemin pozitif veya negatif sonuçlarını değerlendirmede yetersizlik ➤ Semptomlar/Klinik bulgular/Değerlendirme • Aşağıdakilerle ilişkilendirilmiş istemli davranışlarda azalma ○ Duygusal küntleşme ○ Günlük yaşam olaylarına karşı motive edici uyaranlara ilgi kaybı • Apati ölçeğinde aşağıdaki sorularla değerlendirilir ○ “Herhangi bir şeye ilgi duyuyor musunuz?” ○ “Yeni şeyler öğrenmeye ilgi duyuyor musunuz?” ○ “Durumunuzla ilgili endişeli misiniz?” • Azalmış ödül duyarlılığı • Belirli bir seçimin olumlu veya olumsuz sonucunun yanlış yorumlanması nedeniyle gerçek yaşam durumlarında karar vermede hatalar • Hayatın afektif boyutuna ilginin azalması (kişiler arası iletişim, seks yaşamı, kişisel hijyende azalma) • Bu durum depresif ve bilişsel bozuklukla ilişkili değildir ve güçlü dış uyaranla geri döndürülemez ➤ Mekanizma ile İlişkili Alan • Orbitomedial PFK

2.4.3.2. Bilişsel Apati

Bu formda eylem planı hazırlamadaki bozulma nedeni ile amaca yönelik davranışta azalma görülür. Çalışan bellek fonksiyon bozukluğu ve planlama eksikliği nedeniyle kişiler yeni kural ve strateji üretmede ve davranışlarda kaydırma yapmakta güçlük çekerler (79).

Amaca yönelik davranışta azalma, lateral PFK lezyonlarına ikincil yürütücü işlevlerde bozulma nedeni ile gelişebilir. Lateral PFK lezyonlarında, planlama, kural bulma ve çalışma belleği alanlarında bozulma ile bildirimsel bellek içine erişim stratejilerini aktive etmede bozulma sıklıkla gözlenir (79).

Tablo 5. Bilişsel Apati (79)

➤ Mekanizmalar • Eylem planlarının ayrıntılandırılmasında bozukluk ➤ Semptomlar/Klinik Bulgular/Değerlendirme • Bilişsel eylemsizlik ile ilişkilendirilen istemli eylemlerin azalması • Bilişsel eylemsizlik ile ilişkilendirilen yürütücü işlevlerin özel alt gruplarında bozulma ○ Kuralların kendi kendine üretilmesi ○ Set-shifting ○ Epizodik ya da semantik bellekten bilgi çağırma stratejileri ○ Çalışma belleğindeki bilgileri koruma • Bu durum depresif ve emosyonel-afektif bozukluk ile ilişkili olamaz ve güçlü dış uyaranla geri döndürülemez ➤ Mekanizma ile İlişkili Alan • Dorsolateral PFK • Bazal ganglionların bilişsel alanları (dorsal kaudat nükleus, internal globus pallidus, talamusun anterior çekirdeği)

2.4.3.3. Otoaktivasyon Açığı ile İlişkili Apati

Apatinin bu çeşidinde hastalarda motor programın başlatılması veya düşüncenin aktivasyonunda güçlük vardır. Bu hastalar eylem ve düşünceleri başlatma güçlüğü ile karakterize en ciddi apati formuna sahiptir. Bu sendrom emosyonel ve bilişsel yanıtları etkileyen aktivasyonun kaybı ile oluşur. Hastalar herhangi bir eylemde bulunmadan, konuşmadan saatlerce kalabilirler ve sorulduğunda zihinlerini boş gibi hissettiklerini söylerler. Burada önemli bir özellik olarak bu durum dış uyaranlarla geçici olarak geriye döndürülebilir ve hastalar uygun davranış yanıtı verebilirler. Hastalar genel olarak apatik olmalarına rağmen istemsiz stereotipik ve psödokompulsif davranışlar sergileyebilirler (79).

Tablo 6. Otoaktivasyon Açığı ile İlişkili Apati (79)

➤ Mekanizmalar • Kendi kendine başlatılan düşünce ve eylemlerde güçlük ➤ Semptomlar/Klinik bulgular/Değerlendirme • İstemli eylemlerin kantitatif olarak azalması ○ Mental ve emosyon yanıtlarının spontan aktivasyonunda kayıp ○ Düşüncelerin kendi kendine başlatılmasında zorluk ○ Kısa süreli emosyonel cevaplar ○ Dış uyarana cevap olarak normal davranışların oluşumu • Apati ölçeğinde aşağıdaki sorularla değerlendirilir ○ “Her gün birisinin size ne yapacağınızı söylemesi gerekir mi?” ○ “Bir şeylere başlamanız için zorlama gerekir mi?” ➤ Mekanizma ile İlişkili Alan • Medial PFK • Bazal gangliyonların bilişsel ve limbik alanları (geniş uni/bilateral kaudat nükleus lezyonları, internal globus pallidus, mediodorsal talamus)

2.4.4. Antidepresan Kullanımı ile İlişkili Apati

Antidepresan kullanımına ilişkin apati sendromuna yönelik çalışmalar daha çok SSGİ’ leri içeren çalışmalardan oluşmaktadır. Literatürde bu durum davranışsal ve emosyonel bir bakış açısı ile değerlendirilmiştir.

Davranışsal bir sendrom olarak tanımlanırken, “amotivational syndrome”, “apathy syndrome”, “SSRI induced apathy syndrome” ve “antidepressant apathy syndrome” kavramları kullanılmış ve ilgisizlik ile düşük motivasyon özellikleri vurgulanmıştır (80).

Emosyonel açıdan bakıldığında, Opbroek ve ark. duygusal tepki vermede azalmayı vurgulamış (53). Price ve Goodwin emosyonel hassasiyette azalma şeklinde tanımlamış (49), Price sınırlı bir duygu yelpazesi özelliğini vurgulamıştır (66).

Antidepresan ilişkili apati alanında büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada SSGİ kullanan 161 hastanın %20' si apati, %16,1' i hırs kaybı tanımlamıştır (52). Fava ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise antidepresan kullanan katılımcıların (grup belirtilmemiş) üçte biri apati, %40' ı ise motivasyon kaybı bildirmiştir (81). Anksiyete bozukluğu tanısı olan 43 pediatrik hastanın incelendiği bir başka çalışmada fluvoksamin kullanan katılımcıların %5' inde apati tanımlanmıştır (82). Geriatrik depresyon hastaları ile yapılan bir çalışmada SSGİ kullanan katılımcılarda, SSGİ dışı antidepresan kullananlara göre daha yüksek oranda apati saptanmıştır (83).

Antidepresan kaynaklı apatinin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, Barnhart ve ark. bu sendromun frontal kortekste serotonerjik etkiyle ve/veya PFK' ya yansıyan dopaminerjik projeksiyonların, serotonerjik modülasyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (84). Bunun dışında antidepresan kullanan hastaların tamamında bu sendromun gelişmediği gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, nörofizyolojik veya farmakokinetik nedenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (85).

2.4.4.1. Klinik Özellikler

Bu sendromun klinik tecrübelerle dayanarak özellikle SSGİ' ler ile ilişkili olarak çeşitli özellikleri tanımlanmıştır.

Tablo 7. SSGİ ilişkili Apati Sendromunun Klinik Özellikleri

➤ Etkilenmiş bireylerde düşük içgörü olması ile özellikle çocuk ve ergenlerde davranışsal semptomların ortaya çıkması (örneğin azalmış motivasyon) ➤ Sinsi veya gecikmiş başlangıç ➤ SSGİ dozu ile ilişkili (yüksek dozların neden olması daha olası) ➤ Dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi ile belirtilerin ortadan kalkması
--

2.4.4.2. Depresyon ve Apati

Duygudurumu etkileyen olumlu ve olumsuz duygulanımlar araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. Mutluluk, coşku, ilgi, enerji, özgüven gibi hisler olumlu duygulanımlar olarak; kaygı, korku, yalnızlık, suçluluk, düşmanlık gibi duygular ise olumsuz duygulanımlar olarak tanımlanmıştır (86). Depresyonda olumlu duygulanımda azalma ve olumsuz duygulanımda artış görülür ve ilgi-istek kaybı, motivasyonda azalma gibi olumlu duygulanımda azalma belirtilerine noradrenerjik/dopaminerjik aktiviteyi artıran antidepresanların daha etkili olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur (87, 88).

2.4.4.3. Depresyonda Kalıntı Belirtiler

Antidepresanlar (özellikle SSGİ grubu), gelişmiş güvenlik profili ve kullanım kolaylığı ile MDB tedavisinde üst sıralarda yerini almıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlarla, SSGİ tedavisi ile MDB

hastalarının %28-55’ inde, etkinliğin geç başlaması ve kalıntı semptomlar nedeniyle tedaviye yanıt başarısızdır (89-91). Kalıntı belirtiler, uyku bozuklukları, azalmış istek-haz, ilgi kaybı, yorgunluk ve motivasyon kaybı şeklinde sıralanmıştır (86). İlgi-istek kaybı, yorgunluk, motivasyon eksikliği gibi semptomlar azalmış olumlu duygulanımla ilişkilidir ve noradrenerjik ve dopaminerjik disregülasyonla ilişkilendirilmektedir (92).

2.4.4.4. SSGİ İlişkili Apati/Depresif Apati Ayrımı

Depresyonda deneyimlenen fiziksel hareketsizlik, ilgi azalması, sosyal içe çekilme gibi semptomlar apati ile örtüşür ve tanımda karışıklığa neden olabilir. İkisinin ayrımı için bir takım öznel kanıtlar öne sürülmektedir. Apatinin SSGİ tedavisinin daha geç başlangıçlı bir yan etkisi olduğu ve tedavinin ileri evrelerinde depresyonun relapsı ya da süregenleşmesi şeklinde yanlış tanınabileceği söylenmektedir (84). Bunun dışında apatiye yorgunluk eşlik edip etmemesinin tanısal anlamda yardımcı olabileceği, yorgunluk olmamasının SSGİ ile indüklenen apati için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (84).

Tablo 8. SSGİ İlişkili Apati/Depresif Apati Ayrımı (93)

SSGİ ilişkili Apati	Depresyona Bağlı Apati
• Motivasyon kaybı	• Sosyal durgunluk
• Kayıtsızlık (Indifference)	• Fiziksel hareketsizlik
• Azalmış dikkat	• Azalmış ilgi
• Disinhibisyon	• Duygusal sıkıntı

2.4.4.5.Yönetim

Antidepresan kullanımı ile apati geliştiği düşünülen hastalarda, hastaya göre bireysel uygulanan olası yönetim stratejileri aşağıda belirtilmiştir (84).

- SSGİ dozunun titre edilmesi
- Güçlendirme
- Başka sınıftan bir ajana geçiş

Burada güçlendirme olarak tanımlanan durum klinisyenin ikinci bir ilacı eklemesidir. Bu konuda doğrulanmış öneriler bulunmasa da tedaviye bupropiyon eklenmesinin SSGİ ile ilişkili apatiyi azalttığına dair bir vaka bildirimi vardır (85).

Başka bir sınıftan ajana geçiş açısından noradrenerjik ya da dopaminerjik etkili başka bir ajan düşünülebilir (80).

3. AMAÇ

Bu çalışmada, major depresyon tanısı ile takip edilen hastaların antidepresan tedavi ile birlikte apati ve emosyonel yan etkiler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın ikincil amacı depresyonun klinik özellikleri ile apati ve emosyonel yan etkiler arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi ve tedavi ile depresif belirtilerdeki gerilemenin apati ve emosyonel yan etkilerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

3.1. HİPOTEZLER

A. Major depresyon tanısı ile antidepresan tedavi başlanan hastalarda tedavi sürecinde kullanılan ilaç tedavilerine bağlı gelişen apati ve emosyonel yan etkiler ölçeklerle değerlendirilebilir.

B. Ortaya çıkan apati ve emosyonel yan etkiler depresif belirtilerle ilişkisizdir.

C. Antidepresan kullanımına bağlı apati ve emosyonel yan etkiler görülmesi ile depresyonun klinik özellikleri ve depresyon alt tipleri arasında ilişki vardır.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu araştırma major depresyon tanısı almış hastalarda antidepresan kullanımı ile apati ve emosyonel yan etkilerin değerlendirildiği, ayrıca depresyonun klinik özellikleri, özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri ile apati ve emosyonel yan etkiler arasındaki ilişkinin incelendiği prospektif bir kohort çalışmasıdır. Araştırma süresi 12 ay olarak planlanmış ve çalışma bu sürede tamamlanmıştır.

Araştırma grubu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine, depresyon belirtileriyle (mutsuzluk, isteksizlik, zevk alamama, intihar düşünceleri, vs.) başvuran 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı alan ve işleme kriterlerini karşılayan okuryazar hastalardan oluşturulmuştur. Apatiyeye neden olabilecek nörolojik hastalığı (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, demans, travmatik beyin hasarı) olanlar, apatiye neden olabilecek psikiyatrik hastalığı (şizofreni, genel tıbbi duruma bağlı mental bozukluk vb.) olanlar ve apatiye neden olabilecek ilaç kullanımı (antipsikotik, antiepileptik) olanlar ile alkol ve madde bağımlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yineleyen depresyon tanısı olan hastalardan, şu anda major depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılayan ve son 6 ayda antidepresan kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF), yan etkilerin değerlendirilmesi için Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan

Etkilerini Değerlendirme Anketi ve Apati Ölçeği verilmiştir. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalara tedavi başlamadan önce ve tedavinin 1. ve 3. aylarında ölçekler tekrar verilmiş ve klinisyen formları doldurulmuştur. Ek olarak antipsikotik kullanımı dışlama kriteri olduğundan sadece antidepresan kullanılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınması planlanan olguların araştırmaya katılımı için hastalara araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilip olurunun alınması sağlanmış, araştırmaya katılmak istemeyen hastaların rutin takibine aynen devam edilmiştir.

Hastaların tanı ve tedavi süreçleri çalışmadan tamamen bağımsız olup araştırmaya katılmayan klinisyenler tarafından yürütülmüştür. Araştırmacılar hastaların tedavi sürecinden bağımsız tutulmuş, muayene süreci tamamlanan hastalara poliklinik görüşmesi sonrasında araştırmacı tarafından ölçek görüşmesi yapılmıştır. Çalışmaya katılmış olmak hastaların tedavi süreçlerini etkilememiştir.

4.2. İşleme Kriterleri

18-65 yaş arası Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılayan okuma-yazma bilen hastalar

4.3. Dışlama Kriterleri

1. Apatiye neden olabilecek nörolojik hastalığı (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, demans, travmatik beyin hasarı) olanlar
 2. Apatiye neden olabilecek psikiyatrik hastalığı (şizofreni, genel tıbbi duruma bağlı mental bozukluk vb.) olanlar
 3. Apatiye neden olabilecek ilaç kullanımı (antipsikotik, antiepileptik) olanlar
 4. Son 6 ay içinde antidepresan kullanımı olan hastalar
 5. Alkol bağımlılığı olan hastalar
 6. Madde bağımlılığı olan hastalar
 7. Okuma-yazma bilmeyen hastalar
- Çalışmamızda plasebo grubu bulunmamaktadır.

4.3. Veri Toplama Araçları

4.3.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Bu çalışma için hazırlanmış olup, hastaların kendileri ve yakınları ile yapılan görüşmelerden alınan bilgiler ile doldurulmuştur. Katılımcıların mevcut hastalığına ilişkin özellikler, özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri, ilaç tedavisi ve tedavide görülen etkiler her olgu için ilgili forma kaydedilmiştir.

4.3.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Ham-D):

Depresyon hastalarında geniş bir kullanım alanı olan HAM-D, klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçek olup Hamilton tarafından 17 madde şeklinde modifiye edilerek günümüzde kullanılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve

güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. HDDÖ ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. Ölçülebilir şiddette olanlar 0-4 arasında derecelendirilir ve 4, o semptomun şiddetli olduğunu gösterir. Hamilton bazı semptomları ölçmenin ise oldukça zor olduğunu düşünüp 0-2 arasında derecelendirmiştir. En yüksek 51 puan alınır. HDDÖ psikiyatrik hastalıklar konusunda deneyimi olan hekim, psikolog ve sosyal çalışmacılar tarafından kolaylıkla uygulanabilir. Klinik araştırmalarda test kullanımı konusunda eğitim almış klinisyen olmayan kişiler tarafından da uygulanabilir. Uygulanması ortalama 15 dakika sürer. İlk yayınlandığında herhangi bir rehber içermeyen ölçek, daha sonra her maddeyi ölçmek için önerilerle birlikte yayınlanmıştır. Kesme noktaları 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 ≥ normal olarak saptanmıştır (94). HDDÖ iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.75, güvenirlik katsayısı ise 0.76 olarak bulunmuştur.

4.3.3. Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkilerini Değerlendirme Anketi:

Özgün adı The Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants (OQuESA) olup, 2012 yılında Price J ve ark tarafından geliştirilmiştir. Antidepresan tedavi gören hastalarda emosyonel yan etkileri değerlendirmek amacı ile geliştirilen beşli likert tipi öz bildirim ölçeğidir. Üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm 12 maddeden oluşur ve katılımcıların son bir haftadaki duygusal yaşantılarını değerlendirir. Aldırmazlık, emosyonel ayrılma, olumlu emosyonlarda azalma ve tüm emosyonlarda genel azalma olarak

belirlenen 4 alanın her birini temsil eden 3'er madde bulunur. İkinci bölüm, 8 maddeden oluşur ve yukarıda sözü geçen 4 alandan her birini temsil eden 2' şer madde bulunur. Katılımcılardan son bir hafta ile hastalık başlamadan önceki zamanı karşılaştırması istenir. Üçüncü bölüm altı maddeden oluşur. Dört madde yukarıda sözü geçen 4 alandan birini temsil eder. İki madde ise mevcut emosyonel yan etkilerin antidepresan ilaçlara bağlı olup oluşmadığını değerlendirir. Anketin kesme puanı geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında 42 olarak belirlenmiştir. 42 üzerinde puan alan katılımcılarda duygusal küntleşme olduğu; 42 ve altında puan alan katılımcılarda duygusal küntleşme olmadığı kabul edilmiştir. Bu ölçeğin Türkçe geçerliliği ve güvenirliği çalışması Akdeniz, Aydemir ve Bıyık tarafından yapılmış ancak henüz yayınlanmamıştır.

4.3.4. Apati Ölçeği:

Ölçek hastanın günlük yaşamındaki hobilerine ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmaktadır ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. Toplam 18 madde içermektedir ve dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hem kendini değerlendirme ölçeği hem de klinisyen değerlendirme formu bulunmaktadır. Çalışmamızda kendini değerlendirme formu kullanılmıştır. Puanlar 1-4 arasında verilmektedir ve 1 hiç karakteristik değil, 4 ise çok karakteristik karşılığıdır. Ölçeğin 6., 10. Ve 11. Maddeleri ters yöndedir ve puanlama bu dikkate alınarak ters yönde yapılır. Ölçeğin toplam puanı maddelerin her birinden elde edilen puanın toplanmasıdır ve 18-72 arasındadır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun çalışmasında herhangi bir kesme puanı hesaplanmamıştır. Çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılabilir. Özgün biçimi Marin ve ark tarafından 1991 yılında

geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gülseren Ş ve ark tarafından 2001 yılında yapılmıştır (95).

4.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler nitel veriler için sayı, yüzde, nicel veriler için ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ile verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-smirnov/Shapiro-Wilkinson) incelendi. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (repeated measures) ve Eşleştirilmiş T testi (Paires samples t-test) kullanılmıştır. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında one-way ANOVA ve Student T-Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Örneklem

Katılımcılar Eylül 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre major depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılayan ve okuma-yazma bilen 69 hastadan oluşmaktadır.

Çalışma için değerlendirilen hastalar, genel psikiyatri polikliniği başvurusu olan ve major depresyon tanısı alan, sonrasında çalışma hakkında bilgilendirilen ve onam alınan kişilerden oluşmaktadır. Çalışma sürecinde toplam 105 hasta ile görüşme yapılmış; 9 hastanın sadece başlangıç ve 1. ay görüşmeleri, 27 hastanın ise sadece başlangıç görüşmeleri yapılmış, üç görüşme tamamlanamadığı için bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

5.2. Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri

Araştırmaya 69 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $34,8 \pm 13,5$ ve ortancası 33 (minimum:18; maksimum:65)'tür.

Tablo 9'da hastaların sosyodemografik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=69)		
Kadın	51	73,9
Erkek	18	26,1
Eğitim Düzeyi (n=69)		
İlkokul	10	14,5
Ortaokul	5	7,2
Lise	21	30,5
Üniversite	33	47,8
Çalışma Durumu (n=69)		
Çalışmayan	25	36,3
Öğrenci	14	20,3
Memur	13	18,8
İşçi	8	11,6
Emekli	5	7,2
Esnaf	4	5,8
Medeni Hali (n=69)		
Evli	32	46,4
Bekar	33	47,8
Boşanmış	4	5,8
Kimlerle Yaşadığı (n=69)		
Ailesiyle	59	85,5
Yalnız	7	10,1
Arkadaşlarıyla	2	2,9
Yurtta	1	1,5

*Kolon yüzdesi

Hastaların %73,9'ü kadın, %26,1'i erkektir. Hastaların %47,8'i üniversite mezunu, %30,5'i lise mezunudur. Hastaların %36,3'ü çalışmamakta, %20,3'ü öğrenci, %18,8'i memurdur. Hastaların %46,4'ü evlidir. Hastaların %85,5'i ailesiyle yaşamaktadır.

5.3.Örneklemin Hastalık Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, hastalık durumları için ayrıntılı psikiyatrik görüşme ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilmişlerdir.

Hastanın geçirdiği depresif epizod sayısı, yatış, EKT öyküsü, şu anki hastalığına dair klinik özellikler, komorbid fiziksel ve ruhsal hastalıklar ile ailede psikiyatrik ve nörolojik hastalık öyküsü sorgulanmıştır.

Tablo 10. Hastalık Epizotlarına Ait Dağılımlar, Ankara, 2022

		Sayı	(%)*
Epizot (n=69)			
	İlk epizot	46	66,7
	Birden fazla epizot	23	33,3

*Kolon yüzdesi

Hastaların %66,7'si hastalığın ilk epizodunu geçirirken, %33,3'ü daha önce de epizot geçirmiştir. Hastaların hiçbirinde hastane yatışı ve EKT öyküsü saptanmamıştır.

Birden fazla epizot geçirenlerin %65,2'si iki epizot geçirmiştir. Epizot başlangıç yaşı ortalaması $31,9 \pm 12,9$ 'dur. Hastaların şikayetlerinin başlangıcından geçen süre ortalaması $345,4 \pm 283,5$ gündür.

Tablo 11. Hastalarda Görülen Semptomların Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Semptom (n=69)		
Anhedoni	68	98,6
Depresif duygudurum	66	95,7
Dikkat sorunları	53	76,8
Uykusuzluk	50	72,5
Değersizlik/suçluluk düşünceleri	48	69,6
İştahsızlık	37	53,6
Anksiyete belirtileri	26	37,7
Diurnal değişim	23	33,3
Psikomotor retardasyon	22	31,9
Reddedilme duyarlılığı	19	27,5
Emosyonel stresör	18	26,1
İntihar düşüncesi	16	23,2
Hipersomni	14	20,3
İştah artışı	13	18,8
Psikomotor ajitasyon	12	17,4

*Tüm hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır. Birden fazla semptom belirtilebilmektedir.

Hastaların en çok belirttikleri semptomlar sırasıyla; anhedoni (%98,6), depresif duygudurum (%95,7), dikkat sorunları (%76,8) ve uykusuzluk (%72,5) olmuştur.

Hastaların %23,1' inde (n=16) intihar düşüncelerinin eşlik ettiği, sadece 1 hastada daha önce intihar girişimi olduğu saptanmıştır.

Hastaların %26' sı (n=18) yakın zamanda stresli yaşam olayları (işle ilgili problemler, marital problemler, aile üyesi kaybı) tanımlamıştır.

Tablo 12. Hastaların Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Depresyon Alt Tipi (n=69)		
Melankolik	34	49,3
Atipik	22	31,9
Anksiyeteli	13	18,8
Komorbid Fiziksel Hastalık (n=69)		
Olanlar	21	30,4
Olmayanlar	48	69,6
Komorbid Psikiyatrik Hastalık (n=69)		
Olanlar	3	4,3
Olmayanlar	66	95,7
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)		
Olanlar	11	15,9
Olmayanlar	58	84,1
Ailede Nörolojik Hastalık (n=69)		
Olanlar	2	2,9
Olmayanlar	67	97,1

*Kolon yüzdesi

Hastaların %49,3'ü melankolik depresyon, %31,9'u atipik depresyon, %18,8'i anksiyeteli depresyona sahiptir. Komorbid fiziksel hastalıklar içerisinde en sık görülen (n=7) hipertansiyon olmuştur. Hastalarda tespit edilen komorbid psikiyatrik hastalıklar tik bozukluğu, blumia nervoza ve OKB olmuştur. Hastaların aile öyküsünde en sık belirttikleri psikiyatrik hastalıklar depresyon (n=5) ve anksiyete bozukluğu (n=3) olmuştur. Ailede nörolojik hastalık olarak tek belirtilen hastalık (n=2) Alzheimer olmuştur.

Tablo 13. Hastaların Aldığı Tedavi Rejimlerinin Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
İlk Görüşme (n=69)		
Sertralin 50 mg	35	50,7
Fluoksetin 20 mg	19	27,5
Essitalopram 10 mg	5	7,2
Diğer	10	14,6
Birinci Aydaki Görüşme (n=69)		
Sertralin 50 mg	14	20,3
Fluoksetin 40 mg	10	14,5
Fluoksetin 20 mg	9	13,1
Sertralin 75 mg	7	10,1
Essitalopram 10 mg	6	8,7
Sertralin 100 mg	5	7,2
Diğer	18	26,1
Üçüncü Aydaki Görüşme (n=69)		
Sertralin 50 mg	12	17,4
Sertralin 75 mg	8	11,6
Fluoksetin 40 mg	8	11,6
Essitalopram 10 mg	7	10,1
Fluoksetin 20 mg	6	8,7
Sertralin 100 mg	4	5,8
Diğer	24	34,8

*Kolon yüzdesi

İlk görüşme sonrası hastaların %50,7'si Sertralin 50 mg, %27,5'i Fluoksetin 20 mg tedavi rejimine başlamıştır. Diğer (%14,6) olarak sınıflandırılan grupta ise Venlafaksin, Duloksetin ve Vortiksetin başlanan hastalar yer almaktadır. Birinci aydaki görüşme sonrası hastaların %20,3'ü Sertralin 50 mg, %14,5 Fluoksetin 40 mg tedavi rejimlerine devam etmiştir. Üçüncü aydaki görüşme sonrası hastaların %17,4'ü Sertralin 50 mg, %11,6'sı Sertralin 75 mg, %11,6'sı Fluoksetin 40 mg tedavi rejimine devam etmiştir.

5.4. Örneklemin Psikometrik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan katılımcılara, psikiyatrik görüşmede depresif semptomların şiddetini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulanmış ayrıca katılımcılara öz bildirimine dayalı Apati Değerlendirme Ölçeği ve Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkileri Değerlendirme Anketi verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların Ham-D Ölçeği Sonuçlarının Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*	Skor Ortalamaları
İlk Görüşme (n=69)			
Hafif derecede	21	30,4	11,0 ± 1,6
Orta derecede	32	46,4	15,8 ± 1,2
Şiddetli	12	17,4	20,3 ± 1,0
Çok şiddetli	4	5,8	24,5 ± 1,2
Birinci Aydaki Görüşme (n=69)			
Normal	14	20,3	5,1 ± 1,2
Hafif derecede	39	56,6	10,5 ± 1,6
Orta derecede	13	18,8	15,2 ± 1,3
Şiddetli	2	2,9	19,5 ± 0,7
Çok şiddetli	1	1,4	-
Üçüncü Aydaki Görüşme (n=69)			
Normal	36	52,2	4,0 ± 1,6
Hafif derecede	23	33,3	9,3 ± 1,4
Orta derecede	6	8,7	16,0 ± 1,7
Şiddetli	4	5,8	19,7 ± 0,5

*Kolon yüzdesi

Ham-D ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. Ölçülebilir şiddette olanlar 0-4 arasında derecelendirilir ve 4, o semptomun şiddetli olduğunu gösterir. Hamilton bazı semptomları ölçmenin ise oldukça zor olduğunu düşünüp 0-2 arasında derecelendirmiştir. En yüksek 51 puan alınır. Kesme noktaları 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 ≥ normal olarak saptanmıştır. Ham-D ölçeğine göre ilk

görüşmede en sık orta derecede depresyon (%46,4) saptanmıştır. Birinci aydaki görüşmede en sık hafif derecede depresyon (%56,6) saptanmıştır. Üçüncü aydaki görüşmede en sık normal durum (%52,2) saptanmıştır.

Tablo 15’ te Ham-D skorlarının farklı zamanlardaki ölçümlerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 15. Ham-D Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama ± Standart Sapma	*p değeri
İlk Görüşme	15,6 ± 4,1	0,001
Birinci Ay Görüşmesi	10,8 ± 4,2	
Üçüncü Ay Görüşmesi	7,8 ± 4,9	

*Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Testi yapılmıştır.

Zamanla üç kez ölçülen Ham-D skorları değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 16. Apati Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama ± Standart Sapma	p değeri
İlk Görüşme	44,1 ± 10,1	^a 0,067
Birinci Ay Görüşmesi	46,3 ± 10,6	
Üçüncü Ay Görüşmesi	46,1 ± 11,2	
İlk Görüşme Birinci Ay Görüşmesi	44,1 ± 10,1 46,3 ± 10,6	*0,023
İlk Görüşme Üçüncü Ay Görüşmesi	44,1 ± 10,1 46,1 ± 11,2	*0,111
Birinci Ay Görüşmesi Üçüncü Ay Görüşmesi	46,3 ± 10,6 46,1 ± 11,2	*0,740

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır. a: Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Testi yapılmıştır.

Apati ölçeğinde puanlar 1-4 arasında verilmektedir ve 1 hiç karakteristik değil, 4 ise çok karakteristik karşılığıdır. Ölçeğin 6., 10. Ve 11. Maddeleri ters yöndedir ve puanlama bu dikkate alınarak ters yönde yapılır. Ölçeğin toplam puanı maddelerin her birinden elde edilen puanın toplanmasıdır ve 18-72 arasındadır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun çalışmasında herhangi bir kesme puanı hesaplanmamıştır. Çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılabilir. Daha yüksek skorlar daha şiddetli apati ile ilişkilidir.

Zamanla üç kez ölçülen Apati skorları değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların ilk görüşmedeki Apati skorları ile birinci aydaki apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). İlk görüşmedeki Apati skorları ile üçüncü aydaki Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Birinci aydaki Apati skorları ile üçüncü aydaki Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17. Apati Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları		Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p değeri
Fluoksetin Grubu (n=33)	İlk Görüşme	44,0 $\pm$ 10,8	*0,088
	Birinci Ay Görüşmesi	46,7 $\pm$ 11,4	
Sertralin Grubu (n=20)	İlk Görüşme	46,0 $\pm$ 9,8	*0,162
	Birinci Ay Görüşmesi	48,5 $\pm$ 9,7	
Diğer Tedaviler Grubu (n=16)	İlk Görüşme	41,7 $\pm$ 9,0	*0,587
	Birinci Ay Görüşmesi	42,6 $\pm$ 9,9	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların Apati skorlarının ilk görüşme ve birinci ay görüşmesi arasında farklı tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18. Hastaların Oxford Ölçeği Sonuçlarının Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Birinci Aydaki Görüşme (n=69)		
Emosyonel yan etki yaşamayanlar	1	1,4
Emosyonel yan etki yaşayanlar	68	98,6
Üçüncü Aydaki Görüşme (n=69)		
Emosyonel yan etki yaşamayanlar	7	10,1
Emosyonel yan etki yaşayanlar	62	89,9

*Kolon yüzdesi

Oxford ölçeği üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm, 12 maddeden oluşur ve katılımcıların son bir haftadaki duygusal yaşantılarını değerlendirir. Aldırmazlık, emosyonel ayrılma, olumlu emosyonlarda azalma ve tüm emosyonlarda genel azalma olarak belirlenen 4 alanın her birini temsil eden 3' er madde bulunur. İkinci bölüm, 8 maddeden oluşur ve yukarıda sözü geçen 4 alandan her birini temsil eden 2' şer madde bulunur. Katılımcılardan son bir hafta ile hastalık başlamadan önceki zamanı karşılaştırması istenir. Üçüncü bölüm 6 maddeden oluşur. Dört madde yukarıda sözü geçen 4 alandan birini temsil eder. İki madde ise mevcut emosyonel yan etkilerin antidepresan ilaçlara bağlı oluşup oluşmadığını değerlendirir. Anketin kesme puanı geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında 42 olarak belirlenmiştir. 42 üzerinde puan alan katılımcılarda duygusal küntleşme olduğu; 42 ve altında puan alan katılımcılarda duygusal küntleşme olmadığı kabul edilmiştir.

Birinci aydaki görüşmedeki Oxford skorlarına göre emosyonel yan etki yaşayanlar %98,6' dır. Üçüncü aydaki görüşmede Oxford skorlarına göre emosyonel yan etki yaşayanlar %89,9' dur.

Tablo 19. Oxford Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p değeri
Birinci Aydaki Görüşme	80,1 $\pm$ 19,6	0,460
Üçüncü Aydaki Görüşme	81,4 $\pm$ 24,1	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 20. İlk Görüşmedeki Ham-D ve Apati Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Apati	*p değeri
Ham-D	$r=0,043$	0,726

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.
r: Korelasyon katsayısı

Hastaların ilk görüşmedeki Ham-D ve Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 21. Birinci Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Apati		Oxford	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Ham-D	-0,477	0,001	0,333	0,005
Oxford	-0,210	0,084		

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Birinci aydaki Hamilton ve Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Korelasyon negatif yönde ve orta şiddettedir. Birinci aydaki Hamilton skor ve Oxford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Korelasyon pozitif yönde ve zayıftır. Birinci aydaki Oxford ve Apati skorları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. Üçüncü Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Apati		Oxford	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Ham-D	-0,512	0,001	0,300	0,012
Oxford	-0,052	0,674		

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Üçüncü aydaki Hamilton ve Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Korelasyon negatif yönde ve orta şiddettedir. Üçüncü aydaki Hamilton skor ve Oxford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Korelasyon pozitif yönde ve zayıftır. Üçüncü aydaki Oxford ve Apati skorları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 23. Birinci Aydaki Görüşmede Oxford Ölçeğine Ait Üçüncü Bölümdeki Yanıtların Dağılımı, Ankara, 2022

Birinci ay görüşmesi/Oxford 3.Bölüm n=69	n *(%)				
	1 ^a	2 ^b	3 ^c	4 ^d	5 ^e
5.Antidepresan ilaçlar duygularımı hissetmemi bir şekilde değiştiriyor ki şu anda bana yardımcı olmuyor	40 (58,0)	8 (11,6)	8 (11,6)	10 (14,5)	3 (4,3)
6. Duygusal yan etkileri nedeniyle antidepresan ilaçları kesmeyi düşündüm (ya da kestim)	54 (78,3)	6 (8,7)	3 (4,3)	4 (5,8)	2 (2,9)

*Satır yüzdesi verilmiştir

1^a: Katılmıyorum 2^b: Az katılmıyorum 3^c: Ne katılıyorum ne katılmıyorum 4^d: Az katılıyorum 5^e: Katılıyorum

En sık verilen cevaplar tablo içinde kalın punto ile sunulmuştur.

Hastaların her üç görüşmede de Oxford ölçeğine verdiği cevapların yüzdeleri değerlendirilmiştir. Bu cevaplardan, anketin üçüncü bölümünde yer alan ve kişilerin yaşadıkları duygusal etkileri antidepresanlarla ilişkilendirme şeklini değerlendiren soruların yanıt dağılımları sunulmuştur.

Birinci ayın sonunda hastaların %4,3' ü kullandığı antidepresanların duygularını hissetmesini değiştirdiği ve bu durumun ona yardımcı olmadığı ifadesine katıldıklarını belirtmişlerdir. %2,9'u ise bu etkiler nedeniyle ilacı kesmeyi düşündüğünü ya da kestiğini ifade etmiştir.

Tablo 24. Üçüncü Aydaki Görüşmede Oxford Ölçeğine Ait Üçüncü Bölümdeki Yanıtların Dağılımı, Ankara, 2022

Üçüncü ay görüşmesi/Oxford 3.Bölüm	n *(%)				
n=69	1 ^a	2 ^b	3 ^c	4 ^d	5 ^e
5.Antidepresan ilaçlar duygularımı hissetmemi bir şekilde değiştiriyor ki şu anda bana yardımcı olmuyor	40 (58,1)	5 (7,2)	6 (8,7)	11 (15,9)	7 (10,1)
6. Duygusal yan etkileri nedeniyle antidepresan ilaçları kesmeyi düşündüm (ya da kestim)	46 (66,7)	9 (13,0)	3 (4,4)	7 (10,1)	4 (5,8)

*Satır yüzdesi verilmiştir

1^a: Katılmıyorum 2^b: Az katılmıyorum 3^c: Ne katılıyorum ne katılmıyorum 4^d: Az katılıyorum 5^e: Katılıyorum

En sık verilen cevaplar tablo içinde kalın punto ile sunulmuştur.

Üçüncü ayın sonunda ise hastaların %10,1' i kullandığı antidepresanların duygularını hissetmesini değiştirdiği ve bu durumun ona yardımcı olmadığı ifadesine katıldıklarını belirtmişlerdir. %5,8 'i ise bu etkiler nedeniyle ilacı kesmeyi düşündüğünü ya da kestiğini ifade etmiştir. Bu oranlar birinci aydaki görüşmeye göre artış göstermiştir.

Tablo 25. İlk Görüşmedeki Ham-D ve Apati Skorlarının Yaş ile Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Yaş	*p değeri
Ham-D	$r_{0,224}$	0,064
Apati	$r_{-0,151}$	0,215

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

r: Korelasyon katsayısı

İlk görüşmedeki Ham-D ve Apati skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 26. Birinci Aydaki Ham-D Apati ve Oxford Skorlarının Yaş İle Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Yaş	*p değeri
Ham-D	$r_{0,075}$	0,539
Apati	$r_{-0,234}$	0,053
Oxford	$r_{-0,213}$	0,078

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

r: Korelasyon katsayısı

Birinci aydaki Ham-D, Apati ve Oxford skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 27. Üçüncü Aydaki Ham-D Apati ve Oxford Skorlarının Yaş İle Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

	Yaş	*p değeri
Ham-D	$r_{-0,097}$	0,427
Apati	$r_{-0,102}$	0,403
Oxford	$r_{-0,050}$	0,682

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

r: Korelasyon katsayısı

Üçüncü aydaki Ham-D, Apati ve Oxford skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 28. İlk Görüşmedeki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

İlk görüşme		Ham-D Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	15,6 ± 4,0	ı0,909
	Erkek (18)	15,7 ± 4,2	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	16,1 ± 4,5	ı0,407
	Bekar (37)	15,3 ± 3,6	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	16,1 ± 3,4	a0,957
	Ortaokul (5)	16,4 ± 5,7	
	Lise (21)	15,5 ± 3,7	
	Üniversite (33)	15,5 ± 5,4	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	15,4 ± 2,7	a0,827
	Çalışan (25)	15,4 ± 4,7	
	Çalışmayan (30)	16,0 ± 4,1	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	16,6 ± 4,3	ı0,189
	Yok (48)	15,2 ± 3,9	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	15,3 ± 4,7	ı0,782
	Yok (58)	15,7 ± 4,0	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	15,6 ± 3,7	ı0,935
	Yineleyici (23)	15,7 ± 4,8	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	15,8 ± 3,3	a0,001
	Atipik (22)	12,7 ± 2,9	
	Anksiyeteli (13)	20,1 ± 3,5	

ç: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

İlk görüşmedeki Ham-D skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İlk görüşmedeki Ham-D skoru ile depresyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bonferonni düzeltilmeli One-way ANOVA testi sonucu 3 grubun da 2'li karşılaştırılmasında tüm karşılaştırmalarda fark saptanmıştır.

Tablo 29. Birinci Aydaki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Birinci Ay Görüşmesi		Ham-D Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	11,1 ± 4,3	,0,402
	Erkek (18)	10,1 ± 3,8	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	11,3 ± 4,4	,0,396
	Bekar (37)	10,4 ± 4,0	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	11,8 ± 2,3	a0,824
	Ortaokul (5)	9,8 ± 3,9	
	Lise (21)	10,5 ± 3,9	
	Üniversite (33)	10,9 ± 4,9	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	11,2 ± 4,0	a0,749
	Çalışan (25)	10,3 ± 4,0	
	Çalışmayan (30)	11,1 ± 4,6	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	11,8 ± 3,6	,0,213
	Yok (48)	10,4 ± 4,4	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	10,4 ± 5,1	,0,745
	Yok (58)	10,9 ± 4,1	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	10,8 ± 4,7	,0,984
	Yineleyici (23)	10,8 ± 3,2	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	11,1 ± 4,5	a0,004
	Atipik (22)	8,7 ± 3,6	
	Anksiyeteli (13)	13,4 ± 2,7	

i: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Birinci aydaki Ham-D skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Birinci aydaki Ham-D skoru ile depresyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bonferonni düzeltilmeli One-way ANOVA testi sonucu 3

grubun da 2'li karşılaştırılmasında farkın atipik ve anksiyeteli grup arasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 30. Üçüncü aydaki Ham-D Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Üçüncü ay görüşmesi		Ham-D Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	8,1 ± 5,1	,0,343
	Erkek (18)	6,8 ± 4,3	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	7,0 ± 4,1	,0,219
	Bekar (37)	8,4 ± 5,5	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	7,2 ± 3,0	a0,751
	Ortaokul (5)	6,2 ± 3,1	
	Lise (21)	8,6 ± 5,3	
	Üniversite (33)	7,7 ± 5,4	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	10,1 ± 5,5	a0,142
	Çalışan (25)	7,1 ± 4,7	
	Çalışmayan (30)	7,2 ± 4,6	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	8,4 ± 5,1	,0,458
	Yok (48)	7,5 ± 4,9	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	5,7 ± 4,7	,0,134
	Yok (58)	8,1 ± 4,9	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	7,9 ± 5,2	,0,672
	Yineleyici (23)	7,4 ± 4,3	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	7,7 ± 4,9	a0,154
	Atipik (22)	6,6 ± 5,1	
	Anksiyeteli (13)	10,0 ± 4,2	

ı: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Üçüncü aydaki Ham-D skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu,

depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 31. İlk Görüşmedeki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

İlk görüşme		Apati Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	43,5 ± 10,3	,0,420
	Erkek (18)	45,7 ± 9,8	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	44,5 ± 11,2	,0,729
	Bekar (37)	43,7 ± 9,3	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	38,4 ± 12,4	a0,214
	Ortaokul (5)	49,0 ±14,0	
	Lise (21)	44,6 ± 10,3	
	Üniversite (33)	44,7 ± 8,3	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	42,2 ± 6,9	a0,755
	Çalışan (25)	44,7 ± 10,5	
	Çalışmayan (30)	44,4 ± 11,2	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	42,6 ± 10,7	,0,442
	Yok (48)	44,7 ± 9,9	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	40,8 ± 7,2	,0,149
	Yok (58)	44,7 ± 10,5	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	44,3 ± 10,0	,0,778
	Yineleyici (23)	43,6 ± 10,5	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	43,3 ± 10,9	a0,687
	Atipik (22)	44,0 ± 9,8	
	Anksiyeteli (13)	46,2 ± 9,0	

ı: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

İlk görüşmedeki Apati skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu, depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 32. Birinci aydaki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Birinci Ay Görüşmesi		Apati Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	45,9 ± 11,2	,0,599
	Erkek (18)	47,5 ± 8,9	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	46,2 ± 12,0	,0,927
	Bekar (37)	46,4 ± 9,5	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	35,6 ± 8,8	a0,004
	Ortaokul (5)	52,2 ± 12,1	
	Lise (21)	47,1 ± 9,6	
	Üniversite (33)	48,2 ± 9,9	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	48,0 ± 9,3	a0,251
	Çalışan (25)	48,3 ± 10,6	
	Çalışmayan (30)	43,9 ± 11,1	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	43,8 ± 10,7	,0,194
	Yok (48)	47,4 ± 10,5	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	47,7 ± 9,2	,0,644
	Yok (58)	46,0 ± 11,0	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	46,3 ± 10,5	,0,981
	Yineleyici (23)	46,3 ± 11,2	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	44,9 ± 11,1	a0,561
	Atipik (22)	47,9 ± 11,4	
	Anksiyeteli (13)	47,3 ± 8,2	

ı: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Birinci aydaki Apati skoru ile cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu, depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Birinci aydaki Apati skoru ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) Bonferonni düzeltilmeli One-way ANOVA testi sonucu 4

grubun karşılaştırılmasında farkın ilkökul mezunu grubundan kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 33. Üçüncü Aydaki Apati Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Üçüncü Ay Görüşmesi		Apati Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	46,0 ± 12,0	,0,930
	Erkek (18)	46,3 ± 9,2	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	47,2 ± 12,1	,0,461
	Bekar (37)	45,1 ± 10,5	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	38,0 ± 8,3	a0,023
	Ortaokul (5)	54,6 ± 11,9	
	Lise (21)	44,9 ± 10,9	
	Üniversite (33)	48,0 ± 11,0	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	45,3 ± 10,8	a0,398
	Çalışan (25)	48,5 ± 11,2	
	Çalışmayan (30)	44,4 ± 11,5	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	44,0 ± 11,3	,0,304
	Yok (48)	47,0 ± 11,2	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	50,0 ± 10,4	,0,218
	Yok (58)	45,4 ± 11,3	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	45,3 ± 11,5	,0,394
	Yineleyici (23)	47,7 ± 10,7	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	44,7 ± 11,9	a0,523
	Atipik (22)	48,3 ± 11,9	
	Anksiyeteli (13)	46,0 ± 8,1	

i: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Üçüncü aydaki Apati skoru ile cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu, depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Üçüncü aydaki Apati skoru ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmıştır (p<0,05) Bonferonni düzeltilmeli One-way ANOVA testi sonucu 4 grubun karşılaştırılmasında farkın ilkökul mezunu ile ortaokul mezunu grup arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 34. Birinci Aydaki Oxford Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Birinci Ay Görüşmesi		Oxford Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	80,3 ± 18,3	,0,897
	Erkek (18)	79,6 ± 23,3	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	75,5 ± 18,0	,0,070
	Bekar (37)	84,1 ± 20,3	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	75,4 ± 12,1	a,0,595
	Ortaokul (5)	80,4 ± 29,9	
	Lise (21)	77,3 ± 21,7	
	Üniversite (33)	83,4 ± 18,5	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	81,0 ± 23,6	a,0,965
	Çalışan (25)	79,4 ± 15,2	
	Çalışmayan (30)	80,4 ± 21,4	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	76,3 ± 16,0	,0,290
	Yok (48)	81,8 ± 20,9	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	82,6 ± 17,8	,0,655
	Yok (58)	79,7 ± 20,0	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	80,3 ± 20,0	,0,915
	Yineleyici (23)	79,8 ± 19,2	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	75,7 ± 19,4	a,0,151
	Atipik (22)	82,9 ± 20,8	
	Anksiyeteli (13)	87,1 ± 16,1	

i: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Birinci aydaki Oxford skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu,

depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 35. Üçüncü Aydaki Oxford Skoruna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi, Ankara, 2022

Üçüncü Ay Görüşmesi		Oxford Skor	
		Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet (n=69)			
	Kadın (51)	81,8± 23,1	,0,810
	Erkek (18)	80,2 ± 27,3	
Medeni durum (n=69)			
	Evli (32)	77,0 ± 25,2	,0,164
	Bekar (37)	85,2 ± 22,8	
Eğitim (n=69)			
	İlkokul (10)	77,0 ± 16,3	a0,856
	Ortaokul (5)	82,2 ± 24,3	
	Lise (21)	79,6 ± 25,4	
	Üniversite (33)	83,8 ± 25,9	
Çalışma Durumu (n=69)			
	Öğrenci (14)	89,1 ± 24,5	a0,337
	Çalışan (25)	81,8 ± 20,4	
	Çalışmayan (30)	77,5 ± 26,6	
Fiziksel Ek Hastalık (n=69)			
	Var (21)	78,0 ± 20,6	,0,441
	Yok (48)	82,9 ± 25,5	
Ailede Psikiyatrik Hastalık (n=69)			
	Var (11)	84,7 ± 22,8	,0,628
	Yok (58)	80,8 ± 24,5	
Epizot Durumu (n=69)			
	İlk epizot (46)	79,9 ± 23,8	,0,461
	Yineleyici (23)	84,5 ± 24,8	
Depresyon Alt Tipi (n=69)			
	Melankolik (34)	75,4 ± 24,4	a0,102
	Atipik (22)	89,3 ± 24,5	
	Anksiyeteli (13)	83,8 ± 19,5	

ı: Student-T testi yapılmıştır

a: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Üçüncü aydaki Oxford skoru ile cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, fiziksel ek hastalık, ailede psikiyatrik hastalık, epizot durumu,

depresyon alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Katılımcılara uygulanan Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkilerini Değerlendirme Anketi yüksek düzeyde güvenilir olarak değerlendirilmiştir. Bu ölçek aracılığı ile aldırmazlık, emosyonel ayrılma, olumlu emosyonlarda azalma ve tüm emosyonlarda genel azalma olarak belirtilen 4 alt ölçek puanı elde edilmiştir.

Tablo 36. Oxford Emosyonlarda Genel Azalma Alt Ölçeğine Ait Skorların Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p değeri
Birinci Aydaki Görüşme	20,1 $\pm$ 5,5	0,192
Üçüncü Aydaki Görüşme	19,5 $\pm$ 6,2	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford emosyonlarda genel azalma alt ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 37. Oxford Olumlu Emosyonlarda Azalma Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p değeri
Birinci Aydaki Görüşme	23,2 $\pm$ 6,5	0,902
Üçüncü Aydaki Görüşme	23,2 $\pm$ 7,6	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 38. Oxford Emosyonel Ayrılma Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p değeri
Birinci Aydaki Görüşme	12,8 $\pm$ 3,4	0,300
Üçüncü Aydaki Görüşme	13,1 $\pm$ 3,9	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford emosyonel ayrılma alt ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 39. Oxford Aldırmazlık Alt Ölçeğine Ait Skorlarının Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Ölçüm Zamanları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p değeri
Birinci Aydaki Görüşme	20,6 $\pm$ 6,2	0,073
Üçüncü Aydaki Görüşme	21,6 $\pm$ 7,4	

*Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford aldırmazlık alt ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 40. Birinci Aydaki Görüşmede HAM-D, Apati ve Oxford Alt Ölçek Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

Birinci Ay Görüşmesi	Ham-D		Apati	
	Korelasyon Katsayısı	*p değeri	Korelasyon Katsayısı	*p Değeri
Oxford Emosyonlarda Genel Azalma	0,239	0,048	-0,138	0,258
Oxford Olumlu Emosyonlarda Azalma	0,437	0,001	-0,428	0,001
Oxford Emosyonel Ayrılma	0,238	0,046	-0,167	0,170
Oxford Aldırmazlık	0,155	0,202	0,076	0,535

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Birinci ay görüşmelerinde Oxford emosyonlarda genel azalma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Ham-D

ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta şiddette korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Oxford emosyonel ayrılma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Apati ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 41. Üçüncü Aydaki Görüşmede HAM-D Apati ve Oxford Alt Ölçek Skorlarının Korelasyon Analizi, Ankara, 2022

Üçüncü Ay Görüşmesi	Ham-D		Apati	
	Korelasyon Katsayısı	*p değeri	Korelasyon Katsayısı	*p Değeri
Oxford Emosyonlarda Genel Azalma	0,214	0,078	0,004	0,977
Oxford Olumlu Emosyonlarda Azalma	0,388	0,001	-0,200	0,100
Oxford Emosyonel Ayrılma	0,183	0,132	0,018	0,883
Oxford Aldırmazlık	0,195	0,108	0,077	0,527

*Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Üçüncü ay görüşmelerinde Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Üçüncü ay görüşmelerinde Oxford alt ölçeklerinin hiçbirisiyle Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

6. TARTIŞMA

6.1. Örneklemin Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, büyük çoğunluğu (%73,9) kadınlardan oluşan, orta yaş grubunda ($34,8 \pm 13,5$) depresyon hastalarının yer aldığı görülmektedir.

Ülke veya kültürden bağımsız olarak neredeyse evrensel olan bir gözlem, major depresif bozukluğun kadınlarda erkeklerden iki kat daha yaygın görüldüğüdür. Kadınlar, erken ergenlikten 50' li yaşların ortalarına kadar major depresyonun başlangıcı için önemli ölçüde artmış risk altındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde psikiyatrik bozukluklarla ilgili iki büyük ölçekli toplum temelli araştırma, yaşam boyu major depresyon oranının kadınlarda erkeklere göre 1,7 ila 2,7 kat daha fazla olduğunu doğrulamıştır (96). 15-54 yaş arası kadın ve erkeklerden oluşan Ulusal Toplum Araştırması'na göre, unipolar depresyonun yaşam boyu yaygınlığı erkeklerde %12,7 iken, bu oran kadınlarda %21,3' tür (97). 2005 yılında yapılan geniş bir epidemiyolojik araştırmada ise depresyonun yaşam boyu yaygınlığı kadınlar için %17,1, erkekler için %9 şeklinde bulunmuştur (98).

Depresyon hastaları ile yapılan ve duygusal küntleşmenin incelendiği bir çalışmada, yaş ortalaması 46 ± 11 yıl olan, depresyon tanısı ile SSGİ kullanan 10 kadın ve 5 erkek hasta ile, yaş ortalaması 38 ± 11 yıl olan 16 kadın ve 8 erkekten oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır (53). Yine emosyonel yan etkilerin araştırıldığı bir çalışmaya, SSGİ kullanımı olan yaş ortancası 41,5 olan 28 kadın, 10 erkek hasta dahil edilmiştir (49). Uzun süreli antidepresan kullanan katılımcıların yer aldığı bir başka çalışmada, emosyonel yan etkiler

değerlendirilmiş, 123' ü kadın, 69' u erkek olmak üzere yaş ortalaması $41,2 \pm 10,2$ olan 192 katılımcı yer almıştır (99). Bu alanda yapılmış çalışmalar ve literatür göz önünde bulundurulduğunda örneklem grubumuzun bu verilerle uyumlu olarak orta yaş grubunda ve ağırlıklı olarak kadın katılımcılardan oluştuğu söylenebilir.

Çalışmamızda yer alan katılımcıların büyük bir kısmı çalışmamaktadır (çalışmayan: %36,3, öğrenci: %20,3, memur: %18,8, işçi: %11,6, emekli: %7,2, esnaf: %5,8). Kanada' da yapılan ve çalışma durumunun depresyonla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada katılımcılar 10 yıllık süre boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada, çalışmama durumunun MDB bozukluk için riski iki kattan daha fazla oranda artırdığı bulunmuştur (100). Geriatrik yaş grubundaki depresyon hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, 3038 katılımcı incelenmiş ve depresyona ilişkin risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada da çalışmıyor olmak artmış depresyon riski ile ilişkilendirilmiştir (101). Bu anlamda örneklem grubumuzun bu özelliği literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda yer alan katılımcıların büyük bir kısmının (%85,5) ailesiyle yaşadığı görülmektedir. Yalnız ya da aileyle yaşıyor olmanın depresyonla ilişkisine yönelik çalışmalar daha çok ileri yaş grubu hastalarla yapılmıştır. Bu çalışmalarda yalnız yaşıyor olmak depresyonla ilişkili bulunmuştur (102, 103). Güncel bir çalışmada 15 yaş üstü kişiler yalnız yaşama ve depresyon açısından değerlendirilmiştir. Yalnız yaşayan kişilerde başkalarıyla yaşayan kişilere göre daha yüksek depresyon puanları saptanmıştır (104). Bu veriler doğrultusunda yalnız yaşamak depresyonla ilişkili bir faktör olarak görünmektedir ve çalışmamızdaki örneklemin bu özelliği literatürden farklılık göstermektedir.

6.2. Örneklemen Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastaların epizot başlangıç yaşı ortalaması $31,9 \pm 12,9$ olarak tespit edilmiştir. Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi tarafından yapılan, erkekler ve kadınlar için unipolar depresyonun ilk epizodlarının başlangıç yaşı dağılımının incelendiği bir araştırmanın sonuçları, riskin 14 yaşına kadar çok düşük olduğunu, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde (15-25 yaş) arttığını, 45-55 yaş arasında zirveye ulaştığını göstermiştir (105). Çoğu ruhsal bozukluk için başlangıç yaşı çocukluk veya ergenlik dönemine denk gelmektedir ve genel popülasyonda herhangi bir ruhsal bozukluk genellikle gençlik yıllarında başlar. Major depresyon genellikle bu ortalamadan daha geç bir başlangıç yaşına sahiptir ve yaş dağılımı diğer ruhsal bozukluklar için olduğundan çok daha geniştir (20). DSÖ' nün Dünya Ruh Sağlığı Araştırma Birimi' nin çalışmalarında major depresyon başlangıç yaşı ortancası 20' li yaşların ortalarında ve tüm ülkeler için başlangıç açısından en yüksek risk döneminin orta ve geç ergenlik ile 40' lı yaşların başı arasında değiştiği gösterilmiştir (21). Bu verilerle çalışmamızdaki hasta grubunun depresif epizod başlangıç yaşı ortalaması tutarlı görünmektedir.

Çalışmada yer alan hastaların büyük bir oranı (%66,7), ilk depresif epizodunu geçirmektedir. Aslında MDB çoğunlukla kronik ve yinelemelerle giden bir seyre sahiptir. Tek dönem depresyon geçiren hastaların %50-60' ı ikinci kez, iki dönem depresyon geçirenlerin ise %70' i üçüncü kez depresyon dönemi geçirir (23). Bir yıllık süreç içinde MDB tanısı olan hastaların 1/3' ü ila 1/2'si kadarında yineleme eğilimi görülmektedir (106). Bizim çalışmamızda yineleyen epizot geçirmiş olan hastaların daha az yer almış olması, çalışmada “son 6 aylık

dönemde antidepresan kullanımının olmaması” şeklinde bir işleme kriteri olması nedeniyle olabilir.

Hastalarda hastalık özellikleri açısından yapılan değerlendirmede, hastaların en çok belirttikleri semptomlar sırasıyla; anhedoni (%98,6), depresif duygudurum (%95,7), dikkat sorunları (%76,8) ve uykusuzluk (%72,5) olmuştur. Major depresif bozukluk tanısı almış 107 vakada semptomların incelendiği bir çalışmada uyku değişikliği, enerji kaybı ve iştah değişikliği en yaygın semptomlar olarak; psikomotor değişiklik ve değersizlik duyguları ise en az yaygın semptomlar olarak bulunmuştur. Ayrıca psikomotor değişiklikler iyi prognoz göstergesi iken, ölüm düşüncelerinin olması kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (107). Akut dönem ve remisyon döneminde olan, antidepresan kullanan 752 hastanın emosyonel yan etkiler açısından değerlendirildiği bir çalışmada, depresyonun akut fazında, uyku sorunları, yorgunluk/enerji eksikliği ve düşük motivasyon hastaların %80' inden fazlası tarafından bildirilirken, anhedoni, depresyonun akut fazındaki hastaların %77' si ve remisyon fazındaki hastaların %52' si tarafından bildirilmiştir (108). Bu çalışmalarla benzer nitelikte olarak bizim çalışmamızda da anhedoni ve uykusuzluk hastaların büyük çoğunluğu tarafından bildirilen semptomlar olmuştur.

Hastaların bu kadar büyük bir kısmında anhedoni görülmesi bu çalışma açısından bir zorluk olarak değerlendirilebilir çünkü anhedoni ve emosyonel yan etkiler arasında bir miktar örtüşme vardır. Bu örtüşmeye rağmen, bu semptomlar aynı değildir. Duygusal küntleşme olarak tanımlanan durumda anlamlı olumlu ya da olumsuz uyaranlara karşı azalan tepki söz konusudur. Buna karşılık, anhedoni

hazzı tahmin edememe ve deneyimleyememe olarak kendini gösterir ve duygusal tepki verme eksikliği ile ilişkili değildir. Gerçekten de, anhedonisi olan hastalar, tepkilerinin körelmesinden ziyade tipik olarak yükselen olumsuz duygular yaşayabilirler (109, 110).

Duygusal küntleşme ve anhedoninin farklı fenomenolojisi, büyük olasılıkla altta yatan nörobiyolojik mekanizmalardaki ince farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Burada kesin etyopatogenez belirlenememiş olsa da PFK' da azalmış noradrenerjik ve/veya dopaminerjik aktivite ile duygusal küntleşme arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir (80, 111). Major depresyonda anhedoni gelişiminde serotonerjik yolların rol oynayabileceğine dair kanıtlar olmakla birlikte (112), dopaminerjik iletimle ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Dopaminerjik iletim insanlarda motivasyon ve ödül işleme modülasyonu için anahtar rol oynamaktadır (113). Buna göre, major depresyonlu hastalarda anhedoninin, merkezi dopaminerjik ödül devresi yollarındaki bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

Hastaların aile öyküsünde en sık belirttikleri psikiyatrik hastalık depresyon (n=5) olmuştur. MDB için genetik geçiş oranının %31-42 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (33). Yapılan çalışmalarda depresif hastaların aile üyelerinin MDB geliştirme riski iki kat artmış olarak bulunmuştur (115). Depresyonla ilgili pozitif aile öyküsüne sahip olmak, yineleyen depresyon geçirme riskini artırmaktadır (116). Bu anlamda klinik açıdan aile öyküsünün sorgulanması prognoz açısından yol gösterici olabilir.

Katılımcıların büyük kısmının (%78,2) tedavisi ilk görüşme sonrasında sertralin ve fluoksetin şeklinde düzenlenmiş, takip eden görüşmelerde bu iki ajanın ağırlıklı olarak kullanımı devam etmiştir (sırasıyla %65,2-%55,1). Emosyonel yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada 38 katılımcının %39' u (n=15) fluoksetin, %34' ü (n=13) sitapram, %18' i (n=7) sertralin ve %8' i (n=3) paroksetin kullandığını bildirmiştir (49). Goodwin ve Price tarafından yapılan ve antidepresan kullanımına bağlı emosyonel yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada; 669 katılımcının %18' inin (n=127) sitapram, %14,6' sının (n=98) fluoksetin, %11,9' unun (n=80) sertralin kullandığı belirtilmiştir (12). Depresyon tanısı ile takip edilen 752 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %26' sının (n=199) fluoksetin, %17' sinin (n=127) essitapram, %16' sının (n=121) sertralin kullandığı görülmüştür (108). Ergenlerde SSGİ kullanımı ile ortaya çıkan apati sendromunu bildiren beş olgudan oluşan bir seri bulunmaktadır (85). Panik bozukluk nedeni ile sertralin kullanan bir olguda apati sendromu geliştiğine dair olgu bildirimi mevcuttur (117). Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız, ağırlıklı olarak SSGİ (özellikle sertralin ve fluoksetin) kullanımının olması yönünden, emosyonel yan etkiler ve apati ile ilişkili literatürle benzerdir.

6.3. Örneklemin Psikometrik Değerlendirmesi

Hastaların ilk görüşmedeki apati skoru $44,1 \pm 10,1$ olarak bulunmuşken birinci ayda $46,3 \pm 10,6$ şeklinde artış göstermiştir. Hastaların ilk görüşmedeki apati skorları ile birinci ayın sonundaki apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış; birinci ve üçüncü ay arasında anlamlı fark

saptanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak, çalışmamızda antidepresan kullanımına bağlı apati gelişimi birinci ayın sonunda saptanabilir olarak görünmektedir. SSGİ kullanımı ile ilişkili apatinin değerlendirildiği bir çalışmada, 40 hastanın 35' i SSGİ alırken, 5' i SNGİ almıştır ve apati skorundaki artış sadece SSGİ kullanan hastalarda anlamlı olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 6 haftalık bir tedavi süresinin sonunda apati değerlendirilmiştir. Mevcut veriler apatinin başlangıcı hakkında net bir rehberlik sağlamasa da, genellikle SSGİ' lerin geç bir yan etkisi olarak kabul edilir (118). Bununla birlikte, antidepresan kullanımına ikincil beyin devrelerindeki değişikliklerin, tedavinin ilk iki haftasında zaten saptanabilir olduğu ileri sürülmektedir (118). Manyetik rezonans spektroskopisini kullanan Taylor ve ark. medial frontal kortekste N-asetil-aspartat düzeylerini ölçerek depresif hastalarda 7 günlük essitalopram tedavisinin nöronal bütünlükte erken değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (119). Padala ve ark. SSGİ ile indüklenen 6 apati vakası bildirmiş ve 2 vakada SSGİ' lere başladıktan 2 ila 4 ay sonra apati geliştiğini, ancak kalan 4 vakada apati gelişimi için zaman çizelgesinin mevcut olmadığını belirtmiştir (120). Sato ve Asada, sertralin dozunun 50 mg/gün' e yükseltilmesinden bir ay sonra apati gelişen panik bozukluğu olan bir hasta bildirmiştir (117). SSGİ kullanımına bağlı apatinin geliştiği 5 vakadan oluşan seride, apati gelişme sürelerinin 1 ila 6 ay arasında değiştiği belirtilmiştir (93). Bu veriler, apatinin bazı kişilerde daha erken görülebileceğini, bazı hastalarda ise hastalığın kısmen veya tamamen remisyon döneminde ortaya çıkan geç bir fenomen gibi görüldüğünü göstermektedir. Bu anlamda literatür incelendiğinde mevcut veriler büyük oranda vaka bildirimlerinden gelmektedir ve antidepresan

kullanımıyla ilişkili apatinin başlangıç süresine ilişkin veri sağlayacak bir çalışma bulunmamaktadır.

Apati skorlarında ilk görüşme ve 1. ay arasındaki anlamlı fark, örneklem tedavi gruplarına ayrılarak incelendiğinde (sertralin, fluoksetin ve diğer tedavi grubu için karşılaştırmalı inceleme), ortadan kalkmaktadır. Gerçekten de literatürde grup olarak SSGİ' ler ile ilişkili apati vaka bildirimleri ve çalışmalar olsa da bu gruptan spesifik belirli bir ajan ile ilgili böyle bir bilgi yoktur.

Hastaların birinci ve üçüncü aydaki Oxford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte kesme puanı göz önünde bulundurulduğunda, birinci aydan üçüncü aya emosyonel yan etki yaşayan hastaların sayısı, 68' den 62' ye düşmüştür. Emosyonel yan etkilerle ilgili yapılan çalışmalar büyük oranda SSGİ' ler ile ilgilidir (49). Bazılarında sadece SSGİ' ler ile çalışılmış (49), bazılarında ise diğer antidepresanlar yer alsa da emosyonel yan etkiler serotonerjik ajanlarla bildirilmiştir (50). Emosyonel yan etkilerin mekanizması açıklanırken de serotonerjik etkili ajanların frontal kortekste dopaminerjik ve noradrenerjik girdiyi azaltmasının üzerinde durulmaktadır (63, 64). Bu bilgiler ışığında, birinci ay ile üçüncü ay kıyaslandığında emosyonel yan etki yaşayan hastaların sayısındaki azalma, üçüncü ayda SSGİ kullanan hastaların sayısındaki azalma nedeniyle olabilir.

Hastaların 1. aydaki depresyon ve apati skorları arasında negatif yönde ve orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmış ve bu korelasyonun 3. ayda da devam ettiği görülmüştür. Depresyon tanısı ile takip edilen 384 hastanın apati açısından değerlendirildiği bir çalışmada, SSGİ kullanan ve SSGİ dışı

antidepresan kullanan grup apati açısından incelenmiştir. Bu çalışmada geriye dönük hastane kayıtları incelenmiş ve depresyon tanısı ile takip edilen hastalarda ilk başvuru ile taburculuk dönemi kıyaslanmıştır. Her iki grupta da Hamilton depresyon skorunda anlamlı derecede düşüş saptanmış, SSGİ kullanan grupta SSGİ dışı antidepresan kullanan gruba göre daha fazla apati gözlenmiştir (83). Bir başka çalışmada major depresyon ve anksiyete bozukluğu tanılı hastalar, antidepresan kullanımıyla ilişkili apati sendromu açısından prospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada SSGİ ve SNGİ kullanan iki grup yer almıştır. Takip sürecinin sonunda hastaların depresyon skorlarında azalma görülürken, apati skorlarında artış saptanmış ve apati skorlarındaki anlamlı artış SSGİ kullanan hastalarda görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda da benzer olarak depresyon skorunda azalma görülmüş ve apati skoru ile negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu veriler hastaların depresyonu düzelmesine rağmen apatinin arttığını göstermekte ve bu durumun kullanılan antidepresanlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bir çalışmada SSGİ kullanımı ile ilişkili apati için SSGİ' lerin neden olduğu frontal lob disfonksiyonu üzerinde durulmuştur (83). Kapur ve ark. sinapsta uzun süreli ve aşırı serotoninin, frontal lobda dopaminerjik modülasyonda azalmaya yol açabileceğini öne sürmüştür (121). Barnhart bu sendromu, frontal korteks üzerindeki serotonerjik etki ve/veya PFK' ya yansıyan dopaminerjik sistemlerin serotonerjik modülasyonu ile ilişkilendirmiştir (84). Dopamin azalması, Parkinsonizmli kişilerde görülen apatide olduğu gibi apati sendromunun potansiyel nedenlerinden biridir (83). Ek olarak antidepresan kullanımı ile ortaya çıkan yüksek serotonerjik aktivite, asetilkolinde bir azalmaya

neden olabilir ve bu durum daha sonra dopamin işlevinde değişikliklere neden olabilir (83). Bunlar dışında 5HT-2C reseptörü dopaminerjik nöronların bazal elektriksel aktivitesinde spesifik bir rol oynar ve antidepresan ilişkili apatinin mekanizması açısından bu reseptör üzerinde de durulmaktadır (122). Callegari ve ark.larının yaptıkları bir çalışma bu konuda fikir verici olabilir. Bu çalışmada frontotemporal demansı olan bir grup hastada, agomelatinin apati üzerindeki etkisi incelenmiştir. Agomelatin, melatonin 1 ve 2 reseptörleri üzerine agonist, 5HT-2C reseptörleri üzerine antagonist etki gösterir. Hastalar agomelatin ve melatonin alacak şekilde randomize edilmiş, 5HT-2C antagonizması gösteren agomelatin alan grupta apatide azalma tespit edilmiştir (123). Bununla birlikte tüm hastalarda bu sendromun gelişmemesi bir takım yatkınlık-duyarlılık faktörlerinin rol oynadığını düşündürmekte (124) ve altta yatan mekanizmaların anlaşılmasını daha zor hale getirmektedir.

Çalışmamızda birinci ve üçüncü aydaki Oxford skoru ile Hamilton depresyon (Ham-D) skorları arasında pozitif yönde ve zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Major depresyon tanılı 98 hastanın emosyonel yan etkiler açısından değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, depresyonun şiddetini değerlendiren MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) puanı ile antidepresanların emosyonel yan etkilerini değerlendiren Oxford anketi toplam puanı arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (125). Çevrimiçi bir başka anket çalışmasında da Ham-D puanı ile Oxford anketi arasında benzer bir sonuç bulunmuştur (12). Emosyonel yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada yine Oxford ölçeği kullanılmış ve Oxford skoru ile depresyon skoru arasında

pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (108). Oxford ve MADRS arasındaki korelasyon bu çalışmanın takip döneminde 16. haftada 8. haftaya göre daha yüksek bulunmuştur (125). Bu sonuç, depresif semptomların şiddeti azaldıkça duygusal etkilerin şiddetinin de azaldığını göstermektedir ki bizim çalışmamız bu veriyle uyumlu görünmektedir.

Burada depresyonun kendisinin neden olduğu emosyonel etkiler her zaman akılda tutulmalıdır. Bu nedenle depresyon şiddetini değerlendiren ölçekler ile emosyonel yan etkileri değerlendiren ölçekler arasında anlamlı bir ilişki bulunması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, duygusal küntleşme aynı zamanda depresif ruh halinin bir bileşeniye, bunun belirli antidepresanlarla, özellikle de SSGİ' ler ile ilişkisi, ilacın kendi başına bir yan etkisi kadar bu tür semptomları tedavi etmedeki başarısızlıklarını yansıtabilir. Bu konuda literatür incelendiğinde, depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı ile bir takım kalıntı belirtilerin devam ettiği bilinmektedir. Özellikle ilgi-istek kaybı, azalmış motivasyon, yorgunluk gibi kalıntı belirtiler azalmış olumlu duygulanımla ilişkilendirilmekte ve bu konuda serotonerjik ajanlardan çok dopaminerjik ve noradrenerjik ajanlar önerilmektedir (62, 111).

Bu çalışmada (125), yapılan regresyon analizlerinde, sonuçlar depresyonu değerlendiren ölçek (MADRS) puanının ve SSGİ kullanımının, emosyonel yan etkileri değerlendiren ölçek (Oxford) puanı üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Özellikle 8. haftada hem MADRS skoru hem de SSGİ kullanımı birlikte Oxford ölçeği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir. Bu sonuç,

depresyonun yanı sıra SSGİ' lerin de depresyonun akut dönem tedavisi sırasında duygusal yan etkilere neden olabileceğini düşündürebilir.

Depresyon tedavisi sırasında depresyona bağlı duygusal küntleşme belirtileri ile antidepresanlara bağlı emosyonel yan etkiler bir arada olabilir. Bu iki fenomeni birbirinden ayırt etmek her zaman kolay olmasa da, klinisyenler tedavinin etkinliğini azaltabilecek ve tedavi uyumunu bozabilecek bu yan etki konusunda dikkatli olmalıdır.

Birinci ayın sonunda hastaların %4,3' ü kullandığı antidepresanların duygularını hissetmesini değiştirdiği ve bu durumun ona yardımcı olmadığı ifadesine katıldıklarını belirtmişlerdir. %2,9' u ise bu etkiler nedeniyle ilacı kesmeyi düşündüğünü ya da kestiğini ifade etmiştir. Üçüncü ayın sonunda bu oranlar sırasıyla %10,1 ve %5,9 şeklinde artış göstermiştir. Emosyonel yan etkiler bazı hastalar tarafından olumsuz bir algı ile ilişkilirken, düşük derecede duygusal küntleşmenin varlığı bazı depresif hastalar için kabul edilebilir hatta tercih edilebilir görünmektedir. Daha yüksek seviyelerde duygusal küntleşme ise hastalar tarafından genellikle daha olumsuz bir algı ile ilişkilidir (12).

752 hastanın emosyonel yan etkiler açısından değerlendirildiği bir çalışmada, Oxford emosyonel yan etkileri değerlendirme ölçeği kullanılmış ve ölçeğin üçüncü bölümünde katılımcıların yaşadıkları duygusal etkilerin antidepresanlarla ilişkisi sorgulanmıştır. Verilen yanıtlara göre, hastaların %45' i antidepresan ilaçların duygularını etkilediğine inandıklarını ve %39' u algılanan duygusal yan etkiler nedeniyle ilaçlarını bırakmayı düşündüklerini veya zaten bırakmış olduklarını belirtmiştir. Bu oranlar akut depresif atak grubu ve remisyon

grubunda benzer olarak bulunmuştur (108). Antidepresan kullanan depresyon hastaları ve remisyonadaki depresyon hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, emosyonel yan etki yaşayan 310 hastanın %37' si bu durumu olumsuz algıladıklarını belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada daha yüksek emosyonel yan etki skorunun olması daha olumsuz bir algı ile ilişkilendirilmiştir (12). Bu oranlara bakıldığında bizim çalışmamızda bu rakamlar oldukça düşük görünmektedir. Hastalar Oxford ölçeği toplam skor ortalamaları, birinci ayda 80,1; üçüncü ayda 81,4 bulunmuştur. Ölçeğin toplam puanı 130' dur ve daha yüksek puanlar daha yüksek düzeyde emosyonel yan etki anlamına gelmektedir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda yer alan hastaların orta düzeyde emosyonel yan etki yaşadıkları söylenebilir dolayısıyla bu durum bizim çalışmamızda yer alan hastaların, antidepresanların duygularını değiştirdiğine, bunun ona yardımcı olmadığına ve bu nedenle ilacı bırakmayı düşündüğüne dair verdikleri cevaplardaki düşük oranları açıklayabilir.

450 antidepresan kullanıcısının katılımıyla online olarak yapılan ve antidepresanların yan etkileri ve tedavi memnuniyetinin sorgulandığı bir çalışmada, duygusal küntleşme ile hastaların tedaviden memnuniyet dereceleri arasında güçlü ve negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (126). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, emosyonel yan etkilerin genel işlevsellik, tedaviye uyum ve karar verme kapasitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu; kendine zarar verme girişimleri ve intihar insidansı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (127).

Yüksek derecede duygusal küntleşme, depresif belirtilerde daha düşük kalitede bir remisyona ve durumun daha olumsuz bir şekilde algılanması ile ilişkili olarak tedavinin kesilmesi için bir neden olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin antidepresanların sık rastlanan yan etkilerinin yanı sıra emosyonel yan etkileri de sorgulamaları tedavi uyumunun artırılması açısından önemlidir.

Birinci aydaki ve üçüncü aydaki apati skoru ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Apati ile eğitim düzeyi arasındaki ilişkiye dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır, çoğu bulgular Parkinson hastalarında apatinin değerlendirildiği çalışmalara dayanmaktadır. Parkinsonlu 232 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, katılımcıların %37,9'unda (n=88) apati saptanmıştır. Apatisi olan katılımcıların eğitim düzeyinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu grubun depresyon skorları ve psikotrop kullanımları daha yüksek oranda bulunmuştur (129).

Çalışmamızda birinci ve üçüncü ayda Oxford skoruna etki eden faktörler incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Akut dönem ve remisyona dönemindeki hastaların emosyonel yan etkiler açısından incelendiği bir çalışmada, 752 hasta incelenmiş, erkeklerde kadınlara göre, bağımlılık ve ciddi travma öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek emosyonel yan etki puanı saptanmıştır (108). Bir başka çalışmada akut depresif dönemde olan 669 hasta ve remisyonda olan 150 hasta yer almış, emosyonel yan etkiler yine erkeklerde kadınlara göre daha sık saptanmış, diğer sosyodemografik değişkenlerle ilişkisi bulunamamıştır (12). Literatürdeki diğer çalışmalarda da belirli sosyodemografik özellikler ve hastalık özellikleri ile emosyonel yan etkiler

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda Oxford skoruna etki eden anlamlı bir değişken bulunamaması örneklem sayımızın yetersiz olması ile ilişkili olabilir.

Katılımcılara uygulanan Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkilerini Değerlendirme Anketi ile aldırılmazlık, emosyonel ayrılma, olumlu emosyonlarda azalma ve tüm emosyonlarda genel azalma olarak belirtilen 4 alt ölçek puanı elde edilmiştir. Alt ölçek skorları değerlendirilirken, birinci ay görüşmelerinde Oxford emosyonlarda genel azalma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf bir korelasyon; Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta şiddette bir korelasyon; Oxford emosyonel ayrılma alt ölçeği ile Ham-D ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Apati ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönde, orta şiddette korelasyon saptanmıştır.

Burada alt ölçekleri değerlendirirken, yapılmış olan niteliksel bir çalışma bu konuda yol gösterici olabilir. Bu çalışma depresyon nedeniyle ortaya çıkan duygusal küntleşme ile antidepresan ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan duygusal küntleşmenin ayrımı için önemlidir. Çalışmada depresif belirtilerin düzeyi ve Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkileri Değerlendirme Anketi toplam puanı arasındaki anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Alt ölçekler incelendiğinde, olumlu emosyonlarda azalma ve aldırılmazlığın; tüm emosyonlarda genel azalma ve emosyonel ayrılmaya göre, depresyon semptomları ile daha yakın

ilişkili deneyimler olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkileri Değerlendirme Anketinin bu yönlerinin (olumlu emosyonlarda azalma ve aldırmazlık) depresyon tedavisinin yan etkileri yerine depresyonun etkilerini ölçebileceği düşünülmüştür. Depresyonla ilişkili tekrarlanan faktör analizleri tarafından yapılan duyarlılık analizleri bu sonucu desteklemiştir. Olumlu emosyonlarda azalma ve aldırmazlık alt ölçeklerinin depresyonun bilişsel kavramları ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (130). Çalışmamızda, tüm emosyonlarda genel azalma, olumlu emosyonlarda azalma ve emosyonel ayrılma ile Ham-D skorları arasında korelasyon saptanmıştır. Literatür bulguları göz önünde bulundurulduğunda Oxford ölçeğinin, tüm emosyonlarda azalma ve emosyonel ayrılma alt ölçekleri ile Ham-D arasındaki korelasyonun bizim çalışmamızda saptanması, hastaların yaşadıkları emosyonel etkilerin depresyon semptomlarıyla ilişkili olmaktan ziyade antidepresan tedavinin yan etkisini gösterdiği söylenebilir. Antidepresanların emosyonel yan etkilerini değerlendirmek için başvuru alanı standart olarak kabul edilmiş bir ölçüm yöntemi henüz geliştirilmemiştir. Bu anlamda bu iki kavramı birbirinden ayırmak için klinik deneyim ve hasta eğitimi önemli gözükmemektedir.

Birinci ayda Oxford olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği ile Apati ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters yönde ve orta şiddette bir korelasyon saptanmıştır. Olumlu emosyonlarda azalma alt ölçeği daha çok depresyonla, depresif semptomlarla ilişkilendirilen bir alt ölçek olduğundan, bu ölçekle apati ölçeği arasındaki anlamlı ve ters yönde olan bu ilişki, birinci aydaki

Ham-D ve Apati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönde, orta şiddetteki korelasyonu doğrular niteliktedir.

6.4. Çalışmanın Güçlü Yanları

Antidepresan ilaçların emosyonel yan etkileri bağlamında apati/duygusal küntleşme literatürde yeni bir kavramdır. Literatür incelendiğinde antidepresan ilaçlara bağlı apati/duygusal küntleşme ile ilgili az sayıda olgu bildirimi ve kesitsel çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmanın prospektif olması, halihazırda antidepresan kullanmayan hastalarda çalışma ile birlikte antidepresan başlanarak yan etkilerin izlenmesi, katılımcılarla bire bir psikiyatrist görüşmeleri yapılması ve sadece antidepresan monoterapisi alan hastaların dahil edilmesi çalışmamızın avantajlı yönleridir.

6.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız majör depresif bozukluk tanısı alan ve antidepresan kullanan katılımcılardan oluşmuş ve antidepresan kullanımı ile apati ve duygusal küntleşmenin ilişkisi incelenmiştir. Örneklem grubu ileriye dönük şekilde 3 kez değerlendirilmiştir.

Çalışmanın örneklem sayısının küçük olması, Oxford emosyonel yan etki değerlendirme ölçeğinin İngilizce dışındaki farklı dillerde geçerlilik-güvenirlilik çalışmalarının olmaması, sonuçlarımızın diğer popülasyonların sonuçlarıyla karşılaştırmasını engellemiştir. Oxford Antidepresan İlaçların Emosyonel Yan Etkileri Değerlendirme Anketinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenirlilik çalışması yapılmış fakat henüz yayınlanmamıştır.

Hastaların neredeyse tamamı emosyonel yan etki bildirdiği için bu etkiyi bildirmeyen bir grupta; sosyodemografik özellikler, hastalık özellikleri ve psikometrik değerlendirmeler açısından kıyaslama yapılamamıştır. Örnekleme büyük oranda SSGİ kullanan hastalardan oluştuğundan diğer antidepresan grupları ile apati ve emosyonel yan etkiler açısından karşılaştırma yapılamamıştır.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Antidepresanlar sıkça kullanılan ilaçlardır ve depresif bozuklukların yanı sıra psikiyatrik ve tıbbi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresanlar 2005' ten 2008' e kadar ABD'de en sık reçete edilen üçüncü ilaç olarak yer almış ve antidepresan kullanım oranı 2008' e kadar son 20 yılda yaklaşık %400 artmıştır. Gastrointestinal yan etkiler, uyku değişiklikleri, cinsel işlev bozukluğu gibi bilinen ve sık karşılaşılan yan etkilerin yanı sıra emosyonel yan etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Emosyonel yan etkilerin yanı sıra özellikle SSGİ kullanımı ile gelişen apati vakaları bildirilmektedir.

Çalışmamızda major depresyon tanısı alan ve antidepresan tedavi yeni başlanacak olan 69 hasta apati ve emosyonel yan etkiler açısından ileriye dönük incelenmiştir. Hastaların depresyon skorlarının üç ay boyunca değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tedavinin birinci ayında, başlangıç dönemine kıyasla apati skorlarında anlamlı bir artış tespit edilmiş, apati skoru ile depresyon skoru arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Emosyonel yan etki skoru ile depresyon skoru arasında ise pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hastaların sadece %5,9' u emosyonel yan etkiler nedeniyle ilacı kesmeyi düşündüğünü ya da kestğini belirtmiştir. Emosyonel yan etkileri değerlendirme ölçeğinin alt ölçekleri ile yapılan analizlerde, tüm emosyonlarda azalma ve emosyonel ayrılma ile depresyon skoru arasında saptanan korelasyon, hastaların yaşadığı emosyonel yan etkilerin depresif

semptomlardan ziyade antidepresan kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Antidepresanların sık rastlanan yan etkilerinin yanı sıra emosyonel yan etkilerin klinisyenler tarafından sorgulanması, tedavi öncesi hastaya bilgi verilmesi tedavi uyumunun artırılması açısından önemlidir. Bu çalışma; bu alandaki klinik farkındalığa dikkat çekmesi açısından da önemlidir. Bu alanda yapılacak geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

Antidepresanlar psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra çeşitli tıbbi durumların tedavisinde de yer almaktadır. Son dönemde iyi tanınan yan etkilerinin yanı sıra antidepresan kullanımına bağlı emosyonel yan etkiler ve apati bildirilmektedir.

Çalışmamızda major depresyon tanısı alan ve antidepresan tedavi başlanan 69 hasta apati ve emosyonel yan etkiler açısından ileriye dönük değerlendirilmiştir. Tedavinin birinci ayında, başlangıç dönemine kıyasla apati skorlarında anlamlı bir artış tespit edilmiş, apati skoru ile depresyon skoru arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Emosyonel yan etki skoru ile depresyon skoru arasında ise pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hastaların sadece %5,9' u emosyonel yan etkiler nedeniyle ilacı kesmeyi düşündüğünü ya da kestiğini belirtmiştir. Emosyonel yan etkileri değerlendirme ölçeğinin alt ölçekleri ile yapılan analizlerde, tüm emosyonlarda azalma ve emosyonel ayrılma ile depresyon skoru arasında saptanan korelasyon, hastaların yaşadığı emosyonel yan etkilerin depresif semptomlardan ziyade antidepresan kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak antidepresan kullanımına bağlı gelişen apati ve emosyonel yan etkiler, kalıntı semptom olmadan remisyon sağlanması ve tedavi uyumu açısından önemlidir. Tedavi sürecinde hastalara bu yan etkiler konusunda bilgi verilmesi ve hastaların bu açıdan sorgulanması önemlidir. Ayrıca bu çalışma, klinisyenlere bu anlamda bir farkındalık kazandırması açısından dikkate değerdir. Sonuçlarımızın genellenebilmesi için daha geniş örneklemli ve antidepresan gruplarının karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SUMMARY

Antidepressants are widely used in the treatment of psychiatric diseases, as well as in the treatment of various medical conditions. In addition to its well-known side effects, emotional side effects and apathy related to the use of antidepressants have been reported recently.

In our study, 69 patients who were diagnosed with major depression and prescribed antidepressant treatment were evaluated prospectively in terms of apathy and emotional side effects. A significant increase in apathy scores was detected in the first month of treatment compared to the baseline period and a negative correlation was found between apathy and depression scores. A positive correlation was found between the emotional side effect score and the depression score. At the end of the third month of treatment, only 5.9% of the patients stated that they consider to discontinue the medication due to emotional side effects. In the analyzes made with the subscales of the emotional side effects assessment scale, the correlation between the decrease in all emotions and the emotional detachment and the depression score suggested that the emotional side effects experienced by the patients were related to the use of antidepressants rather than depressive symptoms.

As a result, apathy and emotional side effects of antidepressants are important in terms of achieving remission without residual symptoms and compliance with treatment. During the treatment process, it is important to inform the patients about these side effects and to question the patients in this respect. In addition, this study is noteworthy in terms of bringing awareness to clinicians in this sense. To be able to generalize our results, prospective studies with larger samples and comparing antidepressant groups are needed.

10.KAYNAKLAR

1. 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. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
3. Ma H, Cai M, Wang H. Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
4. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2007.
5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, 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):420-9.
6. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ open*. 2017;7(6):e014912.
7. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D) study. *Psychiatric Clinics*. 2003;26(2):457-94.
8. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief. Number 283*. National Center for Health Statistics. 2017.
9. Ramachandrai CT, Subramanyam N, Bar KJ, Baker G, Yeragani VK. Antidepressants: from MAOIs to SSRIs and more. *Indian journal of psychiatry*. 2011;53(2):180.
10. Fangmann P, Assion H-J, Juckel G, González CÁ, López-Muñoz F. 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):1-4.

11. Predictable S, Laurencic G, Malone D. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clin J Med*. 2006;73(4):351.
12. Goodwin G, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *Journal of affective disorders*. 2017;221:31-5.
13. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, Deetz I, Doederlein A, DePeralta D, et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019;243:116-20.
14. American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association* Washington, DC; 2013.
15. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
16. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, Graaf RD, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*. 2003;12(1):3-21.
17. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
18. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety*. 2010;27(4):351-64.
19. Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu*, N Erol, C Kılıç, M Ulusoy, M Keçeci, Z Şimşek (ed), Ankara, Eksen Tanıtım Ltd Şti. 1998:77-93.

20. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustun TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(4):359.
21. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34:119-38.
22. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9(1):1-16.
23. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*. 2003;77(2):97-108.
24. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate Jr CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Focus*. 2020;18(2):220-35.
25. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*. 2004;184(5):386-92.
26. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, 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):1234-46.
27. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
28. Nemeroff CB. Recent findings in the pathophysiology of depression. *Focus*. 2008;6(1):3-14.
29. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological psychiatry*. 1999;46(10):1375-87.
30. Mann JJ, Malone KM, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(6):576-86.
31. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric clinics*. 2012;35(1):51-71.

32. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12(18):4121-5.
33. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
34. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
35. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
36. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*. 2009;12(3):342-8.
37. Frodl T, Möller HJ, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(5):363-72.
38. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
39. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *Jama*. 1997;277(17):1362-8.
40. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*: Penguin; 1979.
41. Stahl SM. *Prescriber's guide: Antidepressants: Stahl's essential psychopharmacology*: Cambridge University Press; 2017.
42. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*: Cambridge university press; 2021.
43. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Medical care*. 1995;67-74.
44. Crawford AA, Lewis S, Nutt D, Peters TJ, Cowen P, O'Donovan MC, et al. Adverse effects from antidepressant treatment: randomised controlled trial of 601 depressed individuals. *Psychopharmacology*. 2014;231(15):2921-31.

45. Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. Patient preference and adherence. 2016;10:1401.
46. Cascade E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-world data on SSRI antidepressant side effects. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(2):16.
47. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. Psychiatry research. 2014;216(1):67-73.
48. Hughes S, Lacasse J, Fuller RR, Spaulding-Givens J. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. Psychiatry Research. 2017;255:78-86.
49. Price J, Goodwin GM. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. Medicographia. 2009;31(1):152-6.
50. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. Journal of Affective Disorders. 2021;283:472-9.
51. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;92:109-17.
52. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. Psychotherapy and psychosomatics. 2004;73(6):380-5.
53. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? International Journal of Neuropsychopharmacology. 2002;5(2):147-51.
54. Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, Balish M, Ketter TA, Devinsky O, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. Arch Neurol. 1992;49(6):617-23.
55. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission

- tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):899-905.
56. Mayberg HS, Parikh RM, Morris PL, Robinson RG. Spontaneous remission of post-stroke depression and temporal changes in cortical 5₂-serotonin receptors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(1):80-3.
 57. Ebert D, Ebmeier KP. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry*. 1996;39(12):1044-50.
 58. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1256-63.
 59. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409-18.
 60. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017;221:31-5.
 61. Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain. *Biological psychiatry*. 2007;61(5):671-8.
 62. Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7(Suppl 1):15.
 63. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine–dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2010;16(3):e1-e17.
 64. Komlósi G, Molnár G, Rózsa M, Oláh S, Barzó P, Tamás G. Fluoxetine (prozac) and serotonin act on excitatory synaptic transmission to suppress single layer 2/3 pyramidal neuron-triggered cell assemblies in the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(46):16369-78.
 65. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(3):211-7.

66. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;195(3):211-7.
67. IsHak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the individual burden of illness index for depression (IBI-D). *Journal of affective disorders*. 2013;151(1):59-65.
68. Lee SI, Keltner NL. Antidepressant apathy syndrome. *Perspect Psychiatr Care*. 2005;41(4):188-92.
69. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):243-54.
70. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord*. 1993;28(2):117-24.
71. Stuss DT, Reekum Rv, Murphy KJ, editors. *Differentiation of states and causes of apathy* 2000.
72. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(1-2):227-33.
73. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98-104.
74. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):872-7.
75. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*. 2000;23(9):412-7.
76. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916-28.
77. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*. 1985;35(12):1731-41.
78. Eslinger P, Damasio A. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1986;1(3):75.

79. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. *Cerebral cortex*. 2006;16(7):916-28.
80. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-induced indifference. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(10):14.
81. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(11):3947.
82. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(1-2):227-33.
83. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Annals of general psychiatry*. 2007;6(1):1-6.
84. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2004;10(3):196-9.
85. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2001;11(2):181-6.
86. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatric Services*. 2001;52(11):1469-78.
87. Jamerson BD, Krishnan K, Roberts J, Krishen A, Modell JG. Effect of bupropion SR on specific symptom clusters of depression: analysis of the 31-item Hamilton Rating Scale for depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 2003;37(2):67-78.
88. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(6):391-402.
89. Nierenberg AA, DeCocco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:5-9.
90. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, 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):28-40.

91. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. Journal of clinical psychopharmacology. 2005;25(4):336-41.
92. Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt L, Heinz A. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. Pharmacopsychiatry. 2001;34(02):66-72.
93. Lee SI, Keltner NL. Antidepressant apathy syndrome. Perspect Psychiatr Care. 2005;41(4):188-92.
94. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1996;4(4):251-9.
95. Gülseren Ş, Atun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Nöropsikiyatri Arşivi. 2001;38(3):142-50.
96. Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen H-U. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. Journal of affective disorders. 1993;29(2-3):77-84.
97. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. Journal of affective disorders. 1993;29(2-3):85-96.
98. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Journal of psychiatric research. 2005;39(1):1-9.
99. Marazziti D, Baroni S, Dell'Osso L, editors. Emotional blunting following long-term antidepressant treatment. European Neuropsychopharmacology; 2014: ELSEVIER SCIENCE BV PO BOX 211, 1000 AE AMSTERDAM, NETHERLANDS.

100. Patten SB, Wang JL, Williams JV, Lavorato DH, Bulloch A, Eliasziw M. Prospective evaluation of the effect of major depression on working status in a population sample. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2009;54(12):841-5.
101. Sengupta P, Benjamin AI. Prevalence of depression and associated risk factors among the elderly in urban and rural field practice areas of a tertiary care institution in Ludhiana. *Indian journal of public health*. 2015;59(1):3.
102. Srivastava S, Debnath P, Shri N, Muhammad T. The association of widowhood and living alone with depression among older adults in India. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-13.
103. Fukunaga R, Abe Y, Nakagawa Y, Koyama A, Fujise N, Ikeda M. Living alone is associated with depression among the elderly in a rural community in Japan. *Psychogeriatrics*. 2012;12(3):179-85.
104. Posel D. Living alone and depression in a developing country context: Longitudinal evidence from South Africa. *SSM-Population Health*. 2021;14:100800.
105. Lewinsohn PM, Duncan EM, Stanton AK, Hautzinger M. Age at first onset for nonbipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*. 1986;95(4):378.
106. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen W, Beekman A. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010;122(3):184-91.
107. Buchwald AM, Rudick-Davis D. The symptoms of major depression. *Journal of Abnormal Psychology*. 1993;102(2):197.
108. Christensen MC, Ren H, Fagiolini A. Emotional blunting in patients with depression. Part I: clinical characteristics. *Annals of general psychiatry*. 2022;21(1):1-8.
109. Ho N, Sommers M. Anhedonia: a concept analysis. *Archives of psychiatric nursing*. 2013;27(3):121-9.
110. Watson R, Harvey K, McCabe C, Reynolds S. Understanding anhedonia: A qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;29(4):489-99.
111. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of psychopharmacology*. 2007;21(5):461-71.

112. Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, Lanzenberger R. Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(2):105-18.
113. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(12):1036-46.
114. Pan Z, D Rosenblat J, Swardfager W, S McIntyre R. Role of proinflammatory cytokines in dopaminergic system disturbances, implications for anhedonic features of MDD. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(14):2065-72.
115. Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. *Current Psychiatry Reports*. 2005;7(2):143-52.
116. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR* D clinical trial. *Journal of psychiatric research*. 2006;40(1):59-69.
117. Sato S, Asada T. Sertraline-induced apathy syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2011;23(1):E19-E.
118. Aydemir EO, Aslan E, Yazici MK. SSRI induced apathy syndrome. *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2018;8(2):63-70.
119. Taylor MJ, Godlewska BR, Norbury R, Selvaraj S, Near J, Cowen PJ. Early increase in marker of neuronal integrity with antidepressant treatment of major depression: ¹H-magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl-aspartate. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(10):1541-6.
120. Padala PR, Padala KP, Monga V, Ramirez DA, Sullivan DH. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy. *Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(3):e8.
121. Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biological psychiatry*. 1992;32(1):1-17.
122. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. *Progress in neurobiology*. 2017;151:175-236.

123. Callegari I, Mattei C, Benassi F, Krueger F, Grafman J, Yaldizli Ö, et al. Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia. *Neurodegenerative Diseases*. 2016;16(5-6):352-6.
124. Serretti A, Calati R, Goracci A, Di Simplicio M, Castrogiovanni P, De Ronchi D. Antidepressants in healthy subjects: what are the psychotropic/psychological effects? *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20(7):433-53.
125. Asçibasi K, Çökmüş FP, Dikici DS, Özkan HM, Alçi D, Altunsoy N, et al. Evaluation of Emotional Adverse Effects of Antidepressants: A Follow-up Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(6):594-8.
126. Camino S, Strejilevich SA, Godoy A, Smith J, Szmulewicz A. Are all antidepressants the same? The consumer has a point. *Psychological Medicine*. 2022:1-8.
127. Szmulewicz A, Samamé C, Caravotta P, Martino DJ, Igoa A, Hidalgo-Mazzei D, et al. Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*. 2016;4(1):1-12.
128. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2003;72(2):61-70.
129. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(4):295-9.
130. Price J, Cole V, Doll H, Goodwin GM. The Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants (OQuESA): development, validity, reliability and sensitivity to change. *Journal of affective disorders*. 2012;140(1):66-74.

11.EKLER

11.1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU		
Adı:	Soyadı:	Cinsiyet: K ☐ E ☐
Doğum Tarihi:	Yaş:	
Yaşadığı Şehir:		
Ev Tel No:	Cep Tel No:	E-mail:
Eğitim Düzeyi: Okuryazar Değil ☐ Okuryazar ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐		
Çalışma Durumu: Öğrenci ☐ İşçi ☐ Memur ☐ Esnaf ☐ Çalışmıyor ☐ Emekli ☐		
Medeni ☐ li: Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış/Ayrı ☐ Birlikte Yaşıyor ☐ Dul ☐		
Kimlerle Yaşıyor: Ailesiyle ☐ Yalnız ☐ Arkadaşlarıyla ☐ Yurtta ☐ Bakımevi ☐ Diğer ☐ :		
KLİNİK GİDİŞ GÖSTERGELERİ İlk epizod ☐ Yineleyici epizod ☐ Yineleyici epizod (+) ise; Epizod sayısı: Mevsimsellik: VAR ☐ YOK ☐ Hastalık başlangıç yaşı: İlk antidepresan kullandığı yaş: Yatış : VAR ☐ YOK ☐ Yatış Sayısı: EKT öyküsü: VAR ☐ YOK ☐		
MEVCUT HASTALIK ÖZELLİKLERİ Mevcut şikayet süresi: gün Depresif duygudurum: VAR ☐ YOK ☐ Anhedoni: VAR ☐ YOK ☐ İştahsızlık: VAR ☐ YOK ☐ İştah artışı: VAR ☐ YOK ☐ Uykusuzluk: Başlangıç Orta Terminal YOK Hipersomni: VAR ☐ YOK ☐ Psikomotor ajitasyon: VAR ☐ YOK ☐ Psikomotor retardasyon: VAR ☐ YOK ☐ Anksiyete belirtileri: VAR ☐ YOK ☐ Dikkat/Konsantrasyon kaybı: VAR ☐ YOK ☐ Değersizlik/suçluluk düşünceleri: VAR ☐ YOK ☐		

11.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Tarih:

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)

3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0- Düşünceleri ve konuşması normal.

1- Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

0- Yok

1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Subjektif gerilim ve iritabilite.

2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.

3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

0- Yok

1- Hafif

2- İlmli

3- Şiddetli

4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklimle, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

11.3. Apati Ölçeği

Ad-Soyad:

Tarih:

APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Her ifade için geçen 4 hafta içinde kendi düşünce, duygu ve uğraşlarınızı en iyi biçimde tanımlayan yanıtı yuvarlak içine alın.

1. Çevresiyle ilgilidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

2. Gün içinde bir şeyler yapar.

Hiç Çok az Biraz Çok

3. Kendi başına bir şeylere başlamak onun için önemlidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

4. Yeni deneyimlere karşı ilgi duyar.

Hiç Çok az Biraz Çok

5. Yeni şeyler öğrenmeye karşı ilgilidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

6. Her şey için az çaba sarf eder.

Hiç Çok az Biraz Çok

7. Yaşama yoğun bir ilgi gösterir.

Hiç Çok az Biraz Çok

8. Bir işi sonuna kadar götürmek onun için önemlidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

9. Zamanını ilgi duyduğu şeylerle geçirir.

Hiç Çok az Biraz Çok

10. Her gün birinin ne yapacağını ona söylemesi gerekir.

Hiç Çok az Biraz Çok

11. Sorunlarıyla olması gerekenden daha az ilgilidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

12. Arkadaşları vardır.

Hiç Çok az Biraz Çok

13. Arkadaşlarıyla birlikte olmak onun için önemlidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

14. İyi bir şey olduğunda heyecan duyar.

Hiç Çok az Biraz Çok

15. Sorunlarını tüm açıklığıyla anlar.

Hiç Çok az Biraz Çok

16. Gün içinde bir şeyler yapmak onun için önemlidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

17. Kendi işlerini başlatabilir ve buna heveslidir.

Hiç Çok az Biraz Çok

18. Bir şeyler yapma isteği vardır.

Hiç Çok az Biraz Çok

11.4. Oxford Antidepresanlara Bağlı Emosyonel Yan Etkileri

Değerlendirme Anketi

OXFORD ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN EMOSYONEL ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRME ANKETİ

Bu ankette son bir haftadaki duygusal yaşantılarınız sorgulanacaktır. Anketin üç bölümü vardır, lütfen her bir bölümü tamamlayınız.

1. Bölüm

Her cümleyi dikkatlice okuyunuz. Daha sonra, geçtiğimiz hafta sizin yaşadıklarınızı en iyi tanımlayan yanıtı denk gelen yanıtın puanını veriniz. Lütfen her soruya yanıt veriniz. Her soruda uzun zaman kaybetmeyiniz, ilk akla gelen genelde en uygun olandır.

Katılmıyorum - 1 Az katılmıyorum - 2 Ne katılıyorum ne katılmıyorum - 3
Az katılıyorum - 4 Katılıyorum - 5

- ___ 1. Hem hoş olan hem de hoş olmayan bütün duygularım donuklaştı
- ___ 2. Haz vermesi gereken şeylerden (güzel yerler, şeyler ve müzik) tam olarak haz alamıyorum
- ___ 3. Başkalarının hislerine vermem gerekenden daha az önem veriyorum
- ___ 4. Kimi şeylere önem vermediğim için evde sorun yaşıyorum
- ___ 5. Üzüntü, hayal kırıklığı, keyifsizlik gibi hoş olmayan duygular da donuklaştı veya bir biçimde değişti
- ___ 6. Bir şeye karşı hevesli beklentim yok
- ___ 7. İnsanlara karşı pek fazla sempati yok
- ___ 8. Kendimi boşlukta ve çevremden uzaklaşmış hissediyorum
- ___ 9. Duygularımın yoğunluğu azaldı
- ___ 10. Hayatla ilgili olması gereken tutku ve heyecanım yok
- ___ 11. Başkalarının keyifsiz olması beni ilgilendirmiyor
- ___ 12. Başka şeyleri çok umursamadığım için işte veya okulda problem yaşıyorum

2. Bölüm

Aşağıdaki sorularda geçtiğimiz hafta ile hastalığınız/problemleriniz başlamadan önceki zamanı karşılaştırmanız istenmektedir. Her bir durumu dikkatli okuyunuz. Daha sonra, yaşadıklarınızı en iyi tanımlayan yanıtı denk yanıtın puanını veriniz. Her soruda uzun zaman kaybetmeyiniz, ilk akla gelen genelde en uygun olandır.

Katılmıyorum - 1 Az katılmıyorum - 2 Ne katılıyorum ne katılmıyorum - 3
Az katılıyorum - 4 Katılıyorum - 5

- ___ 1. Günden güne yaşam bana hastalık / problemlerden önce yaptığı duygusal etkiyi yapmıyor
- ___ 2. Hoş olan duyguları hastalığım / problemlerimden öncesi kadar yaşayamıyorum

___ 3. Diğer insanların üzüntü, öfke ve keyifsiz olmaları gibi duygularına hastalığım / problemlerim öncesi kadar tepki vermiyorum

___ 4. Günlük sorumluluklarıma hastalığım / problemlerim öncesi kadar önem vermiyorum

___ 5. Hastalığımın/sorunlarımın öncesine kıyasla duygularım hissizleşmiş/donuklaşmış/körelmiş durumda.

___ 6. Yaşamımdaki iyi şeylerle ilgili hastalığım / problemlerimden önceki kadar coşkulu hissetmiyorum

___ 7. Diğer insanlara karşı hastalığım / problemlerimden öncesi kadar fazla sempati duymuyorum

___ 8. Hiçbir şeyi hastalığım / problemlerimden öncesi kadar umursamıyorum

3. Bölüm

Eğer hastalık/problemler nedeniyle antidepresan ilaç kullanmıyorsanız bu kutuyu ☐ işaretleyiniz ve aşağıdaki soruları yanıtlamayınız.

Eğer hastalık/problemler nedeniyle antidepresan ilaç kullanıyorsanız sorulara yanıtlamaya devam ediniz. Unutmayınız ki sorular geçtiğimiz haftadaki yaşantılarınızı sorgulamaktadır.

Katılmıyorum - 1 Az katılmıyorum - 2 Ne katılıyorum ne katılmıyorum - 3

Az katılıyorum - 4 Katılıyorum – 5

___ 1. Antidepresan ilaç bir şekilde benim duyguları hissetmemi önüyor

___ 2. Antidepresan ilaç, önemsemem gereken şeyler konusunda beni umursamaz yapıyor

___ 3. Antidepresan ilaç sanki duygusal olarak çevremdeki insanlardan kopukmuş gibi hissetmeme yol açıyor

___ 4. Antidepresan ilaçlar hoş duygular hissetmemi önüyor

___ 5. Antidepresan ilaçlar duygularımı hissetmemi bir şekilde değiştiriyor ki şu anda bana yardımcı olmuyor

___ 6. Duygusal yan etkileri nedeniyle antidepresan ilaçları kesmeyi düşündüm (ya da kestim)

12.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Sultan Efsun

Soyadı: TAMDEMİR

Doğum yeri ve tarihi:

Eğitimi:

-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık) – Halen devam ediyor

-Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi – Lisans 2016

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Psikiyatri Derneği

Bilimsel Yayınlar:

-Tamdemir, S. E., Aksu, B. G. M. H., & Hocaoglu, C. (2021). Buspiron, SSRI/SNRI kaynaklı bruksizm için bir çözüm olabilir mi?. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 24(2), 246-256.

-TAMDEMİR, S., ÜNLER, M., EKMEKÇİ ERTEK, İ. R. E. M., & ARIKAN, Z. Klopapine Bağlı Obsesif Kompulsif Belirtiler Gelişen 2 Olguda Klonazepam Kullanımının Etkinliği ve Güvenliği.

-TAMDEMİR, S. E., GENİŞ, B., ASLAN, S., & KÜÇÜK, H. (2020). Valproik asit, olanzapin ve risperidonun birlikte kullanımından kaynaklanan bir akut pankreatit olgusu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 34(2), 163-169.

-Psikodinamik Bakış Açısıyla Bedensel Belirti Bozukluğu ve İlişkili Bozukluklar, Türkiye Klinikleri, Temmuz 2021.