

# Farklı Etki Mekanizmasına Sahip Antidepresanların Etkinlik, Bilişsel İşlevler ve Yan Etki Açısından Karşılaştırılması



Çiğdem ERDOĞAN<sup>1</sup>, Hatice ÖZDEMİR REZAKİ<sup>2</sup>, Orhan Murat KOÇAK<sup>3</sup>,  
Şadiye Visal BUTURAK<sup>4</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada farklı etki mekanizmalarına sahip antidepresanlardan seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSGİ) ve agomelatinin depresyon belirtileri, bilişsel işlevler, dürtüsellik, intihar eğilimi, uyku düzeni ve yan etkiler üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya poliklinik izleminde depresyon tanısı ile herhangi bir SSGİ (n:30) veya agomelatin (n:30) başlanmış hastalar dâhil edilmiştir. Tüm hastalara ilacın başladığı ilk gün bir sosyodemografik veri formu ve SCID-I uygulanmıştır. Ardından tedavinin 1. ve 4. haftasında etki/yan etkilerin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Ölçeği, İntihar Olasılığı Ölçeği, UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, Epworth Uykululuk Ölçeği ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile bilişsel testlerden Stroop testi ve iz sürme testi uygulanmıştır.

**Bulgular:** SSGİ grubu agomelatin grubu ile karşılaştırıldığında, birinci ayın sonunda daha iyi tedavi yanıtı ve düzelme göstermiştir. Bilişsel işlevlerdeki düzelme depresyon belirtilerindeki düzelme ile ilişkili iken, ilaç grupları arasında bilişsel düzelme açısından fark bulunmamıştır. SSGİ grubu agomelatinle oranla daha fazla otonomik ve cinsel yan etkiye neden olmuştur. Her iki ilacın dürtüsellik, uyku düzeni ve intihar eğilimi üzerine olan etkileri açısından fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak SSGİ tedavisi klinik belirtilerde daha belirgin düzelme, daha fazla cinsel yan etkiyle ilişkili bulunmuş, ancak bilişsel işlevlerde düzelme açısından agomelatininden farklı olmadığı görülmüştür. Umud veren ayrıcalıklı etki mekanizmasına rağmen, bu çalışmada agomelatin depresyon tedavisinde SSGİ'ler kadar etkili bulunmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Depresif bozukluk, agomelatin, SSGİ, bilişsel işlevler

## SUMMARY

### Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects

**Objective:** The aim of this study was to compare the effects of the agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on symptoms of depression, cognitive functions, impulsiveness, suicidal tendency, sleep pattern and side effects.

**Method:** This study enrolled patients with depression started on SSRIs (n=30) or agomelatine (n=30) on an outpatient basis. All patients were evaluated with SCID-I and the Sociodemographic Questionnaire on the first day of the treatment. In order to assess the side effects of the treatments, the patients were assessed at the first and the fourth weeks with Hamilton Depression Scale (HAM-D), the Suicide Probability Scale (SPS), the UPSS Impulsive Behaviour Scale, the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the UKU Side Effect Rating Scale, and the Stroop Test and the Trail Making Test for cognitive functions. .

**Results:** Patients on SSRIs showed better treatment response and remission rates at the end of the first month. Improvement in cognitive functions correlated with the decrease in depressive symptoms, but no difference was observed between the groups with respect to the improvement of the cognitive functions. SSRIs caused more autonomic and sexual side effects compared to agomelatine. Differences were not observed between the effects of the two medications on impulsivity, sleep pattern and suicidal tendency.

**Conclusion:** In conclusion, treatment with SSRIs was significantly more associated with improvement in the clinical symptoms. Sexual side effects were more prevalent with SSRIs, but the effect on cognitive functions did not differ from agomelatine. Despite the distinct, promising mechanism of action, agomelatine was not as effective as the SSRIs for the treatment of depression.

**Keywords:** Depressive disorder, agomelatine, SSRI, cognitive functioning

Geliş Tarihi/Received: 02.11.2018, Kabul Tarihi/Accepted: 17.09.2019, Çevrimiçi Yayın Tarihi/Published Online: 05.05.2020

<sup>1</sup>Uzm., <sup>2,4</sup>Doç., <sup>3</sup>Prof., Kırıkkale Üniv. Psikiyatri AD., Kırıkkale.

ÇE: <https://orcid.org/0000-0001-6706-6985>, HÖR: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4672>, OMK: <https://orcid.org/000-0003-4101-6378>, SVB: <https://orcid.org/0000-0001-7483-7821>

Dr. Hatice Özdemir Rezaki, e-posta: [haticozdemir@hotmail.com](mailto:haticozdemir@hotmail.com)

## GİRİŞ

## YÖNTEM

### Örneklem

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre majör depresif bozukluğun (MDB) yaygınlığı dünya çapında %2,6 ile %5,9 arasında değişmektedir (WHO 2017). MDB tanısı alan kişi sayısının 2005-2015 yılları arasında %18,4 oranında arttığı bildirilmektedir. MDB'nin ciddi yetiyitimi, intihar riski ve bilişsel işlev kaybı ile ilişkili olması, bozukluğun tanınmasının ve uygun şekilde tedavi edilmesinin önemini ortaya koymaktadır (WHO 2017). Mevcut antidepresanlardan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) MDB tedavisinde ilk sırada kullanılan antidepresanlardan sayılmaktadır. Monoamin hipotezi uzun yıllar MDB fizyopatolojisi ve ilaç araştırmaları ile ilgili (Schildkraut 1965, 1995) çalışmaların temeli olmuştur. Ancak MDB tanılı hastaların ancak yaklaşık üçte birinin SSGİ tedavisine yanıt vermesi (Machado ve ark. 2006), farklı etki mekanizması üzerinden etki eden ilaçların gereksinimini ortaya koymuştur.

Sirkadiyen ritim bozukluğunun MDB'nin fizyopatolojisindeki öneminin anlaşılması (Li 2013, McCarthy ve Welsh 2012) melatonergic sistem üzerinden etki eden antidepresanların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Agomelatin melatonergic (MT1 ve MT2 agonizması) ve serotonergic (5-HT<sub>2C</sub> antagonizması) etki mekanizması ile 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır. Agomelatin, SSGİ'den farklı olarak serotonin ile ilişkili yan etkilerine neden olmaması, MDB ile ilişkili uyku-uyanıklık döngüsündeki bozuklukları düzeltmesi (Guardiola-Lemaitre ve ark. 2014) gibi özellikleri ile ön plana çıkmıştır. Diğer antidepresanlara benzer etkinlik oranları olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Gözden geçirme için Guaiana ve ark. 2013).

Farklı antidepresan sınıflarına ait ajanların etki mekanizmaları ile ilişkili olarak MDB'nin davranışsal, duygusal ve bilişsel alanlarda çeşitli belirtilerden oluşan heterojen kliniğinin farklı alanlarına etki etmeleri şaşırtıcı değildir. MDB ile ilişkili bilişsel işlev bozukluğunun sosyal ve mesleki işlevselliği olumsuz etkileyen etmenlerin arasında yer aldığı bildirilmiştir (Knight ve ark. 2018, Evans ve ark. 2014, Clark ve ark. 2016).

Antidepresan ilaçların bilişsel işlevler, uyku düzeni, dürtüsellik ve intihar eğilimi üzerindeki etkileri tedavinin ilk günlerinde ve antidepresan etkinlik ortaya çıktıktan sonra tamamen farklı olabilmektedir. Bu anlamda tedavi seyrinde bu alanlardaki değişikliklerin depresyon belirtileri ile ilişkisinin farklı antidepresan gruplarında farklılık göstermesi beklenebilir.

Bu çalışmanın amacı farklı antidepresan sınıflarından ajanların klinik etkinlik, yan etkiler ve bilişsel işlevler üzerine etkilerini doğal bir izleme sürecinde karşılaştırmaktır. Bu bağlamda araştırma sorusu agomelatinin depresyon belirtileri, yan etkiler ve bilişsel işlevler üzerine etkisi SSGİ'den farklı mıdır olarak belirlenmiştir.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Mayıs 2015 ve Aralık 2015 arasında başvuran ve MDB tanısı ile tedavi başlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmaya yazılı onam veren hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya poliklinik izlemi sırasında MDB tanısı ile herhangi bir SSGİ veya agomelatin -monoterapi olarak- başlanan tüm 18-50 yaş arası ve en azından ortaokul mezunu hastalar dâhil edilmiştir. Doğal izlem olarak planlanan çalışma için dahil edilmeme ölçütleri şu şekilde belirlenmiştir: 4 haftalık izleme süresince ilk başlanan antidepresan dışında psikotrop kullanımı veya başlangıç tedavisi harici ek ilaç başlanmış veya doz değişikliği yapılmış olması, o anda MDB dışında herhangi bir ek tanının varlığı, önceki psikotik bozukluk/bipolar bozukluk tanısı, serebrovasküler olay, kafa travması, epilepsi ve demans gibi nörodejeneratif bir nörolojik hastalık varlığı ve son bir ay içerisinde antidepresan kullanım öyküsü.

### Veri Toplama Araçları

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, önceki psikiyatrik bozukluk, intihar girişimi varlığı, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü gibi bilgilerin sorgulandığı bir sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

**SCID I-Klinik Versiyon (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders, Clinical Version):** First ve arkadaşlarının (1997) DSM-IV Eksen-I bozukluklarını araştırmak için geliştirdikleri yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):** Hamilton (1960) tarafından hazırlanan, Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması tamamlanan depresyon belirti şiddetini değerlendiren bir ölçektir. 4. hafta kontrolünde HAM-D puanlarında >%50 azalma tedaviye yanıt, HAM-D ≤7 ise düzelme olarak nitelendirilmiştir.

### Bilişsel İşlevleri Değerlendiren Testler

**Stroop Testi:** Stroop (1935) tarafından geliştirilen ve Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası kapsamında Türkçe uyarlaması yapılan (Karakaş 2004) Stroop testi, alışılmış baskın yanıtın yerine bozucu etkisine rağmen daha seyrek verilen yanıtın seçilmesi becerisini ölçmektedir. Bu çalışmada kullanılan Stroop test formunda 4 karttan birincisinde üzerinde beyaz zemin üzerine siyah mürekkep ile basılı renk isimleri okumaları istenmiştir. İkinci

kartta farklı mürekkep renklerinde basılmış renk isimlerini okumaları, üçüncü ve dördüncü kartlarda farklı mürekkep renklerinde basılmış sırasıyla dairelerin ve nötr sözcüklerin (kadar, zayıf, ise, orta gibi) basılı oldukları renk isimlerini okumaları istenmiştir. Beşinci bölümde yeniden ikinci kartta farklı mürekkep renklerinde basılı olan renk isimlerinden mürekkep renklerini söylemesi istenmiş (Karakaş, 2004) ve bu karttaki tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

**İz Sürme Testi (Trail Making Test):** Yürütücü işlevler, dikkat, motor hız, görsel tarama, mental esneklik, cevap inhibisyonu ve uygun olmayan yanıtları baskılama gibi değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir (Reitan 1955, Cangöz ve ark. 2007). A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekliliği bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. Testin A bölümü dikkat ve bilgi işleme hızı, B bölümü ise uyarıcı işleme, set değiştirme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir. Çalışmamızda ek olarak dikkat, esneklik ve set değiştirme işlevlerini değerlendirmek amacıyla her iki bölümü tamamlama süresinin farkı da (B-A puanı) değerlendirilmeye alınmıştır (Holtzer ve ark. 2005).

**İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ):** Cull ve Gill (1990) tarafından 36 madde olarak geliştirilen dördümlü Likert (1-4) öz bildirim ölçeğinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Atlı ve arkadaşları (2009) tarafından yapılmıştır. Toplam puanın 36 ile 144 arasında değişebildiği ölçekte intihar olasılığı, düşmanlık, olumsuz kendilik değerlendirmesi, umutsuzluk ve intihar düşüncesi gibi maddeler çok boyutlu olarak ele alınmaktadır.

**Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ):** Johns (1991) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. Uykululuğunun genel düzeyinin günlük ve özel zaman dilimlerinde değerlendirilmesinde kullanılan ölçek dördümlü (0-3) likert öz bildirim ölçeğidir. Bu çalışmada sekiz madde ile farklı günlük etkinlikler sırasında uykuya yatkınlık sorgulanmış, 11 puan ve üstü gündüz aşırı uykululuk olarak değerlendirilmiştir.

**UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (UPPS):** Whiteside ve Lynam (2001) tarafından dördümlü likert öz bildirim ölçeği olarak geliştirilen UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği'nin 4 alt bölümü vardır: 1) Sıkışıklık: Stres ve negatif duygulanım karşısında sıkıntıdan kurtulmak için dürtüsel davranışa eğilim; 2)Tasarlama eksikliği: Olası uzun vadeli sonuçları uygun şekilde hesap etmeden düşüncesizce davranma; 3) Sebatsızlık: Sıkıcı ya da zor görevlere odaklanmayı sürdürmede zorluk; 4) Heyecan arayışı: Riskli, heyecan verici ve tehlikeli deneyimlerden hoşlanma ve bunları arama. Ölçek Türkçeye uyarlanmıştır (Yargıç ve ark. 2011).

**UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU):** Lingjaerde ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilen ve nedensel bir ilişki kurarak psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya

çıkabilecek yan etkileri değerlendiren bir ölçektir. 10 psikolojik, 10 nörolojik, 13 otonomik ve 29 diğer belirtilerin değerlendirildiği ölçek görüşmeci tarafından doldurulmuştur (Lindström ve ark. 2001). Cinsel yan etkiler ayrı bir değişken olarak var/yok şeklinde değerlendirmeye alınmıştır.

## Çalışma Deseni

Doğal izleme çalışması olarak planlanan araştırmaya, psikiyatri polikliniğinde depresyon tanısı ile agomelatin veya herhangi bir SSGİ (fluoksetin, sitalopram, essitalopram, fluoksamin, paroksetin veya sertralin) başlanan ve araştırmaya katılmaya yazılı olur veren hastalar katılmıştır. Tüm hastalar başlanan tedaviye kör olmayan bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (ÇE), tüm ölçekler aynı değerlendirici tarafından uygulanmıştır. Hastalar antidepresan tedavinin başladığı gün (0. gün), tedavinin 1. ve 4. haftasında olmak üzere 3 kere değerlendirilmiştir. İlk görüşmede UKU yan etki değerlendirme ölçeği dışındaki; diğer 2 kontrol görüşmesinde de (birinci ve dördüncü hafta) sosyodemografik veri formu ve SCID dışındaki tüm ölçek ve testler uygulanmıştır.

## İstatistik

Tüm analizler SPSS 21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama (n) ve standart sapma (SS), kategorik değişkenler için yüzdeler ile ifade edilmiştir. Tüm ölçekler ve bilişsel testler ayrı ayrı bağımlı değişken olarak, antidepresanlar (grup: SSGİ ve agomelatin) ve görüşme zamanı (1. Görüşme: Antidepresan başlanmadan önce, 2. Görüşme: Tedavinin 1. Haftasında ve 3. Görüşme: Tedavinin 4. haftasında) bağımsız değişken olarak tekrarlayan ölçümler için varyans analizine (rmANOVA) alınmıştır. Nöropsikolojik test performanslarındaki değişim 1. ve 4. hafta puanları oranlanarak elde edilmiştir. Nöropsikolojik test oranları bağımlı değişken olarak ve grup ile görüşme zamanı bağımsız değişken olarak rmANOVA'ya alınmıştır. Tüm istatistikler iki uçludur ve anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 94 hastanın (44 SSGİ ve 50 agomelatin) 34'ü (14 SSGİ ve 20 agomelatin) kontrol değerlendirilmesine gelmedikleri, ek psikotrop kullandıkları veya tedavi değiştirdikleri / kestikleri için araştırmadan çıkarılmıştır. Toplamda 60 (30 SSGİ ve 30 agomelatin) hastanın verileri değerlendirildiğinde, ortalama yaşları 24 (SS:8,13; min-maks: 18-56) bulunmuştur. Hastaların ilaç dağılımları ve dozları şu şekildeydi: Sitalopram n:1 (%1,7) 20 mg/gün, essitalopram n:4 (%6,7) 10 mg/gün, sertralin n:11 (%18,3) 50 mg/gün, fluoksetin n:11 (%18,3) 20 mg/gün, paroksetin n:3 (%5,0) 20 mg/gün, agomelatin n:30, 25 mg/gün. Hastaların cinsiyet

**Tablo 1.** Demografik ve Klinik Verilerin SSGİ ve Agomelatin Gruplarına Göre Sayı, Dağılım Yüzdeleri, Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

İlaç grubu	SSGİ Grubu n:30 (%)	Agomelatin Grubu n:30 (%)	p
Cinsiyet			0,006*
Kadın	21 (70)	29 (96,7)	
Erkek	9 (30)	1 (3,3)	
Eğitim			0,747
Ortaokul	3	2	
Lise	9	8	
Yüksekokul	18	20	
Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü			0,189
Yok	18 (60)	24 (80)	
Major depresyon	11 (36,7)	6 (20)	
Obsesif-kompulsif bozukluk	1 (3,3)	0	
İntihar girişimi öyküsü:			0,313
Yok	30 (100)	29 (96,7)	
Var	0 (0)	1 (3,3)	
Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü			0,554
Yok	12 (40)	19 (63,3)	
Var	18 (60)	11 (36,7)	
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>p</b>
Yaş	25,06 ± 9,23	23,00 ± 6,87	0,068
HAM-D	20,57 ± 3,09	21,17 ± 2,84	0,437
Klinik Global İzlenim Ölçeği-1	2,97 ± 0,89	3,10 ± 0,76	0,241
Stroop Testi	26,81 ± 7,91	23,54 ± 6,51	0,086
İz Sürme Testi-A	28,12 ± 9,75	33,41 ± 16,73	0,141
İz Sürme Testi-B	51,67 ± 16,81	57,15 ± 22,40	0,288
Epworth Uykululuk Ölçeği	8,53 ± 4,46	7,57 ± 4,55	0,410
UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği	115,13 ± 20,66	115,27 ± 16,63	0,978
İntihar Olasılığı Ölçeği	87,20 ± 11,46	90,53 ± 9,21	0,219

dağılımı dışında eğitim, önceki psikiyatrik bozukluk, intihar girişimi varlığı, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü açılarından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 1). Hastaların cinsiyet dağılımları (SSGİ K/E: 21/9, agomelatin: 29/1) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006). Hastalara tedavi öncesi birinci görüşmede uygulanan HAM-D (SSGİ: 20,5667±3,093; agomelatin: 21,1667±2,842; p:0,437), İÖÖ, UPPS, EUÖ ve bilişsel test (Stroop, İz Sürme Testi Bölüm A-B) puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Her 3 görüşmedeki tüm ölçeklerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

### Klinik Yanıt Açısından Tedavi Etkisinin Değerlendirilmesi

Hasta gruplarının 4. haftada (3. görüşme) HAM-D puanlarında %50 azalma tedavi yanıtı, HAM-D puanı ≤7 ise düzelme olarak değerlendirilmiştir. Buna göre, tedavi yanıtı /

düzelme oranları tüm hastalarda 41/36 [SSGİ grubunda 26 (%86,7)/24 (%80), agomelatin grubunda ise 15 (%50)/12 (%40)] olduğu görülmüştür. İki ilaç grubu arasında 3. görüşmede tedavi yanıtı ve düzelme açısından SSGİ lehine anlamlı fark saptanmıştır sırasıyla, yanıt p=0,002; düzelme p=0,002).

HAM-D puanı bağımlı değişken olarak rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmıştır [sırasıyla F(2,57)=107,181, p<0,001; F(1,58)=4,762, p=0,033; F(2,57)=4,998, p=0,010]. Buna göre HAM-D puanları tedavi süresince ve SSGİ grubunda daha fazla düşmüş, ayrıca SSGİ 3. görüşmede HAM-D puanlarında daha belirgin azalmaya neden olmuştur (Tablo 3).

### Bilişsel Testler Açısından Tedavi Etkisinin Değerlendirilmesi

Stroop testi 5. kart okuma puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana



**Tablo 2.** Tüm Ölçeklerin Her Üç Değerlendirmedeki Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

İlaç		SSGI-Ortalama ± SS	Agomelatin-Ortalama ± SS	p
HAM-D	1. görüşme	20,57 ± 3,09	21,17 ± 2,84	0,437
	2. görüşme	12,73 ± 4,93	13,83 ± 4,53	0,372
	3. görüşme	6,53 ± 5,53	11,33 ± 7,24	0,005*
Stroop	1. görüşme	26,81 ± 7,91	23,54 ± 6,51	0,086
	2. görüşme	22,79 ± 6,45	20,74 ± 4,46	0,159
	3. görüşme	21,51 ± 6,12	19,60 ± 4,70	0,179
İz Sürme A	1. görüşme	28,12 ± 9,75	33,41 ± 16,73	0,141
	2. görüşme	23,32 ± 6,61	26,60 ± 11,81	0,191
	3. görüşme	22,14 ± 6,03	25,31 ± 11,38	0,183
İz Sürme B	1. görüşme	51,67 ± 16,81	57,15 ± 22,40	0,288
	2. görüşme	43,38 ± 12,72	46,87 ± 17,84	0,387
	3. görüşme	40,80 ± 11,99	43,53 ± 18,28	0,498
Epworth Uyku	1. görüşme	8,53 ± 4,46	7,57 ± 4,55	0,410
	2. görüşme	7,70 ± 4,30	7,67 ± 4,91	0,978
	3. görüşme	6,53 ± 3,63	7,1 ± 4,57	0,597
UPPS	1. görüşme	115,13 ± 20,66	115,27 ± 16,63	0,978
	2. görüşme	114,07 ± 18,12	112,53 ± 19,13	0,751
	3. görüşme	113,17 ± 27,50	112,23 ± 16,59	0,874
İntihar ÖÖ	1. görüşme	87,20 ± 11,46	90,53 ± 9,21	0,219
	2. görüşme	86,23 ± 11,35	87,87 ± 10,23	0,561
	3. görüşme	87,80 ± 8,38	87,83 ± 10,94	0,989

etkisi anlamlı olarak saptanmıştır [F(2,57)=22,522; p<0,001]. Ancak ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır [sırasıyla F(2,57)=2,823, p=0,098; F=0,527, p=0,593]. Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında Stroop testi 5. kart okuma puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde ortaya çıkmıştır.

İz sürme testi bölüm-A puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmıştır [F(2,57)=23,622; p<0,001]. Ancak ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır [sırasıyla F=2,197, p=0,144; F(2,57)=0,579, p=0,564]. Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında iz sürme testi

bölüm-A puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde ortaya çıkmıştır.

İz sürme testi bölüm-B puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır [F(2,57)=24,188; p<0,001]. İlaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır [sırasıyla F=0,953, p=0,333; F(2,57)=0,305, p=0,738]. Sonuç olarak, iki ilaç grubu arasında iz sürme testi bölüm-B puanlarındaki değişiklik açısından anlamlı fark bulunmamış, değişiklik bütün hastalarda ilaç grubundan bağımsız şekilde ortaya çıkmıştır.

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

### Yan Etkiler ve Diğer Klinik Etkiler Açısından Tedavi Etkisinin Değerlendirilmesi

Epworth Uykululuk Ölçeği puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmıştır [F(2,57)=4,660; p=0,013]. Ancak ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır [F=0,020, p=0,889; F(2,57)=1,244, p=0,296]. Sonuç olarak her iki tedavi grubu arasında bir fark bulunmamış, ayrıca tedavinin 1. ve 4. haftalarında da bir fark görülmemiştir.

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile hafta X ilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır [sırasıyla F(2,57)=1,037, p=0,361; F(1,58)=0,028, p=0,868; F(2,57)=0,194, p=0,824]. Sonuç olarak her iki tedavi grubu arasında

**Tablo 3.** HAM-D Ortalamasının Hafta ve İlaç Grubuna Göre Standart Hata ve %95 Güven Aralığı Değerleri (rmANOVA)

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

bir fark bulunmamış, ayrıca tedavinin 1. ve 4. haftalarında da bir fark görülmemiştir.

İntihar Olasılığı Ölçeği puanları açısından ölçek puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ve ilaç grubu ana etkileri ile hafta X ilaç grubu etkileşimi açısından anlamlı etki saptanmamıştır [sırasıyla  $F(2,57)=1,068$ ,  $p=0,351$ ;  $F(1,58)=0,572$ ,  $p=0,452$ ;  $F(2,57)=0,726$ ,  $p=0,488$ ]. Sonuç olarak her iki tedavi grubu arasında bir fark bulunmamış, ayrıca tedavinin 1. ve 4. haftalarında da bir fark görülmemiştir.

UKU psişik yan etkiler bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, anlamlı hafta ana etkisi saptanmış [ $F(1,58)=11,744$ ;  $p=0,001$ ], ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmamıştır [sırasıyla  $F(1,58)=3,268$ ,  $p=0,076$ ;  $F(1,58)=2,157$ ,  $p=0,147$ ]. UKU otonomik yan etkiler bölümü puanları bağımlı değişken olmak üzere rmANOVA ile değerlendirildiğinde, hafta ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı olarak saptanmış [sırasıyla  $F(1,58)=17,000$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,58)=13,235$ ,  $p=0,001$ ], ilaç grubu ana etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $F=1,591$ ;  $p=0,212$ ). UKU diğer yan etkiler bölümü puanları açısından hafta ana etkisi anlamlı olarak saptanmamıştır [ $F(1,58)=0,198$ ;  $p=0,658$ ]. Ancak ilaç grubu ana etkisi ile hafta X ilaç grubu etkileşimi anlamlı bulunmuştur [sırasıyla  $F(1,58)=5,779$ ,  $p=0,019$ ;  $F(1,58)=7,126$ ,  $p=0,010$ ]. UKU diğer yan etkiler bölümü cinsel işlevler var/yok olarak değerlendirildiğinde, SSGİ grubunda 11, agomelatin grubunda ise 4 hastada cinsel işlev bozukluğu görülmüştür. Bu bulgular ışığında, iki ilaç grubu arasında 3. görüşmede agomelatin lehine anlamlı olarak fark saptanmıştır ( $p=0,037$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, MDB tanısı ile antidepresan tedavi başlanan hastalarda, serotonerjik ve melatonerjik etkili antidepresanların tedavi etkinliklerini, yan etkilerini ve bilişsel işlevler üzerine etkilerini ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek ve karşılaştırmak olarak belirlenmiştir. Bu örneklem üzerinden elde edilen bulgulara göre SSGİ grubu daha yüksek yanıt, düzelme oranları, aynı zamanda daha fazla yan etki ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların %68'i herhangi bir antidepresana, %86,7'si bir SSGİ'ne ve %50'si agomelatine yanıt vermiş; ayrıca 4. haftanın sonunda hastaların %60'i herhangi bir antidepresan ile %80'i bir SSGİ ile ve %40'ı agomelatin ile düzelmiştir. Literatür incelendiğinde agomelatin ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviye yanıt oranı agomelatin grubunda %49-61 ve plasebo grubunda %35-45 arasında değiştiği görülmektedir (Loo ve ark. 2002, Kennedy ve Emsley 2006, Olie ve Kasper 2007). Çalışmalarda elde edilen düzelme oranları ise agomelatin grubunda %20,8 ile %30,4;

plasebo grubunda %13,3 ile %15,4 arasındadır (Loo ve ark. 2002, Kennedy ve Emsley 2006). Literatür incelendiğinde SSGİ ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviye yanıt oranı SSGİ grubunda %45 ile %80 ve plasebo grubunda ise %25 ile %50 arasında değişmektedir (Mendels ve ark. 1999, Golden ve ark. 2002, Zhu ve ark. 2013, Hunter ve ark. 2011). SSGİ ile düzelme oranlarının değerlendirildiği sayısız çalışmada %28,6 – 77 gibi geniş bir aralık bildirmektedir (Lalit ve ark. 2004, Entsuah ve ark. 2001, Zhu ve ark. 2013, Golden ve ark. 2002, Leuchter ve ark. 2009). Tedaviye yanıt/düzelme oranları bakımından agomelatin ve SSGİ grupları ile ilgili sonuçlar genel literatür bulguları ile uyumlu olmakla beraber, düzelme oranları-özellikle SSGİ grubunda-yüksek bulunmuştur. Lalit ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada SSGİ ajanlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve 2. hafta yanıt oranlarının %86-97 arasında olduğu, düzleme oranlarının ise 4. haftada %65-77 arasında olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde SSGİ ile yüksek düzelme oranları bildiren Golden ve arkadaşları (2002) paroksetin ile %72,9 düzelme oranları bildirmiştir. Machado ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında SSGİ ile düzelme oranlarının %35,7-37,7 düzeylerinde olduğunu, ayaktan hastaların ayrı analize alınarak değerlendirmelerinde bu oranın %43,8'e çıktığını bildirmiştir. STAR\*D'ye göre yanıt oranları %47, remisyon oranları %28 (Trivedi ve ark. 2006) şeklinde görece düşük bulunmuştur. Agomelatin etkinliği açısından Loo ve arkadaşlarının (2002) majör depresyon hastalarında yaptığı plasebo kontrollü çalışmasında agomelatin grubunun tedaviye yanıtı çalışmamızdan farklı olarak %61,5 bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda agomelatin grubunun tedaviye yanıt oranları %49,2 (Kennedy ve Emsley 2006) ve %54,3 (Olie ve Kasper 2007) olmak üzere çalışmamıza ait oranlarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama HAM-D puanları orta düzeyde bir depresyon olduğunu göstermektedir (Zimmermann ve ark. 2013). İki tedavi grubunun sosyodemografik ve tedavi öncesi klinik özellikleri değerlendirildiğinde, SSGİ grubunda erkek hasta sayısının daha fazla olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumsuz bir yaşam olayı ve önceden geçirilmiş depresyon nöbet sayısının fazla olduğu görülmektedir. Doğal izleme çalışması olarak planlanan araştırmada antidepresan seçimi ve dozu poliklinik doktoru tarafından belirlenmiştir. Bu durumda temel tedavi ilkesi olarak daha önceden faydalandığı bir antidepresan seçilmiş olma olasılığının fazla olduğu düşünülmüştür. Poliklinik doktoru tarafından yapılan muhtemel yanlı antidepresan seçiminin iki tedavi grubu arasındaki farkın nedenleri biri olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Tedaviyi yordayan sosyodemografik ve klinik özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada (Bastos ve ark. 2017) tedavi öncesi bilişsel işlevlerin tedavi yanıtını belirlediğini, diğer sosyodemografik verilerin etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda SSGİ grubunun Stroop performansı ortalaması daha yüksek olsa da

bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmaması nedeniyle verilerin Bastos ve arkadaşlarının (2017) çalışma bulguları ile uyumlu olmadığı söylenebilir.

Her iki antidepresan etkinliği ve yan etkilerini karşılaştıran çalışmaların derlendiği meta-analiz çalışmasında SSGİ ve agomelatinin benzer düzelme oranları ile ilişki iken, agomelatin erken dönem yanıt oranları ve yan etki nedeniyle tedaviyi yarıda kesme oranları açısından daha üstün bulunmuştur (Huang ve ark. 2014). Diğer yandan, Guaiana ve arkadaşlarının (2013) derledikleri gözden geçirme yazısında agomelatinin yanıt ve düzelme oranları bakımından SSGİ grubuna göre bir avantaj veya dezavantaj sağlamadıkları gösterilmiştir.

Antidepresan tedavinin depresyon belirtilerindeki yanıt ve düzelme oranları ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bu tutarsız sonuçların farklı nedenleri olabilmektedir. Bunların arasında çalışmaların deseni, araştırmacıların tedaviye kör olup olmamaları, plasebo ile karşılaştırma, başlangıç depresyon şiddeti gibi klinik özellikler, kullanılan antidepresan dozu, değerlendirme zamanları gibi çok sayıda değişken sayılabilir. Bu çalışmada görülen farklı yanıt oranları temel nedeni ve çalışmanın kısıtlılıklarından biri ilaç secimin hastaların önceki tedavi öyküsünden bağımsız verilmemiş olması gibi görünmektedir.

Agomelatinin ve SSGİ'lerinin bilişsel işlevler üzerine etkileri değerlendirildiğinde iki antidepresan grubu arasında yürütücü işlevler, dikkatin odaklanması ve sürdürülmesi, bilgi işleme hızı, yanıt inhibisyonu ve set değiştirme gibi bilişsel işlevler açısından bir fark bulunmamıştır. Bilişsel yetilerin değerlendirildiği tüm izleme çalışmalarında olduğu gibi, bu çalışmada da bilişsel testlerin tekrar uygulanmış olmasının yarattığı bir öğrenme etkisi olmuş olabilir. Gorwood ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada depresyon hastalarında agomelatin tedavisi ile bilişsel hız ve psikomotor işlevlerde iyileşme gösterilmiştir. Çalışmamızda yapılan çalışmayla uyumlu olarak antidepresan tedavi ile dikkat, bilgi işleme hızı, set değiştirme, yanıt inhibisyonu ve ardışıklığı takip edebilme alanlarında iyileşme gözlenmiştir. Literatürde majör depresyon hastalarının işlem belleği (Herrera-Guzman ve ark. 2009), dikkat (Constant ve ark. 2005), bellek (Levkovitz ve ark. 2002, Bondareff ve ark. 2000) ve psikomotor hız (Constant ve ark. 2005) alanlarında SSGİ tedavisi ile düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Ferguson ve arkadaşlarının (2003) MDB hastalarında yaptıkları bir çalışmada, bahsedilen çalışmaların ve bulgularımızın aksine SSGİ grubunda psikomotor hız ve dikkat alanlarında belirgin değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda majör depresyon hastalarının tedavi öncesinde değerlendirilen HAM-D düzeylerinin bilişsel işlevler üzerine etkisi incelenmiş, başlangıç depresyon şiddeti İz Sürme Testi ile ilişkili bulunmuştur. Depresyon şiddeti ile Modifiye Kart Eşleştirme Testi (Elderkin-Thompson ve ark. 2003) ile İz Sürme Testi (McBride ve Abeles 2000) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken bilişsel testlerin

tekrar verilmiş olmasının yarattığı öğrenme etkisi göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada değerlendirilen diğer bir alan da antidepresanların uyku düzeni üzerine etkileri olmuştur. Gündüz uykuluğun tedavisinde kullanılan agomelatinin depresyonda görülen uyku bozukluğunu düzelttiği gösterilirken (Lemoline ve ark. 2007, Quera-Salva ve ark. 2011), SSGİ ajanların gündüz uykuluğu dahil olmak üzere (Mendels ve ark. 1999) uyku üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada agomelatin ve SSGİ grubunun 1. ve 4. haftalarda yapılan değerlendirmelerde uyku ile ilişkili belirtiler bakımından bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar benzer şekilde agomelatin ile SSGİ grubu arasında uyku belirtilerinde iyileşme açısından fark saptamayan araştırma sonuçlarıyla uyumludur (Shu ve ark. 2014, Yu ve ark. 2018).

Çalışmamızda antidepresan tedavinin dürtüsellik ve intihar olasılığı üzerine etkisi değerlendirilmiş, ilaç gruplarının her iki belirti üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Grunebaum ve arkadaşları (2013) bir çalışmada intihar düşüncesi ya da intihar girişimi öyküsü bulunan majör depresyon hastalarında tedavi sonrası depresyon belirtilerinin intihar düşüncesi ile paralel olarak düzeldiği gösterilmiş; intihar düşüncelerinde azalma paroksetin kullananlarda ilk haftadan itibaren saptanmış, 1. ay sonunda ise paroksetin grubunda bupropiondan daha belirgin olarak düzelme sağlanmıştır. Çalışmamızda SSGİ ile erken dönemde intihar düşüncelerinde artış saptanmamıştır. Bulgularımız Grunebaum ve arkadaşlarının (2013) sonuçlarıyla uyumlu ise de SSGİ grubu ilaçlar ile tedavinin erken döneminde intihar girişiminin arttığını ileri süren çalışmalar (Fergusson ve ark. 2005, Perroud ve ark. 2009) mevcuttur. Çalışmamızda her iki ilaç grubu arasında erken dönem intihar düşüncelerinde fark saptanmamış, aynı zamanda tedavi sonunda intihar düşüncesine azalma bulunmamıştır.

Çalışmamızda tedavi ile ortaya çıkan psişik ve otonomik yan etkiler değerlendirilmiş, erken dönemde otonomik yan etkiler SSGİ grubunda daha fazla gözlenmiştir. Serotonerjik mekanizmalarla yakından ilişkili olduğu bilinen cinsel yan etkilerin varlığı ayrı değerlendirildiğinde SSGİ grubunda belirgin bir fark ortaya çıktığı görülmüştür. Tedaviye yanıt sonrasında yapılan değerlendirmelerde yan etkiler azalmıştır. Hale ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada agomelatin ile SSGİ arasında yan etkiler açısından farklılık saptanmamış, antidepresan tedavi ile en sık gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada deri ve deri altı dokuya ait yan etkilere SSGİ grubunda agomelatinin anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır, diğer yan etkiler açısından ilaç grupları arasında fark bulunmamıştır (Yu ve ark. 2018).

Bazı çalışmalarda ise SSGİ kullananlarda agomelatinine kıyasla tedavi süresi boyunca yan etki çıkma oranı daha yüksek bulunmuştur (Corruble ve ark. 2013, Quera-Salva ve ark. 2011).



Antidepresanların cinsel işlevler üzerine yan etkilerini değerlendirmek çalışmamızın bir diğer amacıdır. Bu nedenle değerlendirme için UKU Yan Etki Ölçeği diğer yan etkiler bölümü kullanılmıştır. Sonuç olarak SSGİ grubunda agomelatine oranla hem erken dönem hem de tedavi yanıtı görüldükten sonra daha fazla cinsel yan etki ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda bulgularımızla uyumlu sonuçların elde edildiği gözlenmiştir (Coleman ve ark. 2001, Quera-Salva ve ark. 2011, Kennedy ve ark. 2008).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında örneklem büyüklüğü ve tüm SSGİ ajanların aynı grupta değerlendirilmiş olması sayılabilir.

Sonuç olarak doğal izleme çalışması olarak tasarlanan bu çalışmada agomelatine etkinliği, bilişsel işlevler, dürtüsellik, intihar eğilimi, cinsel, otonomik ve uyku üzerine etkileri SSGİ ajanlarla karşılaştırıldığında, agomelatine'nin daha az cinsel ve otonomik yan etkilerle ve daha düşük yanıt ve düzelme oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca her iki antidepresan grubunun tedavinin erken dönemlerinde intihar eğilimini arttırmadığı ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmadığı görülmüştür. Doğal izleme çalışması olması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Her iki grubun tedavi öncesi, tedavinin erken döneminde ve dördüncü haftada geniş bir ölçekler bataryası ile değerlendirilmiş olması da çalışmanın güçlü yanları olarak sayılabilir.

## KAYNAKLAR

Ağargün MY, Çilli AS, Kara H ve ark. (1999) Epworth uyukuluk ölçeğinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 10:261-7

Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi* 4:251-9.

Atlı, Z., Eskin, M. ve Dereboy Ç (2009) İntihar Olasılığı Ölçeğinin (İÖÖ) klinik örneklemde geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 12:111- 24.

Bastos AG, Guimarães LS, Trentini CM (2017) Predictors of response in the treatment of moderate depression. *Rev Bras Psiquiatr* 39:12-20.

Birchwood M, Smith J, Cochrane R ve ark. (1990) The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* Dec 157:853-9.

Bondareff W, Alpert M, Friedhoff A ve ark. (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 157:729-36.

Cangöz B, Karakoç E ve Selekliler K (2007) İz sürme testinin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi* 10:73-82

Clark M, Di Benedetti D, Perez V (2016) Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 16:455-63.

Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C ve ark. (2001) A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine treatment. *Clinical Therapeutics* 23:1040-58.

Constant EL, Adam S, Gillain B (2005) Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress Anxiety* 27:78-89

Corruble E, De Boninat C, Belaidi C ve ark. (2013) Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:2219-34

Cull JG ve Gill WS (1990) Suicide probability scale, Western Psychological Services, Los Angeles.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmeminin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12: 33-6

Elderkin-Thompson V, Kumara A, Warren B ve ark. (2003) Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol* 18:529-49.

Entsuañ AR, Huang H, Thase ME (2001) Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 62:869-77.

Evans VC, Iverson GL, Yatham LN ve ark. (2014) The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* Dec 75:1359-70.

Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharm* 18:9-14.

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

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinical Version. Washington D.C., American Psychiatric Press.

Golden RN, Nemeroff CB, Mc Sorley P ve ark. (2002) Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 63:577-84.

Gorwood P, Vaiva G, Corruble E ve ark. (2015) The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsych Dis Treat* 11:2875-82.

Grunebaum MF, Keilp JG, Ellis SP ve ark. (2013) SSRI versus bupropion effects on symptom clusters in suicidal depression: post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 74:872-9.

Guaiana G, Gupta S, Chiodo D ve ark. (2013) Agomelatine versus other antidepressant agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD008851

Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrèze P ve ark. (2014) Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol* 171:3604-19.

Hale A, Corral RM, Mencacci C ve ark. (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine vs. fluoxetine in severe MDD patients: A randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharm* 25:305-4.

Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23:56-62

Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D ve ark. (2009) Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 43:855-63.

Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC (2005) Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology* 19:18-27.

Hunter AM, Cook IA, Greenwald SD ve ark. (2011) The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J Clin Neurophysiol* 2011 Oct 28:478-82.

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

Karakaş S (2004) BİLNÖT Bataryası el kitabı. Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn ofset.

Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K ve ark. (2008) A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharma* 28:329-33.



- Kennedy SH, Emsley (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16:93-100.
- Knight MJ, Air T, Baune BT (2018) The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression. *J Affect Disord* 1;235:129-34
- Lalit V, Appaya PM, Hegde RP ve ark. (2004) Escitalopram versus citalopram and sertraline: a double-blind controlled, multi-centric trial in Indian patients with unipolar major depression. *Indian J Psychiatry* 46:333-41.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007) Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 68:1723-32.
- Leuchter AF, Cook IA, Marangell LB ve ark. (2009) Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in major depressive disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res* 169:124-31.
- Lekovitz Y, Caftori R, Avital A ve ark. (2002) The SSRIs drug fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Res Bull* 58:345-50.
- Li JZ, Bunney BG, Meng F ve ark. (2013) Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 11; 110:9950-5.
- Lindström E, Lewander T, Malm U ve ark. (2001) Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat); 55 Suppl 44:5-69.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 334:1-100.
- Lôo H1, Hale A, D'haenen H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:239-47.
- Machado M, Iskudjian M, Ruiz I ve ark. (2006) Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 22:1825-37.
- Masuda K, Nakanishi M, Okamoto K ve ark. (2017) Different functioning of prefrontal cortex predicts treatment response after a selective serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with major depression. *J Affect Disord* 2017 May 214:44-52.
- McBride AM ve Abeles N (2000) Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Clinical Gerontologist* 21:27-47.
- McCarthy MJ ve Welsh DK (2012) Cellular circadian clocks in mood disorders. *J Biol Rhythms* Oct 27:339-52.
- Mendels J, Kiev A, Fabre LF (1999) Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depression and Anxiety* 9:54-60.
- Olié JP ve Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:661-73.
- Perroud N, Uher R, Marusic A ve ark. (2009) Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Medicine* Oct 15, 7, 60.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P ve ark. (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 26:252-62.
- Reitan RM (1955) The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 19:393-4.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-22
- Schildkraut JJ (1995) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995 Fall 7:524-33
- Shu L, Sulaiman AH, Huang YS ve ark. (2014) Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50mg or fluoxetine 20-40mg in Asian out-patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatr* 8:26-32.
- Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18: 643-62.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR ve ark. (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in star\*d: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006 Jan 163:28-40.
- Whiteside SP, Lynam DR (2001) The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Differ* 30:669-89.
- WHO (2017) Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Yargıç İ, Ersoy E, Oflaz SB (2011) UPPS dürtüsel davranış ölçeği ile psikiyatri hastalarında dürtüsellik ölçümü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 21:139-46.
- Yu YM, Gao KR, Yu H ve ark. (2018) Efficacy and safety of agomelatine vs paroxetine hydrochloride in Chinese Han patients with major depressive disorder: a multicentre, double-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 38:226-33.
- Zhu H, Bogdanov MB, Boyle SH ve ark. (2013) Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics of response to sertraline and to placebo in major depressive disorder- possible role for methoxyindole pathway. *PLoS One* 8: e68283.
- Zimmerman M, Martinez JH, Young D ve ark. (2013) Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord* 150:384-8.