

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DEPRESİF HASTALARDA SELEKTİF SEROTONİN
REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
KESİTSEL FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMASI

Öğrenci
Saja SAID

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

Saja SAID

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DEPRESİF HASTALARDA SELEKTİF SEROTONİN
REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ'NİN RETROSPEKTİF
KESİTSEL FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMASI**

Öğrenci
Saja SAID

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Coşkun USTA

""Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir""

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında y¼ksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Coşkun USTA
(Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi Tıbbi Farmakoloji)

ye : Doç.Dr.Devrim Demir Dora
(Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi Tıbbi Farmakoloji)

ye : Doç.Dr.ř¼kriye Yeşilot
(Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Bucak sağlık y¼ksekokulu)

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Saja SAID

İmza

Danışman

Prof. Dr. Coşkun USTA

İmza

TEŐEKKÖR

Bu araştırmaya paha biçilmez katkılarından dolayı Coşkun USTA'ya teőekkÖr ederim. Onun rehberliğinin bu çalışmanın başarıyla tamamlanmasına çok ciddi katkıları olmuştur. Ayrıca, AtatÖrk Hastanesi'nin psikiyatri bÖlÖmündeki hekimlere, Özellikle de bu çalışmaya cÖmertçe zaman ayıran ve işbirliği yapan Dr. Mustafa Nogay Coşkun'a şÖkranlarımı sunuyorum. Aileme ve kardeşlerime, aramızdaki coğrafi mesafeye rağmen benim için bir gÖç kaynağı olan sarsılmaz destekleri için yÖrekten şÖkranlarımı sunuyorum. Saygılarımla.



ÖZET

Amaç: Erişkin depresif hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile ilişkili advers etkilerin prevalansı, sıklığı ve şiddetini değerlendirmek.

Yöntem: Kesitsel tipteki çalışmamızda, Eylül 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında Antalya Atatürk Hastanesi ve Manavgat Devlet Hastanesi'nin psikiyatrik ortamlarındaki tıbbi kayıtlar incelenerek retrospektif bir yaklaşım kullanılmıştır. Uygun 169 depresif hastada yan etkilerin prevalansı, sıklığı ve şiddeti, daha önce önceki başvurular sırasında belgelenen Toronto advers Etki Ölçeği (TAEÖ) kullanılarak değerlendirildi ve SPSS kullanılarak analiz edildi ve anlamlılık düzeyi $P < .05$ olarak değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen 169 depresif hastanın %75.15'i kadın olup, yaş ortalaması 37.9 ± 12.8 'dir. Hastalar depresyon tedavisi olarak çoğunlukla essitalopram ve bununla birlikte fluoksetin, sertralin, paroksetin ve vortioksetin kullanmışlardı. Bu ilaçları kullanan hastaların % 43.8'i ($n = 74$) advers etkiler bildirmiştir, en yaygın advers etkiler arasında uyku artışı ($n = 14$), ardından uyku azalması, kilo alımı ve baş dönmesi (her biri $n = 8$) yer almaktadır. Görülen advers etkiler essitalopram %44,59 ile en yüksek oranda görülürken, sertralin beklenenden önemli ölçüde daha düşük advers etkilere sahip tek SSRI olmuştur ($p = 0.041$). Advers etkileri görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde bildirilen advers etkilerin yaklaşık % 60'ının "bazen", % 21'inin "ara sıra", % 11'inin "sıklıkla" ve % 8'inin "her gün" meydana geldiği görülmüştür. Advers etkiler şiddet açısından değerlendirildiğinde bildirilen advers etkilerinin (13 %) sorunsuz olduğu, çoğunun hafif (43 %), sonrasında orta derecede (23 %), şiddetli (12 %) ve aşırı (8 %) sorun oluşturduğu saptanmıştır.

Sonuç: Depresif hastalarda advers etkiler nispeten yaygın olmasına karşın, yaşam kalitesini çok fazla etkilemediği ancak hastaların % 8'lik bir kısmında ciddi sorunlar yarattığı üzerinde durulması gereken noktadır. Bununla birlikte depresyonda kullanılan ilaçların advers etkilerini değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: major depresif bozukluk, advers etkiler, farmakovijilans,

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence, frequency, and severity of adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in Turkish adult depressed patients.

Method: Our cross-sectional study used a retrospective approach by reviewing medical records in the psychiatric settings of Atatürk Hospital and Manavgat State Hospital in Antalya, Turkey, from September 2023 to January 2024. This review focused on adult patients with major depressive disorder (MDD) undergoing SSRI monotherapy, including vortioxetine. Adverse effects' prevalence, frequency, and severity in 169 eligible patients were assessed using the Toronto Side Effect Scale, previously documented during prior admissions, and analysed using SPSS, with a significance level of $P < .05$.

Results: Out of 169 examined depressed patients, 75.15 % were female, with an average age of 37.9 years $\pm$ 12.8. All received monotherapy, primarily with escitalopram, followed by fluoxetine, sertraline, paroxetine, and vortioxetine. Approximately 43.8 % ($n = 74$) of them reported adverse effects, with increased sleep ($n = 14$) being the most common, followed by decreased sleep, weight gain, and dizziness ($n = 8$ each). Escitalopram had the highest occurrence at 44.59 %, while sertraline was the only SSRI with significantly lower adverse effects than expected ($p = 0.041$). Frequency analysis showed that about 60% of the reported adverse effects occurred sometimes, 21% half the time, 11% often, and 8% daily. Regarding severity, mild trouble was the most common (43 %), followed by moderate (23 %), severe (12 %), extreme (8 %), and no trouble (13 %).

Conclusion: Although adverse effects are relatively common in depressed patients, it should be emphasized that they do not affect the quality of life much, but cause serious problems in 8% of patients. However, larger studies are needed to evaluate the adverse effects of drugs used in depression.

Keywords: SSRIs, major depressive disorder, adverse effects, pharmacovigilance,

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Majör Depresif Bozukluk (MDB)	3
2.2 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	4
2.2.1. SSRI'ların Endikasyonları ve kontrendikasyonları.....	4
2.2.2. Mevcut SSRI'lar ve Özellikleri.....	5
2.2.2.1. SSRI'ların Ortak Özellikleri (Seçicilik).....	5
2.2.2.2. SSRI'ların Paylaşılmayan Özellikleri (Özgüllük ve Farmakokinetik Profil)	6
2.2.3. SSRI'ların Advers Etkileri	8
2.2.4. SSRI Advers Etkilerinin Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler.....	9
2.2.4.1. Hastalarla İlgili Faktörler	9
2.2.4.2. İlaçla İlgili Faktörler.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. Çalışma Tasarımı ve Gerekçesi	19
3.2. Örneklem Seçimi (Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri)	19
3.3. Veri Çıkarma ve Değerlendirme Aracı.....	20
3.3.1. Toronto Advers Etkiler Ölçeği (TAEÖ).....	20
3.3.2. Hasta ve İlaç Detayları	23

3.4. Veri Analizi	23
4. SONUÇLAR	24
4.1. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	24
4.1.1. Katılımcı Demografisi	24
4.1.2. Katılımcı Klinik Özellikleri.....	25
4.1.3. Demografik ve Klinik Özellikler ile Advers Etkilerin Oluşumu Arasındaki İlişkinin Analiz Edilmesi	26
4.2. Bildirilen Advers Etkilerin Prevalansı	27
4.2.1. Bildirilen Advers Etkilerin Genel Prevalansı	27
4.2.2. Bildirilen Advers Etkilerin Alt Grup Prevalansı	30
4.3. Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı ve Şiddeti	32
4.3.1. Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı	32
4.3.2. Bildirilen Advers Etkilerin Şiddeti.....	34
4.3.3. Advers Etkilerin Özeti: Sıklık ve Şiddet	36
5. TARTIŞMA	38
5.2. Demografik ve Klinik Kontroller	38
5.2. Advers Etki Prevalansı	39
5.3. Advers Etkilerin Sıklığı ve Şiddeti.....	42
5.4. Araştırma Bulgularının Önemi	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1.	Toronto Advers Etkiler Ölçeği	22
Tablo 4.1.	Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı	33
Tablo 4.2.	Bildirilen Advers Etkilerin Şiddeti	35



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	SSRI'ların Etkinlik ve Kabul Edilebilirliğe Göre Sıralaması	13
Şekil 2.2.	SSRI'ların İlaçlara Göre Yaygın Yan Etkileri	14
Şekil 2.3.	SSRI'ların Etkili Minimum ve Standart Dozları	16
Şekil 4.1.	Araştırma Katılımcılarının Demografik Özellikleri	25
Şekil 4.2.	Araştırma Katılanların Klinik Özellikleri	26
Şekil 4.3.	Katılımcı Komorbiditeleri ile Advers Etki Oluşumu Arasındaki İlişki	27
Şekil 4.4.	Bildirilen Advers Etkilerin Genel Prevalansı	28
Şekil 4.5.	Tedavi Tipi ile Advers Etkilerin Ortaya Çıkması Arasındaki İlişki	29
Şekil 4.6.	Bildirilen Advers Etkilerin Alt Grup Prevalansı	30
Şekil 4.7.	Advers Etkiler Alt Grubuna Tedavi Katkıları	31
Şekil 4.8.	Bildirilen Advers Etkilerin Görülme Sıklığına Göre Dağılımı	32
Şekil 4.9.	Bildirilen Advers Etkilerin Oluşum Şiddetine Göre Dağılımı	34
Şekil 4.10.	Bildirilen Advers Etkilerin Yoğunluk Seviyesine Göre Dağılımı	37

SİMGELER ve KISALTMALAR

CYP	: Sitokrom P450
DSM-IV	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. Baskı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
Gİ	: Gastrointestinal
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin / Serotonin
KAD	: Karışık Anksiyete-Depresif Bozukluk
MAOI'ler	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ'ler	: Nonsteroid Antiinflatuar ilaçlar
PM	: Zayıf Metabolizör
PSSD	: SSRI Sonrası Cinsel İşlev Bozukluğu
REM	: Hızlı Göz Hareketi
SERT	: Serotonin Geri Alım Taşıyıcısı
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SSRI'lar	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

TAEÖ : Toronto Advers Etkiler Ölçeği

TCA'lar : Trisiklik Antidepresanlar

UM : Ultra Hızlı Metabolizör



1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2023 yılında yapılan son istatistiklere göre, hamile ve doğum sonrası kadınların %10'undan fazlası da dahil olmak üzere dünya çapında yaklaşık 280 milyon kişi majör depresif bozukluktan (MDB) tanısı almıştır. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, Erişim tarihi: 31 Mart 2023). MDB, hastanın ruh hali, uykusu ve iştahı üzerindeki etkisiyle hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir (Malhi ve Mann 2018). Ayrıca, MDB, intihar kurbanlarının %59-87'sinde görülen intihar düşünceleri nedeniyle ölüm oranı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Isometsä 2001).

Bu çok sayıdaki depresif hastanın yaşam kalitesini artırmak ve ölüm oranını azaltmak için antidepresan tedaviye odaklanmak çok önemlidir. MDB için en sık reçete edilen antidepresan sınıfı ve ilk basamak tedavi seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI'lar) (Ghaffari Darab ve ark. 2020). SSRI'lar, diğer antidepresan sınıflarına kıyasla daha dar bir yan etki profiline sahip oldukları için tercih edilmektedir. Bu daha dar profil, serotonin seçiciliklerine bağlanmaktadır (Brigitta 2002). Bununla birlikte, SSRI'ların yan etki profili gerçekten daha dar olsa da, karmaşık olmaya devam etmekte ve yan etkiler uzun süreli kullanımda daha belirgin hale gelebilmektedir (Carvalho ve ark. 2016). Başlangıçta, SSRI kullanımı bu ilaçların güvenli olduğunu düşündüren sınırlı sayıda yan etki gösterebilir. Ancak uzun süreli kullanımda, toksik etkilerin tüm spektrumu belirgin hale gelebilir ve potansiyel olarak bu sınıfın faydalı etkilerinden daha ağır basabilir (Jakobsen ve ark. 2017).

SSRI'ların advers etkilerinin küçük örneklem boyutları, kısa deneme süreleri ve katı dahil etme kriterleri ile sınırlı olan klinik çalışmalarda tam olarak ortaya çıkarılması söz konusu değildir (Collet 2000). Literatürde SSRI'larla az sayıda advers etki çalışması söz konudur ve bu çalışmalarda birbiriyle çelişkili advers etkilerin saptanmıştır. Bu nedenle, SSRI'lar olumsuz etkileri piyasaya çıktıktan sonra sürekli izlenmesi gereken bir ilaç grubudur. Pazarlama sonrası gözetim veya farmakovijilans olarak bilinen bu pazarlama sonrası izleme, ilaçların spontan raporlama ve planlı pazarlama sonrası çalışmalar gibi yöntemler kullanılarak farklı popülasyonlar, daha uzun zaman dilimleri ve daha az kısıtlama ile

gerçek dünya senaryolarında çalışılması gerekmektedir (Jose ve ark. 2021). Spontan raporlama ile ilgili olarak, özellikle Türkiye'de farmakovijilans sisteminde advers ilaç reaksiyonlarının çok fazla bildirilmemesi söz konusudur. Bu nedenle Türk toplumunda SSRI'ların advers etki profili ve aynı zamanda bu etkilerin sıklık ve şiddetinin saptanması önemlidir (Han, Karataş ve Rahman 2020). Pazarlama sonrası çalışmalarla ilgili olarak, son yirmi yılda antidepresan kullanımındaki önemli artışa karşın, MDB hastalarında SSRI'lara bağlı advers etkileri değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır (Lunghi ve ark. 2022). Ayrıca, mevcut çalışmaların çoğu, sıklık ve ciddiyet değerlendirmesini ihmal ederek, advers etkilerin prevalansını değerlendirmeye odaklanmaktadır. Advers etkilerin neden olduğu ciddiyeti veya rahatsızlığı yansıtan şiddet değerlendirmesi ve hastaların olumsuz etkiyi ne sıklıkta yaşadıklarını bildiren sıklık değerlendirmesi olumsuz etkilerin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini göstermesi açısından çok önemlidir.

Özellikle erişkin Türk hastalarda SSRI advers etkilerinin prevalansı, sıklığı ve şiddetini kapsamlı bir şekilde değerlendiren çalışmalarla ilgili literatürdeki mevcut boşluk göz önüne alındığında, kesitsel çalışmamız vortiksetin de dahil olmak üzere SSRI'larla monoterapi gören MDB'li Türk erişkinlerinde advers etkilerin yaygınlığını, sıklığını ve şiddetini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk (MDB)

MDB, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı'ya (DSM-IV) göre herhangi bir manik veya hipomanik dönem olmaksızın bir veya daha fazla majör depresif dönem geçiren hastalarda görülen bir ruhsal bozukluktur (Brigitta 2002). Majör depresif dönem semptomların hergün görüldüğü ve hastayı en az iki hafta boyunca etkileyen bir zaman dilimidir. Bu semptomlar arasında depresif bir ruh hali veya zevk kaybıyla birlikte aşağıdaki semptomların en az dördü yer almalıdır: iştah ve uyku değişikliği, intihar düşünceleri, değersizlik veya suçluluk duyguları, psikomotor gerilik veya ajitasyon, düşünme güçlüğü ve yorgunluk (Malhi ve Mann 2018). İlk majör depresif epizodu %50 ile %85'i daha erken ortaya çıkan, daha uzun süren, daha şiddetli olan ve tedaviye daha az yanıt veren ikinci bir atak takip edebilir (Zajecka 2000). Bu nedenle, MDB'li hastalar yalnızca mevcut atağı kontrol etmek için değil, aynı zamanda hastalığın tekrarını önlemek için de tedaviye gereksinimleri söz konusudur. Bu hedeflere ulaşmak için depresif hastalar akut, devam ve idame fazları olmak üzere üç aşamada tedavi edilmelidir ve her fazda belirli tedavi hedeflerine odaklanmalıdır. 2-3 ay sürebilen akut fazın tedavideki amacı semptomları en az % 50 azaltmaktır. 4-6 ay sürebilen devam fazının amacı akut fazda elde edilen yanıtı korumak ve nüksetmeyi (orijinal semptomların 4-6 ay içinde erken ortaya çıkması) önlemektir. İdame tedavisinin amacı ise yeni semptom ataklarının tekrarını önlemektir, ancak bu aşamanın süresi ve zamanlaması evrensel olarak tam belirlenememiştir. Bununla birlikte, idame tedavisi hastalığın üç veya daha fazla nüks etmesi durumunda önerilmektedir (Gautam ve ark. 2017).

Bu tedavi aşamalarında ve psikiyatrist tarafından değerlendirilen semptomların ciddiyetine bağlı olarak, hasta MDB terapötik rejimlerinden biriyle tedavi edilebilir. Bu terapötik rejimler arasında tek başına psikoterapi, antidepresan ilaçlarla tedavi, psikoterapi ile antidepresan ilaçların kombine edilmesi veya elektrokonvülsif tedaviye antidepresan ilaçların eklenmesi (EKT) şeklinde tedaviler yer alır. Görüldüğü üzere, MDB rejimlerinin çoğunda antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır bu da MDB hastalarının tedavisinde antidepresan ilaçların temel roller oynadığını ortaya koymaktadır (Gautam ve ark. 2017). Antidepresanların depresyon tedavisinde birinci derecede önemli olmalarının nedeni

ilaçların etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Depresyonun nörobiyolojisinde geçerli olan hipotezlerden ilki otuz yıl önce ortaya çıkan monoamin hipotezidir ve bu hipoteze göre beyinde 5-Hidroksitriptamin (5-HT), norepinefrin ve/veya dopamin gibi monoaminerjik nörotransmitterlerin işlevsel bir eksikliği söz konusudur (Brigitta 2002).

Antidepresan ilaç grubu olarak ilkler arasında Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) gibi geleneksel ilaçlar ve buna ek olarak daha yeni sayılabilecek bir grup olarak SSRI'lar yer almaktadır. Ancak depresif hastaların tedavisinde, TCA'lar gibi bazı sınıfların kullanımı günümüzde iki ana endişe nedeniyle kısıtlıdır. İlk olarak, TCA'lar antikolinerjik yan etkiler ve histamin antagonizmasına bağlı sedasyon gibi santral ve periferik etkilere sahiptir. İkincisi, intihara meyilli depresyon hastalarında TCA'lar büyük ölçüde kardiyovasküler fonksiyon üzerine advers etkilerinden dolayı ölüm riski taşır. Öte yandan, yeni nesil antidepresan ilaçlardan özellikle SSRI'lar, serotonini seçici olarak etkiledikleri ve daha az advers etkilere sahip olduklarından geleneksel antidepresan ilaçlara kıyasla daha güvenli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (Brigitta 2002) . Bu nedenle, SSRI'lar MDB için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve en sık reçete edilen antidepresan sınıfıdır (Ghaffari Darab ve ark. 2020).

2.2 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar)

2.2.1. SSRI'ların Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

SSRI'ların MDB hastalarında birinci basamak tedavide yaygın olarak kullanılmakta ve en sık reçete edilen antidepresan ilaç grubu arasındadır. Tedaviye dirençli depresyonda, bipolar depresyonda, yaygın anksiyete bozukluğunda, sosyal anksiyete bozukluğunda, travma sonrası stres bozukluğunda, panik bozukluklarda, Bulimia nervoza da dahil olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde kullanılması söz konusudur. Obsesif kompulsif bozukluk ve adet öncesi disforik bozukluklarda da kullanılmaktadır. Ancak dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan birisi de serotonin düzeyini artıran diğer grup ilaçlarda örneğin MAOI'leri ve TSA diğer ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılmamaları gerekmektedir çünkü serotonin sendromu gibi ciddi bir riskinin artmasına neden olmaları nedeniyle kontrendikedirler (Chu ve Wadhwa 2023) .

2.2.2. Mevcut SSRI'lar ve Özellikleri

SSRI ilaçlar arasında sertralin, paroksetin, fluvoksamin, fluoksetin, sitapram ve essitalopram gibi ilaçlar söz konusudur. Bu ajanlar serotonine seçici olarak geri alımını bloke ederler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri olarak adlandırılırlar, ancak çok farklı kimyasal yapıları nedeniyle de farklı etki ve advers etki profillerine de sahiptirler. Bu farklı özellikler esas olarak özgüllük ve farmakokinetik profil ile ilişkilidir (Edinoff ve ark. 2021).

2.2.2.1. SSRI'ların Ortak Özellikleri (Seçicilik)

SSRI'lar arasındaki ortak özellik olan seçicilik ilacın birkaç reseptör veya taşıyıcı arasında ayırım yapma ve tercihen birine bağlanma yeteneğidir (Mencher ve Wang 2005). SSRI'lar, seçici bir ilaç olarak, norepinefrin, dopamin ve serotonin taşıyıcıları arasında ayırım yapar ve tercihen SERT'e bağlanabilir (Lochmann ve Richardson 2019). SERT eylemini sonlandırmak için salınan serotoninin geri alımından sorumlu taşıyıcıdır (Chu ve Wadhwa 2023). Serbest serotonin vücutta iki ayrı sistemde üretilir: kan-beyin bariyerini geçememesi nedeniyle merkezi ve periferik sistem. Periferik sistemde üretilen serotonin toplam vücut serotoninin çoğunluğunu (yaklaşık %95) içerir ve bağırsak enterokromafin hücrelerinde sentez edilir ve ağırlıklı olarak trombositlerde depolanır. Bu periferik serotonin gastrointestinal (GI) motilite, hemostaz ve bağışıklık fonksiyonları dâhil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar (Kanova ve Kohout 2021). Tersine, merkezi sinir sistemindeki (MSS) serotonin havuzu, toplam vücut serotoninin küçük bir kısmını (% 5) içerir ve beyin sapının Raphe çekirdeklerinden kaynaklanan ve korteks, limbik sistem, orta beyin ve arka beyin dahil olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde sonlanan serotonin üreten nöronlar tarafından sentezlenir. Bu merkezi sinir sistemindeki serotonin ruh hali, iştah, biliş, hafıza, öğrenme, algı ve cinselliği kapsayan beyinle ilgili yaklaşık tüm davranışsal süreçleri düzenlemede önemli bir rol oynarken, aynı zamanda sıcaklık, enerji dengesi, kusma, uyku / sirkadiyen ritim, motor kontrol, MSS vasküler tonusu, solunum fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli MSS işlevlerini düzenlemede rolü vardır (Berger, Gray, and Roth 2009).

SSRI'lar, serotoninin geri alımını inhibe etme ve buna bağlı olarak sinaptik aralıktaki serotoninini artırarak, serotonin ile ilgili çeşitli fizyolojik ve nörodavranışsal süreçleri

modüle edebilir. Ruh hali gibi bazı süreçleri modüle etmek depresif hastalar için faydalı olabilirken, uyku, iştah, biliş, hafıza, cinsel işlev ve Gİ işlevleri gibi serotonin ile ilgili diğer süreçleri modüle etmek çeşitli olumsuz etkilere yol açabilir. Bu SSRI'ların advers etkileri serotonin seçiciliği özelliğine dayanır ve tüm SSRI'larda görülebilir.

Bununla birlikte, SSRI'ların çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçler üzerindeki etkisinin tedavinin ilk haftasında fark edilebilir, ancak etkinin tam olarak ortaya çıkması için en az 6 haftalık bir sürece gereksinim olduğunu vurgulamak önemlidir (Taylor ve ark. 2006). SSRI'ların terapötik ve toksik etkilerindeki bu gecikme SSRI'lar tarafından serotonin geri alım sürecinin sürekli inhibisyonuna rağmen, SSRI'ların kullanımını takip eden serotonin salınım sürecindeki dalgalanmaya bağlanabilir. Örnek olarak, SSRI tedavisinin ilk haftasında serotonin salınımı etkilenmez, ancak geri alım süreci SSRI'lar tarafından inhibe edilir. Bu, sinaptik yarıktaki serotonin seviyesini artırır ve SSRI'ların gözlemlenebilir erken etkilerine neden olur. Tedaviyi takip eden haftalarda, serotonin seviyesindeki ilk ani artış nedeniyle, presinaptik 5-HT_{1A} otomatik reseptörü aktive olur ve sonraki serotoninin salınım sürecini inhibe edilebilir. Bu, sinaptik aralıktaki serotonin seviyesini azaltır ve SSRI'ların etkisinde birkaç hafta gecikmeye neden olur. SSRI'ların sürekli kullanımıyla özellikle 6 haftalık tedaviden sonra, inhibitör pre-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin down-regülasyonu nedeniyle salım süreci normalleşmeye başlar. Bu, sinaptik aralıktaki serotonin seviyesini artırır ve SSRI'ların terapötik etkilerin tam olarak ortaya çıkmasına neden olur (Commons ve Linnros 2019).

2.2.2.2. SSRI'ların Ortak Olmayan Özellikleri (Özgüllük ve Farmakokinetik Profil)

SSRI'ların seçicilik özellikleri ortak olmasına karşın, SERT inhibisyonunu farklı derecede etkileyebilirler. Örneğin, fluoksetin en düşük essitalopram ise en yüksek SERT inhibisyonu seviyededir. Bununla birlikte SSRI'lar farklı reseptörleri de etkileyebilirler. Dolayısıyla spesifik olmama seviyesi arttıkça ilacın advers etki profillerinde artış söz konusudur. Bu istenmeyen (hedef dışı) eylemler yararlı veya zararlı olabilir (Edinoff ve ark. 2021)(Dimoula ve ark. 2021). Bazı zararlı etkilere etkileri (hedef dışı advers etkiler) aşağıdaki örnekler verilebilir:

- Paroksetin muskarinik reseptörlere olan yüksek afinitesi nedeniyle ortostatik hipotansiyon, kilo alımı ve kabızlık için en yüksek riski oluşturur (Carvalho ve

ark. 2016; Kelly, Posternak ve Alpert 2008). Ek olarak, paroksetin en yüksek cinsel işlev bozukluğuna neden olur (Jing ve Straw-Wilson 2016). Penis düz kaslarını gevşetmesinden ve penis ereksiyonunu kolaylaştırmasından sorumlu hem nöronal hem de endotelial nitrik oksit (NO) sentaz izoformlarının inhibe edilmesi sonucu oluşur (Hutters ve Giraldo 2022) (Angulo ve ark. 2001).

- Fluoksetin diğer SSRI'lara kıyasla daha yüksek kilo kaybı, ajitasyon ve anksiyete riski taşır. Bu artmış risk SSRI'lar arasında SERT için en düşük özgüllüğüne atfedilir ve bu da yüksek sinaptik norepinefrin ve dopamin seviyelerine yol açar (Edinoff ve ark. 2021). Ayrıca, kendine özgü dermatolojik reaksiyonlarla ilişkili olabilir (Ferguson 2001).
- Fluvoksamin melatonin bozunmasını inhibe etmesi nedeniyle en yüksek uyku hali riski ile ilişkilidir (Alberti ve ark. 2015).

Özgüllükteki farklılığa ek olarak, SSRI'lar, eliminasyon yarılanma ömrü ve sitokrom P450 (CYP) enzimlerini inhibe etme yeteneği dahil olmak üzere iki önemli farmakokinetik parametrede açısından da farklılıklar gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü ile ilgili olarak çoğu SSRI'nın yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömrü vardır, ancak paroksetin ve fluoksetin yarılanma ömürleri farklıdır (Lochmann ve Richardson 2019). Paroksetin 21 saatlik nispeten daha kısa bir yarı ömre sahiptir (Edinoff ve ark. 2021). Öte yandan, fluoksetin yaklaşık 1 ila 2 gün arasında en uzun yarı ömre sahipken, aktif metaboliti norfluoksetin 1 ila 2 haftalık bir yarı ömre sahiptir. Yarılanma ömürlerindeki bu farklılıklar kullanım süresi ve ilaçların gücü gibi diğer faktörlerin etkisiyle birlikte, paroksetin gibi kısa yarılanma ömürlü SSRI'larla diğerlerine kıyasla daha yüksek yoksunluk ve kesilme sendromu riskini açıklayabilir (Lochmann ve Richardson 2019).

SSRI'ların CYP2D6 gibi CYP enzimlerini inhibe etme yeteneğine göre iki ana gruba ayrılabilir: güçlü inhibitörler (paroksetin, fluoksetin ve fluvoksamin) ve güçlü olmayan inhibitörler (sitalopram, essitalopram ve sertralin). Bu sınıflandırma güçlü inhibitör SSRI'lar ile ilgili iki önemli noktayı haklı çıkarmada önemli bir rol oynamaktadır. Birincisi, bu SSRI'lar diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında ilaç-ilac etkileşimi riski daha yüksektir (Lochmann ve Richardson 2019). İkincisi, bu SSRI'lar kendi metabolizmalarını inhibe ettikleri için doğrusal olmayan farmakokinetiği sahiptirler (Edinoff ve ark. 2021).

2.2.3. SSRI'ların Advers Etkileri

SSRI'ların daha önce bahsedilen ortak ve ortak olmayan özelliklerine dayanılarak SSRI'nın advers etki profili hem hedef içi hem de hedef dışı mekanizmalardan kaynaklanabilir. SSRI'ların birincil hedefleri olan SERT'e seçiciliği sonucu ortaya çıkabilecek advers etkileri ortak tır ve öngörülebilir. Öte yandan, SSRI'ların farklı hedeflerle spesifik olmayan etkileşimleriyle ilişkili ortaya çıkan advers etkileri öngörülmez etkiler ortaya çıkarır. Özellikle depresyonu olan bireylerdeki advers etkiler Jakobsen ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede çok güzel bir şekilde çalışılmıştır. Bu derlemede 4 ila 12 hafta boyunca SSRI tedavisi gören 27.422 katılımcı ile 131 plasebo kontrollü çalışma analiz edilerek aşağıdaki advers etkiler saptanmıştır (Jakobsen ve ark. 2017):

1. Gİ advers etkiler arasında dispepsi, ishal, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma, mide bulantısı, tat sapkınlığı ve ağız kuruluğu yer alır.
2. Cinsel advers etkiler arasında cinsel işlev bozukluğu, anormal boşalma, iktidarsızlık ve libido azalması yer alır.
3. İştah ve Kilo Değişimi: iştah azalması ve kilo kaybı gibi
4. Oftalmik advers etkiler: Bulanık / anormal görme veya kuru gözler gibi.
5. Uyku Bozuklukları: uyku hali, uykusuzluk ve uyuşukluk gibi.
6. Merkezi ve periferik sinir sistemi yan etkileri arasında sırt ağrısı, baş ağrısı, sersemlik/baygınlık hissi, baş dönmesi, sinirlilik ve ajitasyon yer alır.
7. Grip sendromu, terleme, titreme, yorgunluk, asteni ve hipertansiyon gibi diğer advers etkilerde saptanmıştır.

SSRI'ların daha önce bahsedilen yaygın advers etkileri dışında son zamanlarda belirlenen birçok advers etkileri söz konusudur uzun kullanıma bağlı olarak çelikili advers etkiler söz konusudur. BU etkiler arasında ağız kuruluğu, şişlik, bruksizm ve uyku bozuklukları yer almaktadır (Teoh ve ark. 2023; Joseph, Vishwanath ve Praharaj 2023; Garrett ve Hawley 2018; Alberti ve ark. 2015). Ayrıca, konjenital malformasyonlar ve kalp atış hızındaki değişiklikler, inme riski, bilişsel işlev bozukluklarında görülen ve bildirilen advers etkiler de son zmanlarda üzerinde çalışılması gereken advers etkiler arasındadır

(Edinoff ve ark. 2021; Carvalho ve ark. 2016; Teoh ve ark. 2023; Pourhamzeh ve ark. 2022).

2.2.4. SSRI Advers Etkilerinin Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

Bir grup hastaya aynı dozda bir SSRI verildiğinde bile hastalar arasında advers etki profilinde oldukça farklılıklar söz konusudur. Bireyler arasındaki bu SSRI'ların advers etki profilinin değişkenliği çeşitli faktörlere bağlanabilir, bu faktörlerin bazıları advers etkileri bildiren hastalarla ilgiliyken, diğerleri uygulanan ilaçla ilişkili olabilir. Hastayla ilişkili faktörler arasında yaş, cinsiyet, genetik, komorbiditeler, eşzamanlı ilaçlar ve yaşam tarzı yer alırken, ilaçla ilgili faktörler arasında uygulanan spesifik ajan, dozaj ve kullanım süresi yer alır.

2.2.4.1. Hastalarla İlgili Faktörler

1. Yaş: SSRI ile ilişkili advers etkiler muhtemelen serotonerjik sistemin duyarlılığındaki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklanabilir. Belirli yaş gruplarında, özellikle aşırı yaşlılarda farklı advers etki profillerine neden olur. Bilindiği üzere çocuklarda ve ergenlerde intihar düşünceleri ve davranışları gibi bazı olumsuz etkiler daha sık görülür (Carvalho ve ark. 2016). Öte yandan hiponatremi, ekstrapiramidal sendrom, dar açılı glokom, ortostatik baş dönmesi veya ortostatik hipotansiyon, QT uzaması, düşme riski ve şişme gibi advers etkiler yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir (Carvalho ve ark. 2016; Edinoff ve ark. 2021; Marcum ve ark. 2016; Joseph, Vishwanath ve Praharaaj 2023).

Yakın zamanda 20 klinik çalışma üzerinde yapılan bir analiz, SSRI alan yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) plasebo alanlara kıyasla yan etkilerde önemli bir artış olmadığını ortaya koymuştur. Bu durum, klinik çalışmalara sınırlı katılımlarına rağmen yaşlı hastalarda antidepresanla ilişkili yan etkilerin hem sıklığında hem de şiddetinde artış olduğunu öne süren daha önceki bir çalışmayla çelişmektedir. (Pollock 1999; Sobieraj ve ark. 2019). Değerlendirilen advers etkiler arasında aritmiler ve QTc uzaması, bilişsel bozukluk, düşme riski, kırıklar, hastaneye yatış ve mortalite yer alır (Sobieraj ve ark. 2019).

2. Cinsiyet: SSRI'larla ilişkili advers etkiler vücut ağırlığı, plazma hacmi, mide boşalması, asit üretimi, splanknik kan akışı, plazma protein seviyeleri, enzim aktivitesi ve ayrıca ilaç taşınması ve klerensi gibi faktörleri kapsayan farmakokinetik profildeki cinsiyete bağlı varyasyonlardan kaynaklanan cinsiyete bağlı advers etkiler görülür (Sramek, Murphy ve Cutler 2016). Özellikle şişlik, bruksizm ve hiponatremi başta olmak üzere, kadınlarda fazla advers etki insidansı ortaya çıkar (Ekhart ve ark. 2018; Joseph, Vishwanath ve Praharaj 2023; Garrett ve Hawley 2018; Edinoff ve ark. 2021). Ayrıca, cinsel işlev bozukluğu açısından, bildirilen advers etkilerin sıklığını erkek depresif hastalarda daha fazla bildirilmiştir. Tersine, kadın hastalarda cinsel işlev bozukluğu daha az görülür ancak daha yoğun olarak hissedildiği vurgulanır (Montejo-González ve ark. 1997).

3. Genetik yatkınlık: SSRI'ların metabolizmasından birinci derecede sorumlu CYP'de meydana gelen genetik farklılıklar bireyler arasında SSRI'ların advers etki profilinde önemli değişikliklere neden olabilir. CYP2C19 sertralin, essitalopram ve sitopram için birincil metabolize edici enzimdir, CYP2D6 ise fluvoksamin, fluoksetin ve paroksetin metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Zayıf metabolizör (PM) hastalarının daha yüksek SSRI konsantrasyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir ve bu nedenle ultra hızlı metabolizörlere (UM) kıyasla daha fazla advers etki riskine sahiptirler (Shalimova ve ark. 2021). SSRI'larla ilişkili advers etkileri etkileyen genetik varyasyonların bir başka örneğini de glokom riskindeki artış olarak verebiliriz (Carvalho ve ark. 2016).

4. Komorbid durumlar: Komorbid durumların varlığı SSRI ile ilişkili advers etkilerin oluşumunu ve şiddetini de etkileyebilir. Bu faktör, aşağıda listelenen komorbid koşullar ile vurgulanmaktadır.

- Kardiyak problemler: Komorbid kalp hastalığı olan hastalar ve QT uzaması risk faktörleri olan hastalar SSRI ile ilişkili QT uzaması riski daha yüksektir (Edinoff ve ark. 2021).
- Panik bozukluğu: Panik bozukluğu olan hastalar bu advers etkilerin şiddeti ile depresif belirtilerin şiddeti arasında pozitif bir korelasyon ile GI, kardiyak, nörolojik ve genitoüriner advers etkiler açısından daha yüksek risk altındadır. Bu

ilişkiler sosyal fobisi veya yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda gözlenmemiştir (Shankman ve ark. 2017).

- Önceden var olan trombosit disfonksiyonu ve ileri kronik böbrek hastalığı evreleri: Önceden var olan trombosit disfonksiyonu ve ileri kronik böbrek hastalığı evreleri olan hastalarda SSRI ile ilişkili kanama riski daha yüksektir (Carvalho ve ark. 2016; Iwagami ve ark. 2018).
- Şiddetli hastalık ve düşük serum sodyum: Şiddetli hastalığı ve düşük serum sodyumu olan hastalarda SSRI ile ilişkili hiponatremi riski daha yüksektir (Edinoff ve ark. 2021).

5. Eşzamanlı ilaçlar: Eşzamanlı kullanılan ilaçlar, özellikle SSRI farmakodinamiğini değiştirerek farmakodinamik etkileşime veya SSRI farmakokinetiğini değiştirerek farmakokinetik etkileşime neden olabiliyorsa, SSRI advers etkilerinin ortaya çıkmasını etkileyebilir. Diklofenak ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler CYP2C9'u orta derecede inhibe ederek fluoksetin ve sertralin gibi bazı SSRI'ların düzeylerini artırarak GI kanalında kanama riskini artırabilir (Low, Setia, ve Lima 2018) . Bununla birlikte, aşağıdaki ilaçlarda SSRI'lar arasında farmakodinamik etkileşim gösterilmiştir.

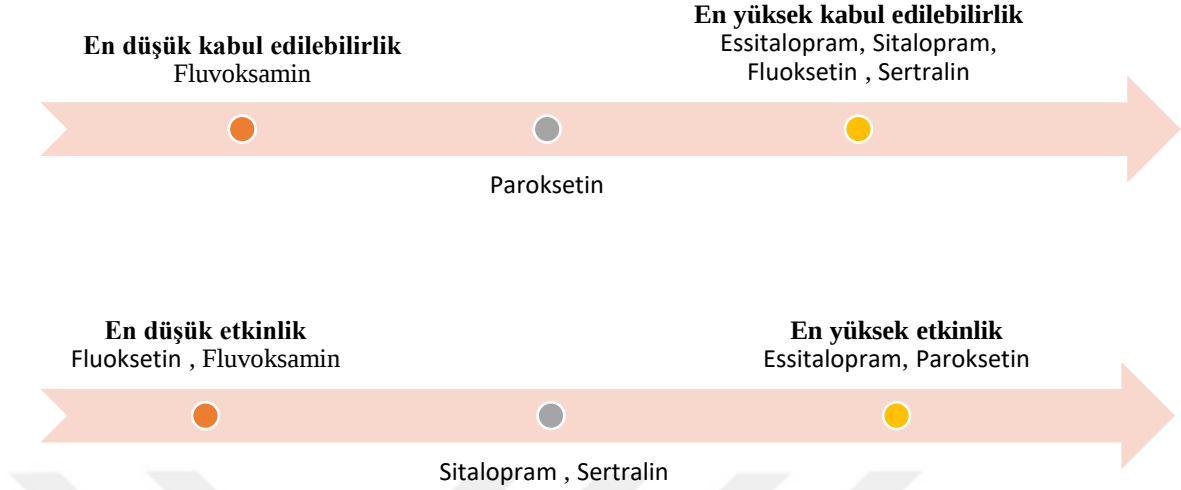
- Opioidler: Tramadol ve fentanil gibi opioidlerin SSRI'larla birlikte uygulanması SSRI'ların neden olduğu serotonin sendromu riskini artırır, çünkü bu ajanlar serotonin geri alımını inhibe ederek SSRI'ların serotonerjik aktivitesini artırır (Low, Setia, ve Lima 2018).
- Triptanlar: Triptanların SSRI'larla birlikte uygulanması SSRI'ların neden olduğu serotonin sendromu riskini artırır, çünkü bu ajanlar 5HT1 reseptörleri için zayıf bir afiniteye sahiptir ve SSRI'ların serotonerjik özelliğini artırır (Low, Setia, ve Lima 2018).
- Diüretikler: Diüretiklerin SSRI'larla birlikte uygulanması SSRI'ya bağlı hiponatremi riskini artırır (Carvalho ve ark. 2016).
- Heparin veya NSAİİ'ler: Heparin veya NSAİİ'lerin SSRI'larla birlikte uygulanması SSRI ile ilişkili kanama olayları riskini artırır (Carvalho ve ark. 2016).

6. Yaşam tarzı seçimleri: Yaşam tarzı seçimleri SSRI'ların olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını etkileme yeteneğine sahip diğer faktörler arasında yer almaktadır:

- Batı tarzı diyet, hareketsiz yaşam tarzı ve sigara içmek: Batı tarzı bir diyetle bağlı kalan, hareketsiz bir yaşam tarzı benimseyen veya sigara içen depresif bireyler SSRI'nın neden olduğu kilo alma riski daha yüksektir (Shi ve ark. 2017).
- Alkolizm: Alkolizmi olan depresif bireyler alkolizmi olmayan depresif bireylere kıyasla daha yüksek intihar düşüncesi riski sergilerler, çünkü uzun süreli alkol alımı, serotonin reseptörlerinin duyarlılığını arttırır ve bu gözlenen fenomen için potansiyel bir açıklama sunar (Thase, Salloum ve Cornelius 2001).

2.2.4.2. İlaçla İlgili Faktörler

1. Kullanılan spesifik Ajan: SSRI'lar, SERT'e seçicilik göstererek inhibe eden yapısal olarak birbirinden farklı moleküllerden oluşan bir gruptur (Edinoff ve ark. 2021). Bu yapısal farklılıklar nedeniyle Şekil 2.1'de sunulduğu gibi, etkinlik (yanıt oranı) ve advers etki profilleride farklılıklar gösterebilir. Etkinlik ile ilgili olarak, essitalopram ve paroksetin, SSRI'lar arasında en yüksek terapötik etkinliği gösterirken, fluoksetin ve fluvoksamin en az etkinliği sergiler. Sitalopram ve sertralin dahil olmak üzere diğer SSRI'larda orta düzeyde etkinlik gözlenir. Bu açılardan değerlendirildiğinde sitalopram, essitalopram, fluoksetin ve sertralin, özellikle daha fazla kullanılma potansiyeline sahipken, fluvoksamin daha az tolere edilen bir grup olarak değerlendirilmektedir (Cipriani ve ark. 2018).



Şekil 2.1. SSRI'ların Etkinlik ve Kabul Edilebilirliğe Göre Sıralaması

Advers etki profili açısından bakıldığında, tüm SSRI'larda yaygın olarak görülen bir grup advers etki söz konusudur, ancak bu advers etkilerin rapor edilme sıklığı ve şiddeti birbirinden farklı olabilir. Çalışmalarda, şiddet açısından, sertralin ile bağlantılı advers etkilerin ağırlıklı olarak hafif şiddette olduğu, fluoksetin ile ilişkili olanların ise genellikle orta derecede şiddetli olduğu düşünülmektedir (Goldstein ve Goodnick 1998) . Şekil 2.2'de gösterildiği gibi sıklık açısından SSRI'lar oldukça spesifik advers etkilerle sahiptir. Örneğin;

- Tek monosiklik SSRI olan fluvoksamin, en yüksek alopesi, katarakt ve uyku hali riskini gösterir. (Edinoff ve ark. 2021; Carvalho ve ark. 2016; Alberti ve ark. 2015)
- SERT'e en spesifik SSRI olan essitalopram, plaseboya kıyasla daha yüksek baş ağrısı ve şişkinlik riskine sahip olan tek SSRI'dır (Edinoff ve ark. 2021; Telang ve ark. 2018). (Joseph, Viswanath ve Praharaj 2023).
- Sitalopram, diğer SSRI'lara kıyasla aşırı dozlarda QTc uzamasına neden olarak daha yüksek ölüm oranına sahiptir (Carvalho ve ark. 2016).
- Sertralin ile advers etki olarak en fazla ishal, idrar kaçırma ve ekstrapiramidal sendrom insidansını sergiler (Carvalho ve ark. 2016).
- Paroksetin, yüksek muskarinik afinitesi nedeniyle en yüksek kilo alımı, kabızlık ve ortostatik hipotansiyon riskini taşır (Kelly, Posternak ve Alpert 2008; Carvalho

ve ark. 2016). Ayrıca, NO sentazın hem nöronal hem de endotelial izoformlarını inhibe etme kabiliyeti nedeniyle en yüksek cinsel işlev bozukluğu riski ile ilişkilidir (Jing ve Straw-Wilson 2016; Hutters ve Giraldo 2022). Ayrıca, ter bezleri kanda dolaşan adrenerjik nörotransmitterler tarafından uyarılabildiğinden, serotonin ve norepinefrin geri alımının ikili inhibisyonu nedeniyle muhtemelen daha yüksek aşırı terleme riskiyle ilişkilidir (Marcy ve Britton 2005). Bununla birlikte, nispeten kısa yarı ömrü nedeniyle paroksetin ile daha yüksek bir yoksunluk veya kesilme sendromu oranına sahiptir (Lochmann ve Richardson 2019).

- Fluoksetin, diğer SSRI'lara kıyasla daha fazla kilo kaybı, ajitasyon ve anksiyete oluşumuna neden olur. SERT için seçiciliğine rağmen, SSRI'lar arasında SERT'e en az spesifik bağlanmayı sergiler ve yüksek dozlarda sinaptik norepinefrin ve dopamin düzeylerini de artırabilir ve buna bağlı olarak değişen şekillerde advers etki sergileyebilirler (Edinoff ve ark. 2021).



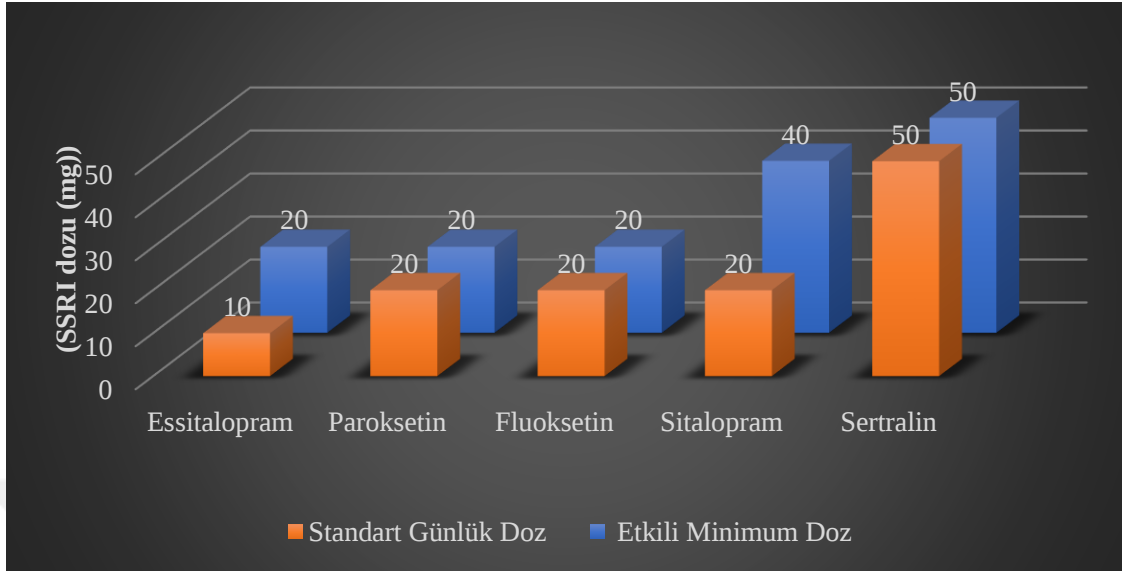
Şekil 2.2. SSRI'ların İlaçlara Göre Yaygın Yan Etkileri

2. Reçete edilen dozaj: Uygulanan SSRI'ların dozlarının etkinliği üzerindeki etkisi ile toksisite üzerindeki etkisi arasında farklı bir doz yanıt eğrişine sahiptir. Bu açıdan değerlendirildiğinde terapötik etkinlik için düz bir eğri ve advers etkiler için artan bir eğri şeklinde çift doz-yanıt eğrisi görülebilir.

Terapötik etki açısından düz etkinlik eğrisine göre uygulanan dozaj etkili minimum dozu aşarsa terapötik yanıt önemli ölçüde artmaz. Etkili minimum dozaj istenen terapötik etkiyi üreten bir ilacın en küçük dozudur ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) kılavuzlarında paroksetin, essitalopram ve fluoksetin için 20 mg, sitaloqram için 40 mg, sertralin için 50 mg ve fluvoksamin için 150-200 mg olarak belirtilmiştir (Lochmann ve Richardson 2019).

Artan advers etki eğrisine göre, SSRI dozu arttıkça bazı SSRI'ların advers etki riski artar (Lochmann ve Richardson 2019). Bu tür advers etkilere örnek olarak SSRI ile ilişkili hepatoksisite ve sitaloqram ile ilişkili QT uzaması verilebilir (Carvalho ve ark. 2016; Edinoff ve ark. 2021). Bu açıdan değerlendirildiğinde FDA'nın günlük maksimum 20 mg sitaloqram dozu önerir (Edinoff ve ark. 2021) (Ferguson 2001).

SSRI etkinliği ve güvenliği arasındaki dengeyi optimize etmek için önerilen standart bir günlük doz önerilir: sitaloqram, fluoksetin ve paroksetin için 20 mg; sertralin için 50 mg; ve essitalopram için 10 mg. Yerleşik kılavuzlara ve çalışmalara dayanan bu dozaj, Şekil 2.3'te sunulan etkili minimum doza eşit veya daha düşük olarak SSRI etkinliği ve güvenliği arasında bir denge sağlar. Bu standart günlük dozların üzerindeki dozlarda mide bulantısı, cinsel işlev bozukluğu, yorgunluk ve anksiyete gibi daha yüksek advers etki riski ortaya çıkar ancak hastanın terapötik yanıtında önemli bir artış sağlanamaz (Johnson ve ark. 2022).



Şekil 2.3. SSRI'ların Etkili Minimum ve Standart Dozları

3. SSRI kullanım süresi: SSRI ile ilişkili advers etkilerin ortaya çıkması SSRI kullanım süresine bağlı olarak farklılıklar gösterir. Genel olarak, bu advers etkilerin görülmesine göre erken başlangıçlı ve gecikmiş başlangıçlı etkiler olarak sınıflandırılmıştır. Akut tedavi aşamasında gözlenen erken başlangıçlı etkiler (ör., bulantı ve anksiyete), genellikle hafif ve geçici olarak karakterize edilir. Buna karşılık tedaviye devam edildiğinde (örneğin, yorgunluk, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu) gecikmiş başlangıçlı etkiler gözlenir ve kalıcı yapıları nedeniyle bu advers etkileri kontrol etmek zor olabilir (Zajacka 2000). Bununla birlikte, advers etkileri bu şekilde sınıflandırmanın bazı sakıncaları söz konusudur. Birincisi, bu sınıflama hem erken hem de gecikmiş başlangıçlı advers etkileri kapsamaz. İkincisi, ilacın kesilmesinden sonra meydana gelen advers etkileri içermez. Üçüncüsü, bu sınıflandırmaya göre, cinsel işlev bozukluğunun gecikmiş bir başlangıcı grubunda yer almasına karşın daha yakın tarihli bazı çalışmalarda cinsel işlev bozukluğu, gecikmiş bir başlangıçtan ziyade en yaygın erken görülen bir advers etki olarak değerlendirilebilir (Jakobsen ve ark. 2017). Ayrıca, Healy'nin 2019'daki bir çalışmasında cinsel işlev bozukluğunun SSRI uygulamasından sonraki 30 dakika içinde hemen başladığını ve kesildikten sonra da devam ettiğini ortaya koymaktadır (Healy 2019). Bu sınırlamaları göz önünde bulundurarak SSRI'larla ilişkili advers etkilerin aşağıdaki sınıflandırması daha doğru bir yaklaşım olabilir:

1. Erken başlangıçlı advers etkiler tedavi sırasında erken ortaya çıkan ve çeşitli kalıcılık paternleri sergileyen etkilerdir. Cinsel işlev bozukluğu gibi bazı advers etkilerin devam eden SSRI kullanımı ile kötüleşme olasılığı daha yüksekken, mide bulantısı gibi diğerleri zamanla azalma eğilimindedir (Healy 2019; McManis ve Talley 1997). Bulantının azalmasının nedeni olarak beyin sapı kusma merkezini innerve eden afferent vagal sinirler üzerinde bulunan 5-HT3 reseptörlerinin duyarsızlaşma gösterilmektedir (McManis ve Talley 1997; Berger, Gray ve Roth 2009).
2. Gecikmiş başlangıçlı advers etkiler uzun süreli SSRI tedavisi ile daha belirgin hale gelen advers etkilerdir. Bunlar arasında saç, cilt ve tırnakların hiperpigmentasyonu, kilo alımı, diyabet, osteoporoz, yorgunluk ve katarakt gibi advers etkiler yer almaktadır (Carvalho ve ark. 2016; Edinoff ve ark. 2021).
3. Değişken başlangıçlı advers etkiler, hem erken hem de gecikmiş başlangıçlı olanlardır, ancak paternler veya altta yatan patoloji her durumda farklılık gösterebilir. Örneğin, kilo değişiklikleri hem erken hem de gecikmiş başlangıçlıdır ancak paternleri farklıdır: kilo kaybı tedavinin akut fazında erken başlayabilirken, kilo alımı altı aylık tedaviden sonra ortaya çıkabilir. Hepatotoksisite hem erken hem de gecikmiş başlangıçlı başka bir örnektir ancak erken ortaya çıkması (1-6 hafta) immünolojik bir mekanizmaya işaret ederken, gecikmeli ortaya çıkması (1 aydan 1 yıla kadar) kendine özgü bir metabolik mekanizmayı düşündürür (Carvalho ve ark. 2016).
4. Kesilme sonrası advers etkiler kesilme veya yoksunluk sendromu ve SSRI sonrası cinsel işlev bozukluğu gibi SSRI'ların kesilmesinden sonra daha belirgin hale gelen advers etkiler grubudur. Kesilme veya yoksunluk sendromu bir aylık sürekli kullanımdan sonra ani bırakma veya önemli doz azalmasından sonraki 3-4 gün içinde hastaların % 20'sini etkileyen sendromdur. Genellikle 1-3 hafta sonra düzelir ancak bazı durumlarda aylar hatta yıllar sürebilir ve bu da kalıcı yoksunluk sonrası hastalığa neden olabilir. FINISH çalışmasında orta ila şiddetli arasında değişebilen yoksunluk semptomlarının spektrumunu özetlenmiştir. Grip benzeri semptomlar (uyuşukluk, yorgunluk, baş ağrısı, ağrı, terleme), Uykusuzluk (canlı rüyalar veya kabuslarla), Bulantı (bazen kusma), Dengesizlik (baş dönmesi, baş

dönmesi, baş dönmesi), Duyusal bozukluklar ("yanma", "karıncalanma", "elektrik benzeri" veya "şok benzeri" duyumlar) ve Aşırı uyarılma (kaygı, sinirlilik, ajitasyon, saldırganlık, mani, sarsıntı) (Gabriel ve Sharma 2017) . SSRI sonrası cinsel işlev bozukluğu ilacın kesilmesinden sonra kötüleşebilen ve onlarca yıl sürebilen ancak altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamayan genital uyuşma, zevksiz veya eksik boşalma/orgazm ve libido kaybı da görülen advers etkiler arasındadır (Healy 2019).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Gerekçesi

Bu kesitsel çalışma, Toronto advers Etkiler Ölçeği (TAEÖ) kullanılarak, vortiksetin de dâhil olmak üzere SSRI'larla monoterapi gören yetişkin depresif hastalarda advers etkilerin prevalansı, sıklığı ve şiddetini değerlendirmek için yapılmıştır. Kesitsel tasarımlar yaygınlık, sıklık ve şiddeti değerlendirmede etkili bir yöntem olması nedeniyle seçilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (onay numarası 546) bu çalışma onaylanan protokole sıkı sıkıya bağlı kalınarak yürütülmüştür.

Bu kesitsel çalışmanın hedeflerine ulaşmak için, Eylül 2023'ten Ocak 2024'e kadar olan dönemde Antalya Atatürk Hastanesi ve Manavgat Devlet Hastanesi'nde psikiyatrik ortamlarda tedavi gören erişkin depresif hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek retrospektif bir yaklaşım izlenmiştir. Çalışmamızda retrospektif yaklaşımın kullanılması istenen verilerin hastanın tıbbi kayıtlarında bulunmasının yanı sıra maliyet etkinliği ve zaman verimliliği açısından değerlendirildiğinde daha efektif bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Birden fazla hastane ortamının dahil edilmesi bulgularımızın daha geniş bir hasta popülasyonuna genellenebilirliğini artırmaktadır. Verilerimizin prospektif hasta doldurma anketleri yerine önceden doldurulmuş anketler kullanılarak tıbbi kayıtların retrospektif olarak incelenmesi yoluyla elde edilmiş olmasına karşın, bu durumun çalışma tasarımıımızı kesinlikle retrospektif veya prospektif olarak kategorize etmediğinin altını çizmek önemlidir. Bunun nedeni çalışmamızın, kesitsel bir tasarımın karakteristik bir özelliği olan hem ölçümlerin hem de sonuçların eşzamanlı değerlendirmesini kapsamasıdır.

3.2. Örneklem Seçimi (Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri)

Tıbbi kayıtların retrospektif incelemesi sırasında vortiksetin de dahil olmak üzere SSRI monoterapisi alan MDB tanısı alan erişkin hastalar çalışmamız için uygun kabul edildi. Vortiksetin bir SSRI olarak sınıflandırılmamasına rağmen vortiksetin alan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Vortiksetin, 5-HT_{1A} reseptör agonisti ve 5-HT₃ reseptör

antagonisti rolüne ek olarak SERT'i inhibe ederek SSRI'lara benzer bir etki mekanizmasına sahiptir (Lochmann ve Richardson 2019).

SSRI'lar dışında antidepresan alan veya anksiyete bozuklukları dışında herhangi bir komorbiditeye sahip veya aynı anda ilaç kullanan hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Anksiyete dışında komorbiditeleri olan hastaların dışlanması, bildirilen advers etkiler ile uygulanan SSRI'lar arasında net bir ilişki kurmayı amaçlamıştır. Komorbid durumlar ve bunların ilaçları, gözlenen etkilerin yalnızca SSRI'lara atfedilmesini karıştırabilir (Düşük, Setia ve Lima 2018) . Bu husus, kesitsel tasarımın SSRI'lar ile bildirilen advers etkiler arasında nedensel bir ilişki kurma konusundaki sınırlı yeteneği göz önüne alındığında özellikle önemlidir. Karışık anksiyete-depresif bozukluk (KAD) olarak da bilinen komorbid anksiyete bozukluğu olan depresif hastaların kasıtlı olarak dahil edilmesi, iki temel neden tarafından yönlendirildi. İlk olarak, anksiyetenin antidepresanla ilişkili yan etki riskini artırmadığını gösteren kanıtlarla uyumluluk (Shankman ve ark. 2017) . İkinci olarak, depresif hastaların %50-60'ında komorbid anksiyete bozuklukları olduğu ve sıklıkla SSRI monoterapisi ile tedavi edildiği göz önüne alındığında (Steffen ve ark. 2020) . Bu katılım çalışmanın bulgularının daha önceki dışlama kriterlerine rağmen daha geniş bir popülasyonla alakalı kalmasını sağlamıştır.

3.3. Veri Çıkarma ve Değerlendirme Aracı

Tıbbi kayıtların retrospektif incelemesi sırasında 169 uygun depresif hastadan oluşan bir örnek bulundu. Bu hastaların tıbbi kayıtları iki önemli bilgiyi tanımlamak amacıyla kapsamlı bir şekilde gözden geçirildi. İlk olarak, önceki başvuru sırasında hekim tarafından tamamlanan TAEÖ. İkincisi, ilaçları alan hastalar ve uygulanan ilaçlar hakkında bilgi.

3.3.1. Toronto Advers Etkiler Ölçeği (TAEÖ)

Bildirilen advers etkilerin prevalansı, sıklığı ve ciddiyetini değerlendirmek için TAEÖ incelendi. Bu 32 maddelik klinisyen tabanlı ölçek üç ana alanla ilgili advers etkileri değerlendirir: MSS, Gİ ve cinsel.

- Gİ alanı, mide bulantısı, ishal, kabızlık, dispepsi / mide rahatsızlığı, karın ağrısı ve iştah ve kilo değişiklikleri gibi olumsuz etkileri içerir.

- Cinsel alan, anorgazmi, erken boşalma, gecikmiş boşalma, erektil disfonksiyon ve libido değişiklikleri gibi olumsuz etkileri içerir.
- MSS alanı, sinirlilik, ajitasyon, titreme, Seğirme / miyoklonus (kas kasılması), yorgunluk / halsizlik, baş dönmesi, postüral hipotansiyon, uykululuk hali, uyku artışı, uyku azalması, terleme, kızarıklık, ödem, baş ağrısı ve bulanık görme gibi olumsuz etkileri içerir. Ek olarak, bu kategori unutkanlık ve bruksizmi de içermektedir; bunlar orijinal TAEÖ 'de temel öğeler olmamakla birlikte, örneklemimizdeki hastalar tarafından bildirilmiştir.

Bu advers etkilerin her biri, Şekil 3.1'de gösterildiği gibi 1-5 ölçeği kullanılarak sıklık ve şiddet açısından değerlendirilebilir. Ciddiyetle ilgili olarak, orijinal ölçek basitçe 1'i "sorun yok" ve 5'i "aşırı sorun" anlamına geliyordu. Ek açıklamalar için ara sınıflandırmalar eklenmiştir, 2 "hafif sorun", 3 "orta sorun" ve 4 "şiddetli sorun" anlamına gelir. Ayrıca TAEÖ, yoğunluk kavramını kullanarak hem sıklık hem de şiddetin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Yoğunluk, bildirilen her bir advers etkinin ortalama sıklık puanı ile ortalama şiddet puanının çarpılmasıyla hesaplanır ve ortaya çıkan puan advers etkinin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilir (Vanderkooy, Kennedy ve Bagby 2002).

TAEÖ'in çalışmamıza dahil edilmesi birçok önemli hususla desteklenmektedir. İlk olarak, bu ölçeğin basit bir antidepresan advers etki ölçeği olarak klinik yararlılığı daha önceki bir çalışmada belirlenmiştir (Vanderkooy, Kennedy ve Bagby 2002). İkincisi, ölçeğin advers etkilerin hem sıklığını hem de şiddetini değerlendirme yeteneği, advers etkilerin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirebilmesi hedefimizle uyumludur. Üçüncüsü, TAEÖ'nün benzer çalışmalarda farklı bölgelerde kullanılması, anlamlı ülkeler arası karşılaştırmaları kolaylaştırmaktadır. Son olarak, ölçek, ağız kuruluğu, şişme ve bruksizm gibi klinik çalışmalarda sınırlı veriye sahip advers etkileri kapsar (Teoh ve ark. 2023; Joseph, Vishwanath ve Praharaj 2023; Garrett ve Hawley 2018).

Tablo 3.1. Toronto Advers Etkiler Ölçeği (Vanderkooy, Kennedy ve Bagby 2002)

Appendix. Toronto Side Effects Scale (TSES)										
Within the last two weeks, have you experienced any of the following symptoms? How much trouble did this side effect cause you? (Physician: rate frequency and severity of the symptoms.)										
	Frequency					Severity				
	Never	Some- times	About half the time	Often	Every- day	No trouble				Extreme trouble
1. Nervousness	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
2. Agitation	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
3. Tremor	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
4. Twitching/myoclonus (muscle contraction)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
5. Abdominal pain	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
6. Dyspepsia (upset stomach)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
7. Nausea	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
8. Diarrhea	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
9. Constipation	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
10. Decreased appetite	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
11. Increased appetite	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
12. Weakness or fatigue	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
13. Dizziness	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
14. Postural hypotension (dizzy when getting up)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
15. Drowsiness/daytime somnolence	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
16. Increased sleep	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
17. Decreased sleep	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
18. Sweating	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
19. Flushing	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
20. Edema (fluid retention)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
21. Headache	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
22. Blurred vision	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
23. Dry mouth	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
24. Anorgasmia/no orgasm	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
25. Increased libido	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
26. Decreased libido	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
(Men only: items 27-29)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
27. Premature ejaculation	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
28. Delayed ejaculation	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
29. Erectile dysfunction	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
30. Other, specify:		2	3	4	5	1	2	3	4	5
	None	≤ 2lbs	≤ 4 lbs	≤ 6 lbs	≤ 7 lbs	No trouble				Extreme trouble
31. Weight gain	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
32. Weight loss	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

3.3.2. Hasta ve İlaç Detayları

Hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), komorbid durumlar, eş zamanlı ilaç kullanımı ve ilgili ilaç bilgileri (dozaj ve kullanım süresi gibi) incelenmiştir. Bu faktörler, advers etki oluşumunu etkileyebilir ve SSRI advers etkilerinin yaygınlığına ilişkin yanıtıcı sonuçlara sebep olabilir. Bu faktörlerin advers etkilerin ortaya çıkması üzerindeki etkisini azaltmak için özel önlemler alınmıştır. Örneklem seçim sürecinde komorbid hastalığı olan ve eş zamanlı ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, analiz sürecinde bu değişkenler ile advers etkilerin ortaya çıkması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

3.4. Veri Analizi

Sonuçlar standart Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 25.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Olasılık P değeri $< .05$ anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki genel ilişki Pearson ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. SONUÇLAR

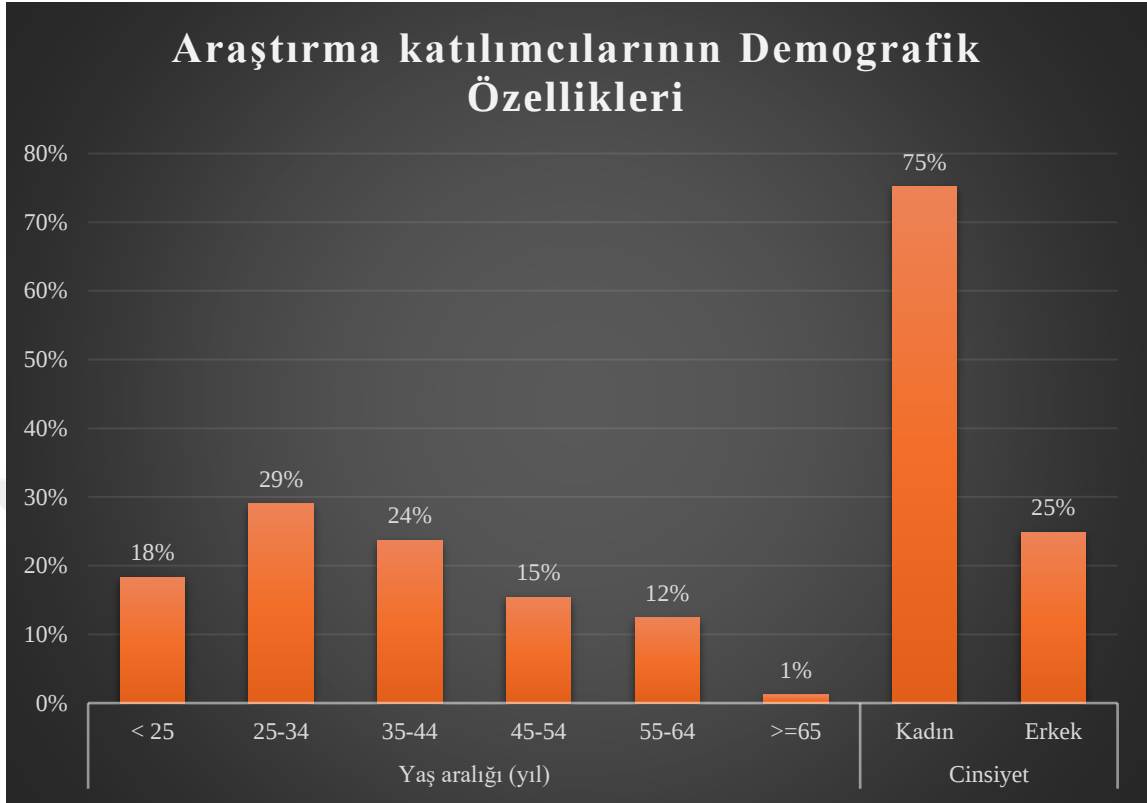
TAEÖ'i bir ölçüm aracı olarak kullanan araştırmamız, vortiksetin de dahil olmak üzere SSRI'larla monoterapi gören yetişkin depresif hastalarda advers etkilerin üç ana sonucunu (özellikle prevalansı, sıklığı ve şiddeti) incelemeyi amaçlamaktadır. Prevalans değerlendirmesi değerlendirilen örnekleme advers etkilerin genel oluşumunu tahmin etmeyi amaçlar. Öte yandan, sıklık ve şiddet değerlendirmesi bildirilen advers etkilerin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeye yöneliktir.

4.1. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri

Eylül 2023'ten Ocak 2024'e kadar hasta kayıtlarının retrospektif incelemesi sırasında 169 uygun hasta bulundu.

4.1.1. Katılımcı Demografisi

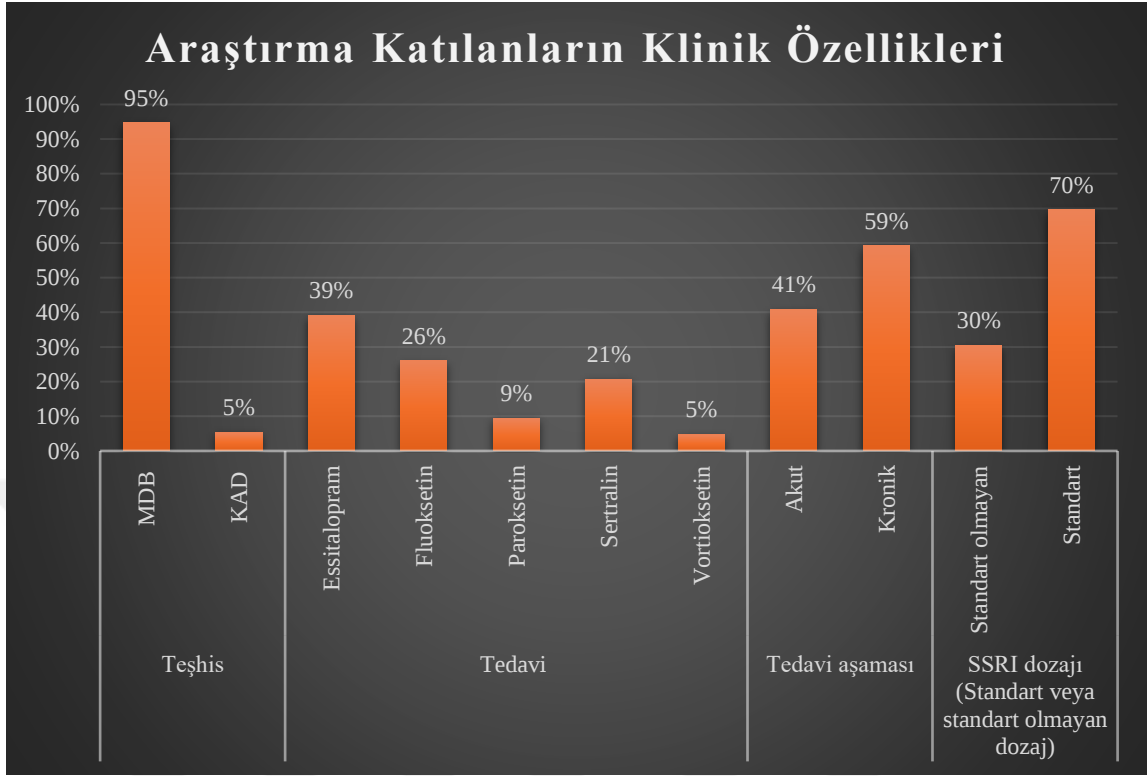
Demografik değerlendirme, değerlendirilen örneklemin çoğunluğunun kadın (%75.15, n=127) ve yalnızca %24.85'inin (n= 42) erkek olduğunu göstermiştir. Katılımcıların yaşları 19 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama 37.9 yıl $\pm$ 12.8 yaş arasında değişmektedir. Örneklemimizdeki yaş dağılımı şu şekildedir: Şekil 4.1'de gösterildiği gibi, %18'i 25 yaşın altında, %29'u 25-34 arasında, %24'ü 35-44 arasında, %15'i 45-54 arasında, %12'si 55-64 arasında ve %1'i 65 yaş ve üzerindedir.



Şekil 4.1. Araştırma katılımcılarının Demografik Özellikleri

4.1.2. Katılımcı Klinik Özellikleri

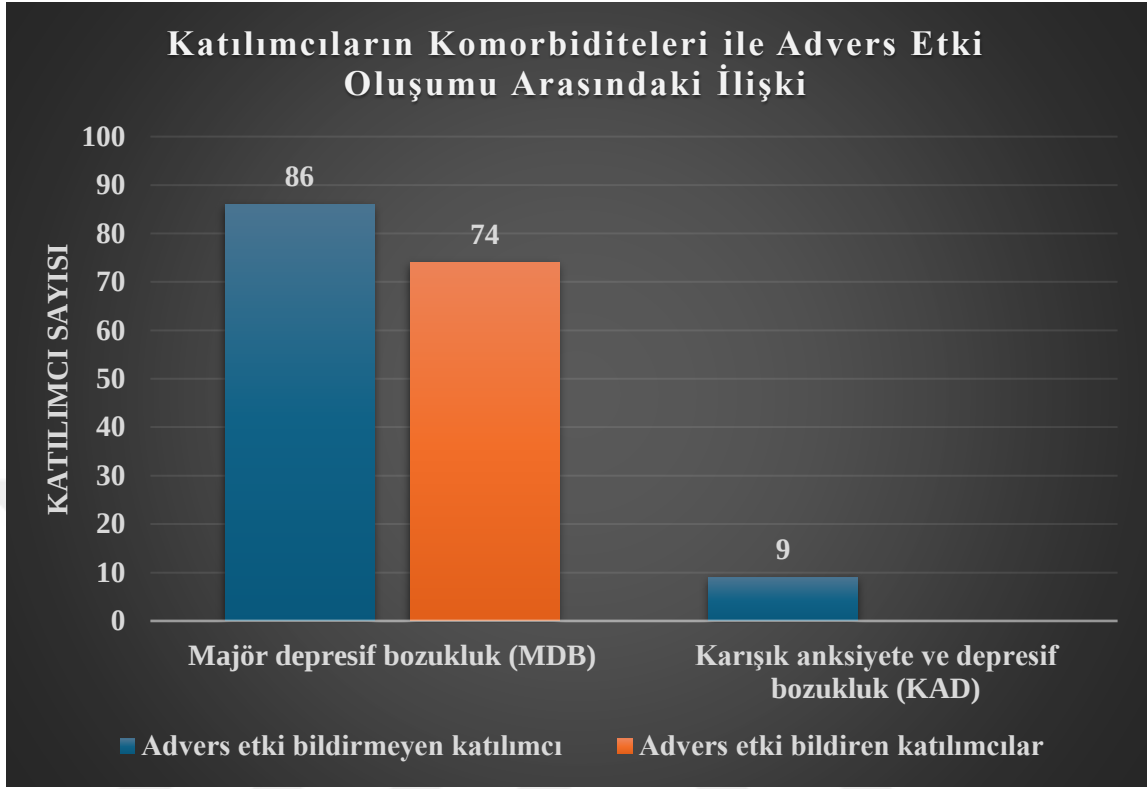
Çalışma örneğinin ayrıntılı klinik özellikleri Şekil 4.2'de sunulmuştur. Değerlendirilen örneklemin büyük çoğunluğu (% 94.7, n = 160) komorbid durumu olmayan depresif hastalardı (MDB hastaları), geri kalanı (% 5.3, n = 9) komorbid anksiyete bozuklukları (KAD hastaları) idi. Tedavi aşaması ile ilgili olarak değerlendirilen katılımcıların %40.83'ü (n=69) tedavinin akut fazında (ilk 2-3 ay), %59.17'si (n=100) kronik fazda (üç aydan fazla) idi. Önemli bir noktayı vurgulamak gerekirse tüm katılımcılara vortiksetin de dahil olmak üzere SSRI'larla monoterapi verilmiş ve en yüksek yüzde essitalopram (% 39.05, n = 66), ardından fluoksetin (% 26.04, n = 44), sertralin (% 20.71, n = 35), paroksetin (% 9.47, n = 16) ve vortiksetin (% 4.73, n = 8). SSRI kullanan hastaların %69.57'si (n=112) standart doz alırken, %30.43'ü (n=49) standart olmayan dozlar kullanılmıştır.



Şekil 4.2. Araştırma Katılanların Klinik Özellikleri

4.1.3. Demografik ve Klinik Özellikler ile Advers Etkilerin Oluşumu Arasındaki İlişkinin Analiz Edilmesi

Ki-kare testi advers etkilerin ortaya çıkması ile yaş ve cinsiyet gibi çeşitli demografik özelliklerin yanı sıra komorbid anksiyetenin varlığı veya yokluğu, SSRI dozu ve kullanım süresi gibi bazı klinik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılmıştır. Sonuçlar advers etkilerin ortaya çıkmasıyla anlamlı ilişki gösteren tek klinik ve demografik faktörün komorbid anksiyetenin varlığı veya yokluğu olduğunu göstermiştir ($p = 0.007$). Özellikle, eşlik eden anksiyete tanısı konmuş depresyon hastaları (KAD hastaları), hiçbirisinin herhangi bir advers etki rapor etmemesiyle, şansa göre beklenenden önemli ölçüde daha az advers olay gösterdi.

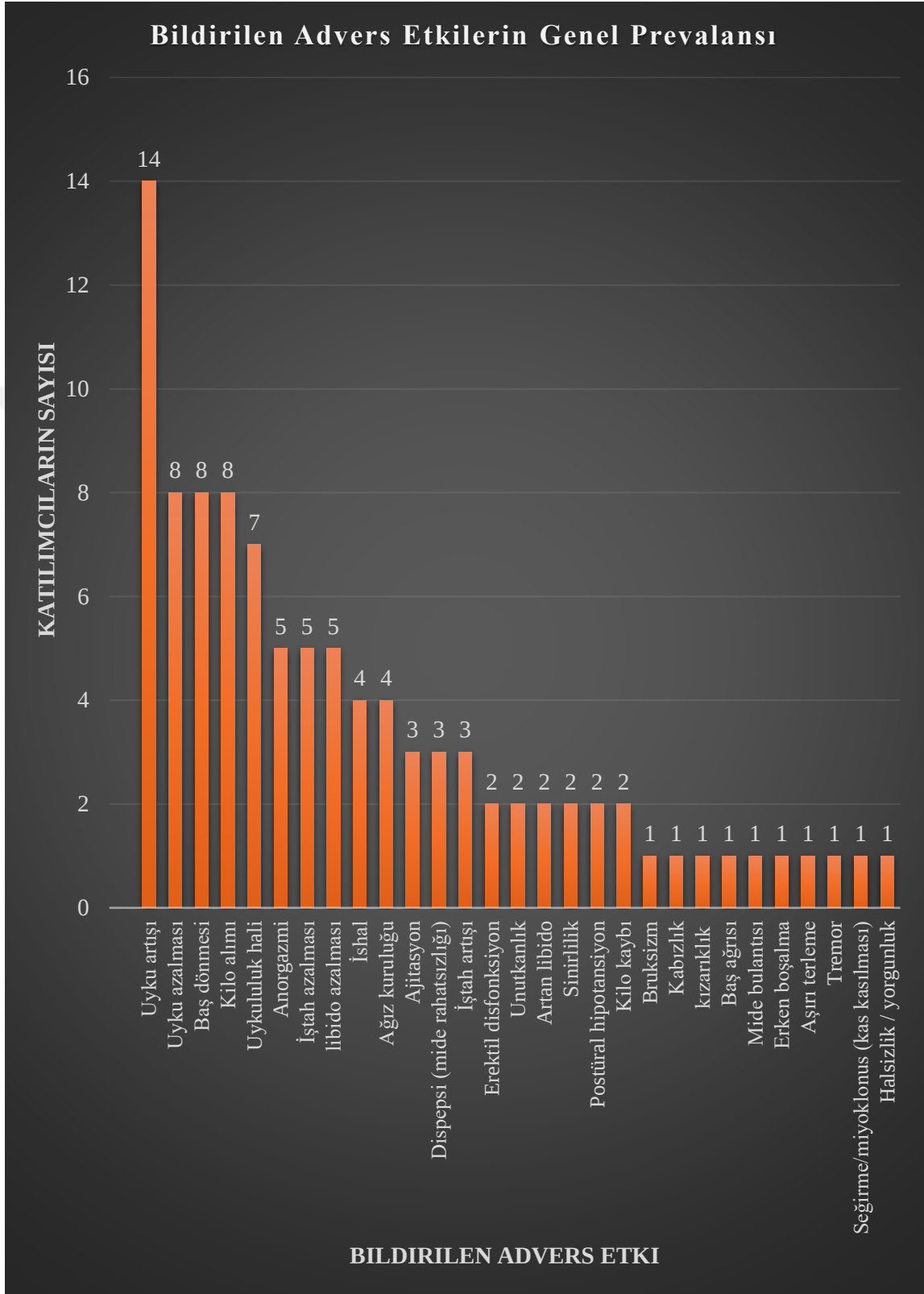


Şekil 4.3. Katılımcı Komorbiditeleri ile Advers Etki Oluşumu Arasındaki İlişki

4.2. Bildirilen Advers Etkilerin Prevalansı

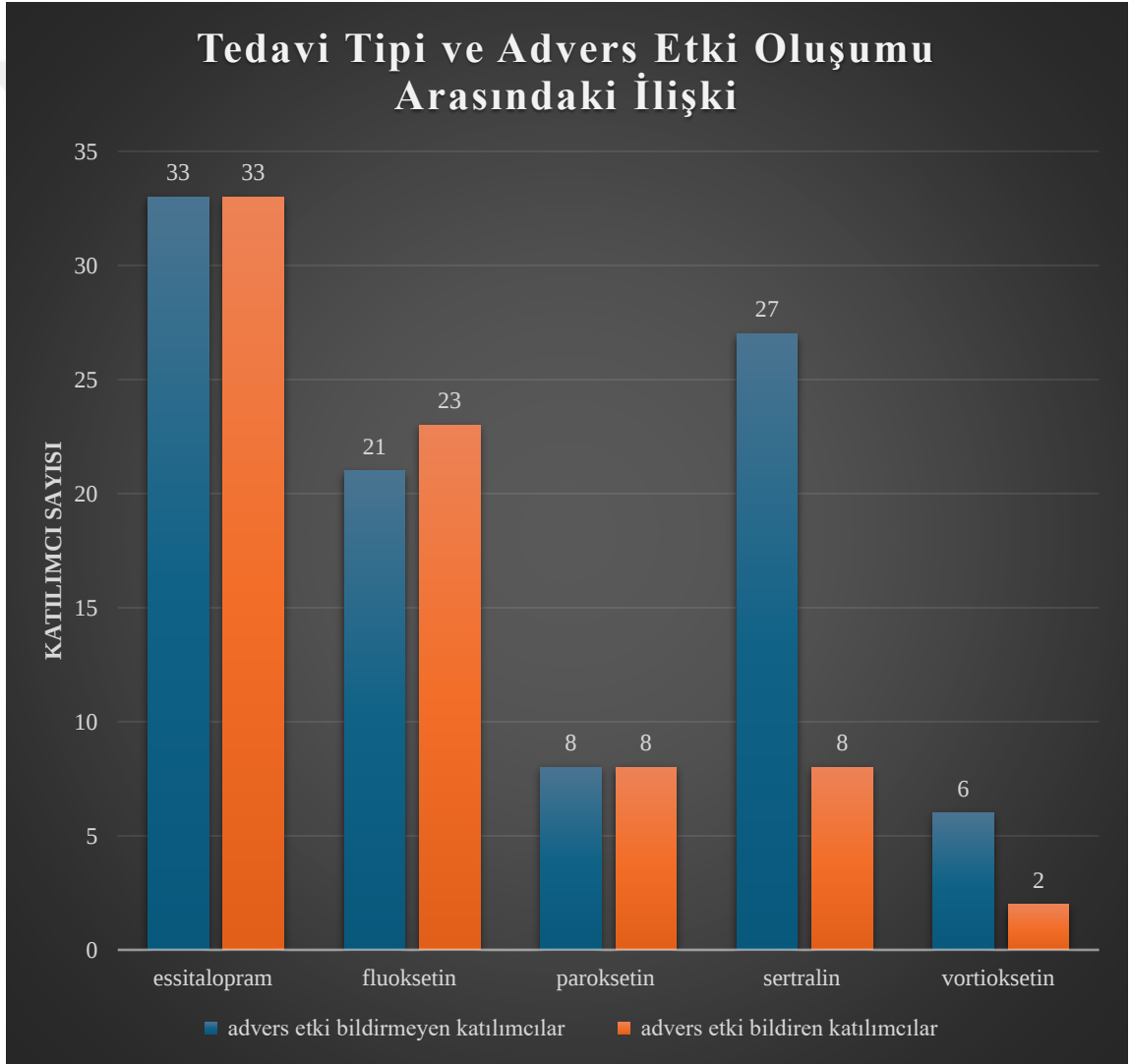
4.2.1. Bildirilen Advers Etkilerin Genel Prevalansı

Değerlendirilen 169 depresif hastadan yaklaşık yarısı (% 43.8, n = 74) en az bir advers etki yaşadığını geri kalanı (% 56.2, n = 95) ise hiçbir advers etki yaşamadığı bildirmiştir. En az bir advers etki bildiren 74 hasta arasında toplam 99 advers etki belgelenmiş ve Şekil 4.4'te gösterilmektedir. En çok bildirilen advers etki uyku artışı (n = 14), ardından uyku azalması, kilo alımı ve baş dönmesi (her biri n = 8) idi. Uykululuk hali (n = 7), iştah azalması, anorgazmi ve libido azalması (her biri n = 5) bildirilen advers etkiler arasındadır. Daha az görülen etkiler arasında ishal ve ağız kuruluğu (her biri n = 4), ajitasyon, dispepsi / mide rahatsızlığı ve iştah artışı (her biri n = 3) vardı. Ek olarak postüral hipotansiyon, unutkanlık, sinirlilik, kilo kaybı, erektil disfonksiyon ve artan libido her biri iki katılımcı tarafından bildirilmiştir. Bruksizm, kızarıklık, baş ağrısı, terleme, titreme, seğirme / miyoklonus veya kas kasılması, halsizlik / yorgunluk, kabızlık, bulantı ve erken boşalmada bir katılımcı tarafından bildirilmiştir.



Şekil 4.4. Bildirilen Advers Etkilerin Genel Prevalansı

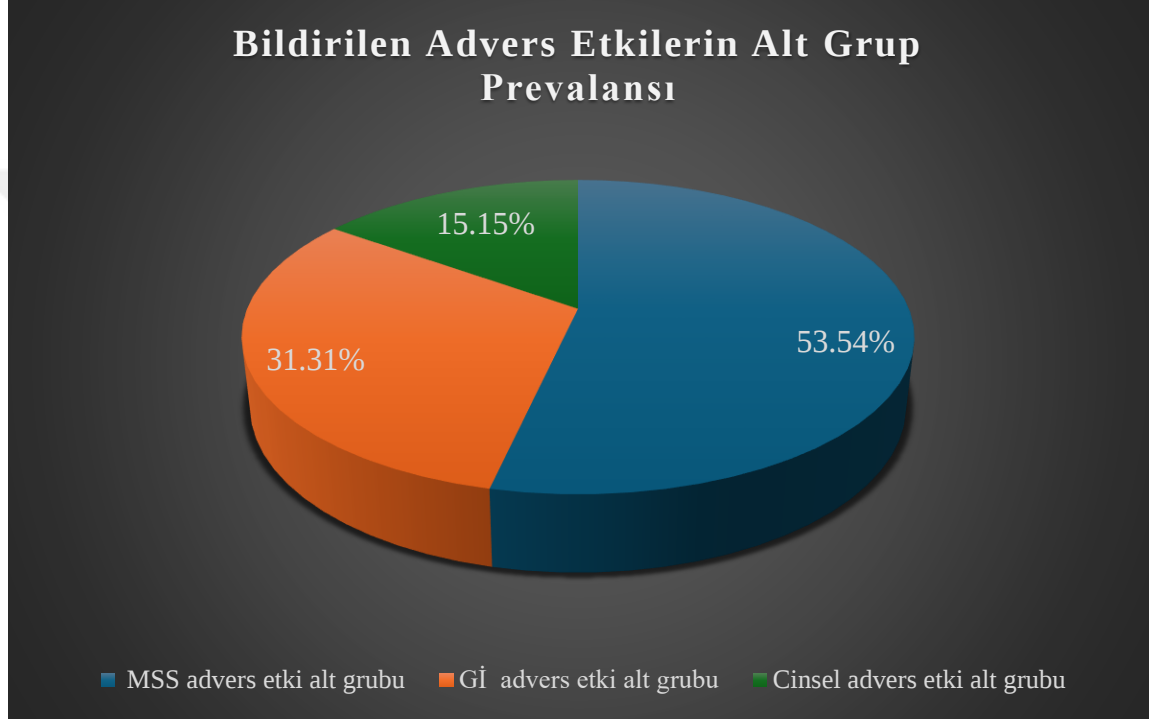
Advers etki bildiren hastalara bakıldığında en yüksek oran essitalopram (% 44.59, 33 hasta), ardından fluoksetin (% 31.08, 23 hasta), sertralin (% 10.81, 8 hasta), paroksetin (% 10.81, 8 hasta) ve vortiksetin (% 2.7, 2 hasta) kullanımı sonrasında advers etki bildirilmiştir. Ki-kare testi kullanılan tedavi tipi ile advers etkilerin ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur ($p = 0.041$). Özellikle sertralin alan hastalarda, Şekil 4.5'te gösterildiği gibi bu hastalarda tesadüfen beklenenden önemli ölçüde daha düşük sayıda advers etki gözlenmiştir (-2.80).



Şekil 4.5. Tedavi Tipi ile Advers Etkilerin Ortaya Çıkması Arasındaki İlişki

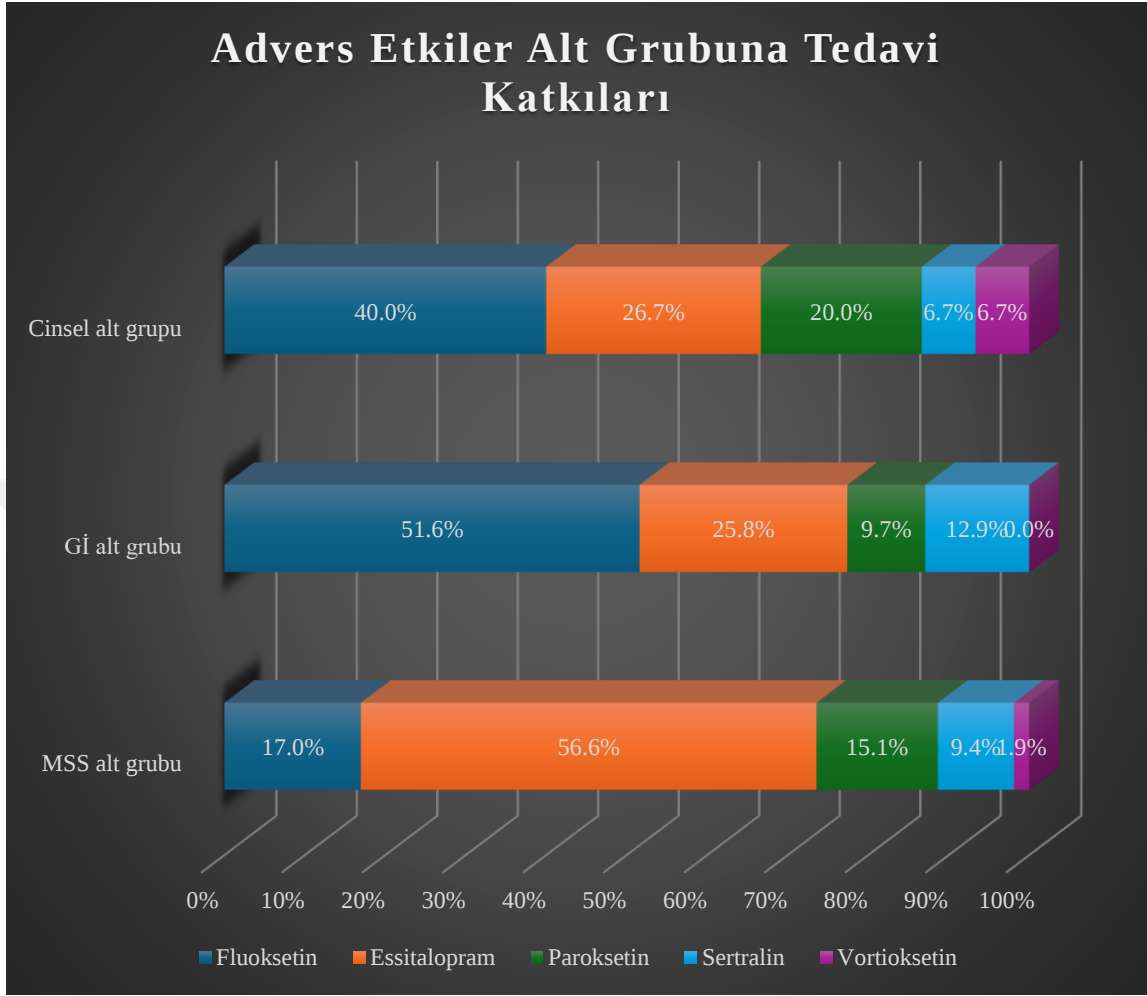
4.2.2. Bildirilen Advers Etkilerin Alt Grup Prevalansı

Etkilenen ana vücut sistemine dayalı olarak bildirilen 99 advers etkinin dağılımı bildirilen advers etkilerin yarısından fazlasının (% 53.54, n = 53) MSS ile ilişkili olduğunu, bunu Gİ alt grubunun (% 31.31, n = 31) ve cinsel alt grubun (% 15.15, n = 15) izlediği saptanmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Bildirilen Advers Etkilerin Alt Grup Prevalansı

Advers etkilerin her bir alt grubundaki tedavi katkılarının analiz edildiğinde Şekil 4.7'de sunulduğu gibi farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. MSS alt grubunda essitalopram, bildirilen advers etkilerin % 56.6'sından sorumlu olan ana ilaç olduğu, bunu fluoksetin (% 17), paroksetin (% 15.1), sertralin (% 9.4) ve vortioksetin (% 1.9) izlediği görülmüştür. Gİ alt grubuna ise en fazla fluoksetin advers etki oluşturmuştur (% 51.6), bunu essitalopram (% 25.8), sertralin (% 12.9) ve paroksetin'in (% 9.7) izlediği görülmüştür. Cinsel advers alt grubunda ise fluoksetin ile daha fazla advers etki görülmüş (% 40), bunu essitalopram (% 26.7), paroksetin (% 20) ve her biri bildirilen advers etkilerin % 6.7'sine katkıda bulunan hem sertralin hem de vortioksetin izlemiştir.



Şekil 4.7. Advers Etkiler Alt Grubuna Tedavi Katkıları

Bazı advers etki alt gruplarının (MSS, Gİ ve cinsel) ortaya çıkması ile kullanılan tedavi türleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p = 0.032$). Essitalopram alan hastalar beklenenden önemli ölçüde daha fazla sayıda MSS advers etki göstermiş (düzeltilmiş kalıntı 3.06) ve önemli ölçüde daha az sayıda Gİ advers etki (düzeltilmiş kalıntı -2.26) göstermiştir. Buna karşılık fluoksetin ile tedavi edilen hastalar beklenenden önemli ölçüde daha fazla sayıda Gİ advers etki (2.94'ün düzeltilmiş kalıntısı) ve önemli ölçüde daha az sayıda MSS advers etki (-3.30'un düzeltilmiş kalıntısı) göstermiştir. Uyku artışı, uykululuk hali ve baş dönmesi bildiren çoğu hasta, essitalopram kullanıyordu. İştah azalması bildiren beş hastanın tamamı fluoksetin kullanıyordu.

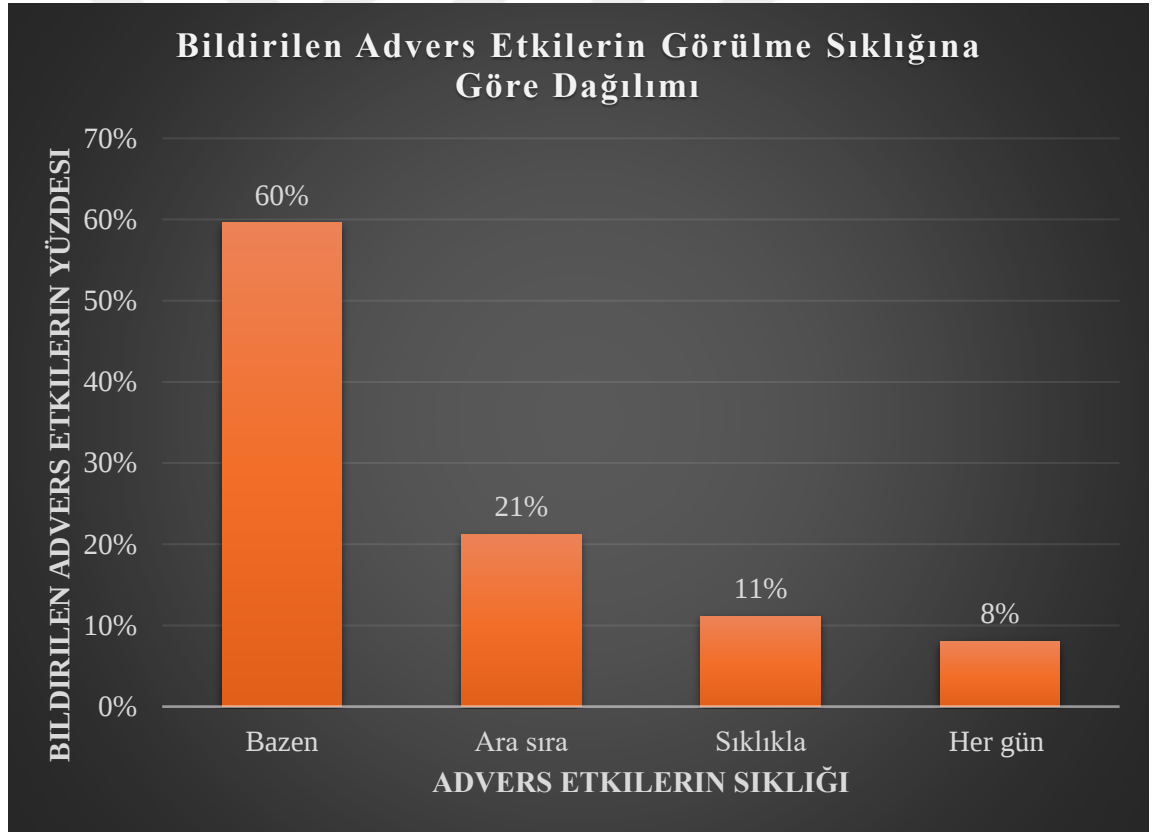
4.3. Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı ve Şiddeti

Bildirilen advers etkilerin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için bildirilen advers etki sıklığının ve ciddiyetinin daha ayrıntılı bir analizi yapılmıştır.

4.3.1. Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı

Şekil 4.8'de advers etkilerin ortaya çıkma sıklığı görülmektedir:

- Bildirilen advers etkilerin % 60'ı "bazen"
- Bildirilen advers etkilerin % 21'i "ara sıra"
- Bildirilen advers etkilerin % 11'i "sıklıkla"
- Bildirilen advers etkilerin % 8'i "her gün"



Şekil 4.8. Bildirilen Advers Etkilerin Görülme Sıklığına Göre Dağılımı

Aşağıdaki Tablo 4.1, bildirilen advers etkilerin sıklığı gösterilmiştir.

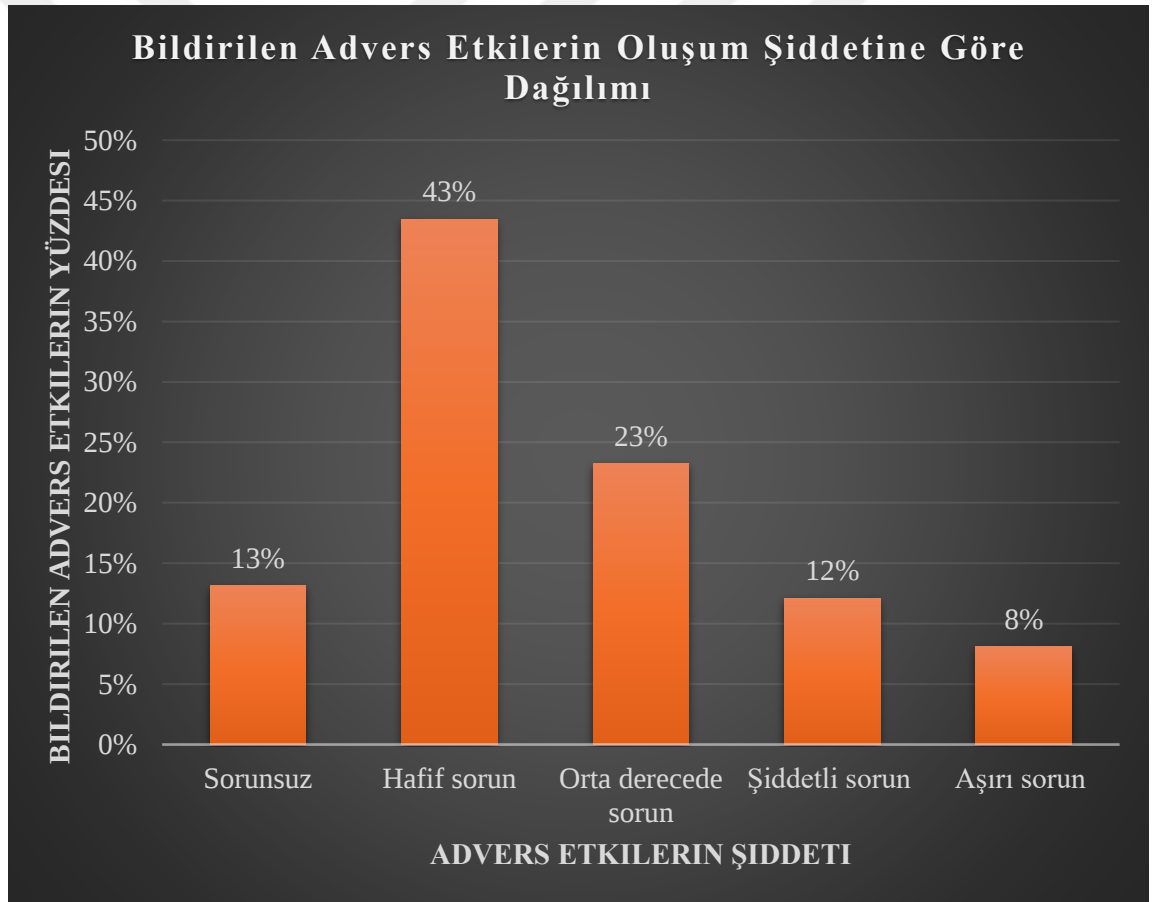
Tablo 4.1. Bildirilen Advers Etkilerin Sıklığı

Bildirilen advers etkiler	Toplam sayı	Her bir Sıklık Puanı bildiren hasta sayısı					Ortalama sıklık puanı
		Hiçbir zaman (Sıklık Puanı= 1)	Bazen (Sıklık Puanı= 2)	Ara sıra (Sıklık Puanı= 3)	Sıklıkla (Sıklık Puanı= 4)	Her gün (Sıklık Puanı= 5)	
Uyku artışı	14		9	5			2.36
Uyku azalması	8		7	1			2.13
Baş dönmesi	8		4	4			2.50
Kilo alımı	8		6	2			2.25
Uykululuk hali	7		4	1	2		2.71
Anorgazmi	5		2	1		2	3.4
İştah azalması	5		2	1	1	1	3.2
libido azalması	5		3		1	1	3
İshal	4		4				2
Ağız kuruluğu	4		4				2
Ajitasyon	3		3				2
Dispepsi	3		1		2		3.33
İştah artışı	3			1	2		3.67
Eretil disfonksiyon	2		2				2
Unutkanlık	2				2		4
Artan libido	2			1		1	4
Sinirlilik	2		2				2
Postüral hipotansiyon	2		1			1	3.5
Kilo kaybı	2		1	1			2.5
Bruksizm	1			1			3
Kabızlık	1					1	5
kızarıklık	1			1			3
Baş ağrısı	1		1				2
Mide bulantısı	1		1				2
Erken boşalma	1			1			3
Aşırı terleme	1		1				2
Titreme	1		1				2
Seğirme/miy oklonus	1				1		4
Halsizlik / yorgunluk	1					1	5

4.3.2. Bildirilen Advers Etkilerin Şiddeti

Şekil 4.9'da gösterildiği gibi ortaya çıkma ciddiyetine odaklanarak rapor edilen advers etkilerin analizi, aşağıdaki dağılımı ortaya koymaktadır:

- Olguların %13'ünde herhangi bir sorun (şiddet skoru 1) bildirilmemiştir
- Olguların %43'ünde hafif sorun (şiddet skoru 2) bildirilmiştir.
- Olguların %23'ünde orta derecede sorun (şiddet skoru 3) gözlemlendi.
- Olguların %12'sinde şiddetli sorun (şiddet skoru 4) bildirilmiştir.
- Vakaların %8'inde aşırı sorun (şiddet skoru 5) bildirilmiştir.



Şekil 4.9. Bildirilen Advers Etkilerin Oluşum Şiddetine Göre Dağılımı

Aşağıdaki Tablo 4.2, bildirilen advers etkilerin ciddiyeti daha ayrıntılı olarak sunulmuştur.

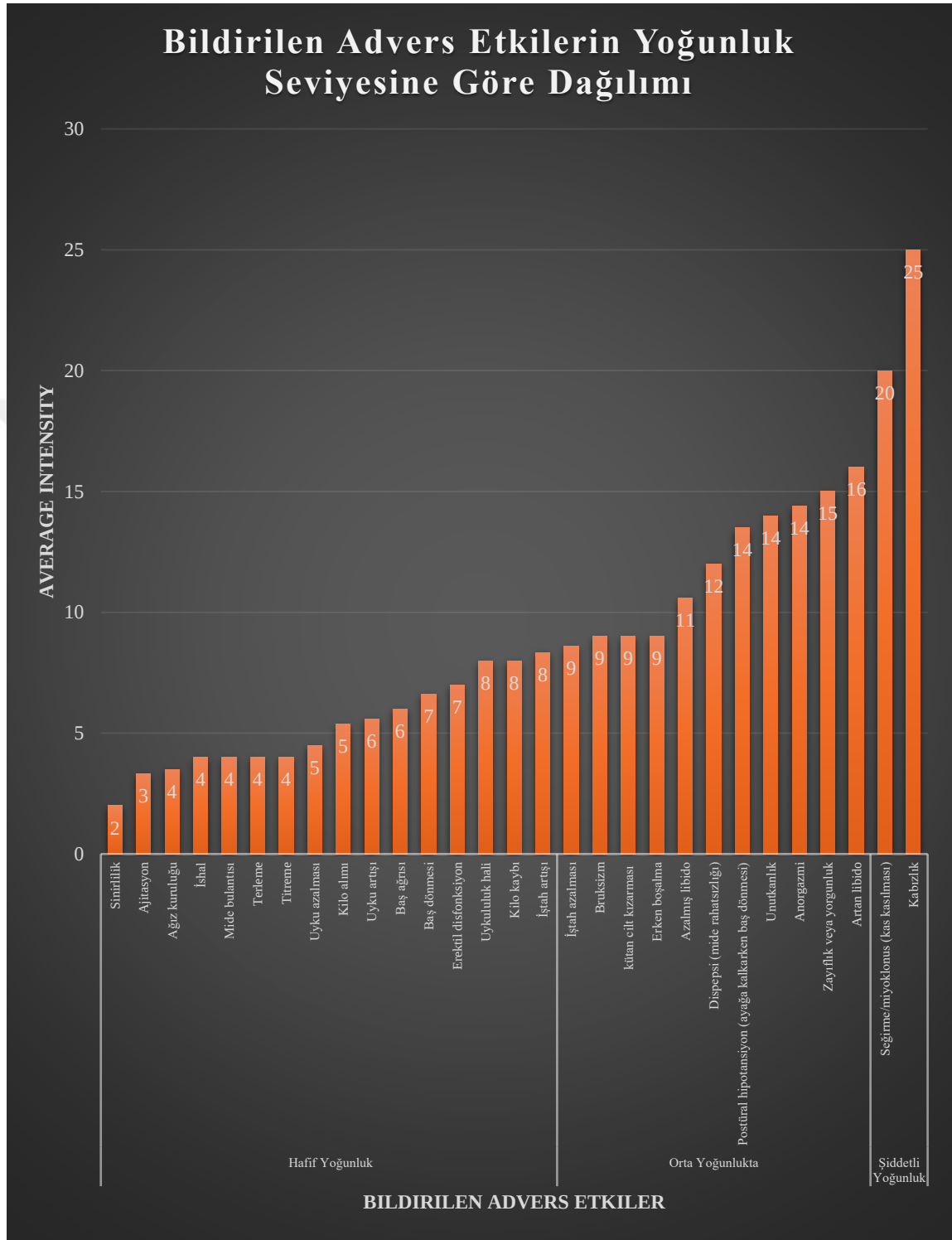
Tablo 4.2. Bildirilen Advers Etkilerin Şiddeti

Bildirilen advers etkiler	Toplam sayı	Her bir şiddet puanı bildiren hasta sayısı					Ortalama Şiddeti puanı
		Sorunsuz (Şiddeti puanı = 1)	Hafif sorun (Şiddeti puanı = 2)	Orta derecede sorun (Şiddeti puanı = 3)	Şiddetli sorun (Şiddeti puanı = 4)	Aşırı sorun (Şiddeti puanı = 5)	
Uyku artışı	14	1	8	5			2.29
Uyku azalması	8	3	3	1	1		2
Baş dönmesi	8		4	3	1		2.63
Kilo alımı	8	2	3	2	1		2.25
Uykululuk hali	7		4	2		1	2.71
Anorgazmi	5		1	1	1	2	3.8
İştah azalması	5	1	2	1	1		2.4
Libido azalması	5		3		1	1	3
İshal	4		4				2
Ağız kuruluğu	4	1	3				1.75
Ajitasyon	3	1	2				1.67
Dispepsi	3		1		2		3.33
İştah artışı	3	1		2			2.33
Erektile disfonksiyon	2		1			1	3.5
Unutkanlık	2			1	1		3.5
Artan libido	2				2		4.00
Sinirlilik	2	2					1
Postüral hipotansiyon	2	1				1	3
Kilo kaybı	2		1		1		3
Bruksizm	1			1			3
Kabızlık	1					1	5
kızarıklık	1			1			3
Baş ağrısı	1			1			3
Mide bulantısı	1		1				2
Erken boşalma	1			1			3
Aşırı terleme	1		1				2
Titreme	1		1				2
Seğirme/miyoklonus	1					1	5
Halsizlik / yorgunluk	1			1			3

4.3.3. Advers Etkilerin Özeti: Sıklık ve Şiddet (Yoğunluk)

Advers etkilerin hem sıklığının hem de şiddetinin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için yoğunluk kavramı kullanılmıştır. Yoğunluk skoru, ortalama sıklık skoru ile ortalama şiddet skorunun çarpılmasıyla hesaplanır. Yoğunluk skoru aralığını (1 ile 25) üç aralığa bölünerek bildirilen advers etkilerin yoğunluğu Şekil 4.10'da gösterildiği gibi hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir.

- Hafif yoğunlukta advers etkiler: Ortalama yoğunluk skorları 1 ile 8 arasında değişen advers etkiler hafif yoğunluk olarak sınıflandırılır ve hastaların kalitesi üzerinde minimum etkiye işaret eder. Bildirilen advers etkilerin yarısından fazlası (% 55.2) örneğimizdeki en yaygın alt grup olan MSS advers etkilerinin çoğu dahil olmak üzere bu kategoriye girmektedir. Örnekler arasında baş ağrısı, titreme, terleme, sinirlilik, ajitasyon, baş dönmesi, uykululuk hali, uyku artışı ve uyku azalması sayılabilir. Benzer şekilde, ikinci en yaygın alt grup olan Gİ advers etkilerinin çoğunluğu hafif yoğunluk olarak kategorize edilir. Bunlar kilo alımı, mide bulantısı, ishal, ağız kuruluğu, iştah artışı ve kilo kaybını içerir. Ayrıca, erektil disfonksiyonuda bu kategoriye değerlendirebiliriz.
- Orta yoğunlukta advers etkiler: Ortalama yoğunluk skorları 9 ile 17 arasında olan advers etkiler orta yoğunlukta olarak sınıflandırılır ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde orta derecede bir etkiye işaret eder. Bu kategori bildirilen advers etkilerin %37,9'unu oluşturmaktadır. Libido artışı, libido azalması, anorgazmi ve erken boşalma dahil olmak üzere değerlendirilen cinsel advers etkilerin çoğu bu sınıflandırmaya girer. Ayrıca halsizlik veya yorgunluk, unutkanlık, dispepsi (mide rahatsızlığı), iştah azalması, postüral hipotansiyon, bruksizm ve kızarıklık gibi semptomlar da bu kategoriye dahildir.
- Şiddetli yoğunluk advers etkileri: Ortalama yoğunluk skorları 18 ile 25 arasında değişen advers etkiler yaşam kalitesi üzerindeki en önemli etkiyi gösteren şiddetli yoğunluk olarak kategorize edilir. Bu kategori bildirilen advers etkilerin %6,9'unu temsil etmektedir. Özellikle, kabızlık ve kas kasılması, örneğimizde ciddi ortalama yoğunluk skorları olan tek advers etkidir.



Şekil 4.10. Bildirilen advers Etkilerin Yoğunluk Seviyesine Göre Dağılımı

5. TARTIŞMA

SSRI'ların advers etkilerini özellikle Türk depresif hastalarda prevalans, sıklık ve şiddet dahil olmak üzere kapsamlı bir şekilde değerlendiren sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, çalışmamız bu boşluğu doldurmak amaçlanmıştır. Vortioxetin dahil olmak üzere SSRI monoterapisi alan Türk yetişkin depresif hastalarda bildirilen advers etkilerin prevalans, sıklık ve şiddetini değerlendirdik.

5.2. Demografik ve Klinik Kontroller

Bu çalışmaya katılan 169 depresif hastanın demografik ve klinik faktörlerinin değerlendirilmesi, katılımcıların çoğunluğunun (% 75.15) kadın olduğunu ve ortalama yaşlarının 37.93 ± 12.88 yıl olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, depresyonun özellikle 35-55 yaş arası kadınlarda daha yaygın olduğunu belirten önceki bulgularla tutarlıdır(Ramic ve ark. 2020).

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri ile advers etkilerin ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi araştırmak için Ki-kare testi uygulanmıştır. Eşlik eden anksiyetenin varlığı veya yokluğu, olumsuz etkilerin ortaya çıkışı ile anlamlı bir ilişki gösteren tek faktördü. Dikkate değer bir şekilde, eşlik eden anksiyetesi olan hiçbir hasta olumsuz etki bildirmemiştir. Bu sonuçlar, eşlik eden anksiyetenin varlığının antidepresan advers etkileri riskini artırma olasılığının düşük olduğunu belirten önceki bulgularla tutarlıdır (Shankman ve ark. 2017). Eşlik eden anksiyetesi olan hiçbir hastanın herhangi bir advers etki yaşamadığını bulmanın bir olası açıklaması, anksiyete belirtileri ile SSRI'lerle ilişkilendirilen anksiyete benzeri yan etkiler arasındaki benzerliktir. Bu benzerlik, hastaların bu etkileri ilaç yerine temel durumlarına atfetmelerine neden olabilir. SSRI'ların anksiyete benzeri yan etkileri, serotonin ve norepinefrinin beyindeki etkileşiminden kaynaklanan anksiyete hissi, huzursuzluk ve sinirlilik gibi bir grup yan etkidir. SSRI tedavisinin erken aşamalarında, presinaptik 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu serotonin salınımını inhibe eder ve sinaptik aralıktaki serotonin seviyesini düşürür (Commons ve Linnros 2019). Bu durum beyincikteki locus coeruleus'ta norepinefrin üzerinde serotoninin inhibe edici etkisinin azalmasına neden olur, bu da artan norepinefrin salınımına ve SSRI tedavisinin erken döneminde anksiyete benzeri yan etkilerin

gelişimine yol açar. Ancak, uzun süreli SSRI kullanımı serotonin salınımını artırır, bunun sonucunda norepinefrin salınımını azaltır ve anksiyete benzeri yan etkileri kademeli olarak hafifletir (Bluer 2001). Çalışmamızda eşlik eden anksiyetesi olan depresif hastaların sayısının az olması (169 kişiden 9'u), sonuçlarımızı doğrulamak için daha büyük ve daha çeşitli bir örneklem gerektiğini vurgulamak önemlidir.

5.2. Advers Etki Prevalansı

Değerlendirilen örneklemin adver etkilerin prevalansına ilişkin olarak, hastaların yaklaşık yarısı (% 43.8, n=74) en az bir advers etki bildirdi, bu da toplamda 99 advers etki ortaya çıkardı. Bu, vortiksetin içeren SSRI monoterapisi uygulanan Türk yetişkin hastalarda advers etkilerin nispeten yüksek bir prevalansına işaret etmektedir. Bu bulgular, yetişkin Türk hastalarda SSRI advers etkilerinin prevalansını değerlendiren önceki bir çalışmanın olmaması ve Türkiye'nin farmakovijilans sisteminde olumsuz etkilerin yetersiz rapor edilmesi göz önüne alındığında, özellikle önemli ve anlamlıdır (Khan, Karataş, and Rahman 2020).

Bildirilen 99 advers etki arasında artan uyku süresi (n = 14) en sık olarak bildirilendi, bunu uyku azalması, kilo alımı, baş dönmesi (n = 8), uyuşukluk / gündüz uyku hali (n = 7), iştah azalması, anorgazmi ve libido azalması (n = 5 her biri) izlemektedir. Kesitsel çalışmamızın bulguları, en yaygın SSRI yan etkileriyle ilgili olarak, Jakobsen ve arkadaşlarının MDD hastalarında SSRI tedavisi alan 131 plasebo kontrollü çalışmanın incelemesi ile uyumludur (Jakobsen ve ark. 2017). Ancak, çalışmamızda en yaygın advers etkilerden biri olarak ortaya çıkan kilo alma, Jakobsen ve arkadaşlarının incelemesinde vurgulanmamıştır. Çalışmamız ile Jakobsen ve arkadaşlarının incelemesi arasındaki kilo alımı farklılığı, özellikle çalışmaların süresi gibi metodolojik farklılıklarla açıklanabilir. Jakobsen ve arkadaşlarının incelemesinde, klinik denemelerin çoğunluğu 8 ile 12 hafta arasında sürdü. Bu süreçler, özellikle 6 ayın üzerindeki tedavi süreleriyle daha belirgin hale gelen SSRI ile ilişkili kilo alma gibi etkilerin tespiti için yetersiz olabilir (Carvalho ve ark. 2016). Öte yandan, kesitsel çalışmamız, uzun süreli kullanım ile ortaya çıkan, kilo alma gibi yan etkilerin tespitine olanak tanır. Çalışmamız, kilo almanın ortalama olarak 8.5 ay SSRI kullanımından sonra ortaya çıktığını gösterdi. Ancak, kilo alma ile ilgili gözlemlerimize ilişkin iki temel kısıtlamayı vurgulamak önemlidir. İlk olarak, kesitsel

tasarımımız, SSRI'lar ile bildirilen etkiler arasında nedensel ilişkileri kurma yeteneğini sınırlar. İkinci olarak, çalışmamızın retrospektif doğası ve hastaların tıbbi kayıtlarında yaşam tarzlarına ilişkin belirli bilgilerin bulunmaması, yaşam tarzı ile kilo alma arasındaki ilişkiyi inceleme kapasitemizi sınırlamaktadır. SSRI'larla ilişkili kilo alımının oluşumu üzerinde yaşam tarzının etkisini incelemek son derece önemlidir, özellikle önceki bir çalışmanın bulguları göz önüne alındığında. Bu bulgular, antidepresan tedavisi sırasında batı tarzı bir diyet uygulayan, hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olan veya sigara içen depresif bireylerin kilo alma eğiliminde daha fazla olduğunu göstermektedir (Shi ve ark. 2017). Buna dayanarak, gelecek çalışmalarda yaşam tarzının olumsuz etkilerin ortaya çıkışı üzerindeki etkisini değerlendirmek önerilmektedir.

Advers etkileri bildiren 74 hastanın en büyük kısmı (%44,59) essitalopram kullanıyordu, onu fluoksetin (%31,08), sertalin (%10,81), paroksetin (%10,81) ve vortiksetin (%2,70) izliyordu. Fluoksetin ve sitalopram, hastanenin kaynaklarında bulunmadığı için çalışmamızda yer almadı. SSRI'lar arasındaki advers etki yüzdelerindeki gözlemlenen farklılıklar, çeşitli faktörlere bağlanabilir. İlk olarak, çalışmanın başlangıcında her bir ilacı uygulayan hastaların yüzdesi aynı değildi. İkincisi, uygulanan SSRI'lar farmakokinetik ve özgüllükte çoklu farklılıklara sahip, yapısal olarak ilgisiz bir ilaç grubu olduğundan farklı yüzdelerde advers etki ortaya çıkabilmesi normal olarak değerlendirilmektedir (Edinoff ve ark. 2021). Üçüncü olarak, bu ilaçları alan bireyler arasındaki genetik varyasyonlar önemli bir rol oynar. Bu özellikle, SSRI'ların ana metabolizma enzimi olan CYP enziminde genetik varyasyon oluşmuşsa önemlidir. CYP2C19, sertralin, eskitalopram, sitalopram için birincil metabolizma enzimi olarak görev yaparken, CYP2D6, fluvoxamine, fluoxetine ve paroxetine'in metabolizmasında merkezi bir rol oynar. PM hastaları, UM hastalara göre daha yüksek SSRI konsantrasyonlarına ve dolayısıyla daha yüksek bir advers etki riskine sahip olabilirler (Shalimova ve ark. 2021).

Ki-kare testi, kullanılan tedavi türü ile advers etki oluşumu arasında anlamlı bir ilişki ortaya koydu. Özellikle, sertralin alan hastaların, şans eseri beklenenden önemli ölçüde daha az gözlenen advers etkiye sahip olduğu tespit edildi. Bu sonuç, sertralinin diğer SSRI'lar arasında yüksek tolere edilebilirliğini gösteren önceki bulgularla tutarlıdır (Cipriani ve ark. 2018) . Bu gözlem sertralinin özelliklerine veya sertralin verilen

hastaların farklı genetikte olmasına da bağlanabilir. Örnek olarak, sertralinin norepinefrin geri alımı veya monoamin oksidaz aktivitesi üzerinde önemli inhibitör etkisi yoktur. Sonuçta diğer SSRI'lerden daha sınırlı bir advers etki aralığına sahip olabilir (Cipriani ve ark. 2010). Ayrıca, sertralin verilen hastaların genetiği de önemli bir rol oynamaktadır. Önceki çalışmalar aynı sertralin dozu uygulandığında bile bireyler arasındaki özellikle CYP3A4/5 ve CYP2C19'deki genetik farklılıkların sertralin metabolizmasında önemli bireyler arası değişkenliğe neden olabileceğini göstermesi açısından değerlidir (Huddart ve ark. 2020). Bu genetik ve metabolik faktörlerin SSRI'ların advers etkileri üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Ayrıca, kullanılan SSRI'lar ile advers etkileriyle advers etki spesifik alt grupları (MSS, Gİ ve cinsel) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle, escitalopram alan hastalar yüksek sayıda MSS ve düşük sayıda Gİ yan etki göstermiştir. Fluoksetin alan hastalar ise özellikle iştah azalması olmak üzere düşük sayıda MSS ve yüksek sayıda Gİ yan etkisi göstermiştir. Bu bulgular SSRI'ların grupları arasındaki özgüllük farkı ile açıklanabilir. SERT için en spesifik olan SSRI olan Escitalopram, SERT dışındaki istenmeyen hedeflerle sınırlı etkileşim gösterir. Bu durum, Escitalopram'ın yüksek MSS yan etkilerini ve düşük Gİ yan etkilerini açıklamaya yardımcı olabilir (Edinoff ve ark. 2021). Öte yandan, SERT için en az spesifik olan SSRI olan fluoksetin, SERT dışında istenmeyen hedeflerle etkileşime girme eğilimi gösterir. Bu hedefler arasında serotonin ile indüklenen doygunluğun aracısı olarak tanımlanan 5-HT_{2C} reseptör alttipi bulunmaktadır. Fluoksetin ve 5-HT_{2C} reseptörü arasındaki etkileşim, özellikle fluoksetin ile iştah azalması gibi gastrointestinal yan etkilerin artmış insidansını açıklayabilir (Edinoff ve ark. 2021; Halford ve ark. 2007) .

Ayrıca, bulgularımız fluoksetinin cinsel yan etkilere en çok katkı sağlayan başlıca tedavi olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, en yüksek cinsel yan etki oranına sahip olan ilacın paroksetin olduğunu belirleyen Jing ve Straw-Wilson'ın sonuçlarıyla karşıtlık göstermektedir (Jing ve Straw-Wilson 2016) . Bu tutarsızlık, paroksetin ve fluoksetin arasındaki yarılanma ömründeki farka ek olarak, çalışmamız ile Jing ve Straw-Wilson'ın araştırması arasındaki SSRI kullanım süresindeki farka bağlanabilir. Örnek olarak, 21 saatlik nispeten kısa yarı ömrü olan paroksetin, Jing ve Straw-Wilson tarafından

gösterildiği gibi, kısa süreli çalışmalarda gözle görülür cinsel advers etkiler gösterebilir (Edinoff ve ark. 2021) . Buna karşılık, fluoksetinin daha uzun yarı ömrü, 1 ila 2 haftalık (yaşlı hastalarda üç haftaya kadar) uzun bir yarılanma ömrüne sahip aktif metaboliti ile birlikte, kararlı bir duruma ulaşması 4 aya kadar sürebilir (Lochmann ve Richardson 2019) . Sonuç olarak, fluoksetin kısa süreli çalışmalarda gözle görülür cinsel advers etkiler göstermeyebilir, ancak çalışmamız gibi daha uzun çalışmalarda etki daha belirgin hale gelebilir. Bulgularımız, fluoksetin ile ilişkili cinsel advers etkilerin tedavinin 4 ila 12.5 ayları arasında meydana geldiğini göstermiştir ve paroksetin dışındaki SSRI'ların cinsel işlev bozukluğu yaşama olasılığını artırma potansiyelini vurgulamaktadır.

5.3. Advers Etkilerin Sıklığı ve Şiddeti

SSRI'ların advers etkilerinin hastaların yaşamları üzerindeki etkisini değerlendirmeye odaklanan sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, çalışmamız bu boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Özellikle, çalışmamız bu advers etkilerin sıklığı ve şiddetini inceleyerek hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir. Analizimiz, bildirilen advers etkilerin yarısından fazlasının sıklık açısından 'bazen' (% 60) meydana geldiğini ve ciddiyet açısından 'hiç veya hafif sorun' (% 56) yarattığını ortaya koymuştur. Bu durum, bu yan etkilerin aralıklı olduğunu ve hastalar için minimum rahatsızlık veya sıkıntıya yol açtığını göstermektedir. TAEÖ yan etkilerin hem sıklığının hem de şiddetinin hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediğini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için yoğunluk kavramını ortaya koymaktadır. Bu yoğunluk puanı, advers etkilerin sıklığı ve şiddetinin çarpılmasıyla belirlenir. Bu sayısal değer, yan etkilerin hastanın yaşamı üzerindeki etkisini yansıtır ve hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Bildirilen advers etkilerin çoğu (% 55.2) hafif yoğunluk kategorisine girmiştir ve yaşam kalitesi üzerinde minimum etkisi söz konusudur. Çalışmamızda en yaygın olarak görülen MSS ve Gİ advers etkiler bu grup yan etkilerdendir. Bildirilen advers etkilerin %37,9'u orta yoğunluk kategorisine girmekte ve bu da hastanın yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde bir etkiye işaret etmektedir. Değerlendirilen cinsel advers etkilerin çoğu bu kategoriye girer. Özellikle, advers etkilerin sadece küçük bir yüzdesi (% 6.9) şiddetli yoğunluk olarak kategorize edildi, kabızlık ve kas kasılması bu kategoride her biri tek bir hasta tarafından bildirilen tek etki olarak görülmüştür.

Bulgularımızı, SSRI'ların yan etkilerini değerlendirmek için TAEÖ'yü kullanan diğer kesitsel çalışmaların bulgularıyla karşılaştırmaya çalışılmıştır. Ancak, mevcut çalışmalar, depresyonlu bireylerde SSRI monoterapisinin prevalansını, sıklığını ve şiddetini ölçme hedeflerimizle uyumlu değildi. Bir çalışma, antidepresan yan etkilerini değerlendirmek için standartlaştırılmış bir ölçeğin eksikliği nedeniyle TSES'in doğal uygulama kliniklerinde değerlendirilmesini amaçlamıştır (Vanderkooy, Kennedy ve Bagby 2002). Diğer bir çalışma ise depresyonlu hastalarda antidepresan yan etkilerinin sıklığı ile yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırdı (Ramic ve ark. 2020). Sonuç olarak, bizim çalışmamız ile öncekiler arasındaki birincil hedeflerdeki farklılık, SSRI yan etkilerinin yaygınlığını, sıklığını ve ciddiyetini doğrudan karşılaştırma becerimizi kısıtlamıştır.

5.4. Araştırma Bulgularının Önemi

Farmakovijilanstan elde edilen güvenlik bilgileri hem bireysel hem de popülasyon düzeyinde ilaç advers etkilerinin anlaşılmasındaki boşlukları doldurmak için hayati önem taşımaktadır. Bu durum klinik çalışmaların advers etkilere ilişkin kapsamlı veri sağlamada karşılaştığı sınırlamalar nedeniyle özellikle önemlidir (Collet 2000). Farmakovijilans çalışmaları belirli popülasyonlardaki yan etki yaygınlığı hakkında içgörüler sunar. Ek olarak, ülkeler arasında yan etki yaygınlığının karşılaştırılmasını kolaylaştırır (Jose ve ark. 2021). Bireysel düzeyde ise farmakovijilans advers etkilerin sıklığını ve şiddetini değerlendirerek, bildirilen advers etkilerin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar.

Farmakovijilanstan elde edilen bu güvenlik bilgileri hastalar, sağlık profesyonelleri, düzenleyici kurumlar ve ilaç şirketleri için oldukça önemlidir (Jose ve ark. 2021). Hastalar farmakovijilans verileri hakkında bilgilendirildiğinde tedavi kararlarına aktif olarak katılabilir ve muhtemelen ilaç uyumunu artırabilir. Bu durum psikiyatrik veya birinci basamak tedavide depresyonlu hastaların önemli bir kısmının (% 50) tedaviye başladıktan altı ay sonra ilaçlarını kullanmayı bıraktığı göz önüne alındığında kritik bir öneme sahiptir (Sansone ve Sansone 2012). Sağlık profesyonelleri bu verileri advers etkiler hakkındaki bilgilerini geliştirmek için eğitim kaynakları olarak da kullanabilir. Ayrıca, bu veriler hastahanelerde formüler komitelerinin ilaçların formülere dahil edilmesine ilişkin bilinçli kararlar almasına yardımcı olur. Düzenleyici kurumlar standart tedavi kılavuzlarını en son

güvenlik bilgileriyle şekillendirmek ve güncellemek için büyük ölçüde farmakovijilans verilerine güvenmektedir (Jose ve ark. 2021). Ayrıca, ilaç şirketleri yeni klinik çalışmalardaki masrafları minimize etmek ve ilaçların piyasadan çekilme riskini azaltmak için farmakovijilans aracılığıyla elde edilen güvenlik bilgilerinden faydalanabilirler. (Galeano ve ark. 2020).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada değerlendirilen Türk erişkin hastaların önemli bir kısmı (% 43.8) advers etki bildirmiştir. Ancak, bu etkilerin çoğunluğu sıklık açısından aralıklı olup, şiddet açısından ya hiç sorun yaratmamış ya da hafif bir rahatsızlık oluşturmuştur. Bu durum, bildirilen advers etkilerin yaygın olmasına karşın hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin minimal olduğunu göstermektedir. Ancak, kesitsel tasarımımızın tedavi ile advers etkiler arasındaki nedensel ilişkileri kurmada küçük örneklem nedeniyle sınırlı bir veridir. Bu nedenle, bulgularımızı doğrulamak için daha fazla hasta üzerinde ve daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, hastaların yaşam tarzlarını ve genetik profillerini inceleyerek yapılacak ileri çalışmalarla bu faktörlerin SSRI'ların advers etkilerinin ortaya çıkmasındaki rolü daha iyi anlaşılabacaktır.

KAYNAKLAR

- Alberti, Siegfried, Alberto Chiesa, Costanza Andrisano ve Alessandro Serretti. 2015. "Majör Depresyon Tedavisi Sırasında İkinci Nesil Antidepresanlarla İlişkili Uykusuzluk ve Uyku Hali: Bir Meta-Analiz." *Klinik Psikofarmakoloji Dergisi* 35 (3): 296–303. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000329>.
- Angulo, J, C Peiró, CF Sanchez-Ferrer, S Gabancho, P Cuevas, S Gupta ve I Sáenz de Tejada. 2001. "Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Sıçan Korpus Kavernozum Dokusunda Eretil Tepkiler, NO Üretimi ve Nöronal NO Sentaz Ekspresyonu Üzerindeki Farklı Etkileri." *İngiliz Farmakoloji Dergisi* 134 (6): 1190–94. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704351>.
- Berger, Miles, John A Gray ve Bryan L Roth. 2009. "Serotonin'in Genişletilmiş Biyolojisi." *Tıbbın Yıllık İncelemesi* 60: 355–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>.
- Blier, S. 2001. "Norepinefrin ve Serotonin Sistemleri Arasındaki Karışma ve Antidepresan Yanıtındaki Rolü." *Psikiyatri ve Sinirbilim Dergisi: JPN* 26 Suppl (Ek): S3-10.
- Brigitta, Bondy. 2002. "Depresyon Patofizyolojisi ve Tedavi Mekanizmaları." *Klinik Sinirbilimde Diyaloglar* 4 (1): 7–20. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>.
- Carvalho, André F, Manu S Sharma, André R Brunoni, Eduard Vieta ve Giovanni A Fava. 2016. "Yeni Nesil Antidepresan İlaçların Kullanımıyla İlişkili Güvenlik, Tolere Edilebilirlik ve Riskler: Literatürün Eleştirel Bir İncelemesi." *Psikoterapi ve Psikosomatik* 85 (5): 270–88. <https://doi.org/10.1159/000447034>.
- Chu, Andrew ve Roopma Wadhwa. 2023. *Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri*.
- Cipriani, Andrea, Teresa La Ferla, Toshi A Furukawa, Alessandra Signoretti, Atsuo Nakagawa, Rachel Churchill, Hugh McGuire ve Corrado Barbui. 2010. "Depresyon için Diğer Antidepresif Ajanlara Karşı Sertralin." *Cochrane Sistematik İncelemeler*

Veritabanı, no. 4 (Nisan): CD006117.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006117.pub4>.

Cipriani, Andrea, Toshi A Furukawa, Georgia Salanti, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht ve ark. 2018. "Majör Depresif Bozukluğu Olan Yetişkinlerin Akut Tedavisi için 21 Antidepresan İlacın Karşılaştırmalı Etkinliği ve Kabul Edilebilirliği: Sistematik Bir İnceleme ve Ağ Meta-Analizi." *Odak (Amerikan Psikiyatri Yayıncılığı)* 16 (4): 420–29.
<https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>.

Collet, J P. 2000. "[Klinik Araştırmaların Sınırlamaları]." *La Revue du Praticien* 50 (8): 833–37.

Commons, Kathryn G ve Sofia E Linnros. 2019. "Gecikmiş Antidepresan Etkinliği ve Duyarsızlaştırma Hipotezi." *ACS Kimyasal Sinirbilim* 10 (7): 3048–52.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00698>.

Dimoula, Anna, Dimitrios Fotellis, Evmorfia Aivalioti, Dimitrios Delialis, Alexia Polissidis, Raphael Patras, Nikolaos Kokras ve Kimon Stamatelopoulos. 2021. "Antidepresanların Vasküler Fonksiyon ve Yapı Üzerindeki Hedef Dışı Etkileri." *Biyoilaçlar* 10 (1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010056>.

Edinoff, Amber N, Haseeb A Akuly, Tony A Hanna, Carolina O Ochoa, Shelby J Patti, Yahya A Ghaffar, Alan D Kaye, et al. 2021. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ve Yan Etkileri: Bir Anlatı İncelemesi." *Nöroloji Uluslararası* 13 (3): 387–401.
<https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>.

Ekhart, Corine, Florence van Hunsel, Joep Scholl, Sieta de Vries ve Eugene van Puijenbroek. 2018. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonlarında Cinsiyet Farklılıkları." *İlaç Güvenliği* 41 (7): 677–83.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0646-2>.

Ferguson, James M. 2001. "SSRI Antidepresan İlaçlar: Yan Etkiler ve Tolere Edilebilirlik." *Klinik Psikiyatri Dergisi Birinci Basamak Arkadaşı* 3 (1): 22–27.
<https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>.

- Gabriel, Matta ve Verinder Sharma. 2017. "Antidepresan Bırakma Sendromu." *CMAJ : Kanada Tabipler Birliği Dergisi = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 189 (21): E747. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160991>.
- Galeano, Diego, Shantao Li, Mark Gerstein ve Alberto Paccanaro. 2020. "İlaç Yan Etkilerinin Sıklığını Tahmin Etmek." *Doğa İletişimi* 11 (1): 4575. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18305-y>.
- Garrett, Andrew R ve Jason S Hawley. 2018. "SSRI ile İlişkili Bruksizm: Yayınlanmış Vaka Raporlarının Sistematik Bir İncelemesi." *Nöroloji. Klinik Uygulama* 8 (2): 135–41. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000433>.
- Gautam, Shiv, Akhilesh Jain, Manaswi Gautam, Vihang N Vahia ve Sandeep Grover. 2017. "Depresyon Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzları." *Hint Psikiyatri Dergisi* 59 (Ek 1): S34–50. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>.
- Ghaffari Darab, Mohsen, Arvin Hedayati, Elahe Khorasani, Mohsen Bayati ve Khosro Keshavarz. 2020. "Majör Depresyon Bozukluğu Tedavisinde Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: Sistematik İncelemeler Üzerine Bir Şemsiye İnceleme." *Uluslararası Klinik Uygulamada Psikiyatri Dergisi* 24 (4): 357–70. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1782433>.
- Goldstein, BJ ve PJ Goodnick. 1998. "Duygusal Bozuklukların Tedavisinde Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri--III. Tolere Edilebilirlik, Güvenlik ve Farmakoekonomi." *Psikofarmakoloji Dergisi (Oxford, İngiltere)* 12 (3 Ek B): S55-87. <https://doi.org/10.1177/0269881198012003041>.
- Halford, Jason CG, Joanne A Harrold, Emma J Boyland, Clare L Lawton ve John E Blundell. 2007. "Serotonerjik İlaçlar: İştah İfadesi Üzerindeki Etkiler ve Obezite Tedavisinde Kullanım." *İlaçlar* 67 (1): 27–55. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00004>.
- Healy, David. 2019. "SSRI Sonrası Cinsel İşlev Bozukluğu ve Diğer Kalıcı Cinsel İşlev Bozuklukları." *Epidemiyoloji ve Psikiyatri Bilimleri* 29 (Eylül): e55. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000519>.

- Huddart, Rachel, J Kevin Hicks, Laura B Ramsey, Jeffrey R Strawn, D Max Smith, Margarita Bobonis Babilonia, Russ B Altman ve Teri E Klein. 2020. "PharmGKB Özeti: Sertralin Yolu, Farmakokinetik." *Farmakogenetik ve Genomik* 30 (2): 26–33. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000392>.
- Hutters, Cecilie Lybeck ve Annamaria Giralddi. 2022. "[SSRI ile Tedaviden Kaynaklanan Cinsel Yan Etkiler]." *Laeger için Ugeskrift* 184 (14).
- Isometsä, E T. 2001. "Psikolojik Otopsi Çalışmaları - Bir İnceleme." *Avrupa Psikiyatrisi : Avrupa Psikiyatristler Birliği Dergisi* 16 (7): 379–85. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(01\)00594-6](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(01)00594-6).
- Iwagami, Masao, Laurie A Tomlinson, Kathryn E Mansfield, Ian J Douglas, Liam Smeeth ve Dorothea Nitsch. 2018. "Böbrek Fonksiyon Düzeyine Göre Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Gastrointestinal Kanama Riski: Popülasyona Dayalı Bir Kohort Çalışması." *İngiliz Klinik Farmakoloji Dergisi* 84 (9): 2142–51. <https://doi.org/10.1111/bcp.13660>.
- Jakobsen, Janus Christian, Kiran Kumar Katakam, Anne Schou, Signe Gade Hellmuth, Sandra Elkjær Stallknecht, Katja Leth-Møller, Maria Iversen, et al. 2017. "Erratum: Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Plaseboya Karşı Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri. Meta-Analiz ve Deneme Sıralı Analizi ile Sistematik Bir İnceleme." *BMC Psikiyatri* 17 (1): 162. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1311-5>.
- Jing, Elizabeth ve Kristyn Straw-Wilson. 2016. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinde (SSRI'lar) Cinsel İşlev Bozukluğu ve Potansiyel Çözümler: Bir Anlatı Literatür İncelemesi." *Ruh Sağlığı Klinisyeni* 6 (4): 191–96. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.191>.
- Johnson, Chris F, Margaret Maxwell, Brian Williams, Nadine Dougall ve Stephen MacGillivray. 2022. "Depresyon Tedavisinde Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü Monoterapisinin Doz-Yanıt Etkileri: İncelemelerin ve Meta-Anlatı Sentezinin Sistematik İncelemesi." *BMJ Tıp* 1 (1): e000017. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000017>.

- Jose, Jimmy, Mohammed H Al Rubaie, Hussain Al Ramimmy ve Shirly S Varughese. 2021. "Farmakovijilans: Temel Kavramlar ve Umman'daki Sisteme Genel Bir Bakış." *Sultan Qaboos Üniversitesi Tıp Dergisi* 21 (2): e161–63. <https://doi.org/10.18295/squmj.2021.21.02.001>.
- Joseph, Jithin T, Rashmi Vishwanath ve Samir Kumar Praharaj. 2023. "Antidepresan Kullanımına İlişkin Periferik Ödem: Olgu Sunumlarının SistematiK İncelemesi." *İnsan Psikofarmakolojisi* 38 (6): e2884. <https://doi.org/10.1002/hup.2884>.
- Kanova, Marcela ve Pavel Kohout. 2021. "Serotonin-Sağlıklı ve Kritik Hastalarda Sentezi ve Rollerini." *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi* 22 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094837>.
- Kelly, Karen, Michael Posternak ve Jonathan E Alpert. 2008. "Optimal Yanıt Elde Etmeye Doğru: Antidepresan Yan Etkilerini Anlamak ve Yönetmek." *Klinik Sinirbilimde Diyaloglar* 10 (4): 409–18. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kkelly>.
- Han, Zakir, Yusuf Karataş ve Hazir Rahman. 2020. "Türkiye'de Advers İlaç Reaksiyonları Raporlaması ve Engeller: Farmakovijilans Eğitime Acil Bir İhtiyaç." *İlaç Güvenliğinde Terapötik Gelişmeler* 11: 2042098620922483. <https://doi.org/10.1177/2042098620922483>.
- Lochmann, Dee ve Tara Richardson. 2019. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri." *Deneyisel Farmakoloji El Kitabı* 250: 135–44. https://doi.org/10.1007/164_2018_172.
- Düşük, Yvette, Sajita Setia ve Graca Lima. 2018. "Antidepresanları İçeren İlaç-İlaç Etkileşimleri: Desvenlafaksine Odaklanın." *Nöropsikiyatrik Hastalık ve Tedavi* 14: 567–80. <https://doi.org/10.2147/NDT.S157708>.
- Lunghi, Carlotta, Michèle Dugas, Jacinthe Leclerc, Elisabetta Poluzzi, Cathy Martineau, Valérie Carnovale, Théo Stéfan ve ark. 2022. "Toplumda Antidepresan İlaç Kullanımının Küresel Yaygınlığı: SistematiK Bir İnceleme Protokolü." *BMJ Açık* 12 (5): e062197. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062197>.

- Malhi, Cin S ve J John Mann. 2018. "Depresyon." *Lancet (Londra, İngiltere)* 392 (10161): 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Marcum, Zachary A, Subashan Perera, Joshua M Thorpe, Galen E Switzer, Nicholas G Castle, Elsa S Strotmeyer, Eleanor M Simonsick ve ark. 2016. "Toplumda Yaşayan Yaşlı Erişkinlerde Antidepresan Kullanımı ve Tekrarlayan Düşüşler: Sağlık ABC Çalışmasından Elde Edilen Bulgular." *Farmakoterapi Yıllıkları* 50 (7): 525–33. <https://doi.org/10.1177/1060028016644466>.
- Marcy, Todd R ve Mark L Britton. 2005. "Antidepresan Kaynaklı Terleme." *Farmakoterapi Yıllıkları* 39 (4): 748–52. <https://doi.org/10.1345/aph.1E564>.
- McManis, Philip G. ve Nicholas J. Talley. 1997. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ile İlişkili Bulantı ve Kusma." *CNS İlaçları* 8 (5): 394–401. <https://doi.org/10.2165/00023210-199708050-00005>.
- Mencher, Simon K ve Long G Wang. 2005. "Seçici İlaçlara Kıyasla Rastgele İlaçlar (Rastgele Cinsel İlişki Bir Erdem Olabilir)." *BMC Klinik Farmakoloji* 5 (Nisan): 3. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-5-3>.
- Montejo-González, AL, G Llorca, JA Izquierdo, A Ledesma, M Bousoño, A Calcedo, JL Carrasco, et al. 1997. "SSRI'ya Bağlı Cinsel İşlev Bozukluğu: 344 Hastanın Prospektif, Çok Merkezli ve Tanımlayıcı Bir Klinik Çalışmasında Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin ve Fluvoksamin." *Seks ve Evlilik Terapisi Dergisi* 23 (3): 176–94. <https://doi.org/10.1080/00926239708403923>.
- Monti, Jaime M. 2011. "Uyku-uyanıklık davranışının serotonin kontrolü." *Uyku Tıbbı İncelemeleri* 15 (4): 269–81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.11.003>.
- Pollock, BG 1999. "Yaşlı Hastalarda Antidepresanların Olumsuz Reaksiyonları." *Klinik Psikiyatri Dergisi* 60 Ek 20: 4–8.
- Pourhamzeh, Mahsa, Fahimeh Ghasemi Moravej, Mehrnoosh Arabi, Elahe Shahriari, Soraya Mehrabi, Richard Ward, Reza Ahadi ve Mohammad Taghi Joghataei. 2022.

"Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Serotonin Rolleri." *Hücrel ve Moleküler Nörobiyoloji* 42 (6): 1671–92. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>.

Ramic, Enisa, Subhija Prasko, Larisa Gavran ve Emina Spahic. 2020. "Birinci Basamakta Tedavi Edilen Hastalarda Antidepresan Yan Etkilerinin Ortaya Çıkışının Değerlendirilmesi." *Materia Soso-Medica* 32 (2): 131–34. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.131-134>.

Sansone, Randy A ve Lori A Sansone. 2012. "Antidepresan Uyumu: Hastalar İlaçlarını Alıyor mu?" *Klinik Sinirbilimde Yenilikler* 9 (5–6): 41–46.

Shalimova, Alena, Viktoria Babasieva, Vladimir N Chubarev, Vadim V Tarasov, Helgi B Schiöth ve Jessica Mwinyi. 2021. "Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Yanıtı Tahmini: Farmakokinetik ve Farmakodinamiği Etkileyen Güncel ve Yeni Genomik Belirteçler." *Farmakogenomik* 22 (8): 485–503. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0157>.

Shankman, Stewart A, Stephanie M Gorka, Andrea C Katz, Daniel N Klein, John C Markowitz, Bruce A Arnow, Rachel Manber ve ark. 2017. "Depresyon ve komorbid panik bozukluğu olan hastalarda antidepresan tedavisinin yan etkileri." *Klinik Psikiyatri Dergisi* 78 (4): 433–40. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10370>.

Shi, Zumin, Evan Atlantis, Anne W Taylor, Tiffany K Gill, Kay Price, Sarah Appleton, Ma-Li Wong ve Julio Licinio. 2017. "SSRI Antidepresan Kullanımı Sağlıksız Yaşam Tarzları Bağlamında Kilo Alımını Güçlendiriyor: 4 Yıllık Avustralya Takip Çalışmasının Sonuçları." *BMJ Açık* 7 (8): e016224. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016224>.

Sobieraj, Diana M, Brandon K Martinez, Adrian V Hernandez, Craig I Coleman, Joseph S Ross, Karina M Berg, David C Steffens ve William L Baker. 2019. "Yaşlı Erişkinlerde Majör Depresyonun Farmakolojik Tedavilerinin Olumsuz Etkileri." *Amerikan Geriatri Derneği Dergisi* 67 (8): 1571–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.15966>.

- Sramek, John J, Michael F Murphy ve Neal R Cutler. 2016. "Depresyonun Psikofarmakolojik Tedavisinde Cinsiyet Farklılıkları." *Klinik Sinirbilimde Diyaloglar* 18 (4): 447–57. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/ncutler>.
- Steffen, Annika, Julia Nübel, Frank Jacobi, Jörg Bätzing ve Jakob Holstiege. 2020. "Depresyonun Zihinsel ve Somatik Komorbiditesi: Alman Ülke Çapında Ayaktan Talep Verilerini Kullanan 202 Tanı Grubunun Kapsamlı Bir Kesitsel Analizi." *BMC Psikiyatri* 20 (1): 142. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02546-8>.
- Taylor, Matthew J, Nick Freemantle, John R Geddes ve Zubin Bhagwagar. 2006. "Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü Antidepresan Etkisinin Erken Başlangıcı: Sistemik İnceleme ve Meta-Analiz." *Genel Psikiyatri Arşivleri* 63 (11): 1217–23. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1217>.
- Telang, Shilpa, Celeste Walton, Baris Olten ve Michael H Bloch. 2018. "Meta-Analiz: İkinci Nesil Antidepresanlar ve Baş Ağrısı." *Afektif Bozukluklar Dergisi* 236 (Ağustos): 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.047>.
- Teoh, Cherilyn Xue Wei, Millie Thng, Serene Lau, Meng-Wong Taing, Sarah Y Chaw, Dan Siskind ve Steve Kisely. 2023. "Yetişkinlerde Depresyon, Anksiyete, Şizofreni ve Bipolar Duygudurum Bozukluğu için Kullanılan İlaçların Ağız Kuruluğu Etkileri: Sistemik İnceleme." *BJPsych Açık* 9 (2): e53. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.15>.
- Thase, M E, I M Salloum ve J D Cornelius. 2001. "Komorbid Alkolizm ve Depresyon: Tedavi Sorunları." *Klinik Psikiyatri Dergisi* 62 Ek 20: 32–41.
- Vanderkooy, JD, Sidney H Kennedy ve R Michael Bagby. 2002. "Doğal Bir Ortamda Tedavi Edilen Depresyon Hastalarında Antidepresan Yan Etkileri: Bupropion, Moklobemid, Paroksetin, Sertralin ve Venlafaksin Üzerine Bir Çalışma." *Kanada Psikiyatri Dergisi. Revue Canadienne de Psychiatrie* 47 (2): 174–80. <https://doi.org/10.1177/070674370204700208>.
- Dünya Sağlık Örgütü. 2023. "Depresif Bozukluk (Depresyon)." 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Zajecka, J M. 2000. "Antidepresanlarla Uzun Süreli Tedavide Klinik Sorunlar." *Klinik Psikiyatri Dergisi* 61 Ek 2: 20–25.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Saja	Uyruğu	
Soyadı	SAID	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans		
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: