



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Antidepresanların ilaç ilişkili hareket bozuklukları ve cinsel yan etkiler açısından karşılaştırılması

Comparison of antidepressants in terms of drug-related movement disorders and sexual side effects

Zeynep Namlı¹, Lut Tamam¹, Mehmet Emin Demirkol¹, Mahmut Onur Karaytuğ¹, Kerim Uğur², Özge Eriş Davut³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Turkey

³Hatay Antakya Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Hatay, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(2):610-620

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare different antidepressant groups regarding sexual side effects, sleep bruxism, and neurological side effects.

Materials and Methods: We included 406 patients between 18 and 50 years old, who were treated as an outpatient with a diagnosis of depressive disorders or anxiety disorders and had antidepressant monotherapy for more than one month. We applied sociodemographic data form, Hamilton Depression Scale (HDS), Hamilton Anxiety Scale (HAS), neurological side effects section of the UKU Side Effect Rating Scale, Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX), and Morisky Medication Adherence Scale to all patients. We divided the antidepressants into three groups as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) and vortioxetine.

Results: The mean score of the UKU neurological side effects of those using SNRI in patients with GAD was significantly higher than those using SSRI. Adequate adherence to drug treatment was 91.3% for vortioxetine users, 73.8% for SSRI users, and 50% for SNRI users in patients with depressive disorder, and the difference between the three groups was statistically significant.

Conclusion: Antidepressant drug groups may differ from each other regarding some side effects and treatment adherence. Prospective studies are needed to understand better lesser-known side effects such as antidepressant-induced sleep bruxism and movement disorders.

Keywords: Antidepressant, sexual dysfunction, neurological side effects, adherence, bruxism

Öz

Amaç: Çalışmamızda farklı antidepresan gruplarının cinsel yan etkiler, daha az bilinen uyku bruksizmi ve nörolojik yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın örneklem grubunu 18-50 yaş aralığında, depresif bozukluklar ve/veya anksiyete bozuklukları tanısı ile ayaktan tedavi gören, 1 aydan uzun süredir antidepresan monoterapisi alan 406 hasta oluşturmaktadır. Tüm hastalara; sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği nörolojik yan etkiler bölümü, Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) ve Morisky İlaç Uyum Ölçeği uygulanmıştır. Kullanılan antidepresanlar; seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ ve vortioxetin olmak üzere üç gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: YAB tanılı hastalarda SNGİ kullananların UKU nörolojik yan etkiler ortalama puanı SSGİ kullananlardan anlamlı olarak yüksek belirlendi. Depresif bozukluk tanılı hastalarda; ilaç tedavisine yeterli uyum sırasıyla %91.3 oranında vortioxetin, % 73.8 oranında SSGİ ve %50 oranında SNGİ kullanan hastalarda belirlendi ve üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Antidepresan ilaç grupları bazı yan etkiler ve tedavi uyumu açısından birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Antidepresan kaynaklı uyku bruksizmi ve hareket bozuklukları gibi daha az bilinen yan etkilerin daha iyi anlaşılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Antidepresan, cinsel disfonksiyon, nörolojik yan etki, tedavi uyumu, uyku bruksizmi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeynep Namlı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey E- mail: zeynepnamlı@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 22.02.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 20.05.2021

GİRİŞ

Antidepresanlar genel olarak etkili ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak hastalarda %70'e kadar ulaşan oranlarda doz atlama ya da tedaviyi erken sonlandırma şeklinde ilaç uyumsuzluğu görülebilmektedir. İlaç uyumsuzluğunun çeşitli nedenleri bulunmaktadır ve en yaygın olarak bilinenlerden biri yan etkilerdir¹. Çalışmalarda genellikle antidepresanların kısa süreli yan etkileri üzerine odaklanılmıştır ve prevalansının yaklaşık %27 olduğu belirlenmiştir².

Antidepresan türlerine göre yan etki profilleri farklılık göstermektedir³⁻⁴. Bazıları idiyosenkratik olmasına rağmen genel olarak yan etkiler antidepresanların sinaptik düzeydeki etkileriyle açıklanmaktadır. Antidepresanlar serotonin, dopamin ve noradrenalin gerilimini inhibe ederek ve muskarinik, histaminik (H₁), alfa-1 adrenerjik, dopaminerjik (D₂) ve muhtemelen serotonerjik (5-HT_{2A}) reseptörleri bloke ederek etki göstermektedir⁵. Serotonin geri alınımının inhibe edilmesiyle; libido azalması, anorgazmi gibi cinsel problemler, ekstrapiramidal sistem belirtileri, noradrenalin alımı blokajıyla; tremor, dopamin geri alım inhibisyonuyla; parkinsonizm, D₂ reseptör blokajıyla; akatizi, distoni, parkinsonizm gibi ekstrapiramidal sistem belirtileri antidepresan kaynaklı yan etkilerin bir kısmını oluşturmaktadır⁵.

Antidepresanların neden olduğu cinsel yan etkiler, erken dönemlerde sıklıkla tedaviden sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır ancak hastalar genelde daha geç fark etmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal lubrikasyonun olmaması şeklinde görülen cinsel uyarılma bozuklukları, cinsel istek azlığı ve orgazm bozuklukları antidepresanların neden olduğu cinsel işlev bozukluklarındandır. Bu yan etkilerden ilaçların nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir⁶ ve özellikle serotonerjik aktivite sorumlu tutulmaktadır⁷ ancak biyolojik alt yapı tam olarak bilinmemektedir⁸. Çalışmalarda seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) kullanan hastaların yaklaşık %60'ında cinsel işlev bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir⁹. Noradrenerjik etkisi bulunan ya da baskın olan; serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ), milnasipran, mirtazapin gibi antidepresanların SSGİ'lere göre daha az cinsel yan etki yaptığı belirlenmiştir¹⁰.

İlk dönemlerde tam olarak tanınmasa da

antidepresanlara bağlı ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri bilinmektedir ve oluşumunda serotonin geri alınımının inhibe edilmesinin, D₂ reseptör blokajının sorumlu olduğu bildirilmektedir⁵. Genellikle SSGİ'lerin indüklediği EPS yan etkilerine dair bildirimler bulunurken diğer antidepresanlarla ilgili veri daha yetersizdir¹¹.

Antidepresanlarla ilişkili hareket bozuklukları yan etkilerinden biri de bruksizmdir. SSGİ ve SNGİ gibi antidepresanların bruksizme neden olabileceği bildirilmiştir¹². Hastalar kısa ya da uzun süreli antidepresan tedavisi ile bruksizm semptomları geliştirebilmektedir, belirtiler ilaç tedavisinin başlamasıyla üç-dört hafta içerisinde görülebilmektedir¹³. Bruksizm; diş gıcırdatma ve kilitlenme ile karakterize olan bir hareket bozukluğudur¹⁴. Gündüz ya da uyku esnasında görülebilmektedir. Gün içerisinde diş sıkma ya da kilitlenme şeklinde görülürken, diş gıcırdatma sıklıkla uyku esnasında görülmektedir ve noktöral bruksizm olarak adlandırılmaktadır. Bruksizm etyolojisinde; endokrin hastalıklar, beslenme yetersizlikleri gibi sistemik faktörler, maloklüzyon gibi lokal faktörler, psikolojik faktörler¹⁵, travma, genetik etkenler, sigara, alkol ve ilaç kullanımı yer almaktadır¹⁶. Serotonerjik-dopaminerjik sistemler arasındaki dengesizliğin bruksizm etyolojisinde etkili olabileceği belirtilmiştir¹⁷ ve özellikle mezokortikal yolakta dopaminerjik sistemdeki bozukluklarla ilişkili bulunmuştur¹⁸.

Tedavi uyumunu ve böylece tedaviye verilen yanıtı etkilemesi nedeniyle antidepresanların yan etki profillerinin iyi bilinmesi önemlidir. Olası yan etkilerin bilinmesi hasta takibinde ilaç seçiminde yol gösterici olmaktadır ayrıca yan etkiler hakkında bilgilendirme yapma çoğu hastada tedavinin yarı bırakılmasını önleyecektir. Çalışmamızda farklı antidepresan gruplarının cinsel işlevler, uyku bruksizmi ve nörolojik yan etkiler ile ilişkisinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın hipotezi; antidepresanların bu üç yan etki grubu açısından farklılık göstereceği ve bazı antidepresan gruplarının özellikle belli yan etkiler açısından daha güvenilir belirleneceğidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir. (03.07.2020 tarihli, 101 no'lu toplantı, 23 sayılı karar). Tüm katılımcılara bilgilendirme yapıp, çalışma

öncesinde aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya; ÇÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinikleri'nde depresif bozukluklar ve/veya anksiyete bozuklukları tanısı ile ayakta tedavi gören, 1 aydan uzun süredir antidepresan monoterapisi alan, öz bildirim ölçeklerini doldurabilmesi için okur yazar olan kişiler dahil edilmiştir. Mental retardasyonu olan, alkol-madde kullanım bozuklukları ve komorbid ruhsal hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Antidepresanlarla ilişkili cinsel yan etkileri değerlendirebilmek için 50 yaş üzeri ve kadınlarda menapoz dönemine girmiş olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. Olası cinsel ve nörolojik etkilenme nedeniyle ek tıbbi hastalığı olan ve ilaç kullanan kişiler de dahil edilmemiştir. Yapılan psikiyatrik görüşme ve poliklinik kayıtlarının incelenmesi sonucunda; antidepresan tedavi başlanmadan önce cinsel işlev bozukluğu bildiren 53, primer bruksizm bildiren 59 kişi çalışmadan çıkartılmıştır. Depresif bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının cinsel işlevleri olumsuz etkileyeceği göz önünde bulundurularak Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden (HAM-D) 8 ve üzeri, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği'nden (HAM-A) 18 ve üzeri puan alan¹⁹ 47 hasta çalışmadan çıkartılmıştır. Kullanılan antidepresanlar; SSGİ (essitalopram, sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralın, fluvoksamin), SNGİ (venlafaksin, duloksetin) ve vortiooksetin olmak üzere üç gruba ayrılarak toplam 406 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Tüm katılımcılarla Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-5) tanı ölçütlerine dayalı psikiyatrik görüşme yapılmıştır²⁰. Sosyodemografik veri formu, HAM-D, HAM-A, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği nörolojik yan etkiler bölümü ve uyku bruksizmi tanı kriterlerine yönelik tarama klinisyen tarafından uygulanmıştır. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) ve Morisky İlaç Uyum Ölçeği katılımcılar tarafından doldurulmuştur. Psikiyatrik görüşme, veri formları ve ölçeklerin doldurulması için her hastaya yaklaşık 60 dakika ayrılmıştır. Katılımcıların anlamadıkları noktalar görüşmeciler tarafından açıklanmıştır.

Ölçekler

Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca oluşturulan, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, meslek, eşlik eden tıbbi hastalık,

soygeçmiş, alışkanlıklar, ruhsal hastalık süresi, kullanılan ilaç tedavisi, dozu ve süresi gibi bilgilerin yer aldığı formdur.

Uyku bruksizmi tanı ölçütleri

Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3 (ICSD-3; New Classification of Sleep Disorders)'da 'Uyku İlişkili Hareket Bozuklukları' başlığı altında yer alan 'Uyku İlişkili Bruksizm' kriterleri göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmıştır²¹. 'Uyku sırasında düzenli veya sıklıkla diş gıcırdatma sesi olması' kriterinin karşılanması ve 'dişlerde diş gıcırdatma ile tutarlı aşınma bulgularının varlığı', 'sabahları çenede ağrı veya yorgunluk ve/veya temporal baş ağrısı ve/veya çene kilitlenmesi' bulgularından en az birinin varlığı ile uyku bruksizmi tanısı konulmaktadır²¹⁻²².

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

17 sorudan oluşan, en yüksek 51 puan alınan depresif belirtilerin düzeyi ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan bir ölçektir. Klinisyen tarafından uygulanır. Ölçekten alınan yüksek puanlar depresyon şiddetinin arttığını desteklemektedir²³. 0-7 puan 'depresyon yok', 8-15 puan 'hafif derecede depresyon', 16-28 puan 'orta derecede depresyon' ve 29 ve üzeri puanlar 'ağır derecede depresyon' lehine yorumlanabilmektedir²⁴. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ve Cronbach alfa değeri 0.75 olarak belirlenmiştir²⁵.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Anksiyete düzeyini ve şiddet değişimini belirlemeye yarayan bir ölçektir. Klinisyen tarafından uygulanır. Ruhsal ve bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 sorudan oluşmaktadır. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır ve ölçekten 0-56 arasında puan alınabilmektedir²⁶. Ölçekten alınan; 0-17 puan 'hafif derecede anksiyete' şeklinde yorumlanabilmektedir¹⁹. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ve ortalama değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0,72 bulunurken toplam puan için 0,94 olarak saptanmıştır²⁷.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak oluşan yan etkileri, nedensel ilişki kurarak değerlendiren bir ölçektir. Klinisyen tarafından uygulanır. Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer olmak üzere dört grup içerir ve 52 maddeden oluşmaktadır. Nörolojik yan

etkiler başlığı altında 'parestezi, nöbet, hiperkinezi ve diskinezi, hipokinezi/akinezi, distoni, rijidite, tremor, akatizi' yer almaktadır. 0-3 puan arasında yan etki şiddeti ve 'mümkün değil, mümkün ve muhtemel' seçenekleriyle nedensel ilişki değerlendirilmektedir. Toplam puandan çok hangi alanda hangi şiddette yan etkilerin bulunduğu belirlenmesi daha anlamlıdır²⁸. Her bir maddedeki 0 puan 'yan etki olmadığını', 3 puan ise 'şiddetli yan etki' olduğunu desteklemektedir²⁹.

Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)

Cinsel alanda yaşanan sorunları saptama ve taramaya yönelik uygulanmaktadır. Depresyon tanılı hastalarda cinsel sorunları belirlemeye yönelik geliştirilmiş ancak zamanla çeşitli hasta gruplarında ve sağlıklı toplumda da kullanılmaya başlanmıştır. Altılı Likert tipinde, beş maddeden oluşan, kadın/erkek formları bulunan bir öz bildirim ölçeğidir. Maddelerden alınan puanlar toplanarak ölçek puanı elde edilmektedir³⁰. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında Cronbach alfa değeri 0,88 olarak belirlenmiştir³¹. Ölçekten alınan yüksek puanlar bozulmuş cinsel işlevleri desteklemektedir⁸.

Morisky İlaç Uyum Ölçeği

İlaç uyumunu ölçmeye yarayan, dört sorudan oluşan ve hastanın kendisinin doldurduğu kısa bir ölçektir. Ölçeğin maddeleri evet/hayır şeklinde yanıtlanmaktadır. Ölçeğe verilen dört hayır cevabı 'ilaç uyumunun yüksek', bir veya iki evet 'ilaç uyumunun orta', üç veya dört evet 'ilaç uyumunun düşük' olduğunu göstermektedir³². Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması antipsikotik ilaçlara olan uyumu değerlendirme amacıyla yapılmış ve Cronbach alfa değeri 0,52 olarak belirlenmiştir³³. Ölçekte 'ilaç almayı unutmama, ilacı zamanında almama, iyi ya da kötü hissetmeye bağlı ilaç almayı bırakma' sorgulanmaktadır. Çalışmamızda; ölçeğin dört maddesine hayır yanıtı verme 'yeterli uyum', dört maddeden herhangi birine evet yanıtı verme 'yetersiz uyum' olarak değerlendirilmiştir³⁴.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS-20 programı ile kodlanmıştır. Veride katılımcıların boş bıraktığı bir değer olmadığı gözlemlenmiştir. Veri temizlemesi sonrasında betimleyici istatistikle sosyodemografik değişkenlerin dağılımına; bağımsız gruplar t-testi ve tek yönlü ANOVA ile gruplar arası farklara bakılmış ve gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına Tamhane post-hoc analiziyle ulaşılmıştır. Hücreye düşen

katılımcı sayısı parametrik testler için yetersiz olduğunda, non-parametrik testler olan Kruskal Wallis-H ve Mann Whitney-U analizlerinden yararlanılmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanılmış, Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ortalaması 37.17 ± 8.75 idi. Örneklem grubunun %69.2'si (n=281) kadın, % 30.8'i (n=125) erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların %38.7'si (n=157) sigara, % 13.5'i (n=55) alkol, % 0.5'i (n=2) madde kullanmaktaydı. Örneklem grubunun bazı sosyodemografik özellikleri tablo-1'de yer almaktadır.

Tablo-1. Örneklem grubunun sosyodemografik özellikleri

Değişken	
Yaş (Ort±SS)	37.17 ± 8.75
Cinsiyet (%)	
Kadın	281 (% 69.2)
Erkek	125 (% 30.8)
Medeni durum (%)	
Bekar	130 (% 32)
Evli	276 (% 68)
Eğitim süresi (Ort±SS) (yıl)	10.27 ± 4.10
Meslek (%)	
Çalışmıyor	238 (%58.6)
Çalışan	168 (% 41.4)
Yaşanılan yer (%)	
İl merkezinden küçük	52 (% 12.8)
İl merkezi	354 (% 87.2)

Ort±SS: ortalama standart sapma.

Ruhsal hastalık tanıları değerlendirildiğinde; 189 kişide (% 46.6) depresif bozukluklar, 167 kişide (% 41.1) yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve 50 kişide (% 12.3) panik bozukluk tespit edildi. Depresif bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk tanılı hastaların hastalık süreleri ($p=0.185$) ve hastanede yatış sayıları ($p=0.123$) açısından aralarında anlamlı istatistiksel farklılık belirlenmedi. Hastalık tanılarına göre kullanılan antidepresan ilaç grupları (SSGİ, SNGİ ve vortiooksetin) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Örneklem grubunun klinik özellikleri tablo-2'de yer almaktadır.

Hasta gruplarında, antidepresan ilaçlara (SSGİ,SNGİ,vortiooksetin) göre ACYÖ puan ortancaları karşılaştırıldı ve kullanılan ilaçlara göre

ACYÖ ortalama puanları açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (herbiri için $p>0.05$). İlaç gruplarına göre ACYÖ puan karşılaştırmaları Tablo-3'te yer almaktadır. Hasta gruplarında, antidepresan kaynaklı uyku bruksizmi varlığı karşılaştırıldı ve ilaçlara göre bruksizm açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (herbiri için $p>0.05$). Antidepresan ilaçlara göre uyku bruksizmi karşılaştırması Tablo-4'te yer almaktadır. Hasta gruplarında, ilaçların nörolojik yan etkileri UKU nörolojik yan etkiler alt başlığı toplam puanı ile

karşılaştırıldı. Depresif bozukluk ve panik bozukluk tanımlı hastalarda ilaç grupları arasında UKU nörolojik yan etkiler puanı açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (sırasıyla $p=0.691$, $p=0.558$). YAB tanımlı hastalarda SNGİ kullananların UKU nörolojik yan etkiler ortalama puanı SSGİ kullananlardan anlamlı olarak yüksek belirlendi ($p=0.035$). Antidepresan ilaç gruplarına göre UKU nörolojik alt başlığı ortalama puan karşılaştırmaları Tablo-5'de yer almaktadır.

Tablo-2. Örneklem grubunun bazı klinik özellikleri

	Depresif bozukluklar (n=189)	YAB (n=167)	Panik bozukluk (n=50)	p-değeri
Hastalık süresi (ay) (Ort±SS)	47.65 ± 55.78	45.05 ± 54.90	31.74 ± 48.18	0.185**
Yatış sayısı (Ort±SS)	0.25 ± 0.81	0.16 ± 0.67	0.04 ± 0.19	0.123**
Antidepresan (%)				
SSGİ	122 (%64.6)	130 (%77.8)	43 (%86.0)	<0.001*
SNGİ	44 (%23.3)	36 (%21.6)	7 (%14.0)	
Vortioksetin	23 (%12.2)	1 (%0.6)	0 (%0.0)	

YAB:Yaygın anksiyete bozukluğu, SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, Ort ± SS: Ortalama, standart sapma.

Tablo 3. Gruplara göre Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

ACYÖ (Ort ± SS)	SSGİ	SNGİ	Vortioksetin	p-değeri
Depresif Bozukluklar	17.84 ± 5.30	19.25 ± 5.94	17.65 ± 5.10	0.306
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	17.92 ± 5.32	20.08 ± 6.55	-	0.075
Panik Bozukluk	15.60 ± 5.32	18.57 ± 5.85	-	0.184

SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, Ort ± SS: Ortalama, standart sapma.

Tablo 4. Gruplara göre uyku bruksizmi varlığının karşılaştırılması

	SSGİ	SNGİ	Vortioksetin	p-değeri
Depresif Bozukluklar				
Bruksizm (%) yok	99 (%81.1)	36 (%81.8)	17 (%73.9)	0.700
var	23 (%18.9)	8 (%18.2)	6 (% 26.1)	
Yaygın Anksiyete Bozukluğu				
Bruksizm (%) yok	110 (%84.6)	27 (%75)	-	0.215
var	20 (%15.4)	9 (%25)	-	
Panik Bozukluk				
Bruksizm (%) yok	36 (%83.7)	4 (%57.1)	-	0.133
var	7 (%16.3)	3 (%42.9)	-	

SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri

Tablo 5. Gruplara göre UKU nörolojik yan etkiler alt başlığı puanlarının karşılaştırılması

UKU (Ort ± SS)	SSGİ	SNGİ	Vortioksetin	p-değeri
Depresif Bozukluklar	0.79 ± 1.19	0.95 ± 1.36	0.69 ± 1.60	0.691
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	0.37 ± 0.85	0.97 ± 1.57	-	0.035
Panik Bozukluk	1.11 ± 1.74	0.71 ± 0.95	-	0.558

SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, Ort ± SS: Ortalama, standart sapma

Tablo 6. Gruplara göre ilaç uyumunun karşılaştırılması

Morisky İlaç Uyum Ölçeği	SSGİ	SNGİ	Vortiooksetin	p-değeri
Depresif Bozukluklar				
Yetersiz uyum	32 (%26.2)	22 (%50.0)	2 (%8.7)	0.001
Yeterli uyum	90 (%73.8)	22 (%50.0)	21 (%91.3)	
Yaygın Anksiyete Bozukluğu				
Yetersiz uyum	42 (%32.3)	12 (%33.3)	-	0.907
Yeterli uyum	88 (%67.7)	24 (%66.7)	-	
Panik Bozukluk				
Yetersiz uyum	7 (%16.3)	3 (%42.9)	-	0.133
Yeterli uyum	36 (%83.7)	4 (%57.1)	-	

SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri.

Tedavi uyumu üç ilaç grubunda Morisky İlaç Uyum Ölçeği ile karşılaştırıldı. YAB ve panik bozukluk tanılı hastalarda ilaç grupları arasında uyum açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (sırasıyla p değerleri: 0.907 ve 0.133). Depresif bozukluk tanılı hastalarda ilaç tedavisine yeterli uyum sırasıyla %91.3 oranında vortiooksetin, % 73.8 oranında SSGİ ve %50 oranında SNGİ kullanan hastalarda belirlendi ve üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Antidepresan ilaç gruplarına göre Morisky İlaç Uyum Ölçeği karşılaştırma sonuçları tablo-6' da yer almaktadır.

TARTIŞMA

Antidepresanlar birçok ruhsal hastalık ve tıbbi rahatsızlıkta yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Genel olarak etkili ilaçlardır ancak yan etkiler gibi çeşitli nedenlerle tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olabilmektedirler¹. Antidepresan kullanan kişilerin neredeyse üçte birinin tedavinin ilk ayında ilacını bıraktığı tespit edilmiştir ve en sık nedenlerden biri olarak yan etkiler bildirilmiştir¹. Tedavi uyumunu bu oranda etkileyebilmesi nedeniyle antidepresanların potansiyel yan etkilerinin tanınması önemlidir. Çalışmamızda günlük pratikte sıklıkla kullanılan SSGİ, SNGİ ve görece yeni bir antidepresan olan vortiooksetinin cinsel, nörolojik yan etkiler ve uyku bruksizmi ile ilişkisi araştırılmıştır ve üç grubun karşılaştırılması sonucunda cinsel yan etkiler ve bruksizm açısından aralarında belirgin farklılık belirlenmemiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda SNGİ kullananlarda SSGİ kullananlara göre nörolojik yan etkiler daha yüksek saptanmıştır.

Depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarında cinsel problemler sıklıkla görülmektedir⁸, genellikle cinsel sorunlar ruhsal belirtiler nedeniyle geri planda kalmakta ve çoğu hasta tarafından bildirilmemektedir.

Çoğunlukla ruhsal hastalıklarda remisyon sağlandıktan sonra cinsel problemler su yüzüne çıkmaktadır⁶. Bu nedenle çalışmamızın örneklem grubunu ruhsal belirtiler açısından remisyonda ve hastalık süresi, yatış sayısı gibi klinik özellikler açısından benzer olan anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluk tanılı hastalar oluşturmuştur.

Ruhsal hastalıklarda görülen cinsel problemler antidepresanların yol açtığı cinsel yan etkiler nedeniyle karmaşıklaşmaktadır. Antidepresanların, hastaların kabaca %30-40'ında cinsel işlev bozukluğuna yol açabileceği ve antidepresanla indüklenen cinsel yan etkilerin nadiren kendiliğinden düzelebildiği bildirilmektedir⁶. SSGİ ile ilişkili cinsel yan etki oranlarının %24-73 aralığında değiştiği³⁵ ve tüm SSGİ'lerin cinsel yan etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir³⁶. Venlafaksin ile SSGİ'leri karşılaştıran küçük örneklemli bir çalışmada venlafaksin sertralin ve paroksetine göre daha az cinsel disfonksiyonla ilişkili olduğu belirlenmiştir^{6,37} ancak genel olarak geçmiş veriler cinsel yan etkiler açısından venlafaksin SSGİ'lerden belirgin farklılık göstermediğini desteklemektedir^{7,38}. Duloksetin ile SSGİ'lerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; tedavi ilişkili cinsel disfonksiyon oranlarının akut dönemde duloksetine kıyasla paroksetin³⁹ ve essitalopram⁴⁰ kullananlarda fazla olduğu ancak uzun süreli tedavide belirgin farklılık göstermediği saptanmıştır. Multimodal etki mekanizmasına sahip bir antidepresan olan vortiooksetin ile düşük oranda cinsel işlev bozuklukları bildirilmiştir. SSGİ ile tedavi sırasında cinsel işlev bozukluğu bildiren hastalarda vortiooksetin tedavisine geçişin yararlı olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır⁴¹. Çalışmalarda; özellikle düşük dozlarda cinsel işlevler üzerine plaseboya benzer etki gösterdiği, paroksetin⁴² ve duloksetinin⁸ vortiooksetinden daha fazla tedavi ilişkili cinsel disfonksiyona yol açtığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda etkili doz aralıklarında kullanılan antidepresanlar; SSGİ ve SNGİ olarak gruplandırılmış ve karşılaştırılmıştır. Tek ilaçla yapılan karşılaştırma sonuçlarını tüm SSGİ ya da SNGİ ilaç gruplarına genellemek mümkün değildir⁴². Çalışmamızda SSGİ, SNGİ ve vortiooksetin ilaç gruplarının tedaviye bağlı cinsel yan etki oranlarının benzer bulunması, geçmiş çalışmalardan vortiooksetin verileri açısından farklılık göstermesi bu durumla ilişkilendirilebilir. Ayrıca cinsel işlev bozukluklarına yönelik çalışma sonuçları; farklı çalışma metodolojileri, kültürel etkenler ve cinsel işlev bozukluklarını araştırmanın zorluklarından etkilenmektedir⁶, bu nedenle çalışma sonuçlarını karşılaştırmak ya da genellemek güçleşebilmektedir.

Cinsel davranış; uyarılma, istek, birleşme ve çözülme olmak üzere farklı bileşenlerden oluşmaktadır. Cinsel davranışın farklı evreleri akut ya da kronik kullanıma göre antidepresan tedavilerden farklı farklı etkilenebilmektedir⁷ ve antidepresan tedavilerinin çoğu cinsel işlev bozukluklarının bazı türleriyle ilişkili bulunmaktadır⁸. Kısa süreli antidepresan kullanımına bağlı elde edilen sonuçlar uzun süreli tedaviyi takiben gelişecek cinsel yan etki oranlarını temsil edememektedir⁴². Çalışmamızda bir aydan uzun süredir tedavi alan hastalar değerlendirilmiş olsa da antidepresan kullanım süresine göre sınıflandırma yapılmamıştır. İlaç tedavisine başlamadan önce cinsel fonksiyonların değerlendirildiği, kısa süreli ve uzun vadeli tedavi sırasında bu işlevlerin nasıl değişkenlik gösterdiğinin incelendiği ve antidepresanların farklı cinsel davranış evreleri üzerine etkilerinin de araştırıldığı çalışmalar antidepresan tedaviyle ilişkili cinsel işlev bozukluklarını aydınlatacaktır.

Uyku bruksizminin altında yatan nörokimyasal mekanizmalar net olarak bilinmemektedir ancak antidepresanlar dahil olmak üzere kullanılan ilaç tedavileri ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Antidepresanlar içerisinde özellikle SSGİ ile ilişkili olduğu ve dopaminerjik sistemin serotonerjik sistem aracılığıyla inhibisyonuyla oluştuğu düşünülmektedir¹⁸. Dopamin spontan hareketleri engellemektedir ancak serotonin aracılığıyla dopamin aktivitesinin baskılanması spontan hareketlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ve bruksizmde görülen tekrarlayan kas kasılmalarının altında yatan mekanizmanın bu olabileceği düşünülmektedir⁴³. Antidepresan kaynaklı bruksizmin epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir¹³. Literatürde; çoğunlukla SSGİ grubundan fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram, SNGİ'lerden

venlafaksin ve daha az sayıda duloksetin kullanımıyla ilişkili bruksizm vaka bildirimleri bulunmaktadır^{12,18}. Venlafaksinın serotonin geri alımını inhibe etmede duloksetinden daha seçici olduğu bilinmektedir ve venlafaksin ile tetiklenen bruksizmin duloksetin tedavisine geçişle gerilediği bir olgu örneği bildirilmiştir⁴⁴ ancak doz azaltılsa da devam eden duloksetin ilişkili uyku bruksizmi vaka örneği de bulunmaktadır⁴⁵. Antidepresan kaynaklı bruksizm vaka bildirimlerinin değerlendirildiği bir derlemede; bruksizm ile ilişkili olduğu belirtilen ajanların % 74'nün SSGİ, % 24'nün SNGİ olduğu ve en sık bildirilen ilaçların fluoksetin sonra venlafaksin ve sertralin olduğu belirlenmiştir¹³. Ülkemizde yapılan kesitsel bir çalışmada; antidepresan kaynaklı uyku bruksizmi insidansı %14 ve sırasıyla paroksetin, venlafaksin, duloksetin kullananlar tarafından en fazla bildirildiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada SSGİ'lerden sertralin, sitalopram, fluoksetin ve essitalopram bruksizm ile daha az ilişkili bulunmuştur¹². Vortiooksetin tedavisi ile bildirilen nadir yan etkiler arasında bruksizm yer almaktadır⁴⁶. Ancak geçmiş araştırmalardaki antidepresanlara bağlı hareket bozuklukları verilerini derleyen güncel bir çalışmada; bruksizm ile en yüksek düzeyde ilişki vortiooksetin ile belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada venlafaksin ve duloksetinin, sertralin, essitalopram ve sitalopramdan daha fazla bruksizmle ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴⁷.

Çalışmamızda antidepresan tedavisi sonrası bildirilen uyku bruksizmi oranı %18.7 olarak belirlenmiştir ve ilaç grupları arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın verileri ve geçmiş çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, antidepresan kaynaklı bruksizm etyolojisinin de multifaktöriyel olabileceğini⁴⁸ ve sadece serotonin ilişkili hipotezin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bruksizm verileri daha çok vaka bildirimleri ve kesitsel çalışmalarla sınırlıdır¹³, bu alanda yapılacak takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Sık yan etkilerinden biri olmasa da, antidepresan kaynaklı hareket bozuklukları görülebilmektedir ve zaman zaman şiddetli olabilmektedir⁴⁷. SSGİ ve SNGİ ile ilişkili ekstrapiramidal semptom bildirimleri bulunmaktadır⁴⁹. Ancak antidepresanların nörolojik yan etkilerle ilişkisini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yüksekten düşüğe doğru sırasıyla; duloksetin, sitalopram, essitalopram, paroksetin, sertralin, venlafaksin ve fluoksetin kullanımı ile ekstrapiramidal semptom ilişkisini gösteren gözlemsel bir çalışma bulunmaktadır⁵⁰. Revet ve ark.nın yaptığı çalışmada⁴⁷; hareket

bozukluklarıyla en yüksek ilişki belirlenen antidepresanlar arasında vortiksetin ve fluvoksamin, en sık ilişki belirlenenler arasında ise; sitalopram, paroksetin ve duloksetin yer almaktadır. Tremor, distoni, diskinezi vb hareket bozuklukları alt başlıkları değerlendirildiğinde antidepresan gruplarından sadece SSGİ'lerin tüm alt tipler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴⁷. Çok merkezli ilaç izleme programından elde edilen verilerin değerlendirildiği bir bildiriye; ekstrapiramidal semptomların sıklıkla SSGİ tek ya da kombine tedavileri ile ortaya çıktığı ve en sık essitalopram ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁵¹.

Çalışmamızda; depresif bozukluk ve panik bozukluk tanılı hastalarda antidepresan ilişkili nörolojik yan etkiler açısından farklılık saptanmamıştır. YAB tanılı hastalarda antidepresan kaynaklı nörolojik yan etkiler SNGİ kullananlarda SSGİ kullananlardan yüksek belirlenmiştir. Bu yan etkiler distoni, tremor, akatizi gibi alt başlık olarak değil, UKU nörolojik yan etkiler başlığı toplam puanına göre değerlendirilmiştir ve ilaçla ilişkili olmadığı düşünülen yan etkiler toplam puana eklenmemiştir. Çalışmamızın bu sonucu, ilaçların ve nörolojik yan etki alt başlıklarının ayrı değerlendirilmemesiyle ilişkili olabilir ve hangi nörolojik yan etki açısından SNGİ'lerin daha yüksek risk taşıdığını belirlemede yetersiz kalabilir. Ayrıca hareket bozukluklarını tespit etmek için tasarlanmış sistematik prospektif çalışmaların nadir olması, eski literatürde 'ekstrapiramidal semptomlar' gibi farklı terimlerle ifade edilmesi, antidepresan kullanan bazı hastaların hareket bozukluklarını tetikleyebilecek başka psikotrop ilaç kullanması nedeniyle yan etkinin antidepresan kökenli olup olmadığının ayırt edilememesi gibi faktörler⁵², nörolojik yan etkilerle ilgili verileri yetersiz kılmaktadır ve çalışma sonuçlarını karşılaştırmayı güçleştirmektedir.

Antidepresan tedaviye uyumsuzluk prevalansı yüksektir, tedaviyi erken sonlandırma oranları ilk dört haftada %29-42, altı ayda ise %63-76 aralığında bildirilmiştir⁵³. Tedavi uyumu ile ilgili çalışmalarda yan etkiler üzerine odaklanılsa da yan etkiler hastaların ilaç bırakma nedenlerinin dörtte birini oluşturmaktadır. Antidepresan ilaç seçiminin tedavi uyumu üzerine bir miktar etkisi olabilmektedir ve terapötik ilaç sınıflarına göre uyum oranları değişebilmektedir. SSGİ'ler genel olarak iyi tolere edilen ilaçlardır. SSGİ ile tedavi sırasında tedaviyi erken bırakma oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir ancak tedavi uyumu açısından az farklılık gösterdiğine ya da farklılık olmadığına dair çalışma sonuçları bulunmaktadır⁵⁴. Keyloun ve

arkadaşlarının ilaç sınıflarına göre geçmiş verileri derlediği çalışmasında; SNGİ tedavisi başlanan hastaların SSGİ tedavisi alanlara göre daha yüksek bir uyum olasılığına sahip olduğu belirlenmiştir⁵⁵. Çalışmamızda tedaviye yeterli uyum oranları en yüksek vortiksetin en düşük SNGİ grubunda belirlenmiştir. Geçmiş çalışmalarda; antidepresan sınıflarını doğrudan karşılaştıran ya da tüm antidepresanları kapsayan analiz az sayıda olduğu için tedavi grupları arasında uyum farklılıkları olup olmadığının değerlendirilmesi ve çalışma sonuçlarının karşılaştırılması yetersiz kalmaktadır. Çalışma sonuçlarımızı doğrulamak, antidepresan ilaç gruplarına göre tedavi uyumunu etkileyebilecek farmakolojik özellikler ve diğer klinik değişkenler gibi ek faktörleri belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Antidepresanların sık bildirilen yan etkilerinden olmayan uyku bruksizmi ve hareket bozuklukları gibi nörolojik yan etkilerinin değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır. Ancak çalışmamızın kesitsel deseni antidepresanlar ile yan etkiler arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmekte yetersiz kalabilmektedir. Antidepresanların akut ya da idame dönem tedavisinde yan etkileri farklılık gösterebildiği için, antidepresanların kullanım sürelerine göre değerlendirme yapılmamış olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Polikliniğimizde ayaktan tedavi gören depresif ve/veya anksiyete bozuklukları tanılı hastalar içerisinde mirtazapin, mianserin ve trisiklik antidepresan kullanan hastalar bulunmaktadır. Ancak bu ilaçlar genellikle düşük doz ve insomniya yakınması için ek ilaç olarak kullanılmaktadır. Yeterli sayıda bu ilaç gruplarından monoterapi alan hasta belirlenemediği için çalışmanın örnekleme dahil edilememiştir. Diğer antidepresan gruplarının çalışmaya dahil edilmemesi sonuçların geliştirilmesini engellemektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda antidepresan grupları arasında nörolojik yan etkiler ve tedavi uyum oranları açısından farklılık belirlenmiştir. Tedavi uyumsuzluk nedenlerinden biri antidepresan kaynaklı yan etkilerdir. Tedavi uyumsuzluğu hastalıklarda relaplara ve kronikleşmeye yol açabilmektedir. Antidepresan gruplarına göre yan etki profillerinin netleştirilmesi tedavi uyumunu artıracak ve dolaylı olarak uyumsuzluğun neden olduğu ekonomik ve klinik sonuçları azaltacaktır. Özellikle daha az bildirilen yan etkiler için gelecek izlem çalışmalarının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Veri toplama: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Veri analizi ve yorumlama: ZN, LT, MED; Yazı taslağı: ZN, LT, MED; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Son onay ve sorumluluk: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: LT, MED; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Araştırmanın etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir. (03.07.2020 tarihli, 101 no'lu toplantı, 23 sayılı karar).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Data acquisition: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Data analysis and interpretation: ZN, LT, MED; Drafting manuscript: ZN, LT, MED; Critical revision of manuscript: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Final approval and accountability: ZN, LT, MED, MOK, KU, ÖED; Technical or material support: -; Supervision: LT, MED; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained from Çukurova University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee for this study. (With the date 3.7.2020 and the number 101/23).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleaveland Clin J Med.* 2006;73:351-3.
2. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Hoogendijk WJG. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1443-51.
3. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression. *CNS Drugs.* 2010;24:35-53.
4. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, DeVeaugh-Geiss A, Krebs EE et al. Comparative risk for harms of second generation antidepressants. *Drug Saf.* 2008;31:851-65.
5. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:5-12.
6. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43:795-808.
7. Bijlsma EY, Chan JSW, Olivier B, Veening JG, Millan MJ, Waldinger MD et al. Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;121:88-101.
8. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr.* 2016;21:367-78.
9. Clayton A, Keller A, McGarvey EL. Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. *J Affect Disord.* 2006;91:27-32.
10. Doğan S. Cinsel işlev bozuklukları, depresyon ve antidepresanlar. *J Mood Disord.* 2011;1:81-6.
11. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants-a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry.* 2010;22:148-56.
12. Uca AU, Uguz F, Kozak HH, Gümüş H, Aksoy F, Seyithanoglu A et al. Antidepressant-induced sleep bruxism: prevalence, incidence, and related factors. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38:227-30.
13. Garrett AR, Hawley JS. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. *Neurol Clin Pract.* 2018;8:135-41.
14. Shetty S, Pitti V, Babu CLS, Kumar GPS, Deepthi BC. Bruxism: a literature review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2010;10:141-8.
15. Demir A, Uysal T, Guray E, Basciftci FA. The relationship between bruxism and occlusal factors among seven-to 19-year-old Turkish children. *Angle Orthod.* 2004;74:672-6.
16. Manfredini D, Lobbezoo F. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. *J Orofac Pain.* 2009;23:153-66.
17. Ferini-Strambi L, Pozzi P, Manconi M, Zucconi M, Oldani A. Bruxism and nocturnal groaning. *Arch Ital Biol.* 2011;149:467-77.
18. Albayrak Y, Ekinci O. Duloxetine-induced nocturnal bruxism resolved by buspirone: case report. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:137-8.
19. Taycan SE, Kaya FD, Taycan O. Psikiyatri polikliniğine başvuran bir grup yaşlıda huzurevi ya da aile ile kalmanın depresyon ve anksiyete düzeyine etkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2014;17:73-82.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, Washington DC, 20. American Psychiatric Association, 2013.
21. Sateia MJ. *International classification of sleep disorders-third edition.* Chest. 2014;146:1387-94.
22. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarında neler değişti. *Güncel Göğüs Hast Serisi.* 2014;2:139-51.
23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
24. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord.* 2013;150:384-8.
25. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımını. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 1996;4:251-9.

26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-5.
27. Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaagaoglu E, Yolac P. Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk Psikiyatr Derg.* 1998;9:114-7.
28. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;334:1-100.
29. Sağlam Aykut D. Şizofreni hastalarında hastalık süresinin klinik özelliklere etkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2017;20:301-7.
30. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM et al. The Arizona sexual experience scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther.* 2000;26:25-38.
31. Soykan A. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res.* 2004;16:531-4.
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
33. Yılmaz S. Psikiyatri hastalarında ilaç yan etkileri ve ilaç uyumu (Yüksek lisans tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2004.
34. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrich W et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res.* 2015;136:727-31.
35. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:384-97.
36. Segraves RT. Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:575-9.
37. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:276-81.
38. Lee K-U, Lee YM, Nam J-M, Lee H-K, Kweon Y-S, Lee CT et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig.* 2010;7:55-9.
39. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo-and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:686-92.
40. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. Psychology: Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med.* 2007;4:917-29.
41. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2015;12:2036-48.
42. Jacobsen P, Zhong W, Nomikos G, Clayton A. Paroxetine, but not vortioxetine, impairs sexual functioning compared with placebo in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Sex Med.* 2019;16:1638-49.
43. Rajan R, Sun YM. Reevaluating antidepressant selection in patients with bruxism and temporomandibular joint disorder. *J Psychiatr Pract.* 2017;23:173-9.
44. Chang JPC, Wu CC, Su K-P. A case of venlafaxine-induced bruxism alleviated by duloxetine substitution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:307.
45. Şahin OS, Malas FÜ. Duloxetine-induced sleep bruxism in fibromyalgia successfully treated with amitriptyline. *Acta Reumatol Port.* 2015;40:391-2.
46. Ay R, Aytas O. Acneiform eruption associated with the use of vortioxetine. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019;29:226-8.
47. Revet A, Montastruc F, Roussin A, Raynaud J-P, Lapeyre-Mestre M, Nguyen TTH. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry.* 2020;20:1-13.
48. Falisi G, Rastelli C, Panti F, Maglione H, Quezada Arcega R. Psychotropic drugs and bruxism. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1319-26.
49. Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyramidal reactions associated with serotonergic antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2015;49:1136-52.
50. Guo MY, Etminan M, Procyshyn RM, Kim DD, Samii A, Kezouh A et al. Association of antidepressant use with drug-related extrapyramidal symptoms: A pharmacoepidemiological study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:349-56.
51. Mörkl S, Selteneich D, Letmaier M, Bengesser S, Wurm W, Grohmann R et al. Extrapyramidal reactions following treatment with antidepressants: Results of the AMSP multinational drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry.* 2020;21:308-16.
52. Fenelon G. Antidepressants and movement disorders. In *Medication-Induced Movement Disorders* (Ed J Friedman):141-9. Cambridge, Cambridge University Press, 2015
53. Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9:91-9.
54. Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:57-62.

55. Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z, Gillard P, Thase ME, Devine EB. Adherence and persistence across antidepressant therapeutic classes: a retrospective claims analysis among insured US patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Drugs*. 2017;31(5):421–32