

# Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi

Ömer Aydemir

## ÖZET:

Major depresif bozuklukta tedavi hedefleri ve tedavinin izlenmesi

Major depresif bozukluk yol açtığı yeti yitimi ile en önemli sağlık sorununu oluşturmaktadır. Depresyon tedavisini planlarken hedeflerin belirlenmesi gereklidir. Hedefler ne kadar iyi tanımlanırsa, tedavinin izlenmesi ve denetlenmesi de o düzeyde olanaklı olur. Bu amaçla klinik psikiyatrik ölçekler kullanılmaktadır. Psikiyatride değerlendirme ölçekleri depresyonun ve tedavisinin seyrini en kullanışlı ve işe vuruk biçimde değerlendirmesine olanak sağlayan araçlardır. İzlemenin belki de en önemli ölçütü yanıt ölçütüdür ve başlangıç puanına göre ölçek puanında en az %50 azalma sağlanması olarak tanımlanmaktadır. Uygulanan tedaviye %25-50 arasında yanıt vermesi yetersiz yanıt, yanıtın %25'in altında kalması olarak tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmektedir. Hastanın düzelmesi ise hastanın belirtilerinin hemen tama yakın oranda ortadan kalkmasıdır ve düzelme ölçütü olarak kullanılan ölçeklerde belirlenen kesme puanının altına düşmesi hedeflenmektedir. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği için düzelme 7 puanın, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği için ise 10 puanın altına düşmesi düzelme olarak hesaplanmıştır. Tedavinin izlenmesinde en fazla bu iki ölçek kullanılırken, öz bildirim ölçekleri pek tercih edilmemektedir. Hastanın genel olarak değerlendirilmesinde ise Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılmaktadır. Depresyonda düzelme elde edilmesi genel maliyette önemli miktarda tasarruf sağlamaktadır, hastalık yükünü azaltmaktadır, hastanın yaşam kalitesini yükseltmektedir ve tıbbi ve psikiyatrik morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Hastaların öznel değerlendirmede işlevsellikleri artsa bile, yine de hastalık öncesi beklenen düzeye tam olarak ulaştıklarını söylemek güçtür. Bu nedenle hastaların izlenmesinde kullanılacak ölçeklerle yanıt ve düzelme düzeyleri kadar, işlevsellik izlemi de önerilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Majör depresif bozukluk, tedavi hedefleri, yanıt, düzelme, maliyet-etkililik

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(Suppl. 1):S1-S9**

## ABSTRACT:

Therapeutic goals, clinical indicators and follow up in major depressive disorder

Major depressive disorder constitutes a very important health problem because of its associated disability. The treatment plan for depression should included targets, since the better the goals are described, the more likely the treatment will be followed up and monitored. For this purpose, clinical psychiatric scales are useful. Psychiatric rating scales are instruments to monitor depression and its treatment in a useful and operational way. Response may be the most important criterion to be monitored and is defined as a 50% reduction in the index scale score. Inadequate response to the treatment is defined as a 25-50% reduction and no response to treatment is defined as a reduction below 25%. Remission is defined as the improvement of most symptoms and during the monitoring of remission the target response is a score below the cutoff score, e.g. reduction of the Hamilton Depression Rating Scale below 7 and reduction of the Montgomery Asberg Scale below 10. While these two scales are the most used instruments in monitoring the treatment of depression, self-rated scales, while less preferred, may also be used. In the global assessment of patients, the Clinical Global Impression scale may be used. The achievement of remission in depression lowers health-care costs significantly, reduces disease burden, improves quality of life, and reduces medical and psychiatric morbidity and mortality. Even though the functionality of patients improves, when assessed subjectively, it is not possible to suggest that it reaches premorbid levels; thus, in the follow-up of patients, functionality should be monitored, as well as response and remission.

**Key words:** Major depressive disorder, treatment outcome, response, remission, cost-effectiveness

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 1):S1-S9**

Prof. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Ömer Aydemir, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa-Türkiye

Telefon / Phone: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address: soaydemir@yahoo.com

## Bağınıt beyanı:

Ö.A.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

## Declaration of interest:

Ö.A.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

## GİRİŞ

Major depresif bozukluk gerek bireyde yol açtığı yeti yitimi gerekse toplumda çok yüksek mali yitimlere neden

olmasıyla öne çıkmaktadır. Tek uçlu depresyon gelişmiş ülkelerde yetiyitimi oluşturan nedenler içinde ilk sırada gelmektedir ve tüm dünyada ise dördüncü sıradadır (1). Gelecekle ilgili tahminlerde ise major depresif bozukluğun

2020 yılında tüm dünyada en önemli ikinci yetiyitimi nedeni olacağı kabul edilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yetiyitimiyle ayarlanmış yaşam yılların (disability-adjusted life years; DALY) hesaplandığı çalışmada depresyon %4.4 ile dördüncü sırada yer almaktadır ve ölümcül olmayan yetiyitimi nedenleri arasında %12 ile ilk sırayı almaktadır (3). Ülkemizde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü tarafından Başkent Üniversitesi'ne yaptırılan Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi (4) kapsamında ise en fazla yeti yitimi yaratan hastalık olarak tek uçlu depresif hastalık saptanırken, yine üretken çağ olan 15-59 yaş aralığında tek uçlu depresif hastalık ilk sıradadır. Major depresif bozukluk yaşam kalitesinde yarattığı olumsuz etkiyle pek çok kronik tıbbi hastalığın önünde gelmektedir (5). Bu derlemede ciddi bir sağlık sorununu oluşturan depresyonun tedavi hedefleri, tedavi izlemi ve bu hedeflerin maliyet-etkililik analizleri ele alınacaktır.

## MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA TEDAVİ HEDEFLERİ

Depresyon tedavisini planlarken hedeflerin belirlenmesi gereklidir. Hedefler ne kadar iyi tanımlanırsa, tedavinin izlenmesi ve denetlenmesi de o düzeyde olanaklı olur. Bu amaçla depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili bazı tanımlar getirilmiştir. David J. Kupfer tarafından tanınır hale getirilen tanımlar arasında yanıt (response), düzelme (remission), iyileşme (recovery), depreşme (relapse), yinelenme (recurrence) bulunmaktadır (6,7). Bunların kelime anlamıyla tanımı kolaydır ancak araştırmalarda bu terimlerin işe vuruk biçimde tanımlanması gereklidir. Psikiyatride değerlendirme ölçekleri depresyonun ve tedavisinin seyrini en kullanışlı ve işe vuruk biçimde değerlendirmesine olanak sağlayan araçlardır.

### Depresyon Tedavisinde Yanıt

Yanıt hastanın başlanan tedaviyle düzelme göstereceğinin ön belirtisi olarak ölçülmesi gereken bir değişkendir. İzlemenin belki de en önemli ölçütü yanıt ölçütüdür ve başlangıç puanına göre ölçek puanında en az %50 azalma sağlanması olarak tanımlanmaktadır (7). Bu artık ilaç çalışmalarının kabul gören bir yanıt ölçütü olmuştur ve kullanılan tüm ölçekler için geçerlidir (6). Aslında yanıt ölçütü için klinik olarak anlamlı bir sonuç olması bakımın-

dan belirtilerde %50 yerine %60 oranında azalma sağlanması önerilmiş olsa bile (8), bu genel olarak kabul görmemiştir ve ilaç araştırmalarında %50 oranı benimsenmiştir. Yanıt ölçütünün sağlanması ile hastanın sürmekte olan tedaviye devam edip etmeyeceği veya bu tedavide nasıl bir yol izleneceği öngörülmektedir.

Tedavi kılavuzlarının büyük bölümünde yanıt oranları tedavinin nasıl sürdürüleceğinin kararında yol göstericidir. Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi tarafından hazırlanan Depresyon Tedavi Kılavuzu Kaynak Kitabı'nda tedaviye dirençli durumların tedavisinin ele alındığı bölümde, tedaviye yanıtta %25-50 arasında kalan hastalara yönelik stratejilerle tedaviye yanıtı %25'nin altında kalan hastalara yönelik uygulanacak stratejiler arasında fark olduğu belirtilmiştir (9). Hasta tedaviye yanıt verdiği zaman önemli bir farklılık görünmemekle birlikte, tedaviye yetersiz yanıtta strateji çok değişkendir.

Bu çerçevede hastanın uygulanan tedaviye %25-50 arasında yanıt vermesi yetersiz yanıt olarak tanımlanmaktadır ve tedaviye herhangi bir yanıt elde edilmesine karşın bu yanıtın klinik öneminin olmadığı anlamına gelmektedir. Diğer yandan hastanın uygulanan tedaviye verdiği yanıt %25'in altında kalıyorsa, bu duruma tedaviye yanıt-sız nitelmesi yapmak uygundur ve bu tedavinin hiçbir işe yaramadığı kabul görmektedir.

Ölçek uygulamasıyla izlenen hastalarda yanıt belirlenmesi oldukça kolaydır ve elde ettiği puanın aritmetik olarak yarı yarıya azalması tanım için yeterlidir. Burada en büyük sorun ölçek puanı çok yüksek olan hastalarda (örneğin HAM-D>30) yanıt alınması durumunda bile hala kesme puanının üzerinde kalıyor olmasıdır. Bu çerçevede yanıtın klinik önemi ve anlamı sorgulanıyor olmaktadır. Ancak yanıt ile hastada işlevsellik anlamında bir düzelme de beklenmemektedir.

### Depresyon Tedavisinde Düzelmenin Tanımı

Düzelme tüm tedavi girişimlerinde hekimlerin hedefidir ve bu hedefi elde edebilmek amacıyla tüm uygulamalar seferber edilmektedir. Hastanın tüm belirtilerinin düzelmesi hedeflenirken, normal sağlıklı toplumda da bazı depresyon belirtilerinin bulunabileceği göz önünde bulundularak, tanım gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir. Düzelme ölçütü olarak ölçeklerde kesme puanı hesaplanması en çok tercih edilen yöntemdir.

Belirlenen kesme puanının altına düşen hastaların düzelmiş kabul edilmesidir. Örneğin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 7 veya 8 puanın altına düşmek düzelme olarak tanımlanmaktadır (6,7). Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde kesme noktası olarak belirlenen 7 puanını sınamak için çeşitli meta-analizler yapılmıştır. Geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında 7 puanın kesme noktası olarak kullanılabilmesi desteklenmiştir (10). Ancak aynı grubun Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin ilaç araştırmalarındaki özgüllük ve duyarlılığını hesaplamak amacıyla giriştikleri bir başka çalışmada ise (7), DSM-IV ölçütlerine göre major depresif dönemde düzelmeye Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde daha düşük bir puanın karşılık geldiği ileri sürülmüş ve 3 puan altı önerilmiştir. Major depresif dönemin tedavisinde düzelme sağlama hedefi olarak belirtilerin giderilmesinin yanı sıra işlevselliğin geri kazanılması belirlenirse, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 5 ve altı puan bu hedefi tutturmaktadır gibi görünmektedir (11).

Bir diğer örnek Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğidir ve düzelme açısından kesme puanı olarak 10-12 arasındaki puan kabul edilip o puanın altına düşen hastalar tanımlanmaktadır (12). Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı çalışmasında düzelme için kesme puanını 9 olabileceği önerilmiştir (12). Aynı araştırma grubu Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ile karşılaştırmalı olarak kesme puanını hesapladıkları çalışmada, tüm hastalarda kesme puanı 11 ve altı, güven aralığının dışında kalan ağır hastalar dışlandığında ise 10 ve altı olarak belirlemişlerdir (12).

Diğer yandan, kesme puanı hastadaki düzelmenin ölçütü olarak kabul edilse bile, bazı belirtilerin hiç görülmemesinin de bir başka ölçüt olarak dikkate alınması ileri sürülmüştür (13). Buna göre depresif duygudurum ve ilgi-istek yitimi gibi depresyonda tanı koydurucu çekirdek belirtilerin tamamen düzelmiş olması şart koşulmaktadır.

**Tablo 1: Major depresif bozuklukta kullanılan klinik ölçüklerin tedavi hedefleri için kesme puanları**

Ölçükler	Yanıt	Düzelme	İyileşme
Hamilton DDÖ	< %50	7	5
Montgomery Asberg DDÖ	< %50	10	8*

\*Çalışmalarla desteklenmiş bir veri değildir, deneye dayalı kullanımdan elde edilmiştir.

## MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA TEDAVİNİN İZLENMESİ

Özellikle ilaç çalışmaları başta olmak üzere, gündelik uygulamada çok çeşitli ölçütler tedavinin seyrini izlemek için önerilmiştir (6):

1. Başlangıç puanına göre % değişim: Genellikle kullanılan ölçüt ölçek puanının başlangıç puanına göre %50 azalma göstermesidir.
2. Kesme puanı: Ölçek puanının belli bir puanın altına düşmesi ölçüt alınır. Kesme puanı ölçütü genellikle düzelme için kullanılmaktadır ve örneğin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 7 ve altında puan almak düzelme ölçütü kabul edilmektedir.
3. Tanı ölçütlerinin artık karşılanmaması: Hastanın tedavi sonucunda artık depresyon ölçütlerini ve dolayısıyla tanısını artık karşılamaması bir düzelme ölçütü gibi kullanılmaktadır.
4. İşlevsellik değerlendirmesi: Hastanın hastalık öncesi işlevsellik düzeyi ölçüt alınarak, tedavi sonucunda işlevselliğindeki gelişme izlenir ve belirlenir.
5. Normalleşme: Hastanın tedavi sonucunda hastalık öncesindeki ile aynı normal yaşamına dönmesi ölçüt kabul edilir.
6. Klinik yargı: Hekim tarafından tedavi dönemi sonucunda hastanın düzeldiği kanaatine varılması ölçüt kabul edilir.
7. İstatistiksel değerlendirme: Hastanın puanının başlangıç puanına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme göstermesi ölçüt olarak kabul edilir.

Bu değerlendirmelerin hepsi belli düzeylerde yarar sağlayabilir ancak bazıları diğerlerine göre daha nesnel ve klinik olarak daha anlamlı sonuçlar sunmaktadır. Hastanın artık tanı ölçütlerini karşılamaması, işlevselliğinin gelişme göstermesi, hastanın-hekimin yargısına göre-normale dönmesi gibi ölçütlerle izlenmesi öznelğin çok yüksek oranda karşılabileceği stratejilerdir. Diğer yandan başlangıç puanına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme görülmesi, başlangıç puanını birbirlerinden farklı olabileceği, heterojen hastalarla yapılan çalışmalarda yol gösterici olmayabilir. Kaldı ki, başlangıç puanı yüksek olan hastalarda izlemede puan anlamlı olarak düşse bile, yine de yüksek düzeyde olabilir. Bu nedenle yanıt ve düzelme kullanışlı ve nesnel özellikleriyle ön plana çıkan iki izleme ölçütüdür.

## Depresyonun ve tedavisinin seyrinde kullanılan ölçekler

Depresyonun değerlendirilmesi ve şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ilk ölçeklerden birisi olan Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği depresyonun tedavisinde giderek yaygınlaşan trisiklik antidepressanların etkinliğinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir. O dönemden bu yana ölçeklerin geliştirilmesi ve kullanıma sunulması uygulamayı zenginleştirmiştir. Depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan ölçekler arasında Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, CES-Depresyon Ölçeği Türkçeye uyarlanmıştır. Türkçeye uyarlanmamış diğer ölçekler arasında ise en yaygın kullanılanı Depresif Belirti Envanteri ve Seri Depresif Belirti Envanteri (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) bulunmaktadır.

Bu ölçeklerin depresyonu değerlendirme açısından birbirleriyle karşılaştırmalı korelasyonları yapılmıştır. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinin antidepressan çalışmalarından elde edilen verilerine göre yapılan çözümlenmelerinde bu ölçeklerin orta düzeyde etki büyüklükleri gösterdikleri saptanmıştır (14). Aynı grubun aynı yöntemle aynı karşılaştırdıkları bir tekrar çalışmasında ise Hamilton Depresyonu Derecelendirme ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinde orta düzeyde etki büyüklüğü elde edilirken, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde iyi düzeyde etki büyüklüğü bulunmuştur (15). Bunun ötesinde iki ölçek arasındaki bağıntı ise tedavi öncesi ölçümlerle ilgili puanlar açısından orta düzeyde bağıntı saptanırken, tedavinin son değerlendirmesindeki puanlar açısından bağıntı çok iyi düzeyde saptanmıştır (15).

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinin bağıntılarının araştırıldığı bir başka çalışmada ise (16) yine ölçeklerin başlangıç değerlendirmelerindeki puanların bağıntıları orta-iyi düzeyde iken, tedavi sonu değerlendirmelerindeki puanların bağıntıları çok iyi düzeydedir. Etki büyüklükleri yine orta düzeydedir.

Shafer (17) tarafından Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Zung Dep-

resyon Envanteri ve CES-Depresyon Ölçeği ile yapılan ilaç araştırma verilerinin meta-analizinde ise her bir ölçekle kendi yapısını uygun faktör çözümlemesi elde edilmiştir. Bu ölçeklerle elde edilen en yaygın ortak faktörler genel depresyon şiddet faktörü ve bedensel belirti faktörüdür. Bunlar dışında, her ölçek kendi faktör yapısını göstermiştir: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği anksiyete ve uyku faktörlerini, Beck Depresyon Envanteri kendine olumsuz bakış faktörünü, CES-Depresyon Ölçeği pozitif duygulanım ve kişilerarası sorun faktörü ve Zung Depresyon Envanteri olumsuz duygulanım faktörünü göstermiştir.

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Zung Depresyon Envanteri, Görsel Analog Skala, Hamburg Derecelendirme Ölçeği ve Weschler Depresyon Ölçeğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise (18), ölçeklerin birbirlerinde çok ayrıktır yapılarına sahip oldukları ve depresyonu başka açılardan ölçtükleri ileri sürülmüştür.

Karşılaştırmalı ölçek çözümlenmeleri sonucunda, ilaç araştırmalarında görüşmecilerin değerlendirdiği ölçeklerin seçilmesi önerilmiştir. Özbildirim ölçeklerinin yaklaşık dörtte biri ile üçte biri arasında bir hasta grubunda hatalı doldurulduğu, bunun yanı sıra depresyonu şiddetli hastaları değerlendirmede eksiklerinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Diğer yandan görüşmecinin değerlendirdiği ölçekler sanıldığının aksine herhangi bir zaman sorununa yol açmamaktadır çünkü zaten klinikte çalışan bir değerlendirmeci rutin uygulamada ölçek dolduracak bilgileri sorgulamaktadır.

Depresyonun ve tedavisinin seyrini izlemek amacıyla sıklıkla kullanılan ölçekler tek tek ele alınacak, özellikleri gözden geçirilecektir.

**Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği:** İlk kez 1960 yılında Hamilton (19) tarafından geliştirilen ölçek dilimize Akdemir ve ark. (20) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin ilk geliştirilme motivasyonu o dönemde yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepressanların etkilerinin ölçülmesidir. Bu amaçla başlayan kullanım giderek yaygınlaşmış ve hemen tüm ilaç araştırmalarında Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği bir referans ölçek haline gelmiştir. Yanıt için ölçek puanında %50 azalma kabul görmüş ve düzelme için ise 7 puan ve altına düşme ölçüt haline gelmiştir. Kesme noktası olarak 7 puanı sınamak için çeşitli meta-analizler yapılmıştır. Geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında 7 puanın kesme noktası ola-

arak kullanılabileceği desteklenmiştir (10). Ancak aynı grubun Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin ilaç araştırmalarındaki özgüllük ve duyarlılığını hesaplamak amacıyla giriştikleri bir başka çalışmada ise (21), DSM-IV ölçütlerine göre major depresif dönemde düzelmeye Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde daha düşük bir puanın karşılık geldiği ileri sürülmüş ve 3 puan altı önerilmiştir. Major depresif dönemin tedavisinde düzelmeye sağlama hedefi olarak belirtilerin giderilmesinin yanı sıra işlevselliğin geri kazanılması belirlenirse, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 5 ve altı puan bu hedefi tutturmaktadır gibi görünmektedir (11). Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin yaygın biçimde kullanılması çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını olanaklı kılmıştır, elde edilen puanların karşılaştırılabilir olması yüksektir ve major depresif dönemde çekirdek depresyon belirtileri dışında yaygın olarak bulunan bedensel ve anksiyete belirtilerine de oldukça duyarlıdır. Ancak bu avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği kullanırken kör değerlendirmecilerin aktif ilaç ile plaseboyu ayırt etmeleri oldukça kolaydır, çok değişik sürümleri uygulamada bulunup karışıklığa yol açmaktadır, nörovejetatif belirtileri gereğinden fazla temsil bulmaktadır, DSM-IV ölçütlerine karşılık gelmemektedir, tarama ölçeği gibi kullanılması uygun değildir, atipik depresif belirtilere duyarlı değildir, bazı maddelerde birden fazla belirtiyi tek maddede sorgulamaktadır (örneğin anksiyete ve irritabilite aynı maddede yer almaktadır), bazı belirtiler de birden fazla maddede yer almaktadır (örneğin uyku) ve son olarak, maddelerin kritik işlem noktaları açıklığa kavuşturulmamıştır (örneğin çökkün duygudurum ölçümünde puanlar arası ayrımlar net değildir) (22). Avantajlarına göre, dezavantajlarının giderek ağır basması Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğini gözden düşürmeye başlamıştır. Bu gözden düşüşte etkili olan bir başka çalışmada ise, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin maddelerinin yapısının hatalı olduğu ve depresyon şiddetini ölçmede katkı yapmadıkları ortaya konmuştur (23). Böylece aynı amaçla başka ölçeklerin arayışına girilmiştir.

**Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği:** Özellikle seçici serotonin gerialım inhibitörü yeni ilaçların antidepresan olarak sunulmasıyla, hem onların etkilerine daha duyarlı hem Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin dezavantajlarını barındırmayan hem

de değişime daha duyarlı ölçek gereksinimi doğmuştur. Bu amaçla geliştirilen Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (24) dilimize de uyarlanmıştır (25). Her ne kadar Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin değişime daha duyarlı iddia edilmiş olsa bile, bu doğrulanamamıştır (14). Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı çalışmasında düzelmeye için kesme puanını 9 olabileceği önerilmiştir (26). Aynı araştırma grubu Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ile karşılaştırmalı olarak kesme puanını hesapladıkları çalışmada, tüm hastalarda kesme puanı 11 ve altı, güven aralığının dışında kalan ağır hastalar dışlandığında ise 10 ve altı olarak belirlemişlerdir (26). Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği depresyonun ilaç araştırmalarında giderek kendine daha fazla yer bulmaktadır.

**Klinik Global İzlenim:** Klinik Global İzlenim her ne kadar doğrudan depresyonun şiddetini, belirtilerini ölçmekle beraber, ilaç araştırmalarında sıklıkla seçilen bir değerlendirme aracıdır. Tek parametreye dayalı olması itibarıyla, duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olması ve değerlendirmeci hatasının yüksek olması beklenmektedir (27). Klinik Global İzlenim ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında, çift-kör çalışmalarda değişime yeterince duyarlı değilken, açık çalışmalarda değişime daha duyarlı bulunmuştur. Bu meta-analizde Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği değişime en duyarlı ölçek olarak saptanırken, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği orta düzeyde değişime duyarlı olarak bulunmuştur. Bu bulgu da Klinik Global İzlenim ölçeğinin değerlendirmeci hatasının yüksek olduğunu vurgulamaktadır. Aynı zamanda Klinik Global İzlenim ile zayıf etki büyüklüğü elde edilmiştir. Tüm bulgular göz önüne alındığında, Klinik Global İzlenim ölçeğinin tek başına değil, ama başka depresyon ölçekleriyle beraber kullanılması önerilebilir.

**Seri Depresif Belirti Envanteri:** Özellikle çok-merkezli çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen, sadece depresyonun klasik belirtilerine değil, aynı zamanda atipik belirtilerine de duyarlı olan 16 maddeli bir ölçektir. 30 maddeli olan Depresif Belirti Envanterinin daha hızlı biçimde uygulanabilecek kısa formudur. Hem görüşmecinin değerlendirdiği hem de öz bildirim formları bulunmaktadır. İlk kez Rush ve tarafından geliştirilmiştir (28). Ölçeğin psikometrik özellikleri oldukça iyi düzeyde bulunmuştur ve değişime çok duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Depresyo-

nun günlük uygulamada tedavisini ve buna göre de yanıt ve düzelme oranlarının incelendiği STAR\*D çalışmasında kullanılmıştır ve çok kullanışlı olduğu ileri sürülmüştür (29). Seri Depresif Belirti Envanterinin yanıt için ölçütü diğer tüm ölçekler gibi toplam puanda %50 azalma kabul edilmiştir. Düzelme için Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 7 puan ve altı kesme puanı, Seri Depresif Belirti Envanteri nde 5 puan ve altı olarak hesaplanmıştır. Seri Depresif Belirti Envanteri ile depresyon şiddetinin düzeylere ayrılması yapılmış ve 6-10 puan hafif, 11-15 puan orta, 16-20 şiddetli ve 20 puan üstü çok şiddetli düzeyde depresyon olarak belirlenmiştir.

Özbidirim ölçeklerinin barındırdığı sorunlar nedeniyle ilaç araştırmalarında kullanılması önerilmemektedir, bu nedenle Beck Depresyon Envanteri ayrı bir başlık olarak ele alınmamıştır. Diğer yandan son zamanlarda giderek kullanımı artan Depresif Belirti Envanteri gerek atipik belirtileri içermesi gerek kullanım kolaylığı bulunması gerekse değişime duyarlı olduğu ileri sürülmesiyle bir seçenek olarak durmaktadır. Ancak Depresif Belirti Envanterinin meta-analiz ve karşılaştırmalı duyarlılık çözümlerinin yapılmamış olduğu akılda tutulmalıdır.

### **İlaç araştırmalarında depresyon ölçeklerinin uygulanması**

Depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili araştırmalarda ölçek uygulaması iki konuya dikkat etmeyi gerektirmektedir. Bunlardan bir tanesi hangi ölçeklerin hangi amaçla kullanılacağını belirlemektir. İlaç araştırmalarına alınan depresyon hastaları çok geniş bir yelpazeden depresyon çeşitliliğine sahiptir. Böyle olunca, araştırmalara alınan hastaların ölçüt kullanılan ölçekle izlemede kullanılan ölçeğin aynı olmasının sakıncaları kaçınılmazdır. Hele daha fazla hasta alma motivasyonuna sahip araştırma ekiplerinin, ölçek uygulamasında süzgeci biraz daha geniş ölçekli kullanmaları eşiği daha da düşürmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan eğilim Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği gibi yaygın kullanıma sahip bir ölçeğin araştırmaya alma ölçütü gibi kullanılması ve değişime duyarlı olduğu iddia edilen Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin ise hastaların izlenmesinde kullanılmasıdır. Araştırmaya alma ölçeği ile izleme ölçeğinin ayrılması araştırmacı yanlılığını ve hatasını en az indirecek bir stratejidir.

Uygulamada bir diğer konu ise ölçeklerin hangi sıklık-

la uygulanması gereğidir. Hızlı etki başlangıcı tüm klinisyenlerin beklentisi olarak sunulmaktadır ve daha hızlı etki eden ilacın diğerlerinden çok üstün olduğu gibi bir yanılsama yaratılmaktadır. Bu konuya örnek olarak veri sunan ve essitalopramın sitalopramdan daha hızlı etki ettiği ile ilgili araştırmalar (30) daha sonra meta-analiz çalışmalarında doğrulanmamıştır (31) ve antidepresanların etkilerinin başlaması için belli bir zamana gereksinimlerinin olduğu kabulü değişmemiştir. Bu amaçla ölçek uygulaması için zamanlamanın bir haftadan kısa olması gereksinime dayanmamaktadır. Ancak birinci ve ikinci haftada yapılacak değerlendirmeler hem tedavinin olası yan etkileri hem de çekirdek depresyon belirtileri dışında uykusuzluk, anksiyete gibi diğer belirtiler açısından fikir verici olabilir. Başlangıç değerlendirmelerinden sonra kontrollerin iki haftada bir yapılması uygundur. Depresyonda akut dönem tedavisinin süresinin planlanması da önemlidir. Düzelme oranlarının hesaplanacağı çalışmaların 12 hafta sürelik olması klinisyenler için anlamlı olacaktır.

## **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUGUN VE TEDAVİSİNİN FARMAKOEKONOMİK YÖNÜ**

Major depresif bozukluğun Amerika Birleşik Devletleri'nde hesaplanmış yıllık harcaması 1990 yılı için 77.4 milyar Amerikan Doları iken, 2000 yılında 83.1 milyar Amerikan Dolarına yükselmiştir (32). Bu harcamaların %31'i doğrudan tıbbi harcamalar, %7'si intihar ve intihar ile ilişkili harcamalar ve %62'si iş ve üretkenlikle ilişkili yitimlerin yol açtığı dolaylı harcamalar olarak dağılmaktadır. Avrupa Birliği'ne üye olan ve 466 milyonluk bir nüfusu kapsayan 28 ülkenin depresyon ile ilişkili harcaması ise 2004 yılında 118 milyar Avro olarak hesaplanmıştır (33). Bu harcamalar içinde 22 milyar Avro ayaktan hasta hizmetleri, 9 milyar Avro ilaç ve tedavi giderleri, 10 milyar Avro hastaneye yatış giderleri, 76 milyar Avro ise dolaylı olarak hastalığın yol açtığı morbidite, mortalite ve yeti yitimiyle ilişkilidir. İsveç'te yürütülen bir doğal izleme çalışmasında ise iki yıl boyunca izlenen bir majör depresif bozukluk hastasının toplam ortalama maliyeti 38,953 Avro olarak hesaplanmıştır (34). Aynı çalışmada tedaviye yanıt verenlerle vermeyenler arasındaki maliyet farkı %39 olarak elde edilmiştir.

Depresyon çalışmalarında yanıt vermeyen veya düzelme göstermeyen ruhsal, bedensel, tıbbi, mali, sosyal, işlev-

sel açıdan yitimi neden olmaktadır (35). Bu hastalar daha fazla psikiyatrik ektanı göstermekte, bedensel belirti ve rahatsızlıklara yakalanmakta, tıbbi hastalıklar açısından risk oluşturmakta, 25 milyar Amerikan Dolarına mal olan işe gidememe veya işte üretkenlikte azalma göstermekte, ayda 7,6 gün iş gücü kaybı yaşamakta, kişilerarası ilişkileri gerilemekte ve mesleki işlevsellikleri bozulmaktadır. Depresyon tedavisi sonucunda tam düzelen hastaların maliyetleri 4,221 Avro iken, düzelme göstermedikleri durumda bu maliyet 6,894 Avroya çıkmaktadır (36). Tedaviye hiç yanıt alamayanlar en yüksek maliyete neden olurken, tedaviye yanıt alınan ama düzelme elde edilemeyen hastaların maliyeti ilk gruba göre 620 Amerikan Doları daha düşük ve tedavi sonucu tam düzelme edilen grubun maliyeti ise 1,266 Amerikan Doları daha düşük bulunmuştur (36). Birinci tedavi denemesinde yanıt alınamayan hastalarda ikinci tedavi denemesi uygulandığında ve bu tedaviyle düzelme sağlandığında, venlafaksin ile bu maliyet 14,275 Amerikan Doları, essitalopram ile ise 16,100 Amerikan Doları olarak hesaplanmıştır (37). İlaç tedavisiyle bilişsel-davranışçı terapinin karşılaştırıldığı bir maliyet çalışmasında ise, ilaç tedavisinin her bir kalite ile ayarlanmış yaşam yılı (quality-adjusted life year; QALY) için maliyeti 30,023 Amerikan Doları, bilişsel-davranışçı terapinin her bir QALY için maliyeti 37,568 Amerikan Doları olarak elde edilmiştir (38).

Depresyonun bu denli yeti yitimi oluşturması ve bu düzeyde maliyete neden olmasının en önemli nedenleri arasında genç yaşta başlaması, yineleyici doğada olması, kronikleşme riski taşınması, kişinin en üretken çağını kapsaması, iş gücünde bulunan insanların daha fazla depresyona yakalanması, hastaların önemli bir bölümünün yeterince tanınıp yeterli tedavi alamaması, hastalar iyileştikten sonra bile iş gücüne yeterli katkıyı yapamamaları sayılmaktadır (39).

### Kaynaklar:

1. Murray CJL, Lopez AD (1997a) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*, 349:1436-1442.
2. Murray CJL, Lopez AD (1997b) Alternative projections of mortality and disability by cause, 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*, 349:1498-1504.
3. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
4. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi (2004) Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet-Etkililik Projesi. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, s: 267-305.
5. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD ve ark. (1995) Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry*, 52:11-19.
6. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(9):796-800.

Yapılan çalışmalarda tedavi sonucu yanıt veren veya düzelme gösteren hastaların yaşam kaliteleri ve işlevselliklerinde yükselme görülmektedir. STAR\*D çalışması sonucunda yanıt veren ve düzelme gösteren hastaların Sheehan Yetiyitimi Ölçeği puanları anlamlı biçimde yanıt vermeyen gruptan daha yüksek bulunmuştur (40). Bir doğal izleme çalışmasında, Berlim ve ark. (41) antidepresan sağaltımı sonucunda şiddetli depresyonu olan hastalarda Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Form (WHOQOL-BREF)'un tüm alt alanlarında düzelme elde edilmiştir. Birinci basamakta yürütülen bir başka doğal izleme çalışmasında, altı ay sonunda hastalarda EURO-QOL – 5D (EQ-5D) ölçeğinde belirgin düzelme saptanmıştır (42). Ancak akut sağaltım sonucunda elde edilen işlevsel ve öznel iyileşme, sağlıklı kontrollerin düzeyine ulaşmamaktadır (43). Diğer yandan çok merkezli bir depresyon izleme çalışmasında, her ne kadar analizleri sunulmasa da, hastaların yaşam kalitelerinin normal toplum düzeyine dönmediği bildirilmiştir (44). Aydemir ve arkadaşları (45) tarafından yapılan bir depresyon tedavi çalışmasında her ne kadar altıncı haftanın sonunda hastalarda Kısa Form-36 açısından istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edilmiş olsa bile, toplum norm değerleriyle karşılaştırıldığında, SF-36 ölçeğinin genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik ve emosyonel rol güçlüğü alt ölçekleri anlamlı olarak düşüktür.

## SONUÇ

Depresyon tedavisinde hedef hastaların tamamen iyileşmesi ve hastalanmadan önceki işlevsellik düzeylerine dönmeleridir. Bu amaçla hastaları çeşitli ölçeklerle izlemek hizmet ve ölçüm kalitesini geliştirecektir. Kullanılacak ölçeklerle yanıt ve düzelme düzeyleri kadar, işlevsellik izlemi de önerilmektedir.

7. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(9):851-5.
8. Mulder RT, Joyce PR, Frampton C. Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord* 2003; 76:127-135.
9. İşman Haznedaroğlu D, Gönül AS. Depresyon Sağaltımında Kombinasyon ve Güçlendirme Seçenekleri., Eds: Yazıcı O, Oral ET, Vahip S, Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı'nda. Bayt Yayıncılık, Ankara, 2008, s: 99-118.
10. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. 2004a; 192(9):595-601.
11. Romera I, Pérez V, Menchón JM, Polavieja P, Gilaberte I. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry Res*. 2010 (yayında).
12. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004b; 38(6):577-82.
13. Möller HJ. Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(2):102-114.
14. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):281-5.
15. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(3):157-60.
16. Jiang Q, Ahmed S. An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2009; 23:8:4-8.
17. Shafer AB. Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol*. 2006;62(1):123-46.
18. Faravelli C, Albanesi G, Poli E. Assessment of depression: a comparison of rating scales. *J Affect Disord*. 1986;11:245-53.
19. Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56-62.
20. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demiregi N, Dağ İ, Özbay MH. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi* 1996; 4: 251-259.
21. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(3):170-5.
22. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2005b;25(2):105-10.
23. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2163-77.
24. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 134: 382-389.
25. Kara Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı MK. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg* 2001; 12: 185-194.
26. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004c; 19(1):1-7.
27. Spielmans GI, McFall JP. A comparative meta-analysis of Clinical Global Impressions change in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(11):845-52.
28. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(5):573-83.
29. Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC, Shores-Wilson K, Biggs MM, Woo A, Nierenberg AA, Fava M. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry* 2006;59(6):493-501.
30. Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther*. 2007;29(11):2319-32.
31. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006532.
32. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1465-75.
33. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9(2):87-98.
34. von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F, Carlsson A, Ekselius L. Cost of depression: effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry* 2006;21(6):349-54.
35. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004;49(3 Suppl 1):10S-16S.
36. Mayskopf JA, Simon GE, Kalsekar A, Nimsch C, Dunayevich E, Cameron A. Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2009;26(1):83-97.

37. Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(6 Suppl A):S8-18.
38. Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J, Prasad M, Miranda J. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):868-75.
39. Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):22-33.
40. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24(3):133-8.
41. Berlim MT, Pargendler J, Brenner J, Fleck MP. Significant improvement in the quality of life of Brazilian depressed outpatients 12 weeks following the start of antidepressants. *Psychiatry Res* 2007;153: 253-259.
42. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Health related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health* 2007;10:153-160.
43. Moses T, Leuchter AF, Cook I, Abrams M. Does the clinical course of depression determine improvement in symptoms and quality of life? *J Nerv Ment Dis* 2006;194: 241-248.
44. Reed C, Monz BU, Perahia DG, Gandhi P, Bauer M, Dantchev N, Demyttenaere K, Garcia-Cebrian A, Grassi L, Quail D, Tylee A, Montejo AL. Quality of life outcomes among patients with depression after 6 months of starting treatment: results from FINDER. *J Affect Disord* 2009;113: 296-302.
45. Aydemir Ö, Ergün H, Kesebir S, Soygür H, Tulunay C. Major depresif bozukluğu olan hastalarda antidepresan tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. 3. Ulusal Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi, İzmir, 2010.