

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
¹H-MRS YÖNTEMİ İLE PREFRONTAL KORTEKS NÖROKİMYASAL
METABOLİT DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM ŞENDUR**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

DENİZLİ - 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
¹H-MRS YÖNTEMİ İLE PREFRONTAL KORTEKS NÖROKİMYASAL
METABOLİT DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM ŞENDUR**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 04.08.2015 tarih ve 2015TPF024 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Prof. Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU danışmanlığında Dr. İBRAHİM ŞENDUR tarafından yapılan “Major Depresyon Bozukluğu Olan Hastalarda ¹H-MRS Yöntemi ile Prefrontal Korteks Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri” başlıklı tez çalışması 16/12/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU

ÜYE : Doç. Dr. Gülfizar Sözeri VARMA

ÜYE : Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. gün.../ay.../yıl.

Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN
Dekan a.
Dekan Yardımcısı
Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez danıőmanım olarak çalıőmamın her aşamasında emeği ve desteğini hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Nalan Kalkan OğUZHANOğLU'na, uzmanlık eğitimim suresince birlikte çalıőmaktan onur duyduğum ve ayrıca bilgilerinden yararlanırken gostermiő oldukları anlayıő ve sabırlarından dolayı değerli hocalarım; Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Figen ulha ATEŐŐI'ye, Doç. Dr. Gölfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Cem ŐENGÜL'e, Doç. Dr. Ceyhan Balcı ŐENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Ayőenur İnci KENAR'a, tezimin istatistik alanındaki yardımlarından dolayı Dr. Hande ŐENOL'a, asistanlık suresince birlikte çalıőmaktan keyif aldığım, yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük özverilerde bulunan sevgili aileme ve hayatıma anlam katan güzel kızım Ilgın'ıma teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU.....	4
Tanım ve Tarihçe.....	4
Epidemiyoloji.....	5
Oluş Nedenleri.....	6
Tanı ve Klinik Görünüm.....	15
Depresyonda Bilişsel İşlevler.....	17
Tedavi.....	19
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞUNDA GÖRÜNTÜLEME. 22	
Proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹ H-MRS)	
Çalışmaları.....	24

¹H-MRS Yöntemi.....	26
GEREÇ YÖNTEM.....	28
ÖRNEKLEM.....	28
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	29
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	30
Sosyodemografik Veri Formu.....	30
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)....	30
Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	30
Proton manyetik rezonans spektroskopi (¹H-MRS).....	33
İSTATİKSEL ANALİZLER.....	35
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	81

SİMGELER KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cho	Kolin
Cr	Kreatin
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DA	Dopamin
DBU	Derin Beyin Uyarımı
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-V	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKT	Elektro-Konvülsif Terapi
Glx	Glutamat-Glutamin
HAM-D	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HHA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HHT	Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
¹H-MRS	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HVA	Homovalinik Asit

ICD	International Classification Of Disease (Uluslararası Hastalık Sınıflaması ve İlişkili Sağlık Sorunları)
MAO-A	Monoamin Oksidaz A Enzimi
MDB	Major Depresyon Bozukluğu
MHPG	3-metoksi 4-hidroksifenilglükol
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT	Melatonin Reseptörü
Myo-I	Myoinositol
NAA	N-asetil Aspartat
NASSA	Noradrenerjik ve Seçici Serotonerjik Antidepresanlar
NDGI	Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri
NE	Norepinefrin
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
PEBL	The Psychology Experiment Building Language
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	Prefrontal Korteks
rTMS	Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarım
SE	Serotonin
SERT	Serotonin Taşıyıcısı
SGİ	Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SNGİ	Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SPSS Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

TAD Trisiklik Antidepresan

TRH Triotropin Serbestleştirici Hormon

WKET Wisconsin Kart Eşleme Testi

VSU Vagal Sinir Uyarımı

5-HIAA 5 -Hidroksi-indol-asetik asit

5-HT2 Serotonin 2 Reseptörü



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Grupların Sosyodemografik Özellikleri.....	36
Tablo 2 Major Depresyon Bozukluğu Hastalarının Klinik Özellikleri.....	37
Tablo 3 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sağ DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 5 Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Sağ ve Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 6 Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun WKET Puanlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 7 Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası WKET Puanlarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 8 Tedavi Sonrası Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun WKET Puanlarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 9 Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş ile ¹ H-MRS Metabolitleri Arasında Bağlantı Analizi.....	44
Tablo 10 Hasta Grubunda Depresif Dönem Sayısı ile ¹ H-MRS Metabolit Düzeyleri Arasında Bağlantı Analizi.....	45
Tablo 11 Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş ile WKET Puanlarının Bağlantı Analizi.....	46
Tablo 12 Hasta ve Kontrol Gruplarında Eğitim Düzeyi ile WKET Puanlarının Bağlantı Analizi.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Tek Voksel Tekniği ile Her Bir DLPFK Bölgesine Yerleştirilen ¹ H-MRS Uygulaması.....	34
Şekil 2 ¹ H-MRS Uygulaması ile Elde Edilen DLPFK Bölgesinin Metabolit Değerleri ve Oluşan Tepe Değerlerin Grafik Gösterimi.....	35



ÖZET

Major depresyon bozukluğu olan hastalarda ¹H-MRS yöntemi ile prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeyleri

Dr. İbrahim ŞENDUR

Bu çalışma proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) yöntemi kullanılarak major depresyonun beyin biyokimyası üzerine olası etkileri, ortaya çıkan değişikliklerin bilişsel işlevler ile ilişkisi doğrultusunda planlanmıştır. Sağaltım almamış orta/ağır düzeyde major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından karşılaştırılmıştır. Prefrontal korteksteki nörokimyasal metabolit düzeylerinin ve bilişsel işlevlerin depresyon belirti kümesi ile ilişkisi ve sağaltımın bu parametreler üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)'ne göre orta/ağır derecede major depresyon bozukluğu tanısı konan 30 hasta ve 30 sağlıklı birey ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar ve sağlıklı bireylerin bilateral DLPFK bölgelerinin ¹H-MRS çekimleri yapıldı. Frontal lob işlevlerini değerlendirmede Winsconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nin kısa bilgisayar versiyonu (Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test) uygulandı. ¹H-MRS çekimleri ve WKET'i tamamlanan hastalara antidepressan (SGİ ve SNGİ) tedavi başlandı. En az 8 hafta sağaltım sonrası HAM-D puanı 7'nin altına düşen bireylere kontrol ¹H-MRS çekimleri yapıldı ve akabinde kontrol WKET uygulandı. Çalışmaya katılan 30 hastadan 20'si süreci tamamlayabildi ve kontrol ¹H-MRS çekimleri yapılabildi. Orta ve ağır düzey major depresyon bozukluğu olan hasta grubunun problem çözme yeteneği ve koşullara göre strateji değiştirebilme performansı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Sağaltım başlamadan önce DLPFK metabolitleri arasında glx düzeyinin kontrol grubuna göre sol tarafta anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Sağ ve sol DLPFK NAA, Cr, Cho metabolit düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında farklılık tespit edilmemiştir. Sağaltım sonrasında sol DLPFK glx düzeyinde artış gözlemlenmiş diğer metabolit düzeylerinde ise tedavi ile değişiklik olmadığı saptanmıştır. Tedavi sonrası klinik iyileşmeyle birlikte hasta grubunun WKET

performansında belirgin düzelme olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; orta ve ağır şiddet özelliğine sahip, süregenleşmemiş major depresif hastaların nörobilişsel işlevlerinde bozulma olduğu ve antidepresan sağaltımı sonrası düzeldiği gösterilmiştir. Sağaltım öncesi sol DLPFK alanında düşük olan glx metabolitinin sağaltım sonrası klinik düzelmeye eşlik ederek arttığı saptanmıştır. Daha güvenilir sonuçlar için uzun süreli izlemde farklı klinik görünümdeki major depresyon hastaları ve 3-4 Tesla gibi yüksek alan gücüne sahip ¹H-MRS görüntüleme tekniği ile yapılacak daha güvenilir çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Depresyon, manyetik rezonans spektroskopisi, prefrontal korteks, nörokimyasal metabolit, bilişsel işlev

SUMMARY

Study on prefrontal cortex neurochemical metabolite levels of patients with major depression using ¹H-MRS technique

Dr. İbrahim ŞENDUR

The aim of this study is to examine the effects of major depression on brain biochemistry using ¹H-MRS technique, and correlation of observed differences with cognitive functions. Untreated moderate/severe major depression patients and healthy control group were compared in terms of DLPFC metabolite values and cognitive abilities. Correlation of neurochemical metabolite levels of prefrontal cortex and cognitive functions with depression symptom cluster and possible effects of therapy on these parameters were studied. The study was conducted on 30 patients, who were admitted to Pamukkale University Medical Faculty Department of Psychiatry and diagnosed with moderate/severe major depressive disorder in accordance with DSM-V diagnosis criteria and Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and 30 healthy individuals. Both patients and healthy individuals were scanned using ¹H-MRS on DLPFC areas. While evaluating frontal lobe functions a short computerized version of Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test (WCST) was utilized. Patients who completed ¹H-MRS scans and WCST were started on antidepressant (SGI and SNGI) treatment. After at least 8 weeks of therapy, on individuals with less than 7 HAM-D points ¹H-MRS test scans and subsequently WCST were administered. Out of 30 who were admitted, 20 patients completed the process and ¹H-MRS test scans were performed. Problem solving skills and the ability to display flexibility in the face of changing schedules were found lower in patients with moderate and severe major depression compared to the control group. Before beginning the therapy, glx levels in DLPFC metabolites were detected considerably lower in left area compared to the control group. Any difference in right and left DLPFC NAA, Cr, Cho metabolite levels were not detected between patients and control group. After therapy, left DLPFC glx levels were observed higher but no change in other metabolite levels due to treatment were detected. After treatment and clinical recovery significant remission was observed on WCST performance of patients. In conclusion; deterioration in neurocognitive functions was found in

chronic major depressive patients of moderate and severe intensity and remission was observed after AD therapy. Decreased glx metabolite levels in left DLPFC area before therapy have been found to increase throughout clinical remission process. In order to obtain more reliable results, extended monitoring of major depressive patients with different clinical presentations and studies using high field ^1H -MRS scanning techniques as in 3-4 Tesla are required.

Key words: Depression, magnetic resonance spectroscopy, prefrontal cortex, neurochemical metabolite, cognitive function



GİRİŞ

Major depresyon bozukluğu, sık görülen, yinleme ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği en yaygın duygudurum bozukluğudur (1,2,3).

Her yaşta görülebilen özellikle orta yaşlar olan 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır (4). Major depresyon bozukluğunda 12 aylık yaygınlık % 6.6, yaşam boyu yaygınlık %16.2 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalanma riski erkekler için %8-12, kadınlar için %20-26 olarak bulunmuştur (5). Erkeklerle göre kadınlarda iki kat daha sık rastlanır. Biyolojik ailesinde depresyon öyküsü bulunanların, hastalık riski 1.5–3 kat artmaktadır (6).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ)'nün verilerine göre 2020 yılında depresyonun ölüme yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı ve dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı öngörülmektedir (7).

Depresyonun görülme sıklığının günümüze doğru giderek artış göstermesi, tedavi zorluğu, kronikleşmesi ile birlikte yeti kaybına yol açması ve ekonomik sonuçları nedeni ile bu alanda yapılan araştırmaların önemi giderek artmaktadır (8,9).

Heterojen bir bozukluk olan depresyon, psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtilerle karakterizedir. Halen patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında yeterince bilgi elde edinilememiştir (10).

BT (Bilgisayarlı tomografi), MRG (Manyetik rezonans görüntüleme), PET (Pozitron emisyon tomografi), SPECT (tek foton emisyon tomografi) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi gibi beyin görüntüleme yöntemleri ile depresyonla ilgili beyin yapıları ve ilişkili yollar daha iyi tanımlanmıştır.

Proton manyetik rezonans spektroskopi (¹H-MRS) yöntemi, iyonizan radyasyon içermemesi, bilinen bir yan etkisi olmaması, invivo niceliksel biyokimyasal veri sağlaması, beyin metabolizması ile beyin yapısı arasında ilişki kurmaya olanak sağlaması, non-invaziv, kolay uygulanabilen bir yöntem olması ve

tedaviye cevap açısından ek bilgiler vermesi nedeni ile depresyonun nörobiyolojisine yönelik araştırmalarda tercih edilmektedir (11). Bu yöntem ile nöronal işlevler, hücre membran ve enerji metabolizmasında rol oynayan N-asetilaspartat (NAA), glutamat-glutamin(Glx), kreatin (Cr), myoinositol (Myo-I) ve kolin (Cho) gibi nöronal metabolitlerin düzeyleri belirlenebilmektedir.

Duyguların bilişsel kontrolünde önemli rolü olan prefrontal korteks (PFK) alanındaki işlev bozukluğu depresyonun ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (12-15). Depresyonda nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olarak prefrontal kortekste NAA/Cr, Cho/Cr, Myo-1/Cr, Glx gibi nöronal metabolitlerin düzeylerinde düşüklük bildiren ¹H-MRS çalışmalarının (16,17,18,19) yanı sıra metabolit düzeylerinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (20,21,22). Depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük düzeyde saptanan prefrontal korteks NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında (23,24), antidepresan tedavi sonrasında yükselme elde edildiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da ağır depresif hastalarda azalmış sol dorsolateral prefrontal korteks glx düzeyinin elektrokonvülsif sağaltım sonrasında arttığı gösterilmiştir (19). Bu çalışmalar ile depresyonda gözlenen anormal metabolit düzeylerinin tedavi ile normalize edilebileği ve nöronal hasarın tedavi ile onarılabildeği belirtilmiştir.

Farmakolojik sağaltım sonrası nörokimyasal metabolit düzeylerinde değişiklik olmadığı gösteren çalışmalar da vardır (22,25,26). Bu çalışmalarda tedavi öncesinde hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında metabolit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gibi tedavi sonrasında da değişiklik saptanmamıştır.

Major depresyon bozukluğu olan hastalarda yapılan ¹H-MRS çalışmaları prefrontal korteks işlev bozukluğu ile ilgili farklı bulgular sunmaktadır. Özellikle orta ve ağır şiddette major depresyon bozukluğunda prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeylerinin depresyon belirti kümesi ve nörokognitif işlevler ile ilişkisinin incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu grup hastalarda prefrontal korteks metabolik düzeylerinin sağlıklı bireylere göre farklı olup olmadığı, bilişsel işlevlerin etkilenip etkilenmediği ve farmakoterapi sağaltımının metabolit düzeylerinde ve bilişsel işlevlerde değişikliğe yol açıp açmadığı konusunda daha fazla veri ihtiyacı vardır.

Bu çalışma ¹H-MRS yöntemi kullanılarak orta ve ağır major depresyonun beyin biyokimyası üzerine olası etkileri, ortaya çıkan değişikliklerin nörokognitif işlevler ile ilişkisi doğrultusunda planlanmıştır. Sağaltım almamış ya da tedavi değişikliği düşünülerek önceki sağaltımı kesilmiş olan orta/ağır düzeyde major depresyon hastaları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Prefrontal korteksteki nörokimyasal metabolit düzeylerinin depresyon belirti kümesi ile ilişkisi ve sağaltımın metabolit değişikliğine yol açıp açmadığı araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU

Tanım

Depresyon, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolması, yoğun mutsuzluk, umutsuzluk, suçluluk duyguları ile kendini gösteren, bununla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı, uyku sorunları ve olası intihar düşünceleri ile karakterize bir sendromdur (27,28,29,30).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V) sınıflandırmasında depresyon bozuklukları başlığı altında yer almıştır (31,32).

Tarihçe

Depresyonu tanımlama ve sınıflandırma çabaları antik çağlara kadar uzansa da tıp literatüründe ilk kez bu sendromun belirtilerini tanımlayan ve etiyojisi hakkında açıklama getiren Hipokrat'tır. İnsanın duygudurumu ile vücut sıvıları arasında bağlantı kuran Hipokrat, bugün major depresyon olarak bildiğimiz bozukluğa melankoli adını vererek bunu "kara safra" ya bağlamıştır. Hipokrat ekolü, vücutta dört sıvının emosyonla bağlantılı olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra fazlalığının melankoli gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür (30,33,34).

19.yy'da Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (34). J. Pierre Falret 1854'de düzelme ve bozulmalarla giden manik ve depresif belirtiler gösteren olguları tanımlamış, buna "La Folie Circulaire" adını vermiş ve depresyon ile maninin birbiri ile ilişkili iki rahatsızlık olduğunu belirtmiştir. Yaklaşık aynı dönemde Baillarger de bu bozukluğu tanımlamıştır. Krapelin (1856-1929) bu iki bilim adamından etkilenmiş; mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu ileri sürmüş, bu rahatsızlığa "psikoz manyak depresif" adını vermiş ve hastalığın belirtileri, gidiş ve sonlanış

üzerinde durmuştur (35,36). 1962 yılında depresyonun tekrarlayan biçimleri Leonhard ve arkadaşları tarafından monopolar depresyon ve bipolar depresyon olarak ikiye ayrılmış süreçte monopolar deyimi yerini unipolara bırakmıştır (36,37).

Günümüz psikiyatrisi üzerinde önemli bir etkisi olan DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (International Classification of Diseases) dizgeleri duygulanım bozukluklarını tek ya da yineleyici çökkünlük ve iki uçlu olarak ayırmışlardır. Bu yaklaşımla birlikte klinik vurgu Krapelin'in "psikoz manyak depresif" tanımında hakim olan döngüsellik özelliğine değil, hastalık dönemlerinin hangi "uçlarda" olduğuna kaymıştır.

Son sınıflama 2013 yılında DSM-V de yayınlanmıştır. Bu son gözden geçirme ile genel yaklaşımda önemli bir değişiklik yapılmamış, DSM-IV-TR'deki Duygudurum Bozuklukları başlığı altında sınıflanan depresif bozukluklar, Depresyon Bozuklukları olarak ayrı bir başlık altında yer almıştır (31).

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş çaplı bir ulusal çalışmada major depresyon bozukluğunda 12 aylık yaygınlık % 6.6, yaşam boyu yaygınlık %16.2 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalanma riski erkekler için % 8-12, kadınlar için % 20-26 olarak bulunmuştur (5).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışması'nda ise 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5.4, erkeklerde % 2.3, tüm nüfusta % 4 olarak bulunmuştur (38).

DSÖ'nün verilerine dayanılarak bu yıkıcı bozukluğun, 2020 yılında ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı öngörülmektedir (7).

Major depresyon bozukluğu her yaşta görülebilmesinin yanısıra özellikle orta yaşlar olan 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir rahatsızlıktır (4). Depresyona, erkeklere göre kadınlarda iki kat daha sık rastlanır (6). Kadınlarda prevalansın daha yüksek olması yanında, depresif dönemlerin süresi de daha uzundur (39). Dönem süresinin uzaması, hastalık şiddetinin yüksek olduğu durumda ve komorbid distimik bozukluğun varlığında görülmektedir, kısa dönemlerin ise yineleyici depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (40).

MDB'de yüksek yineleme riski olduğu ve en yüksek yineleme riskinin depresif dönemden sonraki ilk yılda olduğu bilinmektedir (41). Tek bir depresif dönem

geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki depresif dönem geçirenlerin %70'i üçüncü depresif dönemini geçirmektedir. Üç depresif dönem yinelemeyi %90'a yükseltmektedir (29).

Oluş Nedenleri

Depresyon bozukluklarının oluşunda rol oynayan etkenleri; genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler olarak üç anabaşlık altında toplamak mümkündür.

Genetik Faktörler

Evlad edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyon gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu ve depresyonun ailesel geçiş sergilediğini göstermiştir (30).

Major depresyon bozukluğu tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalanma riski genel nüfusa göre iki-üç kat yüksektir (42). Depresyonda kalıtımla geçiş oranının, ikiz çalışmalarına dayanarak %31-42 arasında olduğu tahmin edilmektedir (43).

Eş hastalanma oranının monozigotlar için dizigotlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (44). Ayrıca yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın etkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (43)

Depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen aday genlerle ilgili çalışmalar yapılmış, ancak bozukluğa neden olan kesin bir gen bölgesi belirlenememiştir (45). Serotonin taşıyıcı geni ve depresyon ilişkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Serotonin taşıyıcı genin uzun ve kısa olmak üzere iki farklı aleli bulunmaktadır. Genin kısa aleline sahip olanlarda, uzun tipine sahip olanlar ile karşılaştırıldığında gen açılımı ve serotonin taşınımı yarı yarıya düşüktür. Kısa aleli taşıyan bireyler eğer çocukluk çağında olumsuz yaşantılara maruz kalmış ise süreçte çökkünlük ve özkıyım riski yükselmektedir (27). Ayrıca iki uzun alele sahip kişilerdeki depresif dönemlerin, serotonin geri alım inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği de gösterilmiştir (43).

Çalışmalar neticesinde, depresyonun çok genli ve gen çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir patofizyolojisinin olduğu, genetik yüklülüğü olan bireylerde belli çevresel risklere maruziyet sonrasında depresyon geçirme olasılıklarının arttığı tespit edilmiştir (46-48).

Biyolojik Etkenler

Depresyonun ortaya çıkışında özellikle serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Monoamin hipotezi 1965 senesinde ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre, merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun depresyonun ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde yapılan araştırmalar depresyonun oluşunda sadece monoamin hipotezi ile açıklamanın yeterli olamayacağını göstermiş, reseptörler ve gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler olaylar incelenmiştir. Geliştirilen monoamin reseptör hipotezine göre, nörotransmitter eksikliği, stres ya da kalıtsal reseptör anormallikleri nedeniyle postsinaptik reseptörlerde upregülasyon oluşturmakta, bu upregülasyon veya diğer reseptör fonksiyon bozuklukları depresyonun sebebi olarak tanımlanmaktadır. Reseptörlerdeki patoloji, reseptörlerin kendisinden, monoamin nörotransmitter defektinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili bir sorunlardan meydana gelebilmektedir (49).

Biyolojik Aminler

Serotonin

Serotonin depresyondaki rolü geniş olarak çalışılmış ve üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerdendir. Esansiyel aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir. Beyin serotoninini monoamin oksidaz-A (MAO-A) ile 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA)' e metabolize edilir. Serotonin sinaptik aralığa salındıktan sonra, serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından nörona geri alınır (50).

Serotonerjik nöronlar beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğinden özellikle serebral korteks, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlar, septum ve hipokampüse projekte olur. Serotoninin başlıca işlevleri; duygudurumun, uykunun, iştahın, belleğin, diüurnal ritmin, nöroendokrin işlevlerin (metabolizma, cinsel fonksiyonlar vb.) düzenlenmesi ile birlikte öfke kontrolü ve impulsivitenin azaltılmasıdır.

Serotonin diğer nöronlar üzerinde kurduğu sinaptik bağlantılar sayesinde bir otoreseptör gibi diğer sistemlerin nörotransmitter salgılamalarını kontrol eder. Locus coeruleus üzerindeki noradrenerjik nöronları kontrol ederek beta adrenerjik

fonksiyonları düzenler. Aynı zamanda mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik nöronları da kontrol ederek dopamin salınımını kontrol altında tutar. Ayrıca glukokortikoid reseptörlerine de etki ederek stresin kontrolünde önemli rol üstlenir (51). Depresyonda, serotonerjik işlevlerin yetersizliğinden ve özellikle limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (52). Depresif hastaların serebrospinal sıvılarında serotoninin temel metaboliti olan 5-HIAA düşük düzeyde olduğu, serotoninin sentezinde öncül roldeki L-triptofanın hastalardaki plazma konsantrasyonlarının düşük olduğu ve bununla birlikte hastaların merkezi sinir sistemindeki MAO-A aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (53,54).

Depresyonda sadece beyindeki serotonin düzeyinin değil, bunun yanında reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişikliklerin de önemi üzerinde durulmaktadır (55,56). Depresif hastalar ve özkıyım sonucu ölen vakalar incelendiğinde postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin sayısında artma olduğu halde presinaptik serotonin bağlanma alanlarında sayıca azalma olduğu gösterilmiştir (30,52,55). Depresif hastalarda orta beyin ve amigdalada serotonin taşıyıcı bağlanma alanlarında, mezotemporal kortekste ise postsinaptik serotonin reseptör alt tiplerinde azalma olduğu gösterilmiştir (57).

Noradrenalin

Locus seruleusta noradrenerjik sistem nöronlarının yaklaşık yarısı bulunmaktadır. Noradrenerjik nöronlar beyin sapındaki lokus seruleustan serebral korteks, limbik dizge, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamusa projeksiyonlar göndermektedirler. Locus seruleus projeksiyonlarından frontal kortekse giden uyarılar noradrenalinin duygudurum üzerindeki etkilerinden, prefrontal kortekse giden uyarılar dikkat, dürtü ve motivasyonda, limbik kortekse giden uyarılar emosyonlar, enerji, yorgunluk, psikomotor etkinlikten (ajitasyon, retardasyon gibi) sorumludur. Hipokampusa giden uyarılar ise zorlanmalara karşı duyarlılığın düzenlenmesi ve öğrenme belleğinde etkilidir (58,59).

Depresyon oluşumunda beyinde yetersiz noradrenalin yapımı, sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azalması ya da serotonerjik nöronlarda da bulunan presinaptik b₂ reseptörler aracılığı ile serotonin salınımının dolaylı yoldan etkilenmesi gibi görüşler önesürülmüştür (60).

Depresif hastaların merkezi sinir sistemi ve idrarında düşük seviyede noradrenalin metabolitleri (MHPG: 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol) ve merkezi sinir sisteminde monoaminlerin yıkımında rol oynayan MAO-A enziminin aktivitesinde artış tespit edilmiştir (53).

Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seroleusta alfa-2 reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur (55).

Depresyonda, alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayısı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu saptanmıştır. İnhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da yerleşmiş olduğu ve serotonin salınımını kontrol ettiklerinden up-regülasyon nedeniyle benzer şekilde serotonerjik sinir uçlarından serotonin salınımını da azaltıkları bulunmuştur (60).

Dopamin

Depresyonun patofizyolojisinde dopaminin de rolü olduğu ve aktivitesinin depresyonda azaldığı belirtilmektedir. Dopamin zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitterdir. Depresyonun temel bir belirtisi olan anhedoni dopamin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Depresif hastaların beyin görüntüleme ve ölümardı çalışmalarında dopamin taşınımının azaldığı ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'ta dopaminin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeylerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir (53,61).

Santral sinir sistemindeki dört ana dopamin yolağı tuberoinfundibular, nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal yolaklardır. Mezolimbik dopamin yolağı, ventral tegmentumdan nükleus accumbens, amigdala, hipokampus, talamus ve singulat girusa uzanımlar göstermektedir. Bu yolak öğrenme, emosyonel ifade ve haz alma kapasitesiyle ilişkilidir. Mezokortikal dopamin yolağı ise ventral tegmentumdan orbitofrontal korteks ve prefrontal kortekse uzanımlar gösterip motivasyon, konsantrasyon, amaca yönelik hareketin başlatılması ve yürütücü işlevlerde rol almaktadır. Depresyonla ilişkili bilişsel, motor ve zevk almayla ilgili bazı bozuklukların bu iki yolaktaki işlev bozukluğu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (49). Ayrıca dopamin tip 1 (D1) reseptörünün depresyonda hipoaktif olduğuna ilişkin son zamanlarda ileri sürülen kuramlar da vardır (52).

GABA

GABA major bir inhibitör nörotransmitterdir. Depresif hastaların 1/3'ünde GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. GABA düzeylerinin antidepresan tedaviye rağmen bu hastalarda 4 yıl süreyle düşük kaldığı gösterilmiştir (60).

GABA düzeyinin düşüklüğü neticesinde noradrenerjik sistem üzerindeki inhibitör etkinin ortadan kalktığı, noradrenerjik nöronların kontrol edilemeyip, huzursuzluk, ajitasyon ve iritabilite hallerine sebep oldukları düşünülmektedir (51).

Glutamat

Ekstimator bir nörotransmitter olup, depresif hastaların plazmalarında yüksek glutamat düzeyleri izlenmekte ve hayvanlarda antidepresan kullanımı ile glutamat salınımında azalma olduğu görülmektedir. N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri hayvanlarda ketamin ile antagonize edildiğinde antidepresan yanıt olduğu izlenmektedir.

NMDA reseptörlerinin doğrudan antagonize edilmesi bazı yan etkilere neden olduğundan NMDA işlevini dolaylı yoldan inhibe eden mGlu 1 ve mGlu 5 antagonistleri gibi metabotropik glutamat alıcılarının kullanımı gündeme gelmektedir. Diğer bir glutamat reseptörü olan AMPA reseptörlerini güçlendirici maddelerin de BDNF yapımını uyarmaları bu reseptörlerin de depresyonda rolü olabileceğini düşündürmektedir (60).

Asetilkolin

Asetilkolin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Kolinerjik nöronların norepinefrin, serotonin, dopamin nöronları ile karşılıklı bağlantıları vardır. Duygudurum bozukluklarında adrenerjik sistem ile kolinerjik sistem arasındaki dengede bir bozukluk olduğu varsayımı 1972 yılında Janowsky ve arkadaşları tarafından öne sürülmüş, depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasında santral kolinerjik aktivitede artış etkili olduğu belirtilmiştir.

Kolinerjik iletinin depresyonda artarken, manik durumlarda azaldığı öne sürülmüştür (51,62).

Yeterli veri olmamasına karşın nöropeptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) ve ikincil ileti sistemlerinin de (adenylate cyclase,

phosphotidylinositol vb.) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ile ilgili olduğu görüşleri öne sürülmüştür (63).

Nöroendokrin Dizge

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini ile hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenini depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistemdir.

Depresyondaki HHA Eksen Anormallikleri:

Strese cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon HHA ekseninin aktivasyonudur (64).

Depresyonda bazı hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksen aktivitesinde artma bildirilmiştir (65).

Bu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu, metabolitleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyelerinde artma ve kortizol salgılanmasındaki sirkadiyen ritimde bozulma ortaya çıkmıştır. Tedavi sonrası depresyonun düzelmesiyle birlikte plazma kortizol konsantrasyonu normal düzeylere döndüğü gözlemlenmiştir (66).

Depresyonda, normal inhibitör negatif geri bildirim sistemi fonksiyonu bozulmuştur (67). Noradrenerjik iletimin azalmasına bağlı olarak kortikotropin salgılatan hormon (CRH) inhibe edilemez, Artan CRH ile HHA eksenini daha fazla çalışır ve kortizol düzeyini artır. Hastalarda CRH uyarımına adreno-kortiko-tropin hormon (ACTH) ve beta-endorfin yanıtında azalma görülmekte ve deksametazon supresyon testinde (DST) bu hastaların %50'sinde kortizol düzeyinde beklenen baskılanma oluşmamaktadır (30,52).

Depresyondaki Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) Eksenini Anormallikleri:

Tiroid bezinin hastalıkları birçok psikiyatrik semptomun ortaya çıkmasına neden olur ve klinik tablo çoğunlukla major depresyona benzer. Hipertiroidizmde anksiyete, yorgunluk, depresyon ve emosyonel labilite görülürken, hipotiroidizmde psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç ve intihar eğilimi gibi semptomlar izlenir (68).

Antidepresan tedaviye cevap vermeyen dirençli depresyon hastalarında altta yatan subklinik hipotiroidizm nedeniyle tedaviye yanıt görülmediği tespit edilmiştir.

Bu hastalarda hormon eksikliği düzeltilmediği sürece depresif semptomlarda düzelme görülmeyeceği bildirilmiştir. Dirençli depresyonlardaki subklinik hipotiroidizm oranlarının (%29-100), genel olarak depresif hastalarda rastlanan orandan (%8-17) yüksek olduğu bilinmektedir (69). Depresyonda normal populasyona göre daha sık görülen bu bozukluklar, bu birlikteliğin rastlantısal olmadığını düşündürmektedir (70,71).

HHT eksenine ilişkili olarak depresyondaki en önemli bulgu tirotropin salgılatan hormona (TRH) tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtının azalması ve serum tiroksin (T4) düzeyinin yükselmesidir.

TRH hipersekresyonunun primer bir patoloji mi yoksa depresyonu tedavi etmek için oluşan kompanseuar bir mekanizma mı olduğu da tartışmalı bir konudur. Nitekim depresif hastalarda TRH'nın Santral Sinir Sistemi'ne direkt olarak verilmesinin hızlı fakat kısa süreli bir antidepresan etkiye yol açtığı bulunmuştur (72,73).

Psikososyal Etkenler

Depresyon için temel risk etkenleri ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, düşük eğitim düzeyi, bedensel hastalıklar ve bunların tedavisi ve yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklar olarak çalışmalarda belirtilmektedir (74,75).

Çevresel stresörle karşılaşma sonrasında depresyon gelişen kişilerin, genetik yatkınlığı nedeniyle zorlu yaşam olaylarının hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir (76).

Travmatik yaşam olaylarının, depresyonun başlangıç dönemlerine öncülük ettiği bildirilmiştir. Özellikle çocukluğun erken dönemlerinde maruz kalınan stresin beyin biyokimyasını bozduğu, beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Birey sonraki yaşamında bir stresör olmasa da depresyon için daha yüksek risk taşıyabilmektedir (52). Özellikle erken yaşta ebeveyn kaybı, daha sonra depresyon gelişebileceğinin öngörülmesinde en önemli yaşam olayıdır (63).

Depresyonu olan hastalarda herhangi bir kişilik bozukluğu tanısı birlikteliğinin %30-80 yaygınlık oranlarında olduğu ve bu eşanın prognozu olumsuz etkilediği

bildirilmektedir (77). Nevrotik, histrionik, pasif ve bağımlı, çekingen, obsesif kompulsif, borderline kişilik özellikleri sahip kişilerde depresyonun daha çok gelişmekte olduğu tespit edilmiştir (30,77).

Psikanalitik ve Psikodinamik Görüşler

Tarihsel gelişim süreci içinde depresyon dinamikleri konusuna ilk kez kapsamlı bir değerlendirme Carl Abraham tarafından 1912 yılında yapılmıştır.

Abraham, takip ettiği hastalarında depresif atağı tetikleyen etkenin özellikle sevilen kişinin kaybı olduğunu gözlemlemiştir. Erken çocukluk döneminde yineleyen örseleyici yaşantılar ve ilk gelişimsel travmatik hayal kırıklığının ödipal çatışma çözümlenmeden yaşanması gibi etkenlerin hastalığın patogeneğinde rol oynadığını ileri sürmüştür. Depresif duygudurumu kaybedilen nesneye karşı yaşanan öfkenin, kişinin kendi üzerine çevrilmesi ve anal-sadistik döneme bir gerileme olarak tariflemiştir (78).

Freud, ünlü ‘Yas ve Melankoli’ adlı yazısında; normal yas sürecindeki belirtilerin melankolideki belirtilerle benzerliğine odaklanmıştır. Yasta gerçek bir sevgi nesnesinin kaybı olduğu, kayıp ardından derin üzüntü, ağlama, isteksizlik, hiçbirşeyden zevk alamama, uyku ve iştah bozukluğu gibi belirtilerin görüldüğü ve zaman içinde bu belirtilerin yavaş yavaş azalarak söndüğü bilinmektedir. Melankoli için ise üç önkoşul olarak nesnenin ya da sevgisinin kayıp algısı, ambivalans ve libidonun egoya gerilemesini belirtmiştir. Kaybedilen nesnenin introjekte edilmesi, ona duyulan sevginin yanında bilinçdışı nefret, öfke gibi olumsuz duyguların varlığı, kayıp nesne ile yapılan özdeşim nedeniyle öfkeve düş kırıklıklarının kendisine yöneltilmesi söz konusudur. Öfkenin benliğe yöneltilmesi sonucunda benlik değeri düşer, suçluluk hissi ve cezalandırılma ihtiyacı ortaya çıkar. Freud, egonun bir nesneye ancak bu tür bir içe atımla veda edebileceğini ileri sürmüştür. Bu tür açıklama psikanalizin “id psikolojisi” kuramını yansıtmaktadır (27,61,78).

Dinamik kuramlar süreçte yeniden gözden geçirilmiştir. Melanie Klein’a göre depresif hastalar, kendi yıkıcılıkları ve hırsları yüzünden sevdikleri içsel objelerini mahvederek nefret ettikleri "kötü" içsel objeler tarafından kendilerine kötülük edileceğini hissetmektedirler. Bu çatışma çözümlenmezse birey ileride depresyona yatkın hale gelir (79).

Ego(benlik) psikolojisi'ne göre; benliğin narsisistik emelleri olarak adlandırılan güçlü, üstün, güvenli, iyi ve sevilen bir kişi olma arzuları gerçekleşmesi mümkün olmayan düzeyde ise veya gerçekleşmesini engelleyen durumlarla karşılaştığında kişinin benlik saygısında düşme olur ve süreçte depresyon gelişir (61).

Edward Bibring, depresyon patogeneğinde egonun kendi içindeki çatışması üzerinde durmuştur. Bibring' e göre, benliğin rahat, uyumlu ve değerli olabilmesi için kişinin gerçekleştirmeye çalıştığı beklentileri ve emelleri vardır. Benlik öz saygısını koruyabilmek için bu emelleri gerçekleştirme görevini yüklenmiştir. Benlik saygısını düşüren herhangi bir narsisistik zedelenme klinik bir depresyonu tetikleyebilir (80).

Depresyonu kendilik psikolojisi açısından yorumlayan Heinz Kohut, çevre ile olan ilişkilerin benlik kohezyonu ve benlik saygısını sürdürmeye katkısı üzerinde durmuştur. Kohut'a göre depresyon; kendilik nesnelерinin, selfin aynalama ve yüceleştirme gereksinimlerini doyumakta yetersiz kalmasına bağlı gelişen umutsuzluk halidir(79,81)

Bilişsel Görüş:

A.T. Beck ve arkadaşları, depresyonun temelde bilişsel bir bozukluk olduğunu, duygudurum bozukluğun bilişsel bozukluğa sekonder geliştiğini öne sürmüşlerdir (82,83).

Bilişsel yaklaşıma göre, bireyin kendisini, çevresini, geleceğini algılamasıyla, kendisini nasıl duyumsadığı ve kendisine nasıl davrandığı arasında güçlü bir etkileşim vardır (84).

Depresyona yatkın bireyde ilk dönemlerden başlayarak, yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz şemalar bulunmaktadır (85).Olumsuz şemalar bir yaşam olayı ardından giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur (30,85). Kendilerini beceriksiz, sorunlarını çözümsüz görür. Sorunlarının gelecekte de süreceğine inanır ve bunları çözecek becerinin kendisinde olmadığı kanısındadır (84). Bir bakıma yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar çizilir ve depresyon ortaya çıkar.

Davranışçı Yaklaşım:

Martin Seligman depresyon oluşumuna ilişkin “öğrenilmiş çaresizlik” kavramını bir hayvan modelinden esinlenerek oluşturmuştur. Bu hayvan modelinde; deneysel olarak köpekler elektrik şokuna maruz bırakılarak bir kaçınma davranışına sokulmuş, bununla birlikte hayvanların elektrik şokundan kaçmaları da engellenmiştir. Bir süre sonra köpeklerin bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermediği ve çaresizlik içine düşüp teslim olduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlem insanlardaki depresyona benzemektedir. Kişi çocukluktan beri acılı uyarılarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı bilmeme ve çaresiz kalma durumuna düşebilir, baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı depresyon oluşturur.

(80,86)

Tanı ve Klinik Görünüm

Major depresif bozukluk için ‘DSM-V-TR Tanı Ölçütleri’ ‘Ek 3’ de listelenmektedir.

Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri

MDB şiddet/gidiş belirleyicileri hafif, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’da belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’da ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrıların eşlik etmesi durumunda ise psikoz özelliklikleri olan ağır bir hastalık döneminden söz edilir.

Klinik özelliklerine göre de MDB çeşitli alt tiplere ayrılabilir (31).

Bunaltılı sıkıntı özellikleri gösteren depresyon tanısı için DSM-V’e göre bunaltılı sıkıntı depresyon döneminin çoğu günü boyunca olması belirtisi ile beraber bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük çekme, kötü bir şey olacağı korkusu ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisi olmalıdır.

Karma özellikler gösteren MDB tanısı DSM-V'e göre depresyon döneminin neredeyse her gününde günün büyük bir kesiminde kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri, her zamankinden daha konuşkan olma, düşüncelerin uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma, uyku gereksiniminde azalma belirtilerinden en az üçünün olması ile tanımlanmaktadır.

Melankolik özellikli depresyon tanısı için DSM-V'e göre hemen tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve genelde hoş gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma belirtilerinden biri ile birlikte depresif duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır.

Psikoz özellikleri gösteren MDB'da psikotik belirtiler duygudurumla uyumlu ya da nadiren duygudurumla uyumsuz olabilir. Bu dönemde yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif yakınmalarla uyumlu sanrı ya da varsanılar görülebilmekle beraber nadirende duygudurumla uyumlu olmayan sanrı ve varsanılarda görülebilir.

Atipik özellikli MDB tanısı DSM-V'e göre, duygudurum tepkiselliğinin varlığında, iştahta belirgin artış ya da kilo alımı, hipersomni, ağır paralizi, toplumsal ya da mesleki bozulma ile sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olduğu durumda konur.

Mevsimsel özellikli MDB tanı ölçütleri, depresyon epizodlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam yatışmanın yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, son iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve yaşam boyu mevsimsel depresif epizodların mevsimsel olmayanlardan sayıca önemli ölçüde daha fazla olması şeklinde sıralanmaktadır.

Katatonik özellikli MDB'da depresif dönemin büyük bir kesiminde katatonik özellikleri bulunursa yani klinik görünümde stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, konuşmazlık, olumsuzlama, konum alma, yapma davranışı, basmakalıp davranışlar, kıskırma, dış uyaranlardan etkilenmeme, yüzünü buruşturma, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası baskınsa bu belirleyici kullanılmaktadır. Doğum

zamanı başlayan MDB’da depresif belirtiler gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa bu belirleyici kullanılabilir.

Depresyonda Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler; dikkat, bellek, dili kullanma, anlama, öğrenme, muhakeme etme, problem çözme ve karar verme gibi karmaşık zihinsel süreçlerden oluşur (87). Bireyin çevresinde meydana gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi durumu olarak tanımlanan dikkatin bilişsel işlevlerin merkezinde bulunduğu kabul edilmektedir (88,89).

Bellek; uyarının algılanması, kaydedilmesi ve onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen süreçlere dayanır. Bilgiyi hatırlama ve bilince çıkarma yeteneğini gösterir (90). Belleğin farklı özellikleri dikkate alınarak sınıflandırıldığında, duyuşsal bellek, kısa süreli bellek, uzun dönem belleği, epizodik bellek, semantik bellek, işlem belleği (working memory) olarak alt gruplar ortaya çıkmaktadır (91). Çevredeki uyarıcıların zihne geldiği ilk yer olan duyuşsal bellek dikkat ve seçici algı süreçleriyle harekete geçirip, kısa süreli belleğe gönderir. Kısa süreli bellek bilgilerin saklanması ile ilgili bellek alanıdır. Bilgiyi tutma süresi ve kapasitesi sınırlıdır. Bilgiler kodlanarak uzun süreli belleğe gönderilir. Uzun dönem belleği kişiye bilgi temeli sağlayan bellek bölümüdür. Epizodik (anısal) bellek, kişisel bilgiler ve kişiler için önemli olan olayların saklandığı bellek alanıdır. Semantik bellek genel bilgi belleğidir. Kişinin çevre ile ilgili genel bilgilerinden oluşur. Kavramlar, kurallar ve olgular burada depolanır. İşlemsel bellek ise beceri belleği ya da değiştirilebilir bilişsel süreçleri kapsar. İşlemsel belleğimizde genellikle davranışa dökülebilir işlemlerin zincirsel sıralamaları saklanır (92).

Yürütücü işlevler; bireyin yapmayı dilediği şeyleri başarabilmesi için amaçlarına yönelik davranışları düzenleyebilme becerisidir. Kompleks hareketlerin sıralanması ya da strateji üretme, yeni bilgiyle davranışların modifikasyonu ve problem çözmeyi içerir. Yürütücü işlevlerin temel parçalarının planlama, organizasyon, yeni bilgi ile davranışların modifikasyonu, cevabın inhibe edilmesi, kognitif esneklik (set değişimi) ve problem çözme şekilde olduğu düşünülmektedir (93,94).

Depresyonda dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlarda bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (95,96,97,98).

Major depresyon bozukluğunda nörokognitif yetilerin hangi alanda bozulduğu sorgulandığında, bellek bozukluğunun önplanda olduğunu belirten çalışmalara karşın (99,100,101), baskın olan bozukluğun yürütücü işlevlerdeki bozukluk olduğunu vurgulayan araştırmalar vardır (95). Çoğu bilişsel alandaki bozuklukları genelleleyen yazarlar da vardır (102).

Major depresyondaki nörokognitif bozukluklar için etki büyüklüğünün analiz edildiği meta-analitik bir çalışmada ise depresyonun en büyük etkisinin epizodik bellek parçalarından olan kodlama ve hatırlama üzerinde olduğu gösterilmiştir. Orta büyüklükte etki ise psikomotor hız ve sürdürülen dikkat üzerinde görülmüştür. En küçük etki semantik bellek, primer bellek ve işleyen bellek üzerinde görülmüştür (103).

Major depresyon bozukluğunda yürütücü işlevlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, hastalarda görülen en önemli işlev bozukluğunun inhibisyon kapasitesi, bilişsel esneklik, verbal akıcılık yetilerinde olduğu, bunu orta düzeyde etkilenen stratejik planlama ve organizasyon yapma yetilerinin takip ettiği vurgulanmıştır (104).

Klinik olarak sadece major depresyonu olan hastalardaki nöropsikolojik bozuklukları irdeleyen meta-analitik bir araştırmada nöropsikolojik bozuklukların beyin işlevlerinde yaygın bir bozulma ile uyumlu olduğu belirtilmiş, özellikle prefrontal loblardaki bozulmayla ilgili nörogörüntüleme çalışmalarına da atıfta bulunulmuştur (105).

Bilişsel disfonksiyonun depresyonun gerçek bir özelliği olduğu yaygın olarak kabul edilmesine rağmen depresyondaki bilişsel bozuklukların özgüllüğü ve doğası belirsizliğini sürdürmektedir. Major depresyon bozukluğunun aktif döneminde bozulan bilişsel işlevlerin klinik düzelmeye rağmen sürmesi ve bu durumun süresinin belirlenebilmesi için gereken uzunlamasına izlem çalışma sayısı yetersizdir.

Major depresyon bozukluğunun aktif döneminde görülen bilişsel bozulmaların tedavi sonrası düzelmeye döneminde de devam edip etmediği, kaybın kalıcı olup olmadığı sorularını yanıtlamak için yapılan bir araştırmada; SGI ve SNGİ ile tedavi edilen major depresyon hastaları hem remisyon döneminde hem 24 hafta sonra ilaç

almadıkları ve iyileştikleri bir dönemde izlenerek sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmışlardır.

Sonuç olarak, kontrol vakaları major depresyon hastalarından daha iyi kognitif performans sergilemiş ancak çeşitli kognitif işlevler zamanla düzelme göstermiştir. SNGİ tedavisi alan hastaların bellek testlerindeki başarısı hem düzelme hem de iyileşme döneminde SGI tedavisi alanlara kıyasla daha iyi bulunmuştur (106).

Ötimik major depresyon bozukluğu tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada; dikkat ve yürütücü işlevlerle ilgili testlerin hepsinde sağlıklı kontrollere kıyasla bozulma bulunmuş ve ağır düzeyde depresyonu olanların hafif-orta düzey depresif gruptan daha fazla bozulduğu saptanmıştır (107).

Depresyonda tedavi sonrası iyileşmeyi takiben yürütücü fonksiyon ve dikkatte anlamlı iyileşme saptanan çalışmalarda ise ortak olarak sözel akıcılık testinde normale dönme olduğu vurgulanmıştır. Sözel akıcılık testleri hariç yürütücü fonksiyon/dikkatin tedavi boyunca ve sonrasında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında genellikle bozuk kalmaya devam ettiği ancak yeterli zaman verilirse hafif bir iyileşme görüldüğü gösterilmiştir (108,109,110). Bu araştırmaların sonuçları, major depresyon hastalarında bilişsel alanda bozulmanın kronik bir seyir izlediğini göstermektedir.

Major Depresyon Bozukluğunun Tedavisi

Major depresyon bozukluğunun tedavisinde antidepresanlar, psikoterapi, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımlarının etkinliği kanıtlanmıştır (111).

Günümüzde depresyonun tedavisi önemli ölçüde antidepresan ilaçlara dayanmaktadır. Hafif şiddetteki depresyonda psikososyal tedavi yöntemleri yeterli olabilir (112). Orta ve ağır düzeydeki depresyonda ise eğer elektrokonvülsif tedavi (EKT) planlanmıyor ise ilk seçenek antidepresan ilaçlardır (113).

Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçların tarihi 1952'de tüberküloz tedavisi için geliştirilen iproniazidin antidepresan etkisinin fark edilmesi ile başlamıştır. Süreçte iproniazidin mitokondriyal monoaminoksidaz enzim inhibisyonu yolu ile norepinefrin (NE), serotonin (SE) ve dopaminin (DA) yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir (114). 1957

yılında, fenotiyazinlerin moleküler modifikasyonu ile ilk trisiklik antidepresan (TAD) olan imipramin sentezlenmiştir ve bütün başka antidepresan ilaçlar için karşılaştırma ölçütü olmuştur.

İlerleyen yıllarda monoamin hipotezi ile birlikte serotoninin rolü üzerinde odaklanan araştırmalar ilk seçici serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) olan fluoksetinin sentezi ile sonuçlanmıştır (115).

TAD, SE ve NE pompalarını daha az olarak da DA geri alım pompalarını inhibe eder. MAOI presinaptik DA, NA, SE gibi amin yıkımını sağlayan monoaminooksidaz enzimini inhibe eder. Son 20 yılda TAD ve MAOI'nin yerini seçici serotonin geri alım inhibitörleri (örn; fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram) alarak, depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde en çok tercih edilen antidepresan grubu olmuşlardır. SGİ'leri takiben günümüze kadar serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ, örn; venlafaksin, duloksetin, milnacipram), norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri (örn; bupropion), alfa-2 antagonistleri (örn; mirtazapin, mianserin), seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (örn; reboksetin, atomoksetin, desipramin), serotonin antagonist/geri alım inhibitörleri (örn; trazodon), melatonin analogları (agomelatin) gibi antidepresanlar kullanıma sunulmuştur.

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SGİ)

En yaygın kullanılan antidepresanlardır. İlk olarak fluoksetinin major depresyon tedavisinde kullanımı onaylanmış ve ardından zaman içinde diğerleri geliştirilip onaylanmıştır.

SGİ nin en önemli ortak farmakolojik özelliği, serotonin geri alımını seçici ve güçlü bir şekilde inhibe etmeleridir. SGİ'ler, trisiklik antidepresanlardan daha seçici ve daha güçlü serotonin geri alım inhibisyonu özellikleri taşırlar. SGİ'lerinin bazıları önemsiz düzeyde de olsa, diğer SGİ 'lerden daha fazla noradrenalin geri alımına etkiliyken (örn.paroksetin), bazıları dopamin geri alımına etki gösterir (örn.sertralin). Bu gruptaki ilaçların α ve β adrenerjik, kolinerjik ya da histaminerjik reseptörleri tutma eğilimi ya hiç yoktur ya da çok düşüktür (116).

SGİ'lerin huzursuzluk, motor hareketlerde değişim, cinsel fonksiyon bozuklukları, diyare gibi yan etkileri olabilir. Özellikle ek medikal hastalıkları

olanlarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sitokrom enzim düzeyindeki etkileşimlere dikkat edilmelidir.

Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (SNGİ)

Hem serotonin hem noradrenalin gerilimini önler. Bu sınıfta venlafaksin, duloksetin ve milnasipran yer alır. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri dışında SNGİ'lere benzer etki gösterirler. Serotonin, noradrenalin ve bazıları da (venlafaksin) kısmen dopamin gerilimini inhibe ederek, bu nörotransmitterlerin artışını sağlarlar.

Depresyon sağaltımında kullanılan diğer ilaç grupları arasında Seçici Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (reboksetin) ve Noradrenerjik ve Seçici Serotonerjik Antidepresanlar(NASSA) (mirtazapin, mianserin) bulunur. Mirtazapin düşük oranda α 1 reseptör etkisi gösterir. Uykuya dalmayı kolaylaştırıcı etkisi nedeniyle SNGİ'lerle birlikte kullanılabilir (117).

Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri (NDGI)

Grubunda bulunan ilaç bupropiondur. Etki düzeneği görece zayıf düzeyde dopamin ve orta derecede noradrenalin gerilim inhibisyonu şeklindedir. Gerek major depresyonda, gerek tedaviye dirençli depresyonda kullanılmaktadır.

Güçlü düzeyde postsinaptik serotonin 2A reseptör blokajı, düşük düzeyde presinaptik serotonin gerilim blokajı yapan serotonin modülatörü antidepresanlar da (nefazodon, trazodon, tianeptin) depresyon sağaltımında kullanılan ilaçlar arasındadır.

Melatonin Agonistleri (agomelatin) melatonin (MT1 ve MT2) reseptörlerine agonistik, serotonin 5HT_{2c} reseptörüne ise antagonistik etki gösterir. Gecikmiş uyku fazı ve sirkadiyen ritim senkronizasyonu üzerine olumlu etki göstermektedir. Stres kaynaklı uyku bölünmelerinin tedavisinde kullanılabilir (117).

Major Depresyon Bozukluğu Tedavisinde Psikoterapi

Psikanalitik yönelimli psikoterapi, kişilerarası terapi ve bilişsel davranışçı terapi depresyonda etkili tedavi yöntemleridir. Depresyon sağaltımında özgül olarak etkinliği gösterilmiş olan psikoterapiler, hafif ve orta şiddetli depresyonda tek başına veya ilaç sağaltımıyla birlikte önerilmektedir (118).

Diensefalik merkezlerden hipotalamus ve limbik bölgeye doğru monoaminerjik yolları uyararak aktive eden ve böylece reseptör duyarlılığını arttıran, biyolojik ritmi düzenleyen, sağ ve sol beyin arasında senkronizasyon sağlayan, ikinci haberci dizgelerini ve gen yazılımı düzeneklerini etkileyen bir diğer sağaltım yöntemi elektro-konvülsif terapi (EKT) dir (119).

Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS)

Elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile korteksi uyarma işlemidir. Ürettiği manyetik dalgalar nöronlarda 5HT2 ve noradrenerjik reseptörlerde değişikliklere yol açar (120). Depresyon hastalarında duygudurum düzenlemesinde rol oynayan prefrontal korteks, ön singulat, talamus ile preinsular korteks gibi bölgelerde görülen metabolizma ve kan anormalliklerinde rTMS uygulamalarından sonra düzelme olduğu bildirilmiştir (121).

Vagal Sinir Uyarımı (VSU) (122), Derin Beyin Uyarımı (DBU) (123,124), Parlak Gün Işığı Tedavileri de (125) duygudurum üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen diğer sağaltım yöntemleridir.

MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞUNDA GÖRÜNTÜLEME

BT (Bilgisayarlı tomografi), MRG (Manyetik rezonans görüntüleme), PET (Pozitron emisyon tomografi), SPECT (tek foton emisyon tomografi) ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi beyin görüntüleme yöntemleri ile depresyonun nörobiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalar arttıkça depresyonla ilgili beyin yapıları ve ilişkili yollar daha iyi tanımlanmıştır.

Görüntüleme çalışmalarında; major depresyon bozukluğu tanılı bireylerde hipokampus başta olmak üzere beynin bazı bölgelerinde nöroanatomik değişiklikler olduğu saptanmıştır (126,127).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan çalışmalarda depresyondaki bireylerde ventrikül genişlemesi ve buna bağlı olarak ventrikül/beyin oranında artma bulunmuş, ancak bu bulgu başka bozukluklarda da görüldüğü için özgül olmadığı kanısına varılmıştır (128).

MR ile yapılan ölçümlerde bireylerin hipokampuslarının görece daha küçük olduğu ve bu hacim kaybının antidepresan tedavi sonrasında tersine döndürülebildiği

gösterilmiştir. Tekrarlayan depresyonlardan sonra meydana gelen hipokampal atrofinin bireyi depresyona yatkın kılabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca depresyonda sık görülen bellek yakınmaları hipokampal hacim kaybıyla ilişkilendirilmiştir (43,129).

Bir metaanaliz çalışmasında depresyonda frontal korteks, orbitofrontal korteks, singulat korteks, hipokampus ve striatumda hacim azalması, bunun yanında beyaz madde hiperintensitesinde artış olduğu bildirilmiştir (130).

PET ile yapılan çalışmalarda depresyonda serebral glukoz metabolizmasında azalma, SPECT incelemelerinde özellikle frontal hipoperfüzyon üzerinde durulmuştur (128).

Depresif hastalarda dorsal prefrontal korteks ve ön singulat korteksin dorsal kısmında azalmış kan akımı, amigdala ve ventromedial prefrontal kortekste ise artan kan akımı olduğu saptanmıştır (131,132).

Depresyonun şiddeti ve ağırlığı, frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda tedavi uygulanan hastanın depresif belirtileri düzeldikten sonra frontal bölgedeki hipometabolizmanın da düzeldiği gösterilmiştir (133,134)

Depresyonda limbik sistem (talamus, amigdala, singulatgirus ve derin temporal yapılar) aktivitesinde artış olduğu gösterilmiş, özellikle amigdala aktivitesindeki artıştan söz edilmiştir (133,134,135).

Depresyondaki olgularda görülen konsantrasyonda azalma, bellekte bozulma, uyku ve iştah problemleri, motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama gibi belirtiler, prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte limbik sistem aktivitesinde artışla ilişkilendirilmiştir (134,136,137).

İşlevsel aktivitelere göre yapılan değerlendirmeler depresyonda emosyonel davranışlarda iki nöral sistemin ilişkisi üzerinde durmaktadır. Bu sistemlerden ilki amigdala, insula, ventral striatum ve anterior singulat korteksin ventral bölümleri ve prefrontal korteksi kapsayan ventral emosyonel sistem diğeri ise hipokampus, dorsal anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteksi içeren dorsal yürütücü sistemdir (138).

Ventral sistem uyarının emosyonel öneminin tanımlanması, affektif durumun oluşumu ve emosyonel önemi olan durumla ilişkili otonomik düzenlemeden, dorsal

sistem ise planlama, seçici dikkat ve çaba sarf ederek afektif durumların düzenlenmesini içeren yürütücü işlevden sorumludur (139).

Çalışmalar MDB'de dorsal sistemin aktivitesi azalırken ventral sistemin aktivitesinin arttığını ileri sürmektedir (138). Bu değişiklikler, emosyonel hiperaktivite (ventral sistem) ve yürütücü işlevlerdeki yetersizlikler (dorsal sistem) gibi hastalıkların kliniksel özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (133,140)

Major Depresyon Bozukluğunda ¹H-MRS Çalışmaları

Proton manyetik rezonans spektroskopi (¹H-MRS) ile yapılan çalışmalarda depresyonda prefrontal korteks (17,18,22), anteriorsingulat korteks (141,142), oksipital korteks (143), serebellum (141), sağ kaudat, putamen (144), hipokampus (145,146) gibi beyin çeşitli alanlarında metabolik değişiklikler bildirilmiştir.

Depresif hastalarda prefrontal korteks işlev bozukluğu ile ilgili farklı bulgulara ulaşılmıştır. Nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olarak prefrontal kortekste N-asetilaspartat (NAA), Kolin (Cho) ve Kreatin (Cr) gibi nörometabolitlerin düzeylerinde azalma bildiren çalışmaların (16,17,18) yanı sıra metabolit düzeylerinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (20,21,22).

Wang ve ark.'nın (2012) orta ve ağır şiddette major depresyon bozukluğu hastaları ile yaptığı sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı ¹H-MRS araştırmasında, hastalarda sağ ve sol dorsolateralprefrontal kortekste NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında düşüklük olduğu belirtilmiştir. İlaç kullanmayan ilk dönem depresyon hastalarının değerlendirildiği bu çalışmada bulguların, DLPFK'de azalmış nöronal yoğunluk veya nöronal disfonksiyonu gösterdiği ve nörodejenerasyonun erken dönemde görülebileceği belirtilmiştir (18).

Benzer şekilde major depresyon hastalarında prefrontal kortekste NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında sağlıklı kontrollere göre düşüklük bildiren araştırmalar literatürde mevcuttur (147,23).

Bu sonuçlardan farklı olarak Nery ve ark.'nın (2009) yaptığı çalışmada major depresyon bozukluğu hastalarında DLPFK NAA ve Cho düzeylerinin kontrol verileri ile benzer olduğu bildirilmiştir (20).

Oğuzhanoglu ve ark.'nın (2013) hafif/orta şiddette major depresyon bozukluğu olan hastaların DLPFK'de NAA ve Cho düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (22).

Portella ve arkadaşları (2011) ilk dönem depresyon grubunda prefrontal korteks Cho ve NAA düzeylerini kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulmuştur. Yineleyen ve süreğen depresyonu olan hastalarda ise yüksek Cho değerleri elde edilmiş, NAA değerlerinin depresyonun süreğenleşmesiyle giderek azaldığı görülmüştür (17).

Michael ve arkadaşları (2003) ağır düzeyde major depresyon hastalarında, unipolar EKT (Elektro-konvülsif terapi) öncesi hastaların sol DLPFK alanında glx düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuş ve tedavi sonrasında kontrol grubuyla arasında bir fark olmayacak şekilde normalize edildiğini göstermiştir (19).

Major depresyon hastalarındaki ¹H-MRS çalışmaları ile ilgili bir metaanalizde, prefrontal korteks işlev bozukluğu ile ilgili farklı bulgular gösterilmesine karşın subkortikal hipokampal bölgelerde daha tutarlı bir biçimde düşük NAA, NAA/Cr, yüksek Cho/Cr düzeyleri bildirilmiştir (148).

MDB'da nörometabolitlerin sağaltıma yanıtla ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan ¹H-MRS çalışmaları; farmakolojik sağaltım sonrasında hastalarda hipokampus NAA ve Cho metabolit düzeylerinde artış (149), bazal ganglia Cho/Cr oranında artış (150), anterior singulat korteks NAA, Glx ve Myo-ı düzeylerinde artış (142), medial prefrontal korteks NAA/Cr oranında artış (23) ve ventral prefrontal korteks Cho/Cr oranında artış (24) olduğunu bildirmektedir.

Sağaltım sonrası metabolitlerdeki değişimlerin antidepresanların nöronal hasarı onarıcı etkilerinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (150,151,152). Ayrıca literatürde farmakolojik sağaltım sonrası prefrontal kortekste nörokimyasal metabolit düzeylerinde değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (22,25,26).

Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹H-MRS)

İyonizan radyasyon içermeyen, noninvaziv, kolay uygulanabilen, *invivo* niceliksel biyokimyasal veri sağlayan, beyin metabolizması ile beyin yapısı arasında ilişki kurmaya olanak sağlayan, tedaviye cevap ve prognoz açısından ek bilgiler veren bir görüntüleme tekniğidir (11).

Spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır ve bu tip incelemeye Proton MRS (1H-MRS) adı verilmektedir. ¹H-MRS’de saptanan metabolitler N-Asetil Aspartat (NAA), Kolin (Cho), Kreatin/Fosfokreatin (Cr), Myoinositol (Myo-I), Glutamat-Glutamin (Glx) dir (152).

N-Asetil Aspartat (NAA), nöronların gövdeleri ve aksonlarda var olan bir işaretleyicidir ve 2.02 ppm de pik yapar. NAA erişkin insan beyninin proton MRS spektrumlarında en belirgin rezonanstır. NAA üretimi nöronal mitokondride gerçekleşir. Nöron ve aksonların yoğunluğu, canlılık durumunu yansıtır (153). NAA’nın azalması nöronal disfonksiyonu göstermektedir (154). Nöron ve akson harabiyeti yapan tümör, iskemi gibi durumlarda NAA düzeyi azalır, yıkımını engelleyen (Canavan gibi) durumlarda düzeyi artar (155).

Kreatin (Cr), beyin hücrelerinin enerji metabolizmasının bir göstergesidir. MRS’de kreatin 3.02 ppm de pik yapar, pik yüksekliği sabit olduğu için testte referans değer olarak kullanılır (156).

Kolin (Cho), hücre zarının fosfolipit metabolizması ürünü bir moleküldür ve bu rezonans membran yıkım yapım sürecini yansıtır. Total kolin, fosforil-kolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Kolin, 3.2 ppm’de pik yapar. Kolin artışı, membran yapım artışı ve yoğun hücre sentezini belirtir (153).

Affektif hastalıklarda, tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, HIV enfeksiyonu, enflamasyon, diabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Hepatik ensefalopatilerde azalır (155,157).

Myoinositol (MI), yalnızca glial hücrelerde vardır ve glial fonksiyon belirteci olarak kabul edilir. Hücre içinde bir osmotik düzenleyicidir. 3.6 ppm’de pik yapar. Glukronik asit prekürsörü olup ksenobiyotiklerin konjugasyon ile detoksifikasyonunda da rol alır. Genellikle düzeyi alzheimer hastalığı, diabetes mellitus, baş boyun tümörleri gibi durumlarda artar. İnfarkt, hipoksi gibi durumlarda ise azalır (158).

Glutamat-Glutamin, uyarıcı nörotransmitter olarak mitokondrial metabolizmada rol alır. ¹H-MRS’de glx (glutamat ve glutamine) rezonansı olarak isimlendirilir. Bu iki metabolitin rezonans piki birbiri ile çok yakın olup 2.1 - 2.5

ppm arasında lokalizedir. 3-4 Tesla (T) gibi yüksek alan gücünde glutamat ve glutamin rezonansları ayrılmaya başlar. Hepatik ensefalopati ve Reye sendromunda serebral glutaminde artış görülür (154,159).



GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Çalışma Temmuz 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)'ne göre orta/ağır derecede major depresyon bozukluğu tanısı konan, çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar arasından çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam veren 30 hasta ve 30 sağlıklı birey ile gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı karşılaştırma grubu, çalışma için gerekli sağlıklı birey özelliklerinin hastanede duyurulması ardından yapılan başvurular ile oluşturulmuştur.

Hasta ve sağlıklı kontrol vakaları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllü olanlardan sözel ve yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 07.07.2015 tarih ve 2015/10 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan ¹H-MRS çekimleri için ödenek alınmıştır (Proje no:2015TPF024).

Hasta grubunun çalışmaya alınma ölçütleri; DSM-V tanı kriterlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış olmak, hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinden 17 puan üzerinde puan almış olmak, sağaltım almamış olmak, 18-60 yaş aralığında olmak, okur yazar olmanın yanı sıra başka bir psikiyatrik bozukluk ve nörolojik hastalığın bulunmaması, iletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel sorunun olmaması, mental kapasitenin olağan olması ve çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması şeklinde belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri; 18-60 yaş aralığında olmak, psikiyatrik bozukluk, fiziksel ve nörolojik hastalık tanısı olmaması, mental kapasitenin olağan olması, okur yazar olması, çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onay vermesi olarak belirlenmiştir.

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri; Çalışmaya katılmayı kabul etmemek, 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olmak, şizofreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik bir bozukluğun varlığı, nörolojik bir hastalığın bulunması, zeka geriliği varlığı, iletişimi

engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir sorunun varlığı, okur yazar olmamak olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri; Çalışmaya katılmayı kabul etmemek, 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olmak, herhangi bir psikiyatrik tanı almış ve sağaltım görmüş olmak, nörolojik bir hastalığın bulunması, zeka geriliği varlığı, iletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir sorunun varlığı ve okur yazar olmamak olarak belirlenmiştir.

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam veren 30 orta/ağır düzeyde major depresyon hastasına ve 30 sağlıklı bireye araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulandı.

Hastalar ve sağlıklı bireylere bilateral DLPPFK bölgelerinden ¹H-MRS çekimleri yapıldı. Frontal lob işlevlerini değerlendirmede etkili bir nöropsikolojik test olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nin kısa bilgisayar versiyonu (The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" CardSorting Test) araştırmacı tarafından hasta ve kontrol gruplarına birebir uygulandı. ¹H-MRS çekimleri ve WKET tamamlanan hastalara antidepresan (SGİ ve SNGİ) tedavi başlandı. Çalışmaya katılan orta ve ağır düzeyde major depresyon bozukluğu tanısı konulan 30 hastanın 14'ü fluoksetin (20mg/gün), 9'u sertralin (100mg/gün), 3'ü venlafaksin (150-300mg/gün), 3'ü duloksetin (60-120mg/gün) ve bir hasta sitalopram (40mg/gün) kullanacak şekilde medikal tedavileri başlandı. Tüm hastalar 15 günde bir olacak şekilde poliklinik izlemine alındı ve ilaç dozları ayarlandı. En az 8 hafta sağaltım sonrası HAM-D puanı 7'nin altına düşen bireylere kontrol ¹H-MRS çekimleri yapıldı ve akabinde kontrol WKET uygulandı. Çalışmaya katılan 30 hastadan kontrollerine mazeret bildirmeden gelmeyen 5, şehir değişikliği nedeniyle ulaşamayan 2 ve kontrol çekimini reddeden 3 hasta dışında 20 hasta süreci tamamlayabildi ve kontrol ¹H-MRS çekimleri yapılabildi.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı bireylere yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmış, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan, son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddelik bir ölçektir (160).

Depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (161).

HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için özellikle depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durulmaktadır.

Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (162).

Winsconsin Kart Eşleme Testi (WKET):

Frontal lob işlevlerini değerlendirmede etkili bir nöropsikolojik testtir. Yönetici işlevleri ölçmek için kullanılan testlerin başında gelmektedir (163,164). Bireyin

problem çözüme yeteneğini ve değişen şartlara uygun olarak problem çözüme stratejisini değiştirebilmesini değerlendirmektedir.

Davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama ilkesini çıkarma, seçici dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanabilme, yanlış davranışa yol açtığı anda ise kurulumu değiştirebilme becerileri ölçülmektedir.

Özellikle DLPFK işlevlerini ölçmede duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Test sırasında DLPFK, inferiorfrontal lob ve inferiortemporal kortekste aktivasyon olduğu PET çalışmaları ile gösterilmiştir (165).

Test soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, çalışma belleği, yönetici işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir fakat ölçtüğü temel özellik bakımından araştırmacıların büyük kısmı perseverasyon üzerinde birleşmektedir.

Klasik WKET’i dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır, her tepkiden sonra deneye tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Denek altı kategorinin tümünü tamamlayana veya her iki destedeki kartların tümü bitene kadar test sürdürülmektedir.

Çalışmamızda WKET’nin kısa bilgisayar versiyonu (ThePsychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg’s “Wisconsin” Card Sorting Test) kullanılmıştır (166,167).

64 adet tepki kartını içeren versiyon klasik uygulamayla karşılaştırıldığında her iki uygulama sonuçlarının da benzer olduğu bildirilmiştir (168).

Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet) ve renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) yıldız, üçgen, daire ve artı şekilleri olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmezler. Ekranın sağ

tarafında ise 1 adet kart bulunur ve bu kartın denek tarafından en üstteki kartlardan renk, şekil ya da sayı bakımından uygun olan kartın altına yerleştirilmesi gerekmektedir. Her yerleştirmeden sonra ekranın sağ tarafında farklı bir kart belirir ve her yerleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik mevcut kategori ile uyumlu ise bilgisayar ekranının alt tarafında “Doğru”, uyumsuz ise “Yanlış” yazısı görülür. Üst üste 10 doğru yanıtın sonra bilgisayar başka bir kategoriye geçer ve eşleştirme kuralı değişmiş olur. Test bitene kadar deneğin verdiği tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilmekte ve deneğin test performans puanı mevcut program tarafından hesaplanmaktadır.

WKET’de hesaplanan puanlar:

Tamamlanan Kategori Sayısı: Ard arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını göstermektedir.

Toplam Tepki Sayısı: Bilgisayar tarafından deneğin performans ve doğru yanıt başarısına göre deneğe verilen ve deneğin yanıtladığı kart sayısını göstermektedir.

Toplam Hata Yüzdesi: Bilgisayar tarafından verilen kartı deneğin istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu gösterir.

Toplam Doğru Yanıt Yüzdesi: Toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu göstermektedir.

Toplam Perseveratif Tepki Sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Toplam Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanları gösterir.

İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100’le çarpılması ile elde edilmektedir.

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı: Deneğin artarda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az üç kategoriyi tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

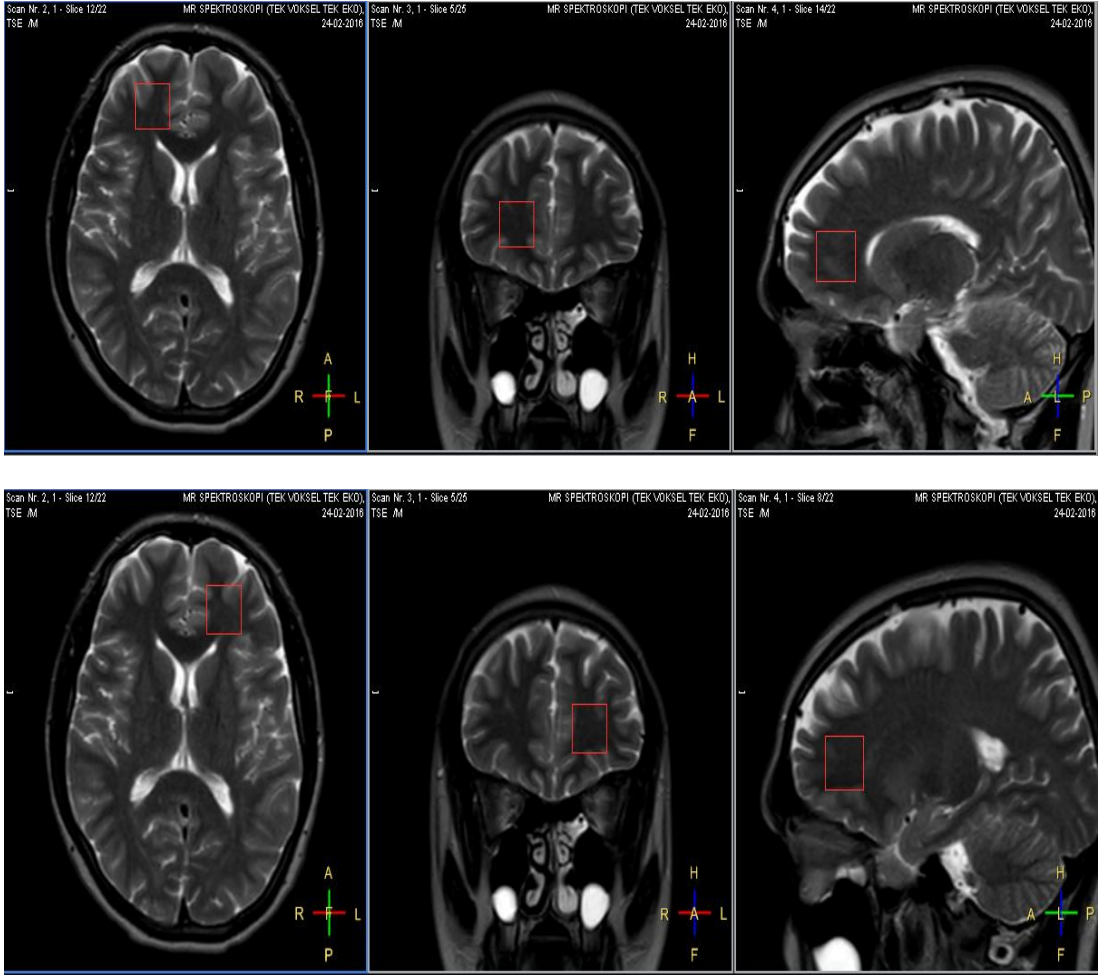
¹H-MRS

Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilen ¹H-MRS çekimleri, 1.5 Tesla Manyetik rezonans cihazı (GE Philips İngenia; Philips Medikal Sistem, Best, Hollanda) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak uzman teknik eleman tarafından uygulandı. Öncelikle ardışık dizi pozisyonunun belirlenmesi ve yönelimi değerlendirmek amacıyla sagittal planda tüm beyin kılavuz görüntüsü alındı. Ardından manyetik rezonans protokolü koronal planda, 5 mm kalınlığında ve “Yineleme Zamanı/Eko Zamanı (Time of Repetition/ Time of Echo);5200/110, Görüntü Alanı (Field of View);14, FOW 230/260 ” parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı “fastspin eko (FSE)” dizisi ile tamamlandı.

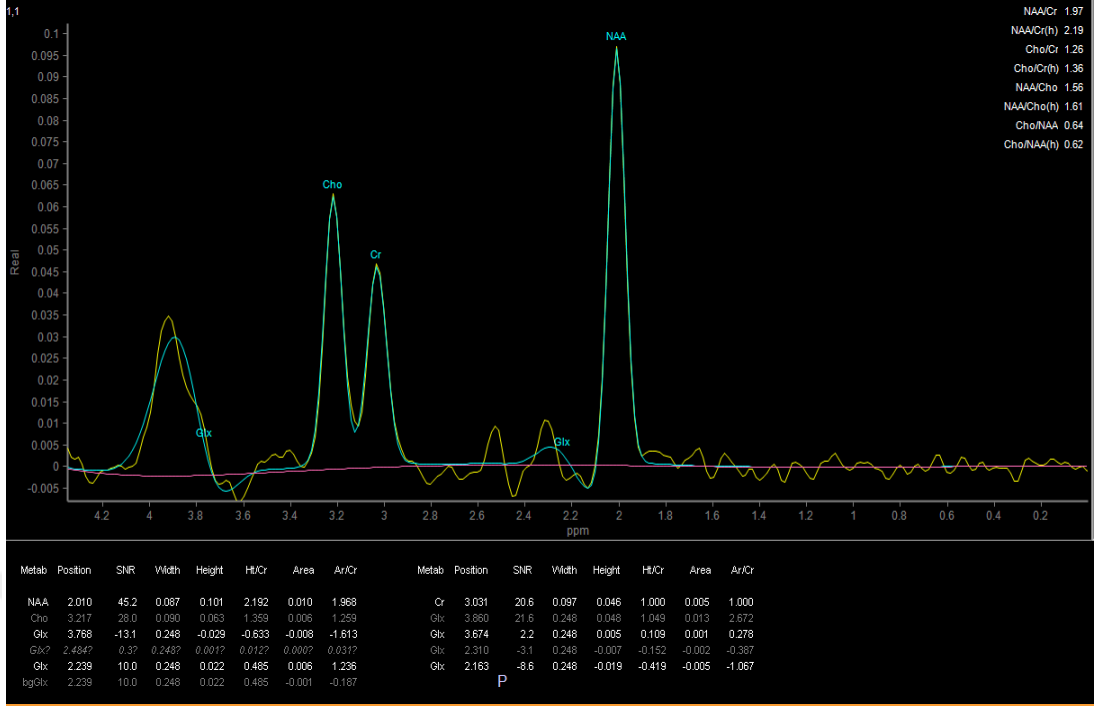
MR spektroskopisi ise her bir dorsolateral prefrontal korteks bölgesine yerleştirilen tek voksel (¹H-voksel) tekniği ile yapıldı (Şekil 1). İncelenen volüm miktarı (VOI; volume of interest) ağırlıklı olarak belirlenen bölgeler ile ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal shift selektif puls (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi volümünü lokalize eden point-resolved spectroscopy (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 5200- 144). Sonuçta sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteks bölgesindeki VOI içinden uzun TE süreli

tayflar elde edildi ve 'General Electric software spectral analiz programı' ile elde edilen metabolit oranları değerlendirildi (Şekil 2).

¹H-MRS analizleri radyoloji uzmanı tarafından yapıldı ve DLPFK alanında N-AsetilAspartat (NAA), Kolin (Cho), Glutamat+Glutamin (Glx) ve Kreatin (Cr) içeren bileşiklerin düzeyi araştırılarak NAA/Cr, Cho/Cr oranları hesaplandı. Değerlendirmelerde enerji metabolizması konusunda bilgi veren kreatin ve fosfokreatinden oluşan total kreatin rezonansının sabit olması ve çeşitli patolojilerden etkilenmediği varsayımına dayanılarak referans değer olarak kabul edildi (153).



Şekil 1: Tek vokselle tekniği ile her bir DLPFK bölgesine yerleştirilen ¹H-MRS uygulaması.



Şekil 2: ¹H-MRS uygulaması ile elde edilen DLPFK bölgesinin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman Korelasyon Analizi ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki-kare analizi kullanıldı.

BULGULAR

SOSYODEMOGRAFIK VERİLER

Çalışmamız 18-60 yaş aralığında olan 23 (%76.7) kadın, 7 (%23.3) erkek orta ve ağır düzeyde major depresyon bozukluğu tanılı hasta ve 30 sağlıklı birey olmak üzere toplam 60 kişinin katılımıyla oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan MDB hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Yaş (ort ± SS)		38.8 ± 11.1	33.4 ± 8.7	0.76**
Cinsiyet (S,%)	Kadın	23, % 76.7	19, % 63.3	0.26*
	Erkek	7, % 23.3	11, % 36.7	
Medeni durum (S,%)	Evli	18, % 60	18, % 60	1*
	Bekar	12, % 40	12, % 40	
Eğitim yılı (ort ± SS)		9.7 ± 3.34	12.1 ± 4.48	0.009**

*Ki Kare test,

**Mann-Whitney test

MDB hastalarının klinik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda depresyonun orta yaş döneminde başladığı, hastaların %70’inin ilk depresif dönemde olduğu, ortalama hastalık süresinin 9.9 ay olduğu ve ailesel yükünlüğün hastaların çoğunluğunda bulunmadığı tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Major Depresyon Bozukluğu Hastalarının Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler		Hasta Grubu n:30
Hastalık başlangıç yaşı (Ort. ± SS)		36.4 ± 11.6
Hastalık süresi (ay) (Ort. ± SS)		9.9 ± 8.26
Depresif dönem sayısı (S, %)	1.atak	21, % 70
	2.atak	7, % 23.3
	3.atak	2, % 6.7
1.derecede akrabada depresyon öyküsü	var	6, % 20
	yok	24, % 80

Hasta grubunda tedavi öncesi HAM-D puan ortalaması 23.39±4.95, tedavi sonrası 2.14±1.88 olarak belirlenmiştir. 5 hastada ağır derecede (ort 30.8±1.09), 25 hastada orta derecede (ort 21.8±4) depresyon gözlemlenmiştir. Antidepresan tedavi sonrasında depresif belirti şiddetinin (HAMD puanın) anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (z:4.631, p<0.001, Wilcoxon testi).

Hastaların tedavilerinde SGİ (fluoksetin %46.7, sertralin %30, sitalopram %3.3) kullanımını SNGİ (venlafaksin %10, duloksetin %10) kullanımı takip etmiştir.

TÜM GRUPLARDAKİ ¹H-MRS METABOLİTLERİ

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarında sağ DLPFK nörokimyasal metabolit değerleri tablo 3’de verilmiştir.

MDB hasta grubu ve kontrol grubu arasında tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında ölçülen sağ DLPFK NAA, Cho, Cr, Glx, NAA/Cr, Cho/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Hasta grubunda tedavi sonrasında sağ DLPFK NAA, NAA/Cr değerlerinde tedavi öncesine göre artış gözlemlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca sağ DLPFK glx düzeyinde tedavi ile azalma izlenmişse de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (t Testi, p>0.05).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sağ DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri

Metabolitler	Hasta grubu S:30 ort±SS	Kontrol Grubu S:30 ort±SS	P
Tedavi öncesi			
NAA	0.0848±0.01946	0.0860±0.01791	0.810*
Cho	0.0559±0.01363	0.0556±0.01456	0.461*
Cr	0.0418±0.00847	0.0445±0.01205	0.320*
Glx	0.0158±0.01152	0.0134±0.01037	0.371**
NAA/Cr	2.0273±0.18092	1.9833±0.33692	0.203**
Cho/Cr	1.3377±0.18095	1.3507±0.24804	0.620**
Metabolitler	Hasta grubu S:20 ort±SS	Kontrol Grubu S:30 ort±SS	P
Tedavi sonrası			
NAA	0.0880±0.02047	0.0860±0.01791	0.719*
Cho	0.0571±0.01413	0.0556±0.01456	0.705*
Cr	0.0439±0.01261	0.0445±0.01205	0.855*
Glx	0.0101±0.00613	0.0134±0.01037	0.411**
NAA/Cr	2.047±0.26697	1.98±0.33692	0.188**
Cho/Cr	1.3125±0.14678	1.3507±0.24804	0.898**

*T-test, **Mann-Whitney U test

Hasta ve kontrol gruplarında sol DLPFK nörokimyasal metabolit değerleri tablo 4’de verilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında ölçülen sol DLPFK NAA, Cho, Cr düzeyleri ve NAA/Cr, Cho/Cr oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (t Testi, $p>0.05$).

Hasta grubunun sol DLPFK Glx değerleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre düşük seviyede saptanmıştır ($p<0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında sol

DLPFK Glx değerinde artma gözlemlenmiş ve tedavi öncesi sağlıklı grup karşılaştırmasında varolan istatistiksel farklılığın tedavi sonrasında ortadan kalktığı görülmüştür (Tablo 4).

Hasta grubunda tedavi sonrasında sol DLPFK NAA düzeyinde artış ve sol DLPFK Cho düzeyinde azalma gözlemlenmiş olsa da tedavi öncesi ve sonrası metabolit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta grubu S:30 ort±SS	Kontrol Grubu S:30 ort±SS	P
Tedavi öncesi			
NAA	0.0836±0.01844	0.0909±0.2145	0.075**
Cho	0.0713±0.09112	0.0690±0.05842	0.196**
Cr	0.0404±0.00655	0.0441±0.00998	0.096*
Glx	0.0087±0.00638	0.0128±0.00841	0.044**
NAA/Cr	2.0627±0.21624	2.0593±0.20760	0.836**
Cho/Cr	1.3553±0.17876	1.3163±0.14447	0.357*
Metabolitler	Hasta grubu S:20 ort±SS	Kontrol Grubu S:30 ort±SS	P
Tedavi sonrası			
NAA	0.0900±0.02112	0.0909±0.02145	0.362**
Cho	0.0562±0.01214	0.0690±0.05842	0.378**
Cr	0.0438±0.01123	0.0441±0.00998	0.351**
Glx	0.0117±0.00793	0.0128±0.00841	0.590**
NAA/Cr	2.0605±0.19592	2.0593±0.20760	0.677**
Cho/Cr	1,3040±0,17313	1.3163±0.14447	0.736*

*T-test, **Mann-Whitney U test

Depresyon vakalarının tedavi öncesi ve sonrası bilateral DLPFK NAA, Cho, Cr, Glx düzeyleri ve NAA/Cr, Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Sağ ve Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta Grubu Tedavi Öncesi S:20 ort±SS	Hasta Grubu Tedavi Sonrası S:20 ort±SS	P
Sağ DLPFK			
NAA	0.0862±0.02092	0.0880±0.02047	0.620*
Cho	0.0567±0.01429	0.0571±0.01413	0.874*
Cr	0.0431±0.00883	0.0439±0.01261	0.702**
Glx	0.0152±0.01180	0.0101±0.00613	0.135*
NAA/Cr	1.9890±0.16345	2.047±0.26697	0.171**
Cho/Cr	1.3125±0.19566	1.3125±0.14678	0.687**
Sol DLPFK			
NAA	0.0842±0.02048	0.0900±0.02112	0.246*
Cho	0.0801±0.1129	0.0562±0.01214	0.717*
Cr	0.0402±0.00767	0.0438±0.01123	0.179**
Glx	0.0085±0.00467	0.0117±0.00793	0.169*
NAA/Cr	2.0855±0.18357	2.0605±0.19592	0.571*
Cho/Cr	1.3775±0.18221	1.3040±0.17313	0.082*

*T-test, **Wilcoxon test

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında uygulanan WKET puanları tablo 6'da gösterilmiştir.

Wisconsin Kart Eşleme Testinin değerlendirilmesinde tedavi öncesinde hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru yanıt sayısı, toplam yanlış yanıt sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, ilk kategorideki deneme sayısı, kurulumu sürdürme başarısızlığı puanı ve kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 6).

MDB hastalarına antidepresan tedavi öncesi uygulanan WKET'nin sonuçlarının kontrol grubuna uygulanan WKET sonuçları ile ikili karşılaştırılmasında hastaların kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği tespit edilmiştir.

Tablo 6. Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun WKET Puanlarının Karşılaştırılması

WKET	Hasta Grubu Ort. ± SS	Kontrol Grubu Ort. ± SS	Analiz P
Tamamlanan Kategori Sayısı	2.3±1.18	3.4±0.97	0.0001*
Toplam Doğru Sayısı	47.9±4.2	52.3±3.39	0.0001*
Toplam Yanlış Sayısı	16.1±4.2	11.6±3.39	0.0001*
Perseveratif Tepki Sayısı	16.5±7.46	19.6±4.89	0.088*
Perseveratif Hata Sayısı	7.33±4.05	7.66±3.33	0.894*
Perseveratif Olmayan Hata	8.76±6.09	3.96±2.6	0.0001*
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	19.1±14.6	14.5±8.19	0.043*
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı Puanı	1.66±1.24	1.03±1.12	0.031*
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	42.9±6.16	49.2±4.1	0.0001*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	67.0± 9.6	76.8±6.4	0.0001*

*Mann Whitney U testi

Tedavi sonrasında hasta grubuna tekrar uygulanan WKET'nin sonuçlarının, tedavi öncesi test sonuçları ile karşılaştırılması sonucunda; kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tedavi ile MDB hastalarının WKET performansında artış olduğu görülmektedir (Tablo7).

Tablo 7. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası WKET Puanlarının Karşılaştırılması

WKET	Hasta Grubu Tedavi Öncesi Ort. ± SS	Hasta Grubu Tedavi Sonrası Ort. ± SS	Analiz P
Tamamlanan Kategori Sayısı	2.05±1.14	2.9±0.85	0.004**
Toplam Doğru Sayısı	47.15±4.08	52.6±3.01	0.0001**
Toplam Yanlış Sayısı	16.8±4.08	11.4±3.01	0.0001**
Perseveratif Tepki Sayısı	15.5±8.72	19.2±3.48	0.419**
Perseveratif Hata Sayısı	7.1±4.67	7.05±2.18	0.966*
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	9.75±6.5	4.35±2.75	0.03**
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	20.0±17.2	13.9±8.33	0.76**
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı Puanı	1.75±1.33	2.15±1.13	0.352*
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	41.4±5.68	49.25±3.94	0.0001*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	64.6±8.89	76.9±6.16	0.0001*

*T-test, **Wilcoxon testi

Tedavi sonrasında hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında WKET sonuçları karşılaştırıldığında; tamamlanan kategori sayısı (p:0.019) ve kurulumu

sürdürme başarısızlığı (p:0.001) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi Sonrası Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun WKET Puanlarının Karşılaştırılması

WKET	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Analiz
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	P
Tamamlanan Kategori Sayısı	2.9±0.85	3.43±0.97	0.019*
Toplam Doğru Sayısı	52.6±3.01	52.3±3.39	0.928*
Toplam Yanlış Sayısı	11.4±3.01	11.6±3.39	0.928*
Perseveratif Tepki Sayısı	19.2±3.48	19.6±4.89	0.479*
Perseveratif Hata Sayısı	7.05±2.18	7.66±3.33	0.541*
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	4.35±2.75	3.96±2.6	0.470*
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	19.9±8.33	14.5±8.19	0.226*
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı Puanı	2.15±1.13	1.03±1.12	0.001*
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	49.2±3.94	49.2±4.1	0.952*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	76.9±6.1	76.8±6.4	0.952*

*Mann Whitney U test

KORELASYON ANALİZLERİ

Tüm Gruplarda Demografik Veriler ile ¹H-MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağntı Analizi

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ile ¹H-MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağntı analizi tablo 9' da gösterilmiştir.

Hasta grubunda tedavi öncesinde ¹H-MRS çekimlerinde elde edilen DLPFK metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde sağ ve sol DLPFK NAA/Cr oranı ile yaş arasında negatif yönde orta düzeyde, sol DLPFK NAA değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde bağntı saptanmıştır.

Kontrol grubundaki bireylerde yaş ile sağ ve sol DLPFK Cho ve Cho/Cr değeri arasında pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş ile ¹H-MRS Metabolitleri Arasında Bağlantı Analizi

Metabolitler	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r	p	r	p
Tedavi Öncesi Sağ DLPFK NAA/Cr	-0.673	0.0001		
Tedavi Öncesi Sol DLPFK NAA	-0.395	0.031		
Tedavi Öncesi Sol DLPFK NAA/Cr	-0.506	0.004		
Sağ DLPFK Cho			0.504	0.005
Sağ DLPFK Cho/Cr			0.0374	0.041
Sol DLPFK Cho			0.465	0.010
Sol DLPFK Cr			0.374	0.042

*Spearman bağntı analizi

Hasta grubunda hastalık süresi ile ¹H-MRS metabolit düzeyleri arasında bağıntı analizinde, hastalık süresi ile tedavi öncesi çekilen ¹H-MRS ölçümünde saptanan sağ DLPFK NAA/Cr oranı arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür (r: -0.447, p:0.013).

Hasta grubunda depresif dönem sayısı ile ¹H-MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizinde, depresif dönem sayısı ile tedavi öncesi çekilen ¹H-MRS ölçümünde saptanan sağ/sol DLPFK Cho, Glx değeri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf düzeyde ve sol DLPFK Cho/Cr oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır.

Ayrıca depresif dönem sayısı ile tedavi sonrası çekilen ¹H-MRS ölçümünde saptanan sol DLPFK Cho düzeyi ve Cho/Cr oranı arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta Grubunda Depresif Dönem Sayısı ile ¹H-MRS Metabolit Düzeyleri Arasında Bağlantı Analizi

Metabolitler	Hasta Grubu	
	r	p
Tedavi öncesi		
Sağ DLPFK Cho	0.365	0.047
Sağ DLPFK Glx	0.389	0.041
Sol DLPFK Cho	0.400	0.029
Sol DLPFK Cho/Cr	0.390	0.033
Sol DLPFK Glx	0.365	0.047
Tedavi sonrası		
Sol DLPFK Cho	0.502	0.024
Sol DLPFK Cho/Cr	0.526	0.017

*Spearman bağıntı analizi

Tüm Gruplarda Demografik Veriler ile WKET Puanlarının Bağntı Analizi

Hasta grubunda tedavi öncesi uygulanan WKET'nin puanları ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde; toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi ile yaş arasında istatikselsel olarak negatif yönde orta düzeyde, toplam yanlış sayısı ile de pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Hasta grubunda tedavi sonrasında uygulanan WKET puanları ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde; perseveratif olmayan hata sayısı ile yaş arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır.

Kontrol grubunda WKET puanları ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde; yaş ile toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi arasında negatif yönde orta düzeyde, toplam yanlış yanıt sayısı ve perseveratif hata sayısı arasında ise pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş ile WKET Puanlarının Bağntı Analizi

WKET Puanları	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r	p	r	p
Tedavi Öncesi				
Toplam Doğru Sayısı	-0.446	0.013	-0.508	0.004
Toplam Yanlış Sayısı	0.446	0.013	0.508	0.004
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	-0.554	0.001	-0.560	0.001
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0.554	0.001	-0.560	0.001
Perseveratif Hata Sayısı			0.374	0.042
Tedavi Sonrası	r	p		
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	0.555	0.011		

*Spearman bağntı analizi

Hasta grubunda tedavi öncesinde uygulanan WKET'nin puanları ile eğitim düzeyi arasında yapılan bağntı analizinde ilk kategorideki deneme sayısı ile eğitim düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (Tablo 12).

Kontrol grubunda WKET puanları ile eğitim düzeyi arasında yapılan bağıntı analizinde toplam doğru toplam doğru sayısı ve eğitim düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde, toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı ile negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır.

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarında Eğitim Düzeyi ile WKET Puanlarının Bağıntı Analizi

WKET Puanları	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r	p	r	p
Toplam Doğru Sayısı			0.503	0.005
Toplam Yanlış Sayısı			-0.503	0.005
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı			-0.371	0.043
Tedavi öncesi İlk Kategorideki Deneme Sayısı	-0.423	0.02		

*Spearman bağıntı analizi

Hasta grubunda tedavi öncesi uygulanan WKET puanları ile hastalık süresi arasında yapılan bağıntı analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tedavi sonrası uygulanan WKET puanları ile hastalık süresi arasında yapılan bağıntı analizinde ise kurulumu sürdürme başarısızlık puanı ile hastalık süresi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($r:0.456$, $p:0.043$).

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası uygulanan WKET puanları ile depresif dönem sayısı arasında yapılan bağıntı analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm Gruplarda WKET ile ¹H-MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi

Hasta grubunda tedavi öncesinde ¹H-MRS çekimlerinde elde edilen DLPFK metabolit değerleri ile WKET puanları arasında yapılan bağıntı analizinde sağ DLPFK glx değeri ve perseveratif hata sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde

($r:0.386$, $p:0.043$), sağ DLPFK glx değeri ile kurulumu sürdürme başarısızlık puanı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($r:-0.378$, $p:0.048$) ilişki saptanmıştır.

Hasta grubunda tedavi sonrasında $^1\text{H-MRS}$ çekimlerinde elde edilen DLPFK metabolit değerleri ile WKET puanları arasında yapılan bağıntı analizinde sağ DLPFK NAA/Cr oranı ile perseveratif tepki sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r:0.541$, $p:0.014$), sağ DLPFK NAA/Cr oranı ile perseveratif olmayan tepki sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde ($r:-0.487$, $p:0.029$), sağ DLPFK cho değeri ile tamamlanan kategori sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r:0.494$, $p:0.027$), sol DLPFK NAA/Cr oranı ile perseveratif olmayan hata sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde ($r:0.520$, $p:0.019$) ilişki saptanmıştır.

Ancak bu çalışmada sol DLPFK glx düzeyinde saptanan değişikliğin sağaltım öncesinde de sonrasında da WKET verileriyle korelasyonu gösterilememiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 18-60 yaş aralığındaki 30 orta ve ağır düzeydeki major depresyon bozukluğu olan hasta grubunun problem çözme yeteneği ve koşullara göre strateji değiştirebilme performansı (WKET yoluyla değerlendirilen) kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Sağaltım başlamadan önce DLPFK metabolitleri arasında glx düzeyinin kontrol grubuna göre sol tarafta anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Sağaltım sonrasında sol DLPFK glx düzeyinde artış gözlemlenmiş diğer metabolit düzeylerinde ise tedavi ile değişiklik olmadığı saptanmıştır. Tedavi sonrası klinik iyileşmeyle birlikte hasta grubunun WKET performansında belirgin düzelme olduğu gözlemlenmiştir.

Hasta grubu çoğunluğu kadın cinsiyetinde (23) orta yaş aralığında bireylerden oluşmuştur. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu major depresyon bozukluğunun özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiği ve kadınlarda iki kat daha sık görüldüğünü bildirmektedir (4,6,169). Çalışmamızda da gözlenen bu durum depresyonun doğasıyla uyumluluk göstermektedir. Kadınlarda depresyonun daha sık görülmesini açıklayan çalışmalar, genetik ve üreme işlevi, nörotransmitter, nöroendokrin ve sirkadiyen sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesinden kaynaklandığı görüşünü ileri sürerler (169,170,171).

Depresyonla ilgili tutum ve tedavi arayışında erkeklerin geleneksel yargılar etkisiyle daha az başvurusu da olasılıkla kadın hasta sayısının fazla olmasına yol açmaktadır (172).

MDB kliniğini açıklayıcı modellere katkı sağlamak amacıyla oluş nedenleri arasında varsayılan ve seyri sırasında oluşan nöroanatomik bağlantılar ve nörotransmitterler araştırmacılar tarafından dikkate alınmaktadır. Patofizyolojisi ile ilgili bilgi sağlamada in vivo beyin görüntüleme yöntemleri potansiyel olarak önemli bulunmaktadır. Bu alanda iyonize radyasyon içermeyen ve beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan bir yolu olan ¹H-MRS tartışmalı sonuçlarına karşın yine de değerli sayılabilen bir görüntüleme yöntemidir (11).

Nöronal işlevler, hücre membran ve enerji metabolizmasında rol oynayan N-asetil aspartat (NAA), glutamat-glutamin (glx), kreatin (Cr), myoinositol (myo-I) ve kolin (Cho) gibi nöronal metabolitlerin düzeyleri ¹H-MRS yöntemi ile belirlenebilmektedir (152).

MDB'nun patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen prefrontal korteksin işlev bozukluğu, bu bölgenin incelendiği çalışmalarda saptanan hipoaktivite, hipometabolizma, gri cevher ve glial hücrelerin sayı ve büyüklüğünde azalma bulguları ile desteklenmiştir (12-15).

Daha erken dönemli çalışmalarda depresyonun şiddeti ve ağırlığı, frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkilendirilmiş ve başarılı tedavi sonrasında frontal bölgedeki hipometabolizmanın da düzeltilebildiği gösterilmiştir (134,135).

Depresif hastalarda prefrontal korteks işlevini araştıran ¹H-MRS çalışmalarında farklı bulgulara ulaşılmıştır. Prefrontal kortekste N-asetil aspartat (NAA), kolin(Cho) ve kreatin(Cr) gibi nörometabolitlerin düzeylerinde azalmanın nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olduğunu bildiren çalışmaların (16,17,18) yanı sıra metabolit düzeylerinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (20,21,22).

MDB'nun patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen prefrontal korteksin duygu düzenlemeye katılan ve yürütücü işlevlerden sorumlu alanı DLDPFK olarak belirtilir (173,174).

Çalışmamızda orta ve ağır düzeyde MDB hasta grubunun DLDPFK alanlarında araştırılan NAA düzeyi ve NAA/Cr oranlarında sağlıklı gruba göre farklılık bulunmamıştır.

Hastaların hastalık süreleri bir yıldan azdı ve %70'i ilk depresif dönem içindeydi. Bu durum NAA metaboliti açısından hasta grubunda DLDPFK alanında nöronal fonksiyonlarda bozulma olmadığını belki de henüz nörodejeneratif bir değişikliğin başlamadığını düşündürmüştür.

Üretimi nöron mitokondrisinde gerçekleşen NAA erişkin nöronal bütünlük ve sağlıklı nöronal işlevleri gösteren bir bileşiktir (154,175). Beyinde 40 mol glukozun oksitlenmesi ile 1mol NAA oluşumu gerçekleşmektedir. Buna bağlı olarak prefrontal bölgede NAA azalması hipofrontalite ile ilişkilendirilmektedir.

Wang ve ark.'nın (2012) orta ve ağır şiddette major depresyon bozukluğu hastaları ile yaptığı sağlıklı bireyler ile karşılaştırmalı ¹H-MRS araştırmasında, hastalarda sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteks NAA/Cr oranlarında düşüklük olduğu belirtilmiştir (18). Benzer şekilde major depresyon hastalarında prefrontal kortekste NAA/Cr oranlarında sağlıklı kontrollere göre düşüklük bildirilmiştir (23,147). Elde edilen bulguların, prefrontal kortekste azalmış nöronal yoğunluk veya nöronal disfonksiyonu gösterdiği belirtilmiştir.

Bizim çalışma sonuçlarıyla benzer sonuçlara ulaşan çalışmalarda DLPFK NAA düzeyi ve NAA/Cr oranında değişiklik saptanmadığı (20,22), elde edilen sonuçları hastaların yaşı, hastalığın şiddeti, dönem sayısı ve süresi gibi değişkenlerin etkileyebileceği bildirilmektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların depresyonu orta yaş başlangıçlıydı, %70'i ilk depresif dönemdeydi ve süreğenleşmemiştir. Bu nedenle DLPFK'te dejeneratif değişikliklerin henüz belirginleşmediği ve NAA metabolit düzeylerinde değişikliğin görülemeyeceği düşünülmüştür.

Artan yaş, yineleyici ve süreğen depresyon özellikleri NAA seviyelerinde düşüklüğe yol açtığından nöroplastik kapasitede azalmanın bir göstergesi kabul edilmektedir (17,19,176).

Çalışmamızda tedavi öncesi sağ ve sol DLPFK NAA/Cr oranı ile yaş arasında negatif yönde orta düzeyde, sol DLPFK NAA değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde bağıntı saptanmıştır.

Hastalık süresi ile ¹H-MRS metabolit düzeyleri arasında bağıntı analizinde ise, sağ DLPFK NAA/Cr oranı arasında istatikselsel olarak negatif yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında depresyonda görülen hücresel anormallikler ve nörodejeneratif değişikliklerin hastanın yaşı, hastalığın süresi ve süreğenliğinden etkilenebileceği, yaşlanma ve hastalık süresi artışının NAA metabolitinde azalma meydana getirebileceği varsayılabilir.

Hücre zarının fosfolipid metabolizması ürünü olan, hücre yoğunluğu, proliferasyonu ve membrandaki işlevler hakkında bilgi veren kolin, hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile ortaya çıkar. Kolin artışı, membran yapım-yıkım döngüsünde artış ve yoğun hücre sentezini belirtir (153,177).

Yirminci yüzyıl ikinci yarısında duygudurum bozukluklarında adrenerjik sistem ile kolinerjik sistem dengesinde bir bozukluk olduğu varsayımı araştırıldığında, depresyon belirtilerileriyle santral kolinerjik aktivite artışı ilişkilendirilmiştir (62).

Kolinomimetik ajanların unipolar depresyonda depresif belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı gözlemi, kolinin merkezi sinir sisteminde depresyona yatkınlaştırıcı etkisinin olduğunu desteklemiştir (178).

Bu çalışmada MDB hasta grubunda tedavi öncesi sağ ve sol DLPFK cho düzeyi ve Cho/Cr oranları kontrol grubu ile benzer bulundu. Az sayıda depresif dönem ve süregelenmemiş olma özelliklerinin, DLPFK'te cho metaboliti işlevinde dejeneratif bir değişikliğe yol açmadığı düşünülmüştür. Depresif dönem sayısı ile metabolit düzeyleri arasında bağıntı analizinde, tedavi öncesi sağ/sol DLPFK cho değerleri ve sol DLPFK Cho/Cr oranıyla depresif dönem sayısı arasında pozitif (zayıf) ilişki saptanmıştır. Bu bulgular hastalığın yinelenme ve kronikleşmesiyle birlikte cho düzeylerinde artış olabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Depresyonda prefrontal korteks cho metabolit düzeylerinde anormal değişiklik meydana gelmediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (20,22,25), aynı bölgede Cho/Cr oranında düşüklük olduğu (18,147) ya da cho düzeyinin hastalık sürecinde arttığını (179) bildiren çalışmalar da vardır.

Kolinin özellikle oligodentrositlerde yoğun olarak bulunduğu bilgisinden yola çıkarak depresyonda prefrontal kortekste myelinizasyon ve nöronal ağ bozukluğuna yol açabilecek oligodentrositlerde değişikliğin olabileceği ve bunun yansıması olarak anormal kolin düzeylerinin görülebileceği öne sürülmüştür (147).

Portella ve arkadaşları (2011) özellikle yineleyici ve süregelen depresyonu olan hastalarda prefrontal korteks cho düzeylerinin ilk dönem depresyon hastalarına göre yüksek olduğunu bildirmiştir (17).

Cho metabolitinde saptanan farklı sonuçların hastalık süresi, hastalığın yineleyici ve süregelen doğası gibi faktörlerden kaynaklanabileceği, hastalığın erken döneminde görülebilen cho düzeylerindeki azalmanın, hastalığın yinelenme ve kronikleşmesiyle birlikte artabileceği ve bunun da nöronal membran dejenerasyonu, myelin kaybı ve sinyal ileti sistemindeki bozukluğa işaret edebileceğini gösterir.

Glutamat astrositler tarafında alınır ve glutamine dönüştürülerek presinaptik nörona taşınır ve tekrar glutamata çevrilir. Glutamat geri alımı ve sinapstan glutamatın uzaklaştırılmasında etkin olan glial hücrelerin azalması veya kaybı sonucunda, glutamat nörotransmisyon değişiklikleri ve toksik düzeyde hücre dışı glutamat birikimi olduğu düşünülmektedir (180,181). Glutamat santral sinir sisteminin primer uyarıcı nörotransmitteridir. Antiglutamaterjik ajanların depresyon tedavisinde yararlı olmaları nedeniyle glutamin/glutamat son dönemde dikkat çekmeye başlamıştır. Glutamatın NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ile bağlantılı olarak nöronal hücre ölümüne yol açabilmesi ve bu uyarılmanın stresle indüklenebildiğinin anlaşılmasıyla depresyonun etyopatogenezi ile ilişkilendirilmektedir (72). Glial hücre azalması ve fonksiyon anormallikleri sonucu gelişen glutamaterjik sistem değişiklikleri depresyonun patofizyolojisini açıklamada önemli bulunmaktadır (182).

¹H-MRS araştırma yazılarının çoğunda glx olarak adlandırılan bölge glutamat ve glutamine karşılık gelir.

Bu çalışmada tedavi öncesinde hasta grubunda sol DLPFK glx düzeyi kontrol grubuna göre düşük sevide saptanmıştır. Bu sonuç etkilenen beyin bölgesindeki glutamaterjik sistem etkinlik kaybını gösteriyor olabilir. Bunun yanında normal glutamat metabolizmasının sağlam glial hücre fonksiyonuna bağlı olduğu görüşünden hareketle bu bölgede glial hücre fonksiyonlarında bir bozukluk olabileceğini de düşündürmektedir.

Diğer ¹H-MRS çalışmalarında major depresyon bozukluğunda anterior singulat korteks (141,142), DLPFK (19), ventromedial prefrontal korteks (17) ve hipokampus (149) alanlarında anormal düşük glx değerleri saptanmıştır.

Depresyon hastalarında saptanan glx düzeyindeki düşüklük, etkilenen beyin bölgesindeki hipometabolizmayı düşündürmektedir. Glx azlığının, işlevsel değişiklikleri yansıtan metabolik bir belirteç olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde ciddi ve süreğen depresif hastalarda azalmış sol DLPFK glx metabolit düzeyi saptanan bir çalışmada psikomotor retardasyon ve depresif duygudurum belirtilerinin özellikle DLPFK disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, bu alanda görülen glx düşüklüğünün bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (19).

Bizim çalışmamızda da diğer metabolitlerde saptayamadığımız ancak glx düzeylerinde görülen farklılık orta ve ağır depresyon kliniğinin erken dönem metabolik değişiklik belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Antidepresan sağıaltım ardından klinik düzelme ile sol DLPFK glx metabolit düzeyinin arttığı görülmüştür. Klinik iyileşmenin nörokimyasal yansıması kabul edilebilecek artış, glx metabolitinin sol DLPFK işleyişi ve depresyon belirti kümesi ile ilişkisine işaret etmektedir.

Ancak bu değışikliğı sağıaltım öncesi ve sonrasında HAM-D puanı, WKET'i sonuçları, hastalık gidiş özellikleri ve sosyodemografik veriler ile ilişkilendiremedik. Bu nedenle glutamat değışikliğinin depresyon kliniğinin hangi özelliğıyle ilişkili olabileceğine yönelik bir yorumda bulunamıyoruz.

Sonuçlarımıza benzer şekilde daha önceki ¹H-MRS araştırmalarında da depresif hastaların DLPFK'lerinde saptanan düşük glx düzeylerinin tedavi ile normal düzeylere ulaştığı ve nöronal hasarın tedavi ile onarılabildiğı gösterilmiştir (19,141). Uzun süreli antidepresan kullanımının önbeyin glutamaterjik sinapslarında yapısal ve fonksiyonel değışikliklere yol açtığı belirtilmiştir (98,141).

Bulgularımız glutamaterjik sistemin orta ve ağır şiddet özelliğı olan depresyonun nörobiyolojisinde ve tedavisinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu düşünce depresyonda oluşan nörokimyasal değışikliklerin tedavi ile düzeltilebilir olduğu yönünde umut vaad etmektedir.

Nörobilişsel işlevler kişinin biyolojik, psikolojik ve sosyal işlevselliğindeki önemiyle birlikte depresyon morbiditesi açısından da önemli bir belirleyicidir ve giderek daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. Depresyonda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (95,96,97,98)

Metaanalitik bir araştırmada depresif bireylerdeki nöropsikolojik bozuklukların beyin işlevlerinde yaygın bir bozulmayla uyumlu olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle prefrontal loblardaki bozulma nedeniyle bu alana yönelik yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının önemi vurgulanmıştır (105).

Frontal bölge özellikle de DLPFK işlevlerine duyarlı olan WKET bireyin problem çözme yeteneğini ve değışen şartlara uygun olarak değışen problem çözme stratejisini değılendirmektedir.

Davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama ilkesini çıkarma, seçici dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanabilme, yanlış davranışa yol açtığına ise kurulumu değiştirebilme becerileri ölçülmektedir (183).

Çalışmamızda WKET sonuçlarının ikili karşılaştırılmasında hastaların kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği tespit edilmiştir.

Depresyon hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun özellikle DLPFK'deki hipometabolizma, bölgedeki nöron kaybı ve atrofi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (13,184).

Ayrıca bu hastalarda nörokognitif işlevlerde bozulma derecesini yaş, eğitim düzeyi, hastanın temel bilişsel kapasitesi, hastalığın başlangıç yaşı, MDB'nun alt tipi, psikiyatrik ve tıbbi ek hastalık varlığı, hastalık süresi ve dönem sıklığı etkilemektedir (185).

Bu çalışmada hasta grubunda tedavi öncesi uygulanan WKET'nde hastanın yaşı ilerledikçe toplam doğru sayısı ile birbirini izleyen en az 3 doğru tepki sayısı ve yüzdesi azalmıştır. Hastalar yaş aldıkça bilişsel bozulma üzerine olumsuz etki artmaktadır.

Türk toplumu için WKET ile yapılan bir araştırmada eğitimin test puanlarını anlamlı olarak etkilediği belirtilmiştir (186). Çalışmamızda da WKET puan artışı ile eğitim düzeyinin pozitif yönlü ilişkisi gösterilmiştir. Depresyonun biliş üzerine olumsuz etkilerinin yanı sıra sağlıklı gönüllülerin eğitim düzeyinin hasta grubuna göre yüksek olması da WKET performansının belirgin olarak hasta grubundan daha iyi olmasında rol oynamış olabilir.

Hastalık süresi arttıkça WKET'ndeki kurulumu sürdürme başarısızlığı artmıştır. Hastalığa maruz kalma süresi uzadıkça bilişsel işlevler daha fazla etkilenebilmektedir.

Major depresyon hastalarında aktif dönemde saptanan bilişsel bozukluk tedavi sonrasında depresif belirtilerin azalması ve iyileşme ile birlikte düzelme eğilimindedir.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda sağıltım sonrası klinik düzelmeye birlikte WKET performansında da öncesine göre saptanan belirgin artış, bozulmuş bilişsel işlevlerin antidepresan tedavi ile düzeltilebileceğini göstermektedir. Öğrenme, bellek

ve diğeri bilişsel işlevlerde rol aldığı bilinen eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatin (187), hasta grubumuzda sağaltım sonrası artmış olması bilişsel işlev değişikliğinin nörokimyasal rolüne işaret ediyor olabilir. Ancak bu çalışmada glx düzeyinde saptanan bu değişikliğin sağaltım öncesinde de sonrasında da WKET verileriyle korelasyonu gösterilememiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma orta ve ağır şiddet özelliğine sahip, süregenleşmemiş major depresif hastaların nörobilişsel işlevlerinde bozulma olduğunu ve AD sağaltımı sonrası düzeldiğini göstermektedir. ¹H-MRS görüntüleme yöntemi ile sağaltım öncesi sol DLPFK alanında düşük olan glx metabolitinin sağaltım sonrası klinik düzelmeye eşlik ederek arttığı saptanmıştır.

Çalışmaya davet edilen sağlıklı gönüllülerin eğitim düzeyinin hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almıştır.

Bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testlerden sadece WKET'i kullanılmıştır. Bilişsel işlevler tek bir yapı olarak ele alınmadığından tek bir test ile değerlendirilmesinin yetersiz kalacak olması çalışmamızın diğeri bir kısıtlılığdır.

Çalışmamızı psikiyatrik hastalıklarda oldukça sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olan ¹H-MRS ile gerçekleştirdik. Çelişkili sonuçları nedeniyle tartışılabilen bir yöntem olması yanında 1,5 Tesla Manyetik rezonans cihazının kullanılmış olması teknik alanda kısıtlılığı getirirse de invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle tercih edilmiştir. Daha güvenilir sonuçlar için uzun süreli izlemde farklı klinik görünümdeki major depresyon hastaları ve 3-4 Tesla gibi yüksek alan gücüne sahip ¹H-MRS görüntüleme tekniği ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada ¹H-MRS yöntemi kullanılarak orta ve ağır şiddet özelliğindeki major depresyonun prefrontal korteks/dorsolateral prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeyleri üzerine olası etkileri, buradaki değişikliklerin hastalığa özgüllüğü, ortaya çıkan değişikliklerin nörokognitif işlevler ile ilişkisi incelenmiş ve sağaltımın metabolit düzeylerinde ve nörokognitif işlevlerde değişikliğe yol açıp açmadığının değerlendirilmiştir.

Çalışma grubumuzun çoğunluğu kadın cinsiyetinde, orta yaş aralığındaki bireylerden oluşmuştur.

Orta ve ağır düzeydeki major depresyon bozukluğu hastalarında sağaltım öncesi ¹H-MRS görüntüleme yöntemi ile sol DLPFK glx metabolit düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır.

Sağaltım sonrası sol DLPFK glx metaboliti klinik düzelmeye eşlik ederek artmıştır.

Hasta grubunda yaş ile tedavi öncesindeki sağ ve sol DLPFK NAA/Cr oranı arasında negatif yönde orta düzeyde, sol DLPFK NAA değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bağlantı saptanmıştır.

Hasta grubunda hastalık süresi ile tedavi öncesi sağ DLPFK NAA/Cr oranı arasında negatif yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür.

Hasta grubunda depresif dönem sayısı ile tedavi öncesi sağ/sol DLPFK Cho, Glx değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ve sol DLPFK Cho/Cr oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır.

Hasta grubunun WKET performansı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Tedavi sonrası klinik iyileşme ile birlikte hasta grubunun WKET performansında belirgin düzelme olduğu gözlemlenmiştir.

Hasta grubunda tedavi öncesi uygulanan WKET'nin puanları ile yaş arasında yapılan bağlantı analizinde; toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi ile yaş arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde, toplam yanlış sayısı ile de pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır.

Hasta grubunda tedavi öncesinde uygulanan WKET'nin puanları ile eğitim düzeyi arasında yapılan bağıntı analizinde ilk kategorideki deneme sayısı ile eğitim düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

Tedavi sonrası uygulanan WKET puanları ile hastalık süresi arasında yapılan bağıntı analizinde ise kurulumu sürdürme başarısızlık puanı ile hastalık süresi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır.



KAYNAKLAR

1. Akiskal HS, Mood disorders: Clinical features. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. B.J. Sadock, Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2009: s.1693-733.
2. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry. 1997; 54: 989-991.
3. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Nelson CB. Sex and Depression in the National Comorbidity Survey, II Cohort Effects. J Affect Disord 1994;30:15-26.
4. Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacology 1992; 106 (Suppl):71-4.
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (ncs-r). JAMA 2003; 289: 3095-3105.
6. K ro lu E. Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2 Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007: 240-64.
7. The World Health Report 2001. Mental Disorders Affect One in Four People: Press Release WHO/42: 2001.
8. K ey L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, ele alma, y nlendirme: Psikiyatri D nyası 1998; 1: 5-12.
9. Goodwin RD, Jakobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Oral T ( eviri ed.) The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. Sigma Publishing 2007: 33-54.

10. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45: 104-114.
11. Kwok L. Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8: 713-731.
12. Galynker II, Cai J, Ongsen F ve ark. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998; 39: 608–12.
13. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric Evidence For Neuronal And Glial Prefrontal Cell Pathology In Major Depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-98.
14. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS , Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007;61: 198-209.
15. Vasic N, Hose A, Wolf RC, Walter H. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders* 2008;109: 107– 16.
16. Gruber S, Frey R, Mlynarik V, Stadlbauer A, Heiden A, Kasper S. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by ¹H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 2003;38: 403–8.
17. Portella MJ, Diego-Adelino J, Gomez-Anson B, Morgan-Ferrando R, Vives Y, Puigdemont D, et al. Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: A comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients *Journal of Psychiatric Research* 2011;45: 427- 34.
18. Wang Y, Jia Y, Xu G, Ling X, Liu S, Huang L. Frontal white matter biochemical abnormalities in first-episode, treatment-naive patients with major depressive

disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 2012; 136: 620-6.

19. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W and Pfeleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; 33: 1277-84.

20. Nery FG, Stanley JA, Chen HH, Hatch JP, Nicoletti MA, Monkul ES, et al. Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: a single voxel (1)H spectroscopy study. *Psychiatry Research* 2009; 17: 177-83.

21. Henigsberg N, Bajcs M, Hrabac P, Kalember P, Rados M, Rados M, et al. Changes in brain metabolites measured with magnetic resonance spectroscopy in antidepressant responders with comorbid major depression and posttraumatic stress disorder. *Coll Antropol* 2011; 35 (Suppl. 1) : 145-8.

22. Oğuzhanoglu NK, Varma G, Karadağ F, Tümkaya S, Efe M, Kıroğlu Y. Major depresyonda prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeyleri ve sağıaltımın etkileri: Bir ¹H-MRS Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2013;24.

23. Gönül AS, Kitis O, Ozan E, Akdeniz F, Eker C, Eker OD, et al. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:120-5.

24. Zhang Y, Han Y, Wang Y, Li L, Jin E, et al. A MRS study of metabolic alterations in the frontal white matter of major depressive disorder patients with the treatment of SSRIs. *BMC Psychiatry* 2015; 15:99.

25. Kaymak SU, Demir B, Oğuz KK, Sentürk S, Uluğ B. Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naive female patients

with first episode major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 350-6.

26. Bajcs Janovic M, Kalember P, Janovic S, Hrabac P, Grosic PF, et al. No change in N-acetylaspartate in first episode of moderate depression after antidepressant treatment: (1) H magnetic spectroscopy study of left amygdala and left dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1753-62.

27. Öztürk MO, Uluşahin A. Duygudurum Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2015: 261-326.

28. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* 2005; 27: 1126–41.

29. Pereira P, Ganesini J, da Silva Barbosa C, Cassol GF, Von Borowski RG, Kahl VF, et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. *Pharmacol Res.* 2009; 59: 57-61.

30. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003:5-11.

31. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.

32. Eker S, Akaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kırılı S. Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetin' in Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(3): 153-163.

33. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord.* 2003; 73: 49-57.
34. Georgotas A. Evolution of the concepts of depression and mania. In: Georgotas A, Cancro R, editors. *Depression and mania.* New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988; 3-12.
35. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry.* 2005; 17: 49–52.
36. Cowen P, Harrison P, Burns T. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry* (6th ed). Oxford University Press, Oxford. 2012; 214.
37. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (10th ed) Lippincott Williams & Wilkins Company-Wolters Kluwer Business, Philadelphia (PA) 2007; 527-578.
38. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu.* 1. Baskı. Ankara. 1998.
39. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S ve ark. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Bri Jour Psychiatry,* 2004; 184(5): 386-392.
40. Spijker JAN, Graaf RON, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181: 208-213.
41. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999;156: 1000–1006.

42. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s. 79-99.
43. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153-167.
44. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri 2007; 1559-1800.
45. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005; 54:16-19.
46. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-89.
47. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(49):17316-21.
48. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005;10(2):220-4.
49. Stephen M: Stahl, Essential Psychopharmacology, 2. Baskı, Cambridge University Press, 2000; 5: 154-197, 10: 373-380.
50. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Bilnet Matbaacılık, Ankara 2016; 27-29.

51. Uğur M. Duygudurum Bozuklukları. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi no: 62 Mart 2008 S:59-84.
52. Kaplan&Sadock’s comprehensive textbook of pyschiatry. Türkçe 8. Baskı. Cilt 1 sf: 60-71.
53. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012; 35: 51–71.
54. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry*,2004; 61: 765-73.
55. Pedro L, Delgador MD, Francisco A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı 2007;101-16.
56. Van Praag HM. The significance of biological factors in the diagnosis of depressions: I.Biochemical variables. *Compr Psychiatry*,1982; 23(2):124-35.
57. Drevets WC, Frank E, Price JC. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 1375–1387.
58. Yüksel N. Psikofarmakoloji, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003;2:50-67, 170-189.
59. Thase ME, Mood disorders: Neurobiology. Kaplan&Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry’de, B.J. Sadock, V.A. Sadock ve P.Ruiz, Ed. Wolters Klüver/Lippincott Williams&Wilkins: USA 2009:s.1664-75.
60. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji Ankara 2008;131-144.
61. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası* 1998;1:21-25.

62. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM , Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*,1972;2:632-635.
63. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Özet Kitabı. (Aydın H, Bozkurt A. Çeviri ed.). 8. Baskı. Ankara; Güneş Kitabevi. 2005.
64. Huether G, Doering S, Rüger U, et al. The stress-reactionprocess and the adaptive modification and reorganizationof neuronal networks. *Psychiatry Res*, 1999; 87: 83-95.
65. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD , Heuse I. Plasma Leptin in Depressed Patients and Healthy Controls. *Hormone and Metabolic Research* 1996; 28(12): 714-17.
66. Beck- Friis J, Ljunggren JG, Thoren M. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder ang healthy human with special referance to the outcome of dexamethasone supression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985; 10: 173-86.
67. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormonestimulation, rapid eye movement latency, and subtypes ofdepression. *Biol Psychiatry*, 1997;41: 915-928.
68. Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatricdisease, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), 2.Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press,1998; s.171-194.
69. Berlin I, Payan C, Corruble E. Serum thyroid-stimulating hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1999; 2: 105-10.

70. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54: 47-54.
71. Sofuoğlu S, Biker AC, Baştirk M. Depresyonlu hastalarda hipotiroidi. *Nöroloji-Nöroşirürji-Psikiyatri Dergisi*, 1987; 2: 93-97.
72. Ceylan ME, Oral T. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, *Duygudurum Bozukluklan* 2001; 1: 109-12.
73. Maes M, Maes L, Suy E. Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 29-37.
74. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002; 8: 5-15.
75. Swindle RW Jr, Cronkite RC, Moos RH. Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: a 4-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1998; 186(8):462-9.
76. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 833-42.
77. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorder and depression: Implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1992; 60: 857-68.
78. Geçtan E. Affektif Bozukluklar: Mani ve Depresyonun Psikodinamiği. *Metis Yayınları*. İstanbul. 2006; 149-153.
79. Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum Dizisi* 2001; 6: 283-287.

80. Bibring E, The mechanism of depression, in Affective Disorders; Psychoanalytic Contributions to Their Study, P.Greenacre, Editör. International Universities Press: Oxford, 1953; s.13-48.

81. Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları: Tarihsel Gelişimi ve Kavramın Tanıtımı. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8.baskı. Güneş Kitabevi. 2007: 1559-74.

82. Tuğrul C, Sayılğan MA. Depresyonla Başa Çıkma Yolları. Türk Psikologlar Derneği Yayınları. Ankara 1997.

83. Beck AT, Rush JA, et al. Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford Press, 1983.

84. Odağ C. Nevrozlar-2. Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları 2001; 43-44.

85. Lealiy RL 2003, Bilişsel Terapi Yöntemleri (Çeviri editörleri: Türkçapar H, Köroğlu E.). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.

86. Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Güneş Kitabevi; 2003; S.290-327.

87. Karakaş S, Irak M, Bekçi B. Sağlıklı İnsanda Bilgi İşleme Süreçleri: Biliş ve Üstbiliş. Beyin ve Nöropsikoloji, Temel ve Klinik Bilimler. Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N(Eds). Çizgi Yayıncılık. Ankara. 2003; 31-54.

88. Sosyal AŞ, Yalçın K. Bilişsel Psikoloji Kapsamında Yer Alan Dikkat Teorileri Yeni Symposium 2008; 46(1): 35-41.

89. Lezak MD, Havieson DB, LAring DW. Orientation and Attention. Neuropsychological Assessment. 4th edition. Oxford University Press. Newyork. 2004: 349-68.
90. Baysal A, Coşar B. Mental Durum ve Psikiyatrik Değerlendirme. İç: Işık E. editör. Organik Psikiyatri. Ankara: Tayf Matbaası; 1999.
91. Kırpınar İ. Bilişsel İşlevler, Bellek. Genç Psikiyatristin El Kitabı. Psikiyatrik Muayene ve Semiyoloji. Timaş Yayınları. İstanbul. 2012; 94-106.
92. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri 2.baskı (Çev. Ed.Gürvit İH). Yelkovan Yayınları, İstanbul 2004; 260-293.
93. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T. Dysexecutive Syndrome: Diagnostic Criteria and Validation Study. Annals of Neurology. 2010; 68: 855-864.
94. Elliott R. Executive functions and their disorders. Br. Med. Bull.2003; 65: 49–59.
95. Fossatia P, Amarb G, Raouxc N, Ergisc AM. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. Psychiatry Research. 1999;89: 171-187.
96. Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landro NI, Asbjornsen A, Lund A, et al. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance, Acta Psychiatr. Scand. 2003; 108: 276–284.
97. Hill SK, Keshavan MS, Thaseand ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic naive first episode unipolar psychotic depression. Am J Psychiatry 2004; 161: 996–1003.

98. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Davis JM, Eckertand S, Miller AL. Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression, *Clin Neuropsychol*. 2006; 20: 271–288.
99. Basso MR, Bornstein RA. Relative memory deficits in recurrent versus first episode major depression on a word list learning task. *Neuropsychology* 1999; 13: 557-563.
100. Lemelin S, Baruch P, Vincent A, Laplante L, Everett J, Vincent P. Attention disturbance in clinical depression. Deficient distractor inhibition or processing resource deficit? *Journal of Nervous and Mental Disease* 1996; 184: 114–121.
101. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 674–684.
102. Majer M, Ising M, Künzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine* 2004; 34: 1453–1463.
103. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On The Nature and Pattern of Neurocognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11(3): 111-9.
104. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadic A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012; 125: 281–292.
105. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19(4): 587-603.

106. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferreorge E, Herrera-Abarca EJ, et al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: Effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *Journal of Affective Disorders* 2010; 123(1): 341-350.
107. Habermann PY, Pohl J, Lelow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005; 89(1-3): 125-35.
108. Beate BC, Sahakian BJ, Levy R, ve ark. Cognitive Performance in Tests Sensitive to Frontal Lobe Dysfunction in the elderly Depressed. *Psychol Med* 1996; 26: 591- 603.
109. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med* 2009; 39: 603-614.
110. Beblo T, Baumann B, Bogerts B, Wallesch C, Herrmann M. Neuropsychological correlates of major depression: a short-term follow-up. *Cogn Neuropsychiatry* 1999; 4: 333-341.
111. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
112. Taylor D, et al. *The Prescribing Guidelines*. 11 ed 2012: Informa Healthcare.
113. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s. 71-99.
114. Zeller EA. Amine oxidases: inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-thiumispropylhydrazine. *J Biol Chem*, 1955; 214: 267-274.

115. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3 (p-trifluoromethylphenoxy)- N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci.* 1974; 15: 1161–1171.
116. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)*:2004 Jul;174(2): 163-76.
117. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji Ankara 2008;131-144.
118. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Second Edition). American Psychiatric Publication, Washinton. 2000.
119. Prudic J. Electroconvulsive Therapy, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry'de, B.J. Sadock ve V.A. Sadock, Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2005.
120. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(4):638-45.
121. Stewart JW, et al. Atypical depression, dysthymia and cyclothymia. *Textbook of Mood Disorders*. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Ed. APP. 2006; s. 547-59.
122. Mashour GA, et al. Psychosurgery: past, present and future. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005. 48:s.409-19.
123. Giacobbe P, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective. *Curr Psychiatry Rep*, 2006 Dec;8(6):437-44.

124. Sachdev PS and Chen X. Neuro surgical treatment of mood disorder: traditional psycho surgery and the advent of deep brain stimulation. *Curr Opin Psychiatry*, 2009; 22:s.25-31.
125. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*, 2011;64:s.152-62.
126. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13290–13295.
127. Rajkowska G. Postmortem studies in brain disorder syndicate altered number of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 766–777.
128. Balcıoğlu İ. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. İstanbul. 2-3 Aralık 1999, 19-28.
129. Campbell S, Mac Queen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19: 25-33.
130. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafı MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and metaregression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22: 1-16.
131. Elliott R, Zahn R, Deakin JF, Anderson IM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36: 153–182.
132. Monkul ES, Silva LA, Narayana S, Peluso MA, Zamarrıpa F, Nery FG, et al. Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15) O-H(2)O PET study. *Human Brain Mapping*. 2011; 33: 272–279.

133. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurinand RK, Jerabek PK, et al. Reciprocallimbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness, *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 675–682.
134. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 1998; 49: 341.
135. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. Department of psychiatry, university of pittsburgh school of medicine, PA, USA. *J Psychiatr Res*, 1997; 31(4): 393.
136. Austin MP, Dougall N, Ross M, et al. Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord*, 1992; 26(1): 31-43.
137. Vastag B. Decade of works hows depression in physical. *JAMA*, 2002; 287(14): 1787-1788.
138. Phillips ML, Drevets WC, Rauchand SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception: I: The neural basis of normal emotion perception, *Biol Psychiatry*. 2003;54: 504–528.
139. Willner P, Scheel-Krügerb J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(10 Pt 1):2331-71.
140. Nissenand C, Nofzinger EA. Sleep and depression: A functional neuroimaging perspective. In: S.R. Pandi-Perumal, R.R. Ruotiand M. Kramer, Editors, *Sleep and Psychosomatic Medicine*, Taylor & Francis, Basingstoke, UK (2007).

141. Chen LP, Dai HY, Dai ZZ, Xu CT, Wu RH. Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A H-magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014;68: 357-364.
142. Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4):305-13.
143. Abdallah CG, Niciu MJ, Fenton LR, Fasula MK, Jiang L, Black A, et al. Decreased occipital cortical glutamate levels in response to successful cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2014; 83(5):289-307.
144. Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 744-50.
145. Milne A, MacQueen GM, Yucel K, Soreni N, Hall GB. Hippocampal metabolic abnormalities at first onset and with recurrent episodes of a major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage* 2009; 47: 36-41.
146. De Diego-Adelino J, Portella MJ, Gomez-Anson B, Lopez-Moruelo O, Serra-Blasco M, Vives Y, et al. Hippocampal abnormalities of glutamate/glutamine, N-acetylaspartate and choline in patients with depression are related to a stillness burden. *Psychiatry Neurosci* 2013; 38: 107-16.
147. Jia Y, Zhong S, Wang Y, Liu T, Liao X, Huang L. The correlation between biochemical abnormalities in frontal white matter, hippocampus and serum thyroid

hormone levels in first-episode patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2015 Jul 15;180:162-9.

148. Yıldız-Yeşiloğlu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2006; 147: 1-25.

149. Block W, Traber F, von Widdern O, Metten M, Schild H, Maier W, et al. Proton MR spectroscopy of the hippocampus at 3 T in patients with unipolar major depressive disorder: correlates and predictors of treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12: 415-22.

150. Sonawalla SB, Renshaw PF, Moore CM, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: A potential biological marker of true drug response to fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1638–40.

151. Herman-Sucharska I, Werewka-Maczuga A, Urbanik A. Usefulness of proton MR spectroscopy for determining diagnosis and treatment outcome in unipolar depressive disorder. *Przegl Lek* 2010;67: 243-6.

152. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley A, Weiner MW. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magnetic Resonance Imaging* 2001; 19 :1073-1080.

153. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 138-147.

154. Cecil KM, Del Bello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4: 357-365.

155. İncesu L. Proton MR spektroskopisi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1998; 4: 305-311.
156. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Mariner D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 119-127.
157. Danielsen ER, Ross B. Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases. California: Marcel Dekker, 1995.
158. Castillo, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels of cerebral astroitomas. American Journal of Neuroradiol 2000; 21: 1645-1649.
159. Yaman A, Erden İ, Keyik B. Beyin tümörlerinin MR Spektroskopisi ile değerlendirilmesi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2000; 6: 275-282.
160. Hamilton MA. Rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960; 23: 56- 62.
161. Williams BW. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry. 1978; 45: 742-7.
162. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3 P Dergisi. 1996; 4: 251- 9.
163. Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa: Florida Psychological Assessment Resources Inc, 1981.
164. Karakaş S. BILNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset, 2004.

165. Rogers MA, Kasai K, Koji M, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research* 2004;50: 1-11.
166. Shane T. Mueller, Brian J. Piper. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery *Journal of Neuroscience Methods* 222 (2014) 250– 259.
167. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking *Journal of General Psychology* 1948; 39: 15–22.
168. Christopher J. Fox, Shane T. Mueller, Hilary M. Gray, Jacob Raber and Brian J. Piper Evaluation of a Short-Form of the Berg Card Sorting Test *Public Library of Science* 2013; 8(5): e63885.
169. Tot Ş, Yazıcı K, Ertekin A, Erdem P. Depresyon tanısı almış poliklinik hastalarının özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 2: 150-158.
170. Ünal S, Özcan E. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2000; 1(1): 41-48.
171. Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve Kültürel Pencereden Bakış. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10(Ek 6): 11-20.
172. Küey L, Aksaoğlu G, Amato Z. Affektif bozukluklara ilişkin tutumlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1989; 4(2): 72-81.
173. Koenigs M, Huey ED, Calamia M, et al. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci* 2008; 28: 12341–8.

174. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 201:239-43.
175. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's ComprehensiveTextbook of Psychiatry. Çeviri Editörleri; Aydın H, Bozkurt A. 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1559-1718.
176. Husarova V, Bittsansky M, Ondrejka I, et al. Hippocampal neurometabolite changes in depression treatment: A (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2012; 201: 206-13.
177. Kusumakar V, Mac Master FP, Gates L, Sparkes SJ, Khan SC. Left medial temporal cytosolic choline in early onset depression. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46, 959–964.
178. Janowsky DS, Risch SC, Judd LL, et al. Cholinergic supersensitivity in affect disorder patients: Behavioral and neuroendocrine observations. *Psychopharmacol Bull*, 1981; 17: 129-132.
179. Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, et al. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2002; 59: 630-6.
180. Schmidt WJ, Reith MEA. Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. (Glutamate and Depression - Joaquin Del Rio and Diana Frechilla) Totowa, NJ: Humana Pres Inc. 2005; 215–234.
181. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341:1607–1610.

182. Coyle JT, Schwarcz R. Mindglue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 90–93.

183. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 123-130.

184. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997; 386: 824–827.

185. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*. 2013; 00: 1-13.

186. Karakaş S. BILNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset, 2004.

187. Ceylan ME, Taşçı D. Şizofrenide NMDA ve GABA sistemi. *Şizofreni Dizisi*, 1999; 2: 68-75.

EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

Medeni Durum:

Özgeçmiş, Psikiyatrik öykü:

İntihar öyküsü:

Soygeçmiş:

1.derecede akrabada depresyon öyküsü

Alkol- madde kullanımı(sigara dahil):

Şuan kullandığı ilaçlar:

Hastalığının başlangıç yaşı ve başlangıç yılı:

Hastalık süresi:

Toplam atak sayısı ve süresi:

Hamilton Depresyon Puanı:

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
 1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşılıyor.
 2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
 3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Kendi.
 1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
 2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sınırları var.
 4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanlar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
 1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
 2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
 3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
 4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
 1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
 2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
 1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
 2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
 1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
 2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
 1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.
 4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
 4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve irritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağiz kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geçirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personelinece yapılan).

- Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.
0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığının farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

EK-3

DSM V'e Göre Major Depresyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

Not: Açıkça genel tıbbi duruma bağlı belirtileri katmayınız.

(1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren çökkün duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum bulunabilir.

(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).

(3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.

Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.

(4) Hemen her gün, uykusuzluk (insomnia) ya da aşırı uyku (hipersomnia) olması.

(5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).

(6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

(7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

(8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).

(9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batıklık, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Çalışma grubu için)

“Major depresyon hastalarında, ¹H-MRS yöntemi ile prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeylerinin araştırılması, sağaltımın metabolit düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Major depresyonun beyin biyokimyası üzerine olası etkileri ve buradaki değişikliklerin hastalığa özgüllüğü, ortaya çıkan değişikliklerin dikkat ve bellek değişiklikleri ile ilişkisi doğrultusunda bu çalışmanın amacı sağaltım almamış ya da tedavi değişikliği düşünülen ve son 2 hafta ilaç kullanımına ara verilmiş olan orta/ağır düzeyde major depresyon hastalarında prefrontal korteksteki nörokimyasal metabolit düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklılık gösterip göstermediğini ve hastalarda sağaltımın prefrontal korteks metabolit düzeyleri üzerinde bir değişikliğe yol açıp açmadığının araştırılmasıdır. Benzer araştırmalar ülkemizde ve başka ülkelerde yapılmıştır. Araştırmaya 90 kişi alınması ve 1 yıl sürmesi planlanmaktadır.

- **Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırma sürecinde size yüz yüze görüşme yöntemi ile tanı koydurucu psikiyatrik testler uygulanacak ve izniniz doğrultusunda manyetik rezonans spektroskopi çekimi yapılarak, beyindeki belirli bölgelerde N-Asetil aspartat, kreatin, kolin ve glutamat düzeyleri ölçülecektir.

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Çalışmamız araştırma amaçlıdır. Çalışmamızda yer almak size tıbbi olarak bir yarar sağlamayacak ve tedavinin seyrini değiştirmeyecektir. Araştırmamız sonucunda elde edeceğimiz veriler hastalığın oluş ve gelişim aşamasını anlamamızda bize yol gösterecektir.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmacı kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacı tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : İbrahim Şendur

GÖREVİ : Araş.Gör.Dr.

TELEFON : 5058144202

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağına bilincindeyim).*
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı :

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı: Prof. Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoglu

Adres: PAÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tel: 05426309600

İmza:

Tarih:

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Sağlıklı kontrol grubu için)

Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, “**Major depresyon hastalarında, ¹H-MRS yöntemi ile prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeylerinin araştırılması, sağaltımın metabolit düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi**” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı sağaltım almamış ya da tedavi değişikliği düşünülen ve son 2 hafta ilaç kullanımına ara verilmiş olan orta/ağır düzeyde major depresyon hastalarında prefrontal kortekste nörokimyasal metabolit düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklılık gösterip göstermediğini ve hastalarda farmakoterapi ve farmakoterapi+grup psikoterapisinin prefrontal korteks metabolit düzeyleri üzerinde bir değişikliğe yol açıp açmadığının, iki sağaltım yaklaşımının klinik düzelmeye üzerine farklı bir etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerin manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) yöntemi ile beyin görüntülerinin elde edilmesine gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez manyetik rezonans spektroskopisi çektirmek ve nöropsikolojik test yaptırmaktır.

H-MRS’de beynin belirli bölgelerinde N-Asetil aspartat, kreatin, kolin ve glutamat düzeyleri araştırılacaktır. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

PAÜTF Psikiyatri Anabilim dalında, Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili

metni okudum. Bu koşullarla "sağlıklı kontrol grubu" olarak, 1 kez, H-MRS çekilmesi işlemini kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırıcı:

Adı Soyadı: Araş.Gör.Dr.İbrahim Şendur

Adres:PAÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tel:05058144202

İmza:

Tarih: