



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**KORTİZOL/DİHİDROEPIANDROSİTENODİON-SÜLFAT ORANININ MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA İLAÇ SAĞALTIMINA YANITIN
ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÖZLEM ÇAKICI
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2011



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

**KORTİZOL/DİHİDROEPIANDROSİTENODİON-SÜLFAT ORANININ MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA İLAÇ SAĞALTIMINA YANITIN
ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZLEM ÇAKICI
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Doç. Dr. VOLKAN TOPÇUOĞLU

İSTANBUL 2011

ÖNSÖZ

Öncelikle, eğitimim boyunca bilgisi, desteği ve sıcaklığı ile yanında hep rahat hissettiğim, kendisiyle çalışabilmiş olduğum için kendimi şanslı gördüğüm rahmetli hocam Prof. Dr. Esat Oğuz Göktepe'ye;

Tüm eğitim süresince psikiyatri nosyonumun oluşmasında büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden pek çok defalar faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Zihni Sungur'a, Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a, Prof. Dr. Hakan Yöney'e, Doç Dr. M. Kemal Kuşçu'ya, Doç Dr. Çağrı Yazgan'a, Dr. Axel Würz'e;

Eğitimim boyunca yardımlarının yanı sıra tezin oluşmasında da büyük katkıları olan hocam Prof. Dr. O. Kaan Kora'ya, tezin her aşamasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Volkan Topçuoğlu'na;

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli bölüm hocalarıma;

Geçmişte beraber çalışma fırsatı yakaladığım Uzm. Dr. Gül Bahar Cömert'e ve sadece mesleki bilgi değil manevi desteği ile de her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Aylan Gımsal Gönentür'e;

Tezin istatistik çalışmalarında yardımcı olan Prof. Dr. Sibel Kalaça'ya ve tezle ilgili desteği dışında dostluğu ile de her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Sebla Gökçe İmren'e;

Asistan eğitimimin en güzel kazanımlarından, psikiyatri ve çocuk psikiyatrisindeki şimdi ve geçmiş dönemden sevgili arkadaşlarıma;

Uzmanlığın ilk günlerinden itibaren sadece destek olarak değil bu süreci keyif alarak geçirmemde de büyük payları olan sevgili arkadaşlarım Dr. Kutay Çamcı ve Dr. M. Benna Müftüoğlu'na;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimi döneminde de ilgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme;

Teşekkür ederim.

Kasım 2011

Dr. Özlem Çakıcı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz.....	I
Özet.....	IV
İngilizce Özet (Abstract).....	VI
Kısaltmalar Dizini.....	VIII
Tablolar Dizini.....	X
Şekiller Dizini.....	XI
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Major Depresif Bozukluğun Tarihçesi.....	4
2.2. Major Depresif Bozukluğun Tanısı.....	4
2.3. Major Depresif Bozukluk Tipleri.....	7
2.4. Major Depresif Bozukluk Alt Tipleri.....	7
2.5. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi.....	8
2.5.1. Sıklık ve Yaygınlık.....	8
2.5.2. Cinsiyet ve Yaş.....	9
2.5.3. Evlilik Durumu.....	9
2.5.4. Sosyoekonomik ve Kültürel Faktörler.....	9
2.6. Major Depresif Bozukluğun Risk Faktörleri.....	9
2.7. Major Depresif Bozuklukta Ektanılar.....	10
2.8. Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi.....	10
2.8.1. Ruhsal-Toplumsal Etiyoloji.....	11
2.8.2. Biyolojik Etiyoloji.....	12
2.9. Major Depresif Bozuklukta Gidiş ve Sonlanım.....	21
2.10. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi.....	21
2.10.1. Psikoterapötik Yaklaşım.....	21
2.10.2. Farmakoterapötik Yaklaşım.....	22
2.11. Tedaviye Dirençli Depresyon.....	25
2.11.1. Gerçek olmayan Direnç.....	27
2.12. Tedaviye Direncin Öngörülmesi.....	28
2.12.1. Klinik Öngörücüler.....	28
2.12.2. Biyolojik Öngörücüler.....	29
3. Gereç ve Yöntem.....	33
3.1. Araştırmanın Örneklemi.....	33
3.2. Kullanılan Değerlendirme Araçları.....	34
3.2.1. Sosyo-demografik Bilgi ve Görüşme Formu.....	34
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I).....	34
3.2.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS).....	34
3.2.4. Kortizol Ölçümü.....	35
3.2.5. DHEA-S Ölçümü.....	35
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	35

4. Bulgular	36
4.1. Çalışmaya Katılan Olguların Genel Özellikleri	36
4.2. Antidepresana Yanıtın Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler ile Karşılaştırılması	41
4.3. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler ile Karşılaştırılması	46
4.4. Tedaviye Devam Etmeyen Hastaların Özellikleri	50
5. Tartışma	51
5.1. Hastaların Genel Özelliklerinin İncelenmesi	51
5.2. Hastaların Antidepresana Yanıt Durumunun İncelenmesi	55
5.3. Yanıt Durumu ile Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin Karşılaştırılması	56
5.4. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin İncelenmesi	58
5.5. Klinik Değerlerin Korelasyonu	59
5.6. Tedaviye Devam Etmeyenlerin Durumunun İncelenmesi	59
5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları	60
6. Sonuç ve Öneriler	61
7. Kaynaklar	62
8. Ekler	72
Ek 1. Araştırma Etik Kurul Onayı	73
Ek 2. Hasta Onay Formu	74
Ek 3. Sosyodemografik Bilgi Formu	75
Ek 4. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)	77

ÖZET

Major depresyonda gittikçe artan sayıda tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine karşın, tedaviye dirençli hastalar sıklıkla görülmektedir ve hastalığın dirençli nitelik kazanması büyük bir kişisel acıyı, çeşitli komplikasyonları, maluliyeti ve ekonomik kaybı beraberinde getirmektedir. Bir hastanın uygulanacak antidepresana yanıtı saptanabilirse, henüz tedavinin başında iken daha etkili olabilecek, morbidite ve mortaliteyi engelleyecek alternatif tedavilere geçilebilir. Son yıllarda antidepresan tedaviye yanıtı öngörmede kullanılabilecek biyolojik belirteçleri araştıran çalışmaların sayısı artsa da henüz klinik olarak kullanımı onaylanmış bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır.

Çalışmamızda major depresyon hastalarının antidepresan tedaviye yanıtının öngörülmesinde kortizol/DHEA-S oranı ölçümünün bir değeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Mart 2011- Ağustos 2011 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran 18-65 yaş arası 71 majör depresif bozukluk hastası prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Major depresif bozukluk tanısı SCID-I kullanılarak DSV IV-TR tanı ölçütlerine göre konmuştur. Hastalarla ilki başvuru sırasında, ikincisi tedavinin 6. haftasında olmak üzere iki psikiyatrik görüşme yapılmıştır. İlk görüşmede sosyodemografik bilgi formu doldurulmuş, MADRS ölçeği kullanılarak hastalığın şiddeti değerlendirilmiş, ve hastalara SSRI grubu bir antidepresan başlanmıştır. Altıncı hafta sonunda yapılan 2. görüşmede sağaltım yanıtı MADRS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Kortizol, DEHA-S ve Kortizol/DHEA-S oranı için serum örnekleri ilk görüşme sırasında alınmış, -20°C'de saklanmış ve çalışmaya alınan son hastadan elde edilen örnek de toplandıktan sonra hepsi aynı günde çalışılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre, kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S oranı, çoğu orta-hafif şiddette major depresyonu olan, intihar girişimi olmayan, psikotik olmayan ve ayaktan izlenen bu hasta grubunda antidepresan tedavisine yanıtın öngörülmesinde yararlı bulunmamıştır.

Bu alışma, tedavi altında olmayan, poliklinikten (ayaktan) takip edilen major depresyon hastalarında, antidepresana yanıt ile kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Depresyon şiddeti ve alttıpleri açısından tanımlanmış ve geniş hasta örneklemleri ile yapılacak olan ilerideki çalışmalar antidepresana yanıtın öngörölmesinin gittikçe önem kazandığı bu dönemde kortizol, DHEA-S ve özellikle de kortizol/DHEA-S oranı gibi daha stabil belirteçlerin bu konu hakkındaki değerini netleştirecektir.

Anahtar sözcükler: depresyon, antidepresan yanıtın öngörölmesi, biyolojik belirteç, kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S

ABSTRACT

Despite the wide range of antidepressant therapies, treatment resistant depression is very common and brings great personal suffer, various complications, disability and economical burden. If a patient can be detected early as an antidepressant nonresponder, treatment may be changed to alternative therapies which can prevent mortality and morbidity. Although there are rising numbers of researches exploring markers to predict the antidepressant response, no clinically proved biological predictor has been found yet.

In our study we aimed to evaluate the value of cortisol/DHEA-S ratio as a predictor of antidepressant response at patients with major depression.

Patients diagnosed with major depression (n:71), ages between 18-65, admitted to Marmara University Hospital Psychiatry Outpatient Clinic between March 2001-August 2011, were accepted to this prospective research. Diagnosis was made by SCID-I according to DSM IV-TR criteria. Patients were evaluated twice, once; on the day of admission, and once; sixth week of the antidepressant drug treatment. At the first session, socio-demographic form was filled up, depression severity was evaluated by MADRS and antidepressant medication was started. At the end of the sixth week, the patient's response to antidepressant drug was evaluated by MADRS. Serum samples for cortisol, DHEA-S ve cortisol/DHEA-S ratio were taken at first session, stored at -20 °C and all the samples were tested at the laboratory together, at the same time.

As a result, we have found that there is no relationship between the antidepressant response and cortisol, DHEA-S, cortisol/DHEA-S ratio values at outpatients with major depression most of whose depression were mild-moderate, with no psychotic symptom or suicidal attempt history.

In the literature, this is the first study exploring the relationship between antidepressant response and cortisol, DHEA-S and cortisol/DHEA-S values at the treatment naive major depression outpatients.

The future studies with bigger sample size and with defined groups of depression severity and subtypes may clarify the value of cortisol, DHEA-S and especially cortisol/DHEA-S -more stable parameter- in the mean of biological marker, as prediction of response is attracting more interest recently.

Key words: depression, antidepressant response prediction, biological marker, cortisol, DHEA-S, cortisol/DHEA-S

KISALTMALAR DİZİNİ

5HT	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BDNF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA(S)	: Dihidroepiandrostenedion (sülfat)
DSM	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı)
DST	: Deksametazon supresyon testi
EEG	: Elektroensefalografi
EKT	: Elektrokonvulzif terapi
FMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HAMD	: Hamilton depresyon ölçeği
HPA aks	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
HPT aks	: Hipotalamus-hipofiz-tiroit aksı
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
LH	: Lütein hormonu
Li	: Lityum karbonat
MADRS	: Montgomery-Asberg depresyon değerlendirme ölçeği
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MDB	: Major depresif bozukluk
MD	: Major depresyon
MET	: Metionin
NA	: Noradrenalin
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
OKKB	: Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PST	: Prednizolon supresyon testi
REM	: Rapid eye movement
SCID-I	: Structured clinical interview for DSM disorders DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme
SSRI	: Selective serotonin reuptake inhibitor (Seçici serotonin geri alım inhibitörü)

STAR*D	: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
T3-T4	: Tiroit hormonu
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSA	: Trisiklik antidepresan
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı horman
VAL	: Valin

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1. Depresyonda görülen nöroendokrin anomaliler

Tablo 2. Depresif bir dönemin sağaltıma yanıt durumu (Thase&Rush, 1995)

Tablo 3. Depresif bir dönemin sağaltıma yanıt durumu (Thase&Rush, 1997)

Tablo 4. Olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

Tablo 5. Olguların eğitim ve çalışma durumları

Tablo 6. Olguların medeni durumları ve kimlerle yaşadığı

Tablo 7. Depresyon olgularının son epizot süresi, hastalığın süresi ve epizot sayısı ile ilgili verileri

Tablo 8. Depresyon hastalarının kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S ortalama değerleri.

Tablo 9. Depresyon olgularının hastalığa ilişkin diğer bilgileri

Tablo 10. Depresyon olgularının tıbbi hastalık durumu ve travma öyküsü

Tablo 11. Antidepresana yanıt veren ve vermeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 12. Antidepresana yanıt ile cinsiyetin karşılaştırılması

Tablo 13. Antidepresana yanıt ile eğitim ve çalışma durumunun karşılaştırılması

Tablo 14. Antidepresana yanıtın, medeni durum ve yaşadığı kişiler ile karşılaştırılması

Tablo 15. Antidepresana yanıt ile çocuk sayısının karşılaştırılması

Tablo 16. Antidepresana yanıt ile son epizotun süresi, hastalık süresi, epizot sayısı ve ilk MADRS puanının karşılaştırılması

Tablo 17. Antidepresana yanıt ile diğer verilerin karşılaştırılması

Tablo 18. Antidepresana yanıt ile tıbbi hastalık durumu ve travma öyküsünün karşılaştırılması

Tablo 19. Yanıt ile kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S'in karşılaştırılması

Tablo 20. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin yaş ile korelasyonu

Tablo 21. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin cinsiyet ile karşılaştırılması

Tablo 22. Kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerlerinin eğitim ve çalışma durumu ile karşılaştırılması

Tablo 23. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin medeni durum ve yaşadığı kişiler ile karşılaştırılması

Tablo 24. Biyolojik değerler ile klinik özelliklerin ile korelasyonu-I

Tablo 25. Biyolojik değerler ile klinik özelliklerin ile korelasyonu-II

Tablo 26. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin diğer klinik özellikler ile karşılaştırılması

Tablo 27. Tedaviye devam durumu ile kortizol, DEHA-S, kortizol/DHEA-S ilişkisi

Tablo 28. Tedaviye devam durumu ile tedavi öncesi MADRS puanı ilişkisi

Sekiller

Şekil 1. Olguların depresyon şiddetleri

Şekil 2. Olguların tedavi öncesi ve sonrası MADRS puan ortalamaları

Şekil 3. Olguların antidepresana yanıt durumu

Şekil 4. Yanıt veren ve vermeyen hastaların depresyon şiddetleri

Şekil 5. Yanıt durumuna göre ortalama kortizol değeri

Şekil 6. Yanıt durumuna göre ortalama DHEA-S değeri

Şekil 7. Yanıt durumuna göre ortalama kortizol/DHEA-S oranı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depreşme ve yinleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan bir bozukluktur. Depresyonun neden olduğu yeti kaybı sosyal ve mesleki alanlarda olabilir ve kişinin aile yaşantısı ile ekonomik durumuna ciddi olumsuz etkiler yapabilir. Depresyon birey kadar çevresi ve bakımını üstlenenler üzerinde de ciddi olumsuz etkiler yaratır. Hayat boyu yaygınlığının %17-19 ve bir yıllık yaygınlığının ise %1-9 arasında olduğu bildirilen “Major Depresif Bozukluk” (MDB)’de, intihar girişimi sonucu ölüm oranının %15 olduğu ve intihar sonucu ölümlerin yaklaşık %50’sinden MDB’nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle MDB ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Üstelik major depresyon, kolayca tanınan ve tedavi edilen bir bozukluk olduğu yönündeki önyargıya rağmen yeterince tanısı konamayan ve tedavisi yapılamayan bir bozukluktur (Akkaya, 2005).

Gittikçe artan sayıda antidepresan tedavi seçeneklerine karşın, klinik uygulamada tedaviye dirençli depresyon sıklıkla görülmektedir ve büyük bir psikososyal maluliyeti, kişisel acıyı ve ekonomik kaybı beraberinde getirmektedir. Depresyon hastalarının 1/3 ile 2/3’ü ilk yazılan antidepresana yanıt vermezler ve %15-33’ü farmakolojik olmayan tedaviler de dahil çeşitli müdahalelere direnç gösterirler (Little, 2009).

Çoğu major depresyon hastasının kullandıkları ilk antidepresan ile remisyona girmemesi, bir dizi deneme yanılma ile ilaçların değiştirilmesi ya da kombine edilmesi sürecine girilmesine neden olur. Böylece hastanın yararlandığı bir tedaviyi bulmak 1 yıl ya da daha uzun sürebilir. Bu deneme yanılma periyodunda dirençli hastaların % 42’si, tedavinin ilk 30 gününde ilacı bırakırlar (Leuchter ve ark., 2010).

Bu sonuçlar bize depresyon hastasının antidepresana yanıtını öngörebilmenin yararlarının çok büyük olacağını göstermektedir. Literatürde araştırılmış olan yanıt öngörücüleri klinik ve biyolojik olarak sınıflandırılmıştır.

Biyolojik yanıt öngörücüleri laboratuvar testleri ile ölçülebilenlerdir; klinik yanıt öngörücüleri ise gözlem ya da hastadan alınan bilgilere dayanırlar. Şu an klinik olarak kullanımı onaylanmış antidepresan tedaviye yanıtı öngörebilecek bir biyolojik belirteç bulunmamakla beraber bu alanda ilerisi için umut vaat eden pek çok çalışma bulunmaktadır (Riedel ve ark., 2011).

Depresyonda HPA eksenini işlevlerinin bozulduğuna dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Major depresyon hastalarının plazma kortizol düzeyleri kontrollere göre sıklıkla anlamlı olarak yüksek bulunsalar da kontrollerden farksız bulunan çalışmalar da mevcuttur (Young ve ark., 2002; Seidman, 2007; Kartalcı ve ark., 2008). Bir adrenal steroid olan dihidroepiandrosteron (DHEA) ve metaboliti DHEA-S' in major depresyondaki düzeyleri son yıllarda sıklıkla araştırılmakta ve çelişkili sonuçlara ulaşılmaktadır (Seidman, 2007). DHEA-S'in depresyonda artmış kortizolün zararlı etkilerini kompanze etmede etkili olduğu düşünülmektedir. Ekzojen DHEA alımının antidepresan etkiye sahip olduğunun gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (Kartalcı ve ark., 2008). Bu nedenle fonksiyonel hiperkortizolemiyi değerlendirmede kortizol/DHEA-S oranı ölçümü, her bir hormonun ayrı ayrı ölçümüne kıyasla daha değerli bir method olabilir (Schüle ve ark., 2009).

Literatürde kortizol/DHEA-S oranının tedaviye dirençli depresyon hastalarında antidepresana yanıt ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmaktadır (Markopolou ve ark., 2009). Tedaviye direnci bilinmeyen poliklinik hastalarında yanıtı öngörmek amacıyla yapılmış çalışma ise bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, major depresyon hastalarının antidepresan tedaviye yanıtının ön görülmesinde kortizol/DHEA-S oranı ölçümünün değerini araştırmayı amaçladık.

Temel hipotezler:

Bu çalışmada şu hipotezlerin incelenmesi amaçlanmaktadır:

- Kortizol/DHEA-S düzeyinin tedaviye yanıt vermeyen major depresyon hastalarında verene kıyasla daha yüksek olacağı varsayılmaktadır.
- Kortizol değerlerinin major depresyon hastalarında normal laboratuvar sınır değerlerinin üzerinde olacağı varsayılmaktadır.

- Major depresyonun şiddeti arttıkça kortizol düzeyinin artacağı varsayılmaktadır.
- Major depresyonun şiddeti arttıkça antidepresana yanıtın azalacağı varsayılmaktadır.
- Hastalığın klinik özelliklerinden; son epizotun süresi, hastalığın toplam süresi, epizot sayısı, hastaneye yatış sayısı ve öyküde intihar girişimi sayısı arttıkça antidepresana yanıtın azalacağı varsayılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresif Bozukluğun Tarihçesi

Depresif duygudurumunun insanlar tarafından tanınması ve kavramsallaştırılmasının geçmişi yaklaşık 2500 yıl öncesine dayanır. Antik dönemlerde Homeros'un destanlarında ve çeşitli kültürle ait dinsel kitaplarda farklı nedenlere bağılı olarak açıklansa da depresyon yaşayan kişilerin tanımlandığı bilinmektedir. Depresyonun belirtileri ve o dönem için geçerli olan etiyojisi ile ilgili ilk açıklamalar Hipokrat tarafından melankoli adıyla yapılmıştır. 1621'de Burton 'melankolinin anatomisi' isimli kitabında depresyonun özellikle emosyonel belirtilerini ayrıntılı şekilde tanımlamıştır. 1800' lerin ortalarından itibaren depresif atakların manik ataklar ile ilişkileri dikkati çekmeye başlamış ve Falret, Bailargerise ve Kahlbaum bu iki atak dönemini ilişkili ve aynı hastalık sürecinin farklı görünümleri olarak tanımlamışlardır. Nihayet Kraepelin bugün iki uçlu bozukluk olarak tanımlanan tabloyu manik-depresif hastalık olarak kavramsallaştırarak dementia praecox'dan ayırmıştır (Kırlı, 2008).

2.2. Major Depresif Bozukluğun Tanısı

Depresyon başlığı altında tek bir hastalıktan değil, birçok alt gruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz edilmektedir. Psikiyatrik bozukluklar değişik sınıflandırma sistemleri ile gruplandırılır. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-IV'tür. DSM-IV, psikiyatrik bozukluklar için, prevalans, risk faktörlerinin tanımlanması, optimal tedavi usullerinin belirlenmesi ve önleyici tedavilerin yaratılması konularında bilgi içeren, kesin ve tutarlı bir tanı çerçevesi sunmaktadır (Savrun, 1999).

MAJÖR DEPRESİF EPİZOD İÇİN DSM-IV TANI ÖLÇÜTLERİ

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

Not: Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da halüsinasyon semptomlarını katmayınız.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örneğin, kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin, ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. **Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere 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 (örneğin, ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not:** Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) 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 belirli 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 semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin, kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin, hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (DSM-IV-TR, 2007).

2.3. Major Depresif Bozukluk Tipleri

Majör depresif bozukluk tek dönem: DSM-IV-TR, majör depresif bozukluk, ilk atak için tanı kriterlerini belirlemiştir. İki ya da daha fazla dönem geçiren hastalarla tek majör depresif dönem geçiren hastalar arasında tam bir ayırım yapılmıştır. En önemli tanı kriteri tek bir majör depresif dönemin olması ve daha önceden bir manik, karma ya da hipomanik dönemin geçirilmemiş olmasıdır (DSM-IV-TR, 2007).

Majör depresif bozukluk rekkürren (yineleyici): DSM-IV-TR'ye göre ikinci veya daha fazla depresyon atağı geçiren hastalar majör depresif bozukluk rekkürren (yineleyici) olarak sınıflandırılır. DSM-IV-TR'ye göre yeni bir depresyon dönemi diyebilmek için semptomların 2 aydan daha uzun süredir görülüyor olması gerekir (DSM-IV-TR, 2007).

Kronik major depresif bozukluk: DSM-IV-TR tarafından iki yıl boyunca sürekli devam eden, iyileşme dönemleri göstermeyen depresyon tipi olarak tanımlanmıştır (DSM-IV-TR, 2007).

2.4. Major Depresif Bozukluk Alt Tipleri

Psikotik özellikli: Major depresif bozuklukta psikotik özelliklerin varlığı ağır hastalığın ve kötü prognozun göstergesidir. Psikotik semptomlar da duyguduruma uygun ve uygun olmayan olarak ayrılır. Duyguduruma uygun olanların psikotik duygudurum bozukluğu varken, uygun olmayanların şizoaffektif bozukluk ya da şizofreni olma olasılığı vardır (Akiskal, 2000).

Melankolik: Depresyon alt tiplemesinde en çok kabul edilen ayırım depresyonunu melankolik (endojen) ve melankolik olmayan olarak ikiye ayrılmasıdır. 1993 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan "Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults"da major depresyonun bir türü olarak melankolik tip depresyon şöyle tanımlanmaktadır: "bedensel belirtilerle karakterize olan ve özellikle farmakoterapiye ve EKT'ye cevap verdiği inanan majör depresyonun şiddetli bir formudur" (Türkçapar, 2004). Kişinin depresif duygudurumunun yanı sıra, depresyonun sabah daha kötü olması sabah erken uyanma,

psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, belirgin bir iştahsızlık ya da kilo kaybı ve aşırı-uygunsuz suçluluk duygularından 3'ü olmalıdır (Aydemir, 2007).

Atipik depresyon: Atipik özellikli depresyon tanısı alan bireylerin iştah ve uyku artışı semptomları olduğu gözlenir. Bu belirtiler ters vejetatif semptomlar olarak da tanımlanır. Atipik özellikli major depresyon hastaları diğerleri ile karşılaştırıldıklarında depresif dönemin daha erken başladığı, psikomotor retardasyonun daha belirgin olduğu, daha sık panik bozukluk, somatizasyon bozukluğu ve madde kötüye kullanımı eş tanısı aldıkları görülür (Akiskal, 2000).

Katatonik özellikli: Katatoninin ana belirtileri olan stupor hali, künt duygulanım, aşırı çekilmişlik hali, negativizm ve belirgin psikomotor retardasyon hem katatonik hem de katatonik olmayan şizofrenide, majör depresif bozuklukta (sıklıkla psikotik özellikli), başka tıbbi ve nörolojik hastalıklarda görülebilmektedir (Akiskal, 2000).

Postpartum başlangıçlı: Postpartum depresyon tanısı başka bir dönemdeki major depresif dönem tanısından farklı değildir, bebekle ilgili anksiyete ön planda olabilir. DSM IV-TR'ye göre postpartum depresyon tanısı konabilmesi için semptomların doğum sonrası ilk 4 haftada başlamış olması gerekir. Ama bazı kadınlarda belirtiler haftalar ya da aylar sonra, daha sinsi bir şekilde başlayabilir (Seidman, 2007).

2.5. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi

2.5.1. Sıklık ve yaygınlık

Major depresif bozukluğun yaşam boyu prevalansı yaklaşık %15'dir. Kadınlarda bu oran %25'e kadar yükselebilir. İnsidansı birinci basamakta görülen hastalarda %10, yatarak tedavi gören tıbbi hastalarda %15'dir (Blazer, 2000).

2.5.2. Cinsiyet ve yaş

Evrensel bir gözlem olarak, major depresif bozukluk ülkeden ve kültürden bağımsız olarak kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülür. Bu farka ilişkin nedenler, hormonal farklılıklar, çocuk doğurmanın etkileri, kadınlar ve erkekler için psikososyal stresörlerin farklılığı ve öğrenilmiş çaresizlik olarak varsayılmaktadır. Major depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı, tüm hastaların %50'sinde 20 ve 50 yaşları arasında olmak üzere, yaklaşık 40 yaştır. Çocukluk ya da ileri yaşta da başlayabilmektedir. Yakın zamanda elde edilen epidemiyolojik veriler 20 yaşından genç kişilerde sıklığının artmakta olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum bu yaş grubunda artan alkol ve madde kötüye kullanımı ile ilişkili olabilir (Blazer, 2000).

2.5.4. Evlilik durumu

MDB yakın kişilerarası ilişkisi olmayanlarda, boşanmış ya da ayrılmış bireylerde daha sık görülmektedir (Blazer, 2000).

2.5.5. Sosyoekonomik ve kültürel faktörler

Sosyoekonomik durum ile MDB arasında ilişki bulunamamıştır. Irklar arasında fark görülmemiştir (Blazer, 2000).

2.6. Major Depresif Bozukluğun Risk Faktörleri

Ailesel geçiş: Aile çalışmaları ailede major depresyon hikayesi olmasının major depresyon riskinde belirgin artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ailede major depresyon hikayesi ayrıca depresyon şiddetinde artma ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmalar anne babadaki depresyonun çocuklardaki depresyonun daha erken başlamasıyla ve daha şiddetli olmasıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (Seidman, 2007).

Erken olumsuz yaşam olayları: Bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar çocuklukta fiziksel ve cinsel kötüye kullanım ve ihmal ile erişkinlikteki depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Uzunlamasına çalışmalarda özellikle ayrılma ve ölümle, ebeveyn kaybı gibi olaylarla erişkin

dönemde depresyon riskinde artış arasında tutarlı bağlantılar bulunmuştur (Seidman, 2007).

Diğer olumsuz yaşam olayları: Sıkıntı verici yaşam olayları toplumdaki yetişkinler arasında major depresyona sebep olan risk faktörlerinden en iyi belgelenmiş olanlar arasındadır. Kişiler arası ilişkilerde, ailede, sağlıkta, iş ve ekonomik durumdaki sıkıntı verici ve olumsuz yaşam olayları tutarlı olarak depresyon başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir (Seidman, 2007).

Depresyon için bir risk faktörü olarak ektanının varlığı: Araştırmalar yaşam boyu herhangi bir ruhsal bozukluk hikayesinin major depresyonun ilk defa ortaya çıkış riskini güçlü bir şekilde artırdığını; ayrıca bozukluğun yineleyiciliğini, şiddetini ve kalıcılık olasılığını arttırdığını göstermiştir. Bir çok uzunlamasına ve kesitsel çalışmada, özellikle anksiyete bozukluklarının (panik bozukluk hariç) major depresyondan önce geldiği gösterilmiştir (Seidman, 2007).

2.7. Major Depresif Bozuklukta Ektanılar

Major depresyon geçirmiş olan bireylerin %40'ından fazlası yaşamının bir döneminde diğer bir ya da birden çok ruhsal bozukluğun tanı ölçütlerini karşılayan birtakım ek tanılar alırlar. Major depresyona sıklıkla eşlik eden ruhsal hastalıklar; alkol/madde bağımlılığı, panik bozukluk, fobiler, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, yeme bozuklukları, kişilik bozuklukları ve yastır (Köroğlu, 2007).

2.8. Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi

Depresyon, bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen bir tablodur. Bu yüzden etiyolojisinde birbirinden farklı ve birbiri ile ilişkili olabilen bir çok etkenin önemli olduğu ileri sürülebilir. Bugünkü bilgilerimize göre depresyon, genetik özellikler, ailesel, psikolojik ve sosyal etkenlerin çeşitli oranlarda yaptıkları katkılarla ortaya çıkan biyolojik sonuçların yansımasıdır (Kırlı, 2008).

2.8.1. Ruhsal–toplumsal etiyoloji

2.8.1.1. Yaşam olayları ve çevresel faktörler

Depresyonda ruhsal, toplumsal etkenlerin rolü büyüktür. Önemli ekonomik sorunlar, aile bunalımları, iş yaşamındaki çatışmalar ve doyumsuzluklar, emeklilik, iş yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması, benliği örseleyen, inciten, onur kırıcı durumlarla karşılaşmak ve daha nice fiziksel ya da psikososyal olay depresyonun ortaya çıkmasında ve kronikleşmesinde büyük rol oynar. Depresyon döneminin başlamasına en sık eşlik eden çevresel faktör eşin kaybıdır. Diğer bir faktör de işsizliktir (Akiskal, 2000; Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.8.1.2. Kişilik faktörleri

Depresyon hastalarında bazı ortak kişilik özellikleri tanımlanmış olsa da özgül bir kişilik yapısının varlığı tartışmalıdır. Klasik yayınlarda en sık tanımlanan kişilik özellikleri şunlardır: aşırı sorumluluk duyma eğilimi, bağımlılık, narsizm, titizlik, güvensizlik, kolayca suçlanma eğilimi (Öztürk ve Uluşahin, 2008). Belirli kişilik bozuklukları olanlar -okkb, histriyonik, borderline- diğer kişilik bozukluklarına göre depresyon için daha çok risk altındadırlar (Akiskal, 2000).

2.8.1.3. Psikanalitik görüş

Depresyonun psikanalitik anlaşılması Sigmund Freud tarafından betimlenmiş ve Karl Abraham tarafından da genişletilmiştir. Kuram 4 anahtar noktayı içermektedir:

1. Oral evrede bebek-anne ilişkisinin bozulması depresyona yatkınlığa neden olur.
2. Depresyon gerçek ya da hayali nesne kaybı ile ilişkilidir.
3. Nesne kaybı ile oluşan stresle baş etmek üzere kaybedilen nesnelerin içe atımı bir savunma düzeneği olarak devreye girer.
4. Kaybedilen nesneye duyulan öfke duyguları kişinin kendine yönlendirilir.

John Bowlby çocukluktaki bağlanmaların ve travmatik ayrılmanın depresyona yatkınlık oluşturduğuna inanmıştır. Erişkinlikteki kayıpların travmatik çocukluk kayıplarını yeniden canlandırdığı ve erişkin depresif dönemlerin tetiğini çektiği söylenmiştir (Gabbard, 2000).

2.8.1.4. Bilişsel görüş

A.T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre depresyon temelde bir duygudurum bozukluğu değil bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil olarak gelişir. Depresyona yatkın kişilerde yaşamlarının ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan a) kendine b) geleceğe c) dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar (şemalar) giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Düşünceler otomatiktir ve farkına varmadan birdenbire akla gelir, çarpıtılmıştır yani gerçeği tam olarak yansıtmazlar, engelleyicidirler ve depresyonun sürmesine neden olurlar. Depresyonda görülen bazı bilişsel çarpıtmalar şunlardır: keyfi çıkarsama, seçici odaklanma, aşırı genelleme, olumluyu azımsama, olumsuz abartma, kişiselleştirme, hep ya da hiç tarzı düşünme (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.8.1.5. Davranışçı görüş

Davranışçı yaklaşım daha çok bunaltı ve fobik bozukluklarla ilgilenmekle beraber Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" görüşüne göre depresyon çocukluktan beri acılı uyaranlarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.8.2. Biyolojik etiyoloji

2.8.2.1. Kalıtımın rolü

Tekrarlayan depresyon geçiren hastaların birinci derece akrabalarında depresyon riski genel nüfustaki riske göre 2-3 kat yüksektir. İkiz çalışmalarına dayanarak kalıtımla geçiş oranı %31-42 arasında tahmin edilmektedir. Yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu düşünülmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.8.2.2. Beyin araştırmalarından elde edilen veriler

Depresyonda MR görüntüleme ile yapılan ölçümlerde hipokampal hacimde azalma olduğu bilinmektedir. Depresyonu olan hastalarda fMR ile yapılan görüntülemede  n singulat, orbitofrontal korteks, dorsolateral korteks, striatum ve orta temporal lob gibi beyin bölgelerinde işlevsel ve yapısal değişiklikler dikkati çekmektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları duygudurum bozukluklarında beynin duygularla ilgili bölgelerinde etkinlik artışı, bilişle ilgili bölgelerinde ise etkinlik azalması göstermektedir ( zt rk ve Uluşahin, 2008).

2.8.2.3. Biyokimyasal veriler

Bir çok çalışmada duygudurum bozukluğu hastalarının kan, idrar ve BOS'unda biyojenik amin metabolitlerinin bulunması, bu bozukluklara biyolojik aminlerin heterojen disregulasyonunun eşlik ettiği varsayımı ile uyumludur. Biyojenik aminlerden norepinefrin ve serotonin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle en çok ilişkili n rotranmitterlerdir (Thase, 2000).

Norepinefrin: Korku, bunaltı ve öfke gibi duyguların oluşumunda adrenalin ve noradrenalinin önemi eskiden beri bilinmektedir. Kimi araştırmalarda ağır depresif durumlarda noradrenerjik sistemin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4 hidroksifenil glikol düzeylerinin idrarda ve BOS'da ya çok azaldığı ya da çok arttığı görülerek adrenerjik etkinlikte artma ya da azalma varsayımı ortaya atılmıştır. NA düzeyini azaltan metildopa, propanolol ve reserpin gibi ilaçların depresyona neden olabilmesi, noradrenalinin sinaptik kavşakta artmasına yol açan amfetaminin duygusal kam ılanmaya yol a ması bu varsayımı desteklemektedir ( zt rk ve Uluşahin, 2008).

Serotonin: Serotonin biyolojik aminler içinde depresyona en çok eşlik eden nörotransmitter olmuştur. Serotoninin ana yıkım ürünü olan 5-OH indol asetik asit (5-OH IAA) düzeylerinin BOS'ta düşük bulunması ile depresyonda serotonerjik etkinlikte bir azalma olabileceği varsayımı doğmuştur. Tedavide yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile başarılı sonuçlar alınması dikkati daha çok serotonin üzerinde tutmaktadır.

Bir çok serotonin reseptör alt tiplerinin tanımlanması, depresyonda daha özgül tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Serotonin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. (Thase, 2000; Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Dopamin: Depresyon patofizyolojisine en sık eşlik eden biyogenik aminler norepinefrin ve serotonin olsa da dopaminin de rol oynadığı düşünülmüştür. Veriler depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını göstermektedir (Thase, 2000). D2 ve D3 reseptör duyarlılığının antidepresanlar tarafından artırılması ile anhedoni ve hareket azlığının düzelmesi depresyon patofizyolojisinde dopaminin göz ardı edilmemesini gerekli kılar (Kırlı, 2008).

Diğer nörokimyasal faktörler: Aminoasit nörotransmitterler (özellikle gama amino bütirik asit) ve nöroaktif peptitlerin (özellikle endojen opiatlar ve vazopressin) duygudurum bozuklukları patofizyolojisine katıldığı düşünülmektedir. İkincil mesaj taşıyıcı sistemler (adenilatsiklaz, fosfotidilinozitol, Ca düzenlenmesi) de ilişkili olabilmektedir. Glutamat ve glisin, NMDA reseptörlerinin eşlik ettiği yere bağlanırlar, fazla düzeyde olmaları nörotoksik olabilir. Ayrıca NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan etkiye sahip olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (Thase, 2000).

2.8.2.4. Nörofizyolojik veriler

Uyku anormallikleri: Hastalarda uyku sırasında bütün gece boyunca yapılan polisomnografik incelemelerde elde edilen EEG çekimlerinde şunlar bulunmuştur: Uykunun süresi kısalır, derinliği azalır, uykuya dalmak daha uzun zaman alır, uyku sık bölünür ve uyanma erken olur. REM uykusu erken saatlere kayar ve ilk REM süreleri uzar. Yavaş dalga ve REM dışı uyku süresi azalır (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Sirkadiyen ritimler: Beden saati düzenlenişi hipotalamus hipofiz sistemi ile ilgili hormonlara ve pineal bezde salgılanan melatonin düzeyindeki oynamalara bağlıdır. Melatonin geceleri ve öncelikle uyku sürerken artmakta gündüz ise daha az salgılanmaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Depresyonda uyku yapısındaki anormallikler ve uyku yoksunluğu ile geçici iyileşme sağlanması depresyonu sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde bir anormalliği yansıttığı kuramına götürmüştür (Thase, 2000).

2.8.2.5. Nöroimmunolojik veriler

Araştırmacılar depresif kişilerde ve bir yakını kaybetmenin yasını tutanlarda immunolojik anormallikler bildirmiştir. Kortizol ekseninin düzensizliği immun durumu etkileyebilir (Thase, 2000).

2.8.2.6. Nöroendokrin veriler

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda çeşitli nöroendokrin düzensizlikler bildirilmiştir. Duygudurum bozukluklarında başlıca, adrenal aks, tiroid aksı ve büyüme hormonu akslarında bozulmalar gösterilmiştir. Gösterilmiş diğer nöroendokrin anormallikler; azalmış nokturnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal FSH, LH düzeyleri ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir. Hipotalamus nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir (Thase, 2000).

Hipotalamik Pitüiter Adrenal (HPA) Ekseni: Davranış ile endokrin fonksiyonun ilişkisi, 1849'da testiküler hormonlarla davranış ilişkisini araştıran ilk ciddi deneyi yapan ve nöroendokrinoloji bilimine yeni bir kapı açan Berthold'a kadar uzanır. Cushing 1913'de psikişik durumun iç salgı bezlerinin salgılarını önemli derecede etkilediğini belirtmiştir. Canon'un 1930'lardaki çalışmalarıyla adrenal bezlerin organizmanın fizyolojik stres yanıtında rol oynadığını ortaya konmuştur. Bu gelişmelerin ışığında ilerleyen çalışmalarla beyindeki steroid reseptörlerinin, bunların yollarının ve diğer sinir iletileri maddelerin varlığının farkına varılmıştır. 1960'larda idrar ve plazma 17 hidrokortikosteroid düzeyleri araştırılmış ve *depresyonlu hastalarda kontrollere göre artmış* bulunmuştur. 1970'lerin başlarında Sachar ve arkadaşları, psikotik depresyonda ve iyileşme sonrasında plazma kortizol ve kortikotropin regülasyonunda bozukluk bildirmişlerdir. Daha sonraları araştırmalar depresif bozuklukların tanısında yardımcı olabilecek endokrin testlerin kullanımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Genellikle uygulanan, uzun etkili ve sentetik bir glukokortikoid olan ve kortizol salıverilmesini 24 saatten fazla

süreyle baskıladığı bilinen deksametazonun verilmesini takiben kortizol salgısında regülasyon bozukluğunun araştırılması olmuştur. 1981 yılında Carroll ve arkadaşları ‘Deksametazon Supresyon Testi’nin (DST) psikiyatrik hastalarda kullanımının standardizasyonu ile ilgili geniş verilerini yayınlayarak bu testin kullanımının giderek artmasını sağlamışlardır.

Hipotalamik-hipofizyotropik bir hormon olan kortikotropin salgılatıcı hormonun (Corticotrophin Releasing Hormon-CRH) sentezi HPA eksenini araştırmalarındaki en önemli adımlardan birisi olmuştur. *HPA eksenini hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinin paraventricüler bölgesindeki CRH salgılayan nöronlardan başlar ve anterior hipofiz üzerinden adrenal kortekse kadar uzanır.* Toplam 41 aminoasitten oluşan bir polipeptit olan CRH hipotalamus dışında limbik sistem korteksi ve beyin sapı gibi bölgelerde ve pankreas, gastrointestinal sistem ve adrenal medullada da bulunur. CRH, organizmanın stres yanıtının ve anterior hipofizden adrenokortikoid hormon (ACTH) salgılanmasının ana düzenleyicisidir. Stres koşullarında hipotalamik CRH saliverilmesi artarak hipofizde ACTH salgısını uyarır. ACTH ise adrenal korteksten glukokortikoidlerin salgılanmasını artırır. CRH’nın laboratuvar hayvanlarının beyinlerine ventrikül içi olarak uygulanması ile stres bulgularına, depresyon ve anksiyete semptomlarına benzer, çeşitli fizyolojik ve davranışsal değişiklikler görülür.

ACTH sirkadiyen bir ritim içinde pulsatil tarzda salgılanır. Normal uyku düzeninde ACTH yoğunluğu sabah erken saatlerde en yüksek, akşam geç saatlerde ise en düşük düzeyde bulunur. ACTH salgısını kontrol eden başlıca faktörler CRH, plazmadaki serbest kortizol düzeyi, stres ve uyku uyanıklık döngüsüdür. Strese yanıt olarak ve normal diüurnal ritimle ACTH saliverilmesi CRH’nın kontrolü altındadır.

Glukokortikoidlerin metabolizma üzerindeki fizyolojik etkileri protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asit metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgilidir. Bu etkiler daha çok katabolik nitelikte olup protein yıkımına ve nitrojen atılımında artışa neden olur. Kortizol düzeyleri çeşitli fiziksel (travma, cerrahi, egzersiz) ve psikolojik (anksiyete, depresyon) streslere dakikalar içinde yanıt verir. Ateş ve hipoglisemi de ACTH ve kortizol saliverilmesinin güçlü

uyarıcılarıdır. Steroidler ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisini gösteren en iyi örneklerden birisi Cushing sendromudur. Psikiyatrik semptomların Cushing sendromunda sıklıkla görülmesi bu semptomlar ile glukokortikoidler arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini doğurmuş ve depresyon, mani, uyku bozuklukları, anksiyete ve sanrılı depresif bozukluklarda HPA eksenini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (Oral ve Tot, 2004)

Tablo 1. Depresyonda görülen nöroendokrin anomaliler.

İdrar 17-hidroksiketosteroid	Artar
2 mg deksametazona cevap	Anormal olabilir
İdrar serbest kortizol düzeyi	Artar
Kortizol sekresyon oranı	Artar
Sirkadien döngü	Normal veya artmış
1mg deksametazon ile plazma kortizol düzeyi	Anormal olabilir
Hipoglisemiye kortizol cevabı	Genelde normal
Hipoglisemiye GH cevabı	Düşük olabilir
TRH'ya TSH cevabı	Düşük olabilir

Depresyonlu hastalardaki CRH'ya körelmiş ACTH yanıtı olması, bu hastalarda hipofiz kortikotrop hücrelerinde yüksek kortizol düzeylerinin negatif feedback etkisi ile uygun biçimde baskılanmış olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu yüzden depresyondaki hiperkortizolizmin hipotalamus ya da daha üst düzeyde, endojen CRH hipersekresyonuna neden olan bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hiperkortizoleminin başka bir mekanizması; glukokortikoid hormonların, *glukokortikoid reseptör* (GR) bozukluğuna bağlı gelişen glukokortikoid direnci nedeni ile kompensatuar olarak artmasıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar ile antidepresanların GR fonksiyonunu arttırdığı, böylece glukokortikoid direncini çözümlendiği gösterilmiştir (Pariante, 2009).

Deksametazon supresyon testi: Biyolojik psikiyatri alanında çeşitli endokrinolojik ölçütler, psikiyatrik tanı ve izlemdeki olası değerleri açısından incelenmektedir. Bunlar arasında Deksametazon Supresyon Testi (DST) özellikle yoğun olarak çalışılmıştır. DST ilk önce endokrin hastalıklarda HPA eksenini işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş bir testtir. Major depresyonda kortizol düzeylerinde yükselme ve DST sonuçlarında anormallikler olduğu gözleminin ardından psikiyatrideki kullanımı standardize edilen bu test bugüne kadar binlerce psikiyatrik hastaya uygulanmıştır.

Deksametazon normalde hipotalamustan CRH, ön hipofizden de ACTH salıverilmesini engelleyerek kortizolün ve diğer adrenokortikosteroidlerin salgılanmasını baskılar. Buradaki mekanizma olasılıkla glukokortikoidlerin HPA eksenindeki negatif feedback etkilerini taklit etmesidir. Normal olarak bu dozdaki (1mg) deksametazon plazma kortizolünü en az 24 saat süreyle baskılar. Deksametazon verilmesinden sonraki 9 ile 24 saat arasında ölçülen herhangi bir kortizol düzeyinin yüksek olması normal kortizol supresyonunun olmadığını gösterir ve test sonucu anormal (veya pozitif) olarak değerlendirilir. Genelde bu test koşullarında plazma kortizolünün 50 ng/ml nin üzerinde olması anormal kabul edilmekle beraber bu değer kullanılan yöntemle ilgili olarak 40 ile 60 ng/ml arasında değişebilir. DST sonucuna bir çok faktör etki eder. Bunlar teknik, fizyolojik ve klinik faktörler olarak sınıflanabilir.

Anormal DST sonuçları ilk önceleri endojen depresyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilirken daha sonra yapılan çalışmalarda çeşitli psikiyatrik bozukluklarda yüksek oranlarda pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Major depresyonda DST duyarlılığı ile ilgili olarak %30 ile %70 arasında değişen değerler bildirilmiştir. Genellikle kabul edilen değer %45 düzeyindedir.

Klinik semptomoloji ile DST korelasyonunun araştırıldığı çalışmalarda şu bulgular dikkat çekmiştir. Major depresyonlu olguların, iştahsızlık, kilo kaybı, psikomotor retardasyon, değersizlik ve suçluluk hisleri, intihar düşüncesi ya da girişimi ve psikotik semptomlara sahip olmaları durumunda, plazma kortizol düzeylerinin genel ortalama değerlerin üzerinde olduğu dikkat

çekmiştir. Diğer psikiyatrik hastalıklar arasında DST'nin özgüllüğü en yüksek oranda major depresyon hastalarında bulunmuştur. Ancak kontrollere göre kabul edilebilir oranlarda olan özgüllüğün psikiyatrik hasta grupları arasında yeterli derecede yüksek olmadığı sonucuna varılmıştır. DST baskılanmamasını açıklamak için 3 ayrı nörokimyasal varsayım ortaya atılmıştır. Noradrenerjik eksiklik, kolinerjik aşırı aktivite ve serotonerjik aşırı aktivite.

DST'nin sınırlılıkları:

1. DST'de sadece %45'lik bir oranda duyarlılık bildirilmektedir. Bu oran *psikotik özellikli duygudurum bozukluklarında* daha yüksek olabilir.
2. Sağlıklı kontrollerde %90 civarında özgüllük bildirilmektedir. Fakat depresyon dışındaki psikiyatrik bozukluklarda kullanıldığı zaman daha düşük özgüllüğü vardır.
3. Klinisyen hastada sonucu etkileyebilecek eşlik eden durumlara dikkat etmelidir. Örneğin barbitürat, karbamazepin, fenitoin kullanımı, Cushing hastalığı, gebelik, diabetes mellitus, endokrin anormallikler ve diğer tıbbi durumlar gibi (Oral ve Tot, 2004).

HPA aks disregulasyonunu göstermenin daha hassas bir yolu DST ile "CRH stimülasyon testi"nin (ekzojen verilen CRH'ya ACTH yanıtının değerlendirilmesi) bir arada kullanımıdır. Kombine testin kullanımı, artmış relaps riskini öngörmeye faydalı bulunmuştur. HPA aks disregulasyonu yanı sıra major depresyonda *santral kortikosteroid reseptörlerinin* rolü ile ilgili araştırmalar da mevcuttur. Santral CRH-1 ve CRH-2 reseptörleri devam eden farmakolojik çalışmaların odak noktasıdır. CRH-1 antagonistleri potansiyel yeni antidepresanlar ya da anksiyolitikler olarak görülmektedir (Panksepp, 2004).

DHEA-DHEA(S) ve kortizol/DHEA(S): Dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve metaboliti DHEA-sülfat (DHEA-S) adrenal korteksten salgılanan androjenik steroidlerdir. DHEA(S) ayrıca beyin dokusunda da in situ olarak üretilir, yani bir nörosteroiddir. Plazma, BOS DHEA düzeyleri yaşla beraber azalır. Son zamanlarda DHEA'nın depresyonun patolojisinde rol aldığı

varsayılmaktadır. Literatürde DHEA'nın miktarının ölçüldüğü çalışmalar yetersizdir. Yine de giderek artan sayıdaki veriler DHEA düzeylerinin, işlevsel yetiler, bellek, duygudurum ve iyilik hali ile ilişkili olduğunu düşündürse de literatürde pek çok tutarsızlık da vardır (Seidman, 2007). Bazı çalışmalar DHEA miktarının depresyonda düşük olduğunu ve semptomların iyileşmesi ile normale döndüğünü ve DHEA supplementlerinin antidepresan etkilerinin olduğunu bulmuştur (Zaluska ve Janota, 2009). DHEA'nın in vitro antiglukokortikoid etkisi bulunduğu (Gallagher ve ark., 2007, Markopolou ve ark., 2009), bu etkisinden ötürü depresyona karşı koruyucu olduğu (Zaluska ve Janota, 2009) ve artmış dolaşan kortizol miktarının yan etkilerine karşı koruduğu varsayılmaktadır. İn vivo tek doz DHEA almak bile kortizol miktarını düşürmektedir. O yüzden kortizol/DHEA oranı "net glukokortikoid aktiviteyi" yansıtmada daha doğru ve fizyolojik olarak daha uygun olabilir. Orantılı olarak depresyonda kortizol/DHEA oranı da yüksek bulunmuştur. Bu durum yüksek kortizol, düşük DHEA ya da her iki nedenden ötürü de olabilir. Kortizol/DHEA gün boyunca kortizol ve DHEA'ya kıyasla daha stabil bir değerdir. Bu nedenle, tekrarlayan ölçümlere gerek kalmayacağından biyolojik belirteç olarak daha pratik olabilir (Markopolou ve ark., 2009).

Hipotalamik-pituiter-tiroid eksen (HPT): Nöroendokrin döngü ile ilgili çalışma alanlarından biri de HPT eksenidir. Depresyonda bu açıdan en önemli bulgu tiroid salıveren hormona (TRH) tiroit uyaran hormon (TSH) yanıtının azalması ve serum tiroksin (T4) düzeyinin düşmesidir. Kontrollü araştırmalar tiroit işlevleri ile ilgili değişik bulguların kesinliğine kuşku düşürmektedir. Ancak antidepresanlara dirençli depresyonda T3 eklenmesi ile kimi olgularda daha iyi sonuç alınabilmesi tiroid aksı üzerindeki ilgiyi artırmaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Büyüme hormonu: Birkaç çalışma depresif hastalarla diğerleri arasında, büyüme hormonu salınımının düzenlenmesinde istatistiksel fark göstermiştir. Depresif hastalar uyku ile indüklenmiş büyüme hormonu salınımında küntleşmeye sahiptir. Çalışmalar aynı zamanda depresif hastaların klonidine bağlı artmış büyüme hormonu salınımında bir küntleşmeye sahip olduğunu göstermiştir (Thase, 2000).

Somatostatin: Somatostatin büyüme hormonu inhibisyonuna ve CRH salınımına neden olur, gama bütirik asit, ACTH ve TSH'ı da inhibe eder. Normallere kıyasla depresyon hastalarının BOS'unda somatostatin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Thase, 2000).

Prolaktin: Hipofizden prolaktin salınımı serotonin tarafından uyarılır ve dopamin tarafından inhibe edilir. Bir çok çalışma depresyonda bazal ya da sirkadiyen prolaktin salınımında anlamlı anormallikler bulmamıştır (Thase, 2000).

2.9. Major Depresif Bozuklukta Gidiş ve Sonlanım

Depresyon tedavisiz bırakılırsa 1 yıllık sürede hastaların, % 40'ında düzelme olur, %40'ında tabloda bir değişiklik olmaz, %20'sinde distimik bozukluk gelişir. İlk ataklar genelde tedaviye iyi yanıt verirler ve tedavi edilmezlerse %5-10'u iki yıldan fazla sürebilir. Ne yazık ki depresyon yineleyici bir bozukluktur ve bu bozukluğu yaşayanların önemli bir kısmı tekrar tekrar aynı problemle karşılaşır. Kronikleşme oranı %20'lere kadar yükselir. Depresyonda en önemli ölüm nedeni intihardır. Hastaneye yatan depresif kişilerin yaklaşık %10-15'i bu yolla hayatına son verirler. Depresyon aynı zamanda belirtilerine dayanarak ortaya çıkardığı işlev ve sosyal ilişki yetersizlikleri nedeni ile önemli derecede iş kayıpları, aile parçalanmalarına yol açar (Kırlı, 2008).

2.10. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi

2.10.1. Psikoterapötik yaklaşım

2.10.1.1. Bilişsel davranışçı terapi

Bilişsel terapi köken olarak Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiştir. Amacı hastalara olumsuz bilişleri tanıma ve test etme, alternatif, esnek ve olumlu düşünmeyi sağlama ve yeni bilişsel ve davranışçı tepkilerini sınaama konularında yardımcı olarak, dönemlerin yinelenmesini önlemeye çalışmaktır. Çalışmalar bilişsel terapinin major depresif bozukluğun tedavisinde etkili

olduğunu göstermiştir. Birçok çalışma bilişsel terapiyi farmakoterapi kadar etkili bulmuştur ve bu durum farmakoterapiden daha az yan etki ve daha iyi bir izlemle birliktedir. Bazı çalışmalarda bu etki gösterilememesine karşın, bir grup iyi kontrollü çalışmalarda bilişsel terapi ve farmakoterapi birlikteliğinin her iki terapinin tek başına uygulandığı gruplardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Rush, 2000).

2.10.1.2. Kişilerarası terapi

Kişilerarası terapi Gerald Klerman tarafından geliştirilmiştir. Hastanın o anda var olan kişiler arası sorununa odaklanır. Bu terapi iki temel tahmin üzerine şekillenir. Birincisi var olan kişiler arası sorunlar erken dönemdeki olumsuz bozuk ilişkilerden köklerini alıyor gibi görünmektedir. İkincisi var olan kişiler arası sorunlar o anki depresif sorunları tetikliyor veya sürekli kılıyor gibi görünmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki kişilerarası terapi major depresif bozukluğun tedavisinde etkilidir (Rush, 2000).

2.10.1.3. Psikodinamik psikoterapi

Psikodinamik kuram bilinçdışı çatışma, bilinç alanına gelmedikçe, dolayısıyla benliğin (ego) denetimine geçmedikçe depresyonun altında yatan süreçlerin süreceğini öne sürer. Bu çatışma içgörü yoluyla bilinçli kılındığında ve benliğin denetimine girdiğinde güçlükler kestirilebilir, bunların üstesinden gelinebilir ya da çatışmayla baş edilir. Destekleyici ve yorumlayıcı bir ilişki hem içgörü kazandırır hem de üstesinden gelme becerilerini artırır. Psikodinamik yaklaşım süregiden belirtileri yatıştırmak, ikincil kazançları azaltmak ve hastanın yaşam koşullarına uyum sağlamasına yardımcı olma amacı güder (Köroğlu, 2007).

2.10.2. Farmakoterapötik Yaklaşım

Herhangi bir hastalık için en ideal tedavi; en güvenilir olan, tolere edilebilen, en etkili ve kullanımı en basit olandır. Ancak hastanın yaşı, beraberinde başka bir hastalığın ya da ilaç sağaltımının olup olmadığı ve daha önce antidepresan ilaç kullanımı olup olmadığı ve olduyorsa ilaca yanıtına göre de uygun tedavi planlanmalıdır.

Pek çok tedavi kılavuzunda seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ilk basamak antidepresan ilaçlar olarak önerilmektedir. Meta-analiz çalışmalarının sonuçlarına göre SSRI, major depresif bozukluk tedavisinde trisikliklere benzer etkinlik göstermektedir (Freemantle ve ark., 2000). Venlafaksin ve çift etkili diğer antidepresan ilaçlar için yapılan meta analiz çalışmalarında çift etkili ilaçları kullananlarda yanıt (response) ve düzelme (remisyon) oranlarının SSRI'dan daha yüksek olduğu görülmüştür (Thase ve ark., 2001; Lieberman ve ark., 2005). Ancak bu iki ilaç grubu karşılaştırıldığı zaman, SSRI minimal etkin doz kullanılırken çift etkililerin daha yüksek dozlarda kullanıldığı ve SSRI'nın daha iyi tolere edildiği de bildirilmiştir (Lieberman ve ark., 2005).

Antidepresan ilaçların etkin dozlarında benzer etkili oldukları düşünülürse ilaç seçimi hastaya göre yapılmalıdır. Kimi araştırmacılar ve tedavi kılavuzları depresyonun alt tipine ve belirti dağılımına göre antidepresan seçimi önermektedir (Kennedy ve ark., 2001; Ellis ve ark., 2004). İlaç seçimi sırasında hastanın yaşı ve eşlik eden bedensel hastalıklar ve beraberinde kullandığı diğer ilaçlar göz önüne alınmalıdır.

Antidepresanların çoğunun başlangıçta hastayı tedirgin edebilecek yan etkileri vardır. Bu yan etkiler çoğu zaman tedavinin ilk 10-15 gününde görülür. İlaçların iyileştirici etkileri ise 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Bu nedenle ilaçların yan etkileri konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Özellikle çok sık görülen yan etkilere (ağız kuruluğu, bulantı, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon) karşı önlemler açıklanmalıdır.

Major depresif bozukluk tedavisinde antidepresan ilaç kullanımının 3 evresi vardır; akut düzelmenin sağlanması (remisyon), alevlenme (relaps) olmaması için remisyonun sürdürülmesi, ve sık, ağır ve hızlı başlayan depresif dönemleri olanlarda, koruyucu (profilaktik) tedavidir. Akut tedavi genellikle 8-12 hafta sürer, sürdürüm sağaltımının ise 16 haftadan kısa olamaması gerekir ki tedavi kılavuzları 4 ile 6 ay önerir. Son yıllarda depresyon tedavisinin süresi uzatılmaktadır. Çünkü antidepresanlar kullanıldıkları sürece etkilidir ve koruyucudur.

Aşağıdaki risk etkenleri olan kişilerde antidepresan ilaç tedavisi en az iki yıl sürmelidir: ileri yaş, psikotik bulgular, kronik hastalık dönemleri, yineleyici dönemler (yaşam boyu 3 ve daha fazla), sık hastalık dönemleri (5 yıl içinde 2 ya da daha fazla), tedavi edilmesi zor hastalık dönemleri ve ağır hastalık dönemleri.

Depresyon hastalarının %20 ile 45 kadarı antidepresan ilaca yanıt vermemekte ya da kısmi yanıt vermektedir. Antidepresana yeterli yanıt vermeyen hastalarda yapılacak işlemler tartışma konusudur.

1. İlacı daha etkin biçimde kullanmak
2. İlaç değiştirmek
3. Diğer ilaçlarla güçlendirmek
 - a. Kombinasyon (başka bir antidepresan ile)
 - b. Ogmentasyon (lityum, T3, buspiron, antipsikotikler)

Hiç yanıt yoksa ya da minimal yanıt varsa ilaç değiştirme daha fazla tercih edilmektedir. Eğer kısmi yanıt varsa güçlendirme sağaltım seçenekleri daha çok tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da güçlendirme sağaltımlarının değiştirmeden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Posternak ve Zimmerman, 2001).

Son yıllarda yapılan en geniş depresyon çalışması olan STAR*D'ye göre ise:

- 1.Dirençli depresyon tanımı için, iki uygun antidepresan denemesiyle yeterli düzelme olmaması ölçütü doğru görünmektedir.
- 2.Antidepresan sağaltım optimal doz monoterapi şeklinde başlamalıdır. Yanıt ve tam düzelme, çoğu hastada 6-8 haftaya gereksinim gösterir. Sağaltımın dördüncü haftasında yanıt yoksa, maksimal ya da tolere edilen en yüksek doza doğru bir doz artımı başlatılmalıdır. Kısmi yanıt halinde aynı dozda kalınabilir.
- 3.Altıncı haftadaki tam yanıtsızlıkta, yalancı direnç etkenleri dışlandıktan sonra, antidepresan değiştirilebilir. Kısmi yanıtta ise güçlendirme ya da birleştirme seçilebilir.

- 4.Bu stratejilerin öngörücüleri henüz belirsizdir. Ağır bir depresyonda, değiştirme yerine, güçlendirme veya birleştirme daha güvenli olabilir. Giderek ağırlaşmakta olan bir depresyonda ise, EKT en güvenli seçenek olabilir.
- 5.Güçlendirme ve birleştirme stratejileri, şimdilik benzer etkinlikte görünmektedir.
- 6.Güçlendirme için T3, lityum ve buspiron akla gelebilir.
- 7.Birleştirme için, SSRI+bupropion, venlafaksin+mirtazapin, SSRI+TSA, TSA+mianserin, SSRI+mirtazapin ve SSRI+reboksetin anımsanabilir.
- 8.Bir SSRI'a başarısızlıkta değiştirme açısından, venlafaksin, TSA'lar, bupropion, mirtazapin ve başka bir SSRI olası seçeneklerdir.
- 9.Eldeki veriler, iki denemeye yanıtızlıkta diğer ilaç denemelerinin de çok sınırlı bir başarısını bildirdiğinden, bu durumda daha fazla vakit kaybetmeden EKT'ye geçilmesi gerektiğini ileri süren görüşler haklı olabilir (Yazıcı, 2009).

2.11. Tedaviye Dirençli Depresyon

Tedaviye dirençli depresyon, geniş anlamıyla, 'uygun sağaltımlara yanıtız kalan major bir depresif dönem' demektir. Ancak, hangi türdeki kaç sağaltıma yanıtızlığın ölçüt alınması gerektiği belirsiz kalmış ve sağaltım stratejileri standardize edilememiş görünmektedir. Depresif bir dönemin sağaltıma yanıt durumunu, dolayısıyla 'direnci' derecelendirmeyi deneyen Thase& Rush'ın, 1995 ve 1997'deki iki tanımlaması aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2. Depresif bir dönemin sağaltıma yanıt durumu (Thase&Rush, 1995).

Direnç Evresi	Sağaltım Yanıtı
0	Uygun bir ilaç denemesi yok
1	Bir antidepresanın uygun denemesine yanıt yok
2	Farklı gruplardan iki antidepresan uygun denemesine yanıt yok
3	Evre 2+Bir ogmentasyon (Li,T3 vb) denemesine yanıt yok
4	Evre 3+ikinci bir ogmentasyona yanıt yok
5	Evre 4+EKT'ye yanıt yok

Tablo 3. Depresif bir dönemin sağaltıma yanıt durumu (Thase&Rush, 1997)

Direnç Evresi	Sağaltım Yanıtı
0	Uygun bir ilaç denemesi yok
1	Bir antidepresanın uygun denemesine yanıt yok
2	Farklı gruplardan iki antidepresanın uygun denemesine yanıt yok
3	Evre 2+Bir TSA uygun denemesine yanıt yok
4	Evre 3+MAOI uygun denemesine yanıt yok
5	Evre 4+bilateral EKT'ye yanıt yok

Bu tablolara bakarak, 'kaç tane uygun antidepresan denemesine yanıtlosigkeit ortaya çıktıysa, o derecede bir dirençten söz etme eğilimi düşünülebilir. Ayrıca, giderek, güçlendirmelerin (ogmentasyon) daha az önemsendiği ve 'değişik gruplardan kaç antidepresan kullanıldığı'nın' önem kazandığı izlenimi de alınabilir. Ancak, antidepresana yanıt veren hastalardan sadece %50-70'nin tam düzelmeye (remisyon) ulaştığının ve kalıntı belirtileri süren hastaların, düşük işlevsellik-yüksek nükslü kötü bir gidiş gösterdiğinin bildirilmesi; yanıtıtan çok, tam düzelmenin önemli olduğunu anımsatmaktadır (Rush ve ark., 2004). Bu noktada, sağaltıma direnç kavramının 'yanıtı mı, yoksa tam düzelmeye mi' dayandırılması gerekir sorusu ortaya çıkmaktadır.

Şimdiye kadar yapılmış en büyük depresyon sağaltım çalışması olan ve klinik uygulamadaki gerçek populasyonu temsil etmeye en yakın görünen STAR*D çalışması, tam düzelmeye odaklanarak, bu konuda düşündürücü sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada, süresi 12-14 haftaya uzanan ilk antidepresanla tam düzelme oranı %30, yanıt oranı ise %47 dolayında bulunmuştur. STAR*D'de ilk iki antidepresan uygulamada toplam %58'lik tam düzelme ve %75'lik yanıt oranları saptandığından, 'iki antidepresan uygulamasına yetersiz yanıt' ölçütündeki dirençli depresyon oranı %25-40 dolayında görünmektedir (Yazıcı, 2009).

Sağaltıma dirençli depresyonun değerlendirilmesinde depresyon alt tipleri de (özellikle; melankolik, psikotik, atipik ve mevsimsel) önem kazanıyor çünkü depresyonun değişik alt tipleri, tedaviye farklı yanıt verebilirler ya da yumuşak bir bipolar yatkınlığı öngörebilirler (örn: mevsimsel ya da atipik özellikler). Ayrıca tedaviye direnç, ayırıcı tanı hatası (bipolar bozukluk tanısı yerine MD tanısı koymak gibi) ile ilişkili de olabilir (Fornaro ve Giosue, 2010).

2.11.1. Gerçek olmayan direnç

Önceki literatür, dirençli diye nitelenen depresyonların çoğunlukla, tanı ve sağaltımdaki teknik hatalara bağlı ‘yalancı dirençler’ olduğunu vurgulayarak, gerçekten dirençli bir depresyonun varlığını sorgulamış olsa da; uygun sağaltım ilkelerine dayanan son veriler, elimizdeki antidepresan araçlara direncin göz ardı edilemeyecek düzeyde olduğunu işaret etmektedir. Gene de, yalancı direnç önemli bir konudur ve sağaltıma direnç görünümü varsa, şu soruların araştırılmasını zorunlu kılar:

1. Depresyon tanısı mı yanlış?
2. Depresif alt tip dikkate alınmadığı için mi sağaltım etkisiz?
3. Eşlik eden hastalıklar mı (medikal/psikiyatrik) sağaltıma yanıtı azalmakta?
4. Hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşim mi sağaltıma yanıtı azaltmakta?
5. Bu bir tolere edememe mi, yanıtsızlık mı?
6. Yanıtsızlığın nedeni hastanın sağaltım işbirliğinin yetersiz olması mı?
7. Kullanılan ilaçların dozları ya da plazma düzeyleri mi yetersiz?
8. Sağaltımın süresi mi yetersiz?

Yukarda tartışılan yalancı direnç özellikleri dışlanarak, uygun bir antidepresan sağaltıma karşın yanıt alınamadığında, bir ‘sağaltım direnci’nden söz edilir (Yazıcı, 2009).

2.12. Tedaviye Direncin Öngörülmesi

Etkili antidepresanı bulmaya çalışırken süre uzadıkça, depresyonun kronikleşme riski ve toplam maliyeti artar, işlevsellik gittikçe kötüleşir. Depresyon hastasının antidepresana yanıtı, erken bir şekilde saptanabilirse, EKT gibi diğer yüksek etkili biyolojik tedavilere geçilebilir ya da daha baştan psikoterapi ile kombine edilebilir. Öngörücüleri (prediktörler) sınıflandırmanın bir yolu biyolojik ve klinik öngörücüler olarak ikiye ayırmaktır. Biyolojik olanlar laboratuvar testleri ile ölçülebilenler, klinik olanlar ise gözleme ve sorgulamaya dayalı olanlardır. Son yıllarda genetik polimorfizmler ve FMRI paternlerini araştıran biyolojik değişkenler önem kazansa da bu methodlar pahalıdır, sadece özel merkezlerde bulunur ve sonuçlar henüz kesin değildir (Riedel ve ark., 2011).

2.12.1. Klinik öngörücüler

Riedel ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan 1014 yatan hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmalarına göre “*tedaviye yanıtın*” öngörücülerini, intihar öyküsünün varlığı, başlangıç Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) skorunun yüksekliği, 24 aydan daha kısa süren epizot, az sayıda hastane yatışı, ICD-10 F4’a göre komorbidite olmaması olarak, “*remisyonun*” öngörücülerini ise başlangıç HAMD skorunun düşüklüğü, epizotun 24 aydan kısa sürmesi, az sayıda hastane yatışı olarak bulmuşlardır (Riedel ve ark., 2011). STAR*D çalışmasına göre, 6. haftadaki yanıt için, ilk 2 hafta içinde semptom şiddeti değişikliği en iyi öngörücü bulunmuştur (Kuk ve ark., 2010).

Yapılmış diğer çalışmalarda, tedaviye direncin öngörücüleri olarak major depresyona panik bozukluğunun eşlik etmesi, yüksek süisid riski, depresif dönemin şiddeti, hastaneye yatış sayısı, kişilik bozukluğu eş tanısı, ilk antidepresana yanıtı, yineleyen depresyon dönemlerin varlığı ve melankolik depresyon bulunmuştur (Fava, 2003; Souery ve ark., 2007; Berlim ve ark., 2008; Howland ve ark., 2009).

2.12.2. Biyolojik öngörücüler

2.12.2.1. Proinflamatuvar sitokinler

Pek çok çalışmaya göre immun disregulasyon major depresyon ile beraber görülür. IL-1 beta, IL-2, IL-6, IFN gama, TNF alfa, IL-6 reseptörü, IL-1 reseptör antagonisti (IL1RA) ile depresyon ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. IFN tedavisinin depresyona neden olabileceği bilinmektedir. Yapılan bir meta analizde TNF alfa ve IL-6 düzeyleri, depresyon hastalarında kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Dowlati ve ark., 2010).

2.12.2.2. Uyku paterni- EEG değişiklikleri

Yapılan çalışmalarda tedavinin 1. haftasında kantitatif EEG'de (Q-EEG) teta bandında prefrontal EEG kordansında azalma olmaması antidepresana /venlafaksine/ buprapiona kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur (Bares ve ark., 2007; 2008; 2010). Diğer bir çalışmada başlangıç REM süreleri, EKT'ye kötü yanıt ve EKT sonrası relaps ile bağlantılı ve kısa REM latensi ile psikososyal tedavilere yanıtsızlık birbiriyle ilişkili bulunmuştur (Grunhaus ve ark., 1996).

2.12.2.3. Beyinin yapısal ölçümleri

Üç yıllık bir izlem çalışmasında remisyona girenlerde; sol hipokampus, anterior cingulat korteks, dorsomedial prefrontal ve bilateral dorsolateral prefrontal kortekste volum kaybı remisyona girmeyenlere göre daha az bulunmuş (Frodl ve ark., 2008).

2.12.2.4. Beyinin fonksiyonel ölçümleri

FMRI ve PET çalışmaları hem gri hem de beyaz cevherin depresyon prognozunu ve tedaviyi öngörmede rolü olduğunu gösterse de bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Leuchter ve ark., 2010; Gong ve ark., 2011).

2.12.2.5. Genler

Genetik polimorfizm ile tedavi yanıtının arasında güçlü, açık ve tutarlı ilişkilerin bulunamaması sürpriz olmamalıdır çünkü depresyon kompleks ve heterojen bir hastalıktır ve pek çok genetik faktör yanıtla ilişkilidir (Leuchter

ve ark., 2010). 5-HT1A gen promoter polimorfizminin GG genotip veya G allel taşıyıcılarında, depresyon ve antidepresana yanıt vermeme riski bulunmaktadır. BDNF G196A polimorfizminin düşük aktif A alleli ile depresyon riski arasında ilişki gösterilmiştir. 5-HT1A C1019G polimorfizmi GG genotipi ve BDNF G196A (Val66Met) polimorfizminin A allelini taşıyanlarda tedaviye direnç 3 kat daha fazladır (Anttila ve ark., 2007). CRHR2 geni rs2270007 G alleli taşıyıcılarının sitaloprama kötü yanıt ile ilişkisi bulunmuştur; ayrıca CRHR1 geninin antidepresana yanıtla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2007).

2.12.2.6. Diğer

Brain derived neurotrophic factor (**BDNF**): Merkezi sinir sisteminde en yaygın bulunan nörotrofindir ve sinaptik plastisitede ve nöronal sağkalımda önemli rol oynar. Bu nedenle çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde kilit rolü vardır (Teixeira ve ark., 2010). Pek çok çalışma BDNF'nin depresyon patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. BDNF düzeyleri depresyonun ciddiyeti ile de ters ilişkili çıkmıştır. Antidepresan tedavisi sonrasında BDNF düzeylerinde artma gözlenmiştir (Hashimoto, 2010). Yukarıda da belirtildiği gibi, BDNF antidepresan yanıtı ile de ilişkili bulunmuş ve BDNF G196A (Val66Met) polimorfizminin A allelini taşıyanlarda tedaviye dirençli depresyon 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Anttila ve ark., 2007).

2.12.2.7. HPA eksenin disfonksiyonu

Yapılan çalışmalara göre, ciddi depresyonda artmış kortizol seviyeleri ile HPA eksenin aşırı aktivitesi mevcuttur ve tedaviye dirençli depresyonda daha önce bahsedilmiş olan “glukokortikoid reseptör direnci”nin belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca “persistan glukokortikoid reseptör direnci” relaps ile de ilişkili bulunmuştur (Jurueña ve ark., 2009).

Buna rağmen kullanılan testlerde negatif feedback sisteminde bir sorun bulunamamasının nedeni, bu hastalarda minererolokortikoid reseptörlerinin, fonksiyonu değişmiş glukokortikoid reseptörlerini kompanze

ettiğine dair kanıtlara dayandırılmıştır. Ancak ciddi, tedaviye dirençli depresyon hastalarında bu kompansasyon mekanizması fonksiyonel değildir ve bu hastalar hem yüksek kortizol seviyesi hem de bozuk negatif feedback gösterirler (Jurueña ve ark., 2009).

Son yıllarda HPA disfonksiyonunu saptamada DST'e alternatif olabilecek "Prednizolon ile HPA aksını baskılama testi" geliştirilmiştir. Bu test klasik deksametazon supresyon testinden farklıdır, şöyle ki, DST sadece glukokortikoid reseptör direncini araştırırken PST (prednizolon supresyon testi) hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid reseptörlerini araştırır. Endojen HPA aksı hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid reseptörlerinden feedback aldığından PST, depresyonda HPA aksı ile ilgili daha güvenilir veriler sağlar (Jurueña ve ark., 2009).

Deksametazon/CRH testi ile ölçülen HPA sistem disregulasyonunun normalleşmesi antidepresana yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Test sırasında ısrarla devam eden kortizol yüksekliği (klinik iyileşmeye rağmen), major depresyonun 6 ay içinde relapsı ile ilişkilidir. Tek DST'inde baskılanma olmaması da, sonraki aylar için yüksek relaps riskini gösterir (Schüle ve ark., 2009).

Bunlar ışığında şöyle bir sonuca gidilebilir; antidepresanlar etkilerini en azından kısmen HPA üzerine etkileyerek gösterirler ve şimdiye kadar bulunmuş tüm antidepresanların, monoaminerjik sistem üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, uniform olarak HPA eksenini bastırıcı etkileri de bulunmaktadır (Schüle ve ark., 2009).

Kortizol/DHEA-S

Kortizol ve DHEA-S değerlerinin stabil olmaması nedeni ile fonksiyonel hiperkortizolemiyi değerlendirmede kortizol/DHEA-S oranı ölçümü, her bir hormonun ayrı ayrı ölçümüne kıyasla daha değerli bir method olabilir (Schüle ve ark., 2009). Literatürde kortizol/DHEA-S oranının tedaviye dirençli depresyon hastalarında antidepresan yanıtı ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonucuna göre, kortizol ve kortizol/DHEA oranı tedaviye dirençli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmaktadır. Ayrıca aynı

Çalışmada, bu hastalarda yeni bir tedavi düzenlemesi öncesinde bakılan kortizol/DHEA oranının tedavi sonrasında yanıt verenlerde vermeyenlere oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu durum araştırmacılar tarafından, biyolojik etiyolojinin ağır bastığı depresyon hastalarında bu oran yksekliliğinin daha belirgin olduğu ve bu hastaların antidepresanlar gibi biyolojik tedavi yöntemlerine daha iyi yanıt verdikleri şeklinde yorumlanmıştır (Markopolou ve ark., 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Mart 2011-Ağustos 2011 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran 18-65 yaş arası 71 majör depresif bozukluk hastası prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Major depresif bozukluk tanısı SCID-I kullanılarak DSV-IV tanı ölçütlerine göre konmuştur. Hastalarla ilki başvuru sırasında, ikincisi tedavinin 6. haftasında olmak üzere iki psikiyatrik görüşme yapılmıştır. İlk görüşmede sosyodemografik bilgi formu doldurulmuş, “Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği” (MADRS) ölçeği kullanılarak hastalığın şiddeti değerlendirilmiş, tedavi başlamadan önce hastanın da onayı alınarak serum örnekleri alınmış ve hastalara “Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri” (SSRI) grubundan bir antidepresan (sertralin, fluoksetin, paroksetin, sitalopram, essitalopram) başlanmıştır. Altıncı hafta sonunda yapılan 2. görüşmede sağaltım yanıtı MADRS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçek puanında %50’lik azalma olması tedaviye yanıtın var olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Kortizol, DEHA-S ve Kortizol/DHEA-S oranı için serum örnekleri, 8-10 saatlik açlık sonrasında, sabah 08:00-10:00 arasında alınmış ve çalışmaya alınan son hastadan elde edilen örnek de toplandıktan sonra, tüm hastaların örnekleri birlikte çalışılmıştır.

Çalışma dışı tutulma koşulları

Aşağıdaki koşulları sağlayan hastalar çalışmaya alınmamış ya da çalışmadan çıkarılmıştır.

- Ek psikiyatrik tanı(lar)
- Ciddi intihar riski
- Son 3 ayda herhangi bir antidepresan tedavi almış olmak
- Hastalığın SSRI dışı bir tedavi için daha uygun olması
- Hastanın yatış endikasyonu olması
- Psikotik özellikli majör depresif bozukluk
- Hamilelik veya lohusalık

- Hastalığın kronikleşmiş olması
- Hastanın metabolik parametreleri etkileyebilecek bir fiziksel hastalığının bulunması
- Alkol ve madde kötüye kullanımı olması
- Hastanın son 6 ay içinde uzun etkili antipsikotik ilaç kullanmış olması
- Hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi

3.2. Kullanılan Değerlendirme Araçları

3.2.1. Sosyo-Demografik Bilgi ve Görüşme Formu

Sosyo-demografik verilerin sorgulanması, muayene bulgularının ve test sonuçlarının kaydedilmesi amacıyla hazırlanmış yarı yapılandırılmış bir form ile hastalar değerlendirilmiştir (Ek 3).

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

Hastalarda DSM IV'e göre eksen bir psikiyatrik bozuklukların varlığını araştırmak için kullanılır. Psikopatoloji bilen görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşmedir (First ve ark., 2009).

3.2.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)

Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, görüşmeci tarafından değerlendirilen bir ölçektir. İlaç tedavisi çalışmalarında, değişimi, diğer depresyon değerlendirme ölçeklerine kıyasla daha hassas olarak ölçer. Toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçeği geliştirenler tarafından belirlenmiş şiddet basamaklarında (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) derecelendirme yapılır. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan 60'dır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Torun ve ark. (2002) tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada hafif orta ve belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırası ile 9, 29 ve 36 olarak bulunmuştur. Orjinal formunda ise orta ve ağır depresyonu tanımlamak için gerekli olan kesme noktası 35 puan olarak önerilmiştir. Tedavi çalışmalarında düzelme (remisyon) tanımı için MADRS'

dan alınan puanın 10'un altına düşmesi önerilmiştir (Aydemir ve Köroğlu, 2009) (Ek 4).

3.2.4. Kortizol ölçümü

Kortizol ölçümü Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda "elektrokemilüminesans immün analiz" (ECLIA) yöntemiyle Modular E170 immünolojik test analizöründe (Roche-Almany) Roche-Cobas kortizol kitleri kullanılarak yapılmıştır. Kortizol değerleri µg/dL olarak ifade edilmiştir ve kanın alındığı saat için laboratuvar tarafından belirlenen referans değerler: 6,2-19,4 µg/dL olarak verilmektedir.

3.2.5. DHEA-S ölçümü

DHEA-S ölçümü Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda "kompetatif kemilüminesans enzim immün analiz" yöntemiyle Immulite 2000 analizöründe (Siemens-Almany) yapılmıştır. DHEA-S değerleri µg/dL olarak ifade edilmiştir ve laboratuvar tarafından belirlenen referans değerler: 35-430 µg/dL olarak verilmektedir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının karşılanmaması üzerine Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanılmıştır. Niceliksel parametreler arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir (Sipahi ve ark., 2008).

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Olguların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan 71 hastanın, 59'u (%83,1) çalışmayı tamamlamış, 12'si (%16,9) kontrole gelmeme ya da ilacı tolere edememe nedeni ile tedaviye devam edememiştir. Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

	N (%)		Ort $\pm$ ss Min-maks
Yaş			36,60 ($\pm$ 10,26) 19-61
Cinsiyet			
Kadın	59	% 83,1	
Erkek	12	%16,9	
Toplam	71	%100	

Olguların eğitim ve çalışma durumları tablo 5'de, medeni durumları ve kimlerle yaşadığı tablo 6'da gösterilmiştir. Olguların ortalama çocuk sayısı 1,74 ($\pm$ 1,34) olarak bulunmuştur.

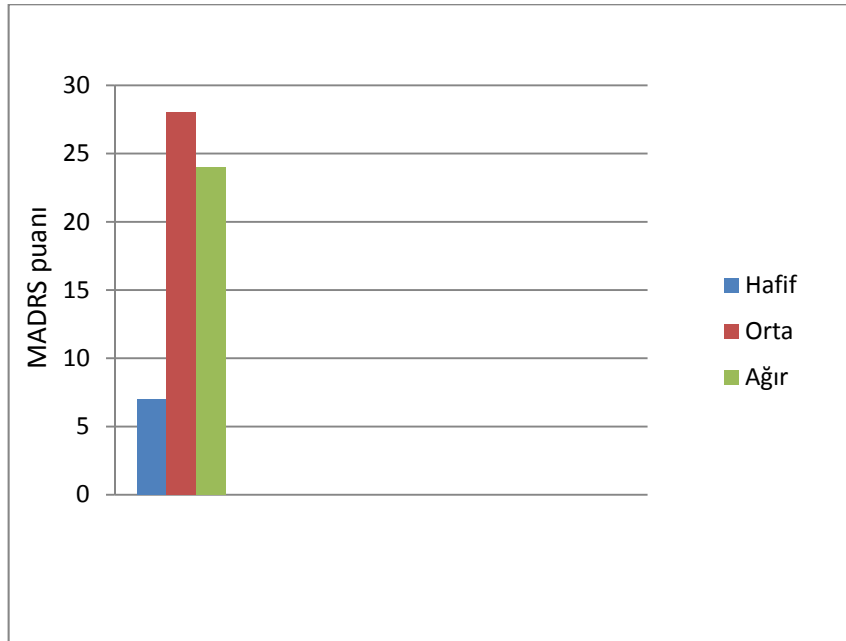
Tablo 5. Olguların eğitim ve çalışma durumları.

	N	%
Eğitim durumu		
Okuryazar	6	%8,5
İlköğretim	39	%54,9
Lise	15	%21,1
Üniversite	10	%14,1
Lisansüstü	1	%1,4
Toplam	71	%100
Çalışma durumu		
Çalışıyor	22	%31
Öğrenci	5	%7
Çalışmıyor-işsiz	7	%9,8
Emekli	2	%2,8
Ev hanımı	35	%49,3
Toplam	71	%100

Tablo 6. Olguların medeni durumları ve kimlerle yaşadığı.

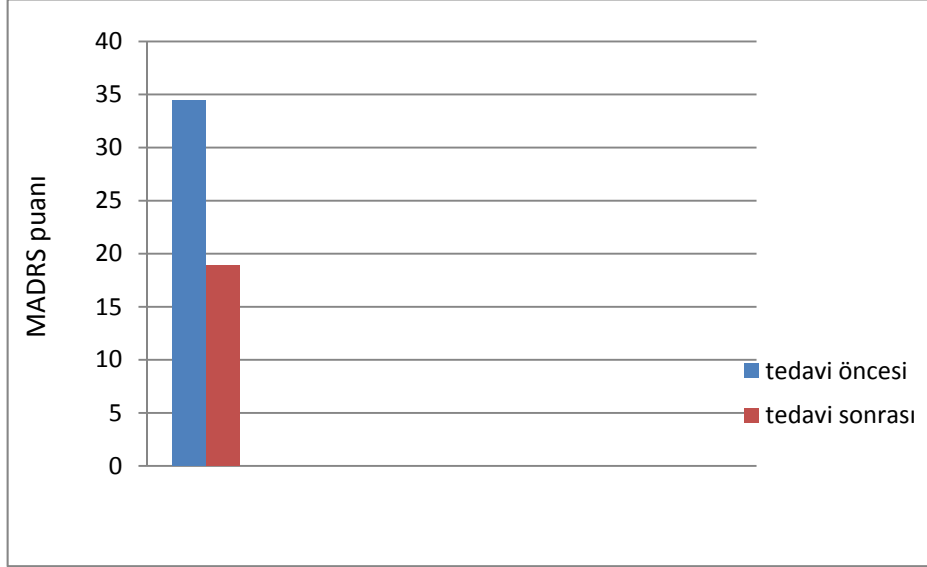
	N	%
Medeni durum		
Evli	48	%67,6
Bekar	9	%12,7
Dul	6	%8,5
Boşanmış	8	%11,3
Toplam	71	%100
Kimlerle yaşadığı		
Tek başına	4	%5,6
Çekirdek aile (eş ve çocuklar)	40	%56,3
Bekar ve kendi ailesi ile	8	%11,3
Evli ve geniş aile	7	%9,9
Boşanmış/dul ve çocukları ile	12	%16,9
Toplam	71	%100

Olguların Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) puanına göre depresyon şiddetleri 7'si (%11,8) **hafif** (puan:9-29), 28'i (%47,5) **orta** (puan:29-35), 24'ü (%40,7) **ağır** (puan:36 ve üstü) olarak bulunmuştur (Şekil 1).



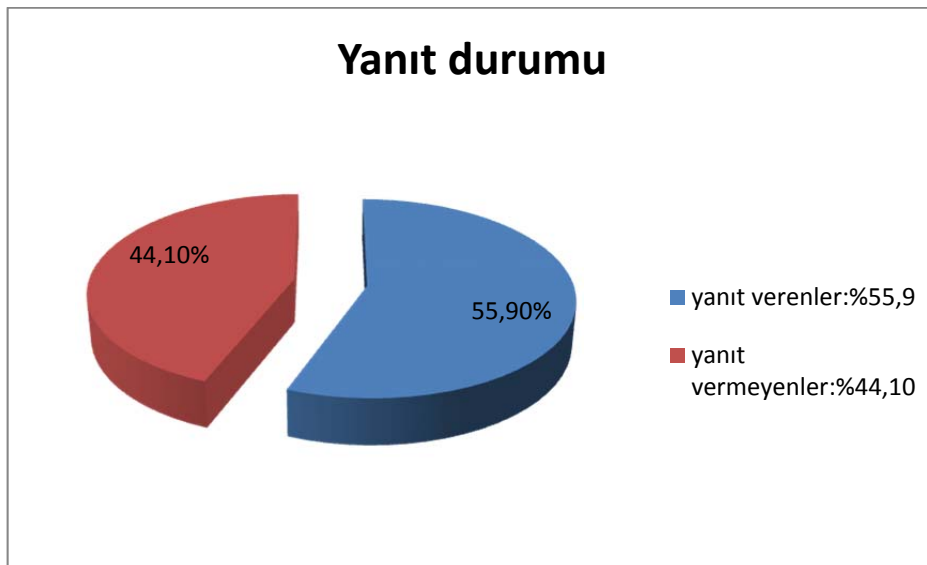
Şekil 1. Olguların depresyon şiddetleri.

Olguların tedavi öncesi MADRS puan ortalaması 34,44 ($\pm 5,94$), tedavi sonrası MADRS puan ortalaması 18,86 ($\pm 9,90$) bulunmuştur. Ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon testi, $p < 0,01$) (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların tedavi öncesi ve sonrası MADRS puan ortalamaları.
MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği

MADRS puanında %50 azalmaya göre çalışmaya katılan hastaların 33'ü (%55,9) antidepresana yanıt vermiş, 26'sı (%44,1) yanıt vermemiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Olguların antidepresana yanıt durumu.

Depresyon hastalarının son epizot süresi, hastalığın süresi ve epizot sayısı ile ilgili bulguları Tablo 7’de, biyolojik parametrelerden kortizol, dihidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) ve kortizol/DHEA-S ortalama değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Depresyon olgularının son epizot süresi, hastalığın süresi ve epizot sayısı ile ilgili verileri.

	Ort ± ss Min-maks
Son epizotun süresi (gün)	194,69 (±241,31) 30-1460
Hastalığının süresi (gün)	1076,01 (±2179,35) 30-14600
Epizot sayısı	1,45 (±0,67) 1-4

Tablo 8. Depresyon hastalarının kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S ortalama değerleri.

	Ort ± ss Min-maks
Kortizol (µg/dl)	13,47 (±5,44) 5,14-27,51
DHEA-S (µg/dl)	211,63 (±129,54) 14-532
Kortizol/DHEA-S	0,09 (±0,08) 0,02-0,56

DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion-sülfat

Depresyon olgularının hastalığa ilişkin diğer bilgileri, travma öyküsü ve tıbbi hastalık durumu Tablo 9 ve 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Depresyon olgularının hastalığa ilişkin diğer bilgileri.

	N	%
Özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü		
Var	39	%54,9
Yok	32	%45,1
Toplam	71	%100
Ailede ruhsal hastalık öyküsü		
Var (major depresyon)	9	%12,7
Var (anksiyete bozukluğu)	2	%2,8
Var (psikotik bozukluk)	2	%2,8
Var (bilinmiyor)	5	%7
Yok	53	%74,6
Toplam	71	%100
Tedavi öyküsü		
Var	28	%39,4
Yok	43	%60,6
Toplam	71	%100
İntihar girişimi öyküsü		
Var	16	%22,5
Yok	55	%77,5
Toplam	71	%100
Yatış öyküsü		
Var	2	%2,8
Yok	69	%97,2
Toplam	71	%100

Tablo 10. Depresyon olgularının tıbbi hastalık durumu ve travma öyküsü.

	N	%
Tıbbi hastalık		
Var	37	%52,1
Yok	34	%47,9
Toplam	71	%100
Travma öyküsü		
Var (cinsel)	7	%9,9
Var (fiziksel)	6	%8,5
Var (duygusal)	6	%8,5
Yok	52	%73,2
Toplam	71	%100

Hastalarda bulunan tıbbi hastalıklar hipertansiyon, eklem hastalıkları gibi çalışmaya alınmaya engel oluşturmeyen hastalıklardır.

4.2. Antidepresana Yanıtın Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler ile Karşılaştırılması

Antidepresana yanıt veren ve vermeyen hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, yanıt vermeyen grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,026$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 11).

Tablo 11. Antidepresana yanıt veren ve vermeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

	Yanıt		z	p*
	Yanıt var Ort $\pm$ ss	Yanıt yok Ort $\pm$ ss	-2,23	0,026**
Yaş	34 ($\pm 10,08$)	40 ($\pm 9,68$)		

*Mann-Whitney U testi, ** $p < 0,05$

Antidepresana yanıt ile cinsiyet arasında ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$ [χ^2 testi]) (Tablo 12).

Tablo 12. Antidepresana yanıt ile cinsiyetin karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p*
Cinsiyet			0,08
Kadın	30 (%61,2)	19 (%38,8)	
Erkek	3 (%30)	7 (%70)	

* χ^2 testi

Antidepresana yanıt ile eğitim, çalışma durumu, medeni durum ve hastanın beraber yaşadığı kişiler arasında ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$ [χ^2 testi]) (Tablo 13, Tablo 14).

Tablo 13. Antidepresana yanıt ile eğitim ve çalışma durumunun karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p*
Eğitim durumu			
İlköğretim ve altı	18 (%51,4)	17 (%48,6)	0,40
Lise ve üstü	15 (%62,5)	9 (%37,5)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	6 (%37,5)	10 (%62,5)	0,08
Çalışmıyor	27 (%62,8)	16 (%37,2)	

*x² testi

Tablo 14. Antidepresana yanıtın, medeni durum ve yaşadığı kişiler ile karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p*
Medeni durum			
Evli	22 (%53,7)	19 (%46,3)	0,59
Bekar-dul-boşanmış	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
Yaşadığı kişiler			
Çekirdek aile	19 (%54,3)	16 (%45,7)	0,75
Diğer	14 (%58,3)	10 (%41,7)	

*x² testi

Antidepresana yanıt ile çocuk sayısı karşılaştırıldığında, çocuğu olmayan ya da tek çocuğa sahip olanların, 1'den çok çocuğa sahip olanlara göre antidepresana yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (p:0,015 [x² testi]) (Tablo 15).

Tablo 15. Antidepresana yanıt ile çocuk sayısının karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p*
Çocuk sayısı			
0-1	18 (%75)	6 (%25)	0,015**
>1	15 (%42,5)	20 (%57,1)	

**x² testi **p<0,05

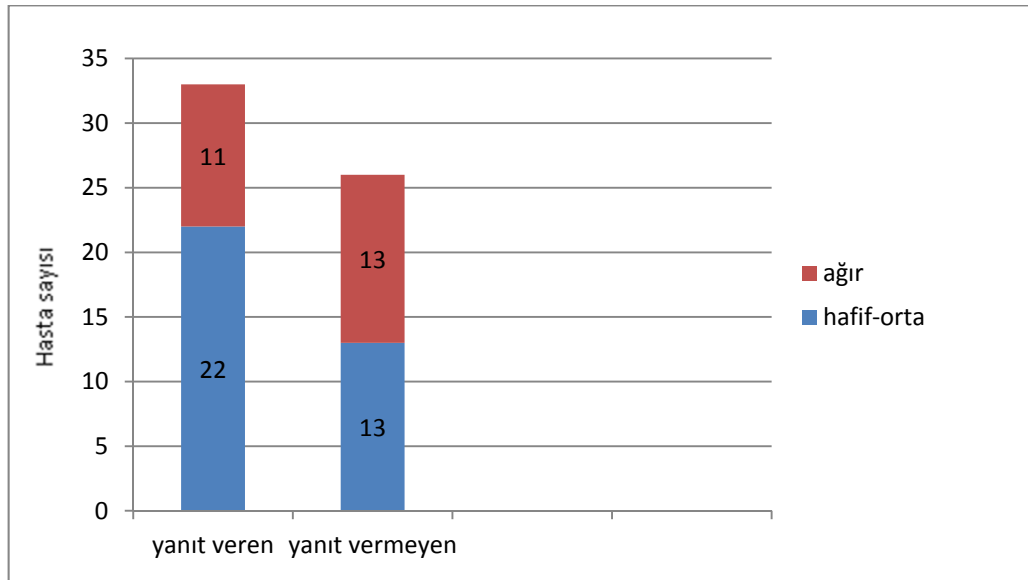
Antidepresana yanıt ile son epizot süresi, hastalık süresi, epizot sayısı ve tedavi öncesi MADRS puanı arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 16).

Tablo 16. Antidepresana yanıt ile son epizotun süresi, hastalık süresi, epizot sayısı ve ilk MADRS puanının karşılaştırılması.

	Yanıt		p*
	Yanıt var Ort $\pm$ ss	Yanıt yok Ort $\pm$ ss	
Son epizotun süresi (gün)	140,54 ($\pm 89,66$)	234,61 ($\pm 279,03$)	0,20
Hastalık süresi (gün)	794,60 ($\pm 1270,84$)	1650,57 ($\pm 3223,50$)	0,55
Epizot sayısı	1,45 ($\pm 0,61$)	1,38 ($\pm 0,63$)	0,56
Tedavi öncesi MADRS puanı	34 ($\pm 6,40$)	35,50 ($\pm 5,17$)	0,24

*Mann-Whitney U testi

Antidepresana yanıt veren ve vermeyen hastaların depresyon şiddetleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Şekil 4).



Şekil 4. Yanıt veren ve vermeyen hastaların depresyon şiddetleri.

Antidepresana yanıt ile depresyonla ilgili diğer veriler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$ [χ^2 testi, Fisher's exact test]) (Tablo 17).

Tablo 17. Antidepresana yanıt ile diğer verilerin karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p
Özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü			0,95*
Var	18 (%56,3)	14 (%43,8)	
Yok	15 (%55,6)	12 (%44,4)	
Ailede ruhsal hastalık öyküsü			0,81*
Var	8 (%53,3)	7 (%46,7)	
Yok	25 (%56,8)	19 (%43,2)	
Tedavi öyküsü			0,94*
Var	13 (%56,5)	10 (%43,5)	
Yok	20 (%55,6)	16 (%44,4)	
Yatış öyküsü			0,49**
Var	2 (%100)	0 (%0)	
Yok	31 (%54,4)	26 (%45,6)	
İntihar girişimi öyküsü			0,64*
Var	6 (%50)	6 (%50)	
Yok	27 (%57,4)	20 (%42,6)	

* χ^2 testi, **Fisher's exact test

Antidepresana yanıt ile tıbbi hastalık durumu ve travma öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$ [χ^2 testi]) (Tablo 18).

Tablo 18. Antidepresana yanıt ile tıbbi hastalık durumu ve travma öyküsünün karşılaştırılması.

	Yanıt		
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	p*
Tıbbi hastalık			0,48
Var	16 (%51,6)	15 (%48,4)	
Yok	17 (%60,7)	11 (%39,3)	
Travma öyküsü			0,14
Var	12 (%70,6)	5 (%29,4)	
Yok	21 (%50)	21 (%50)	

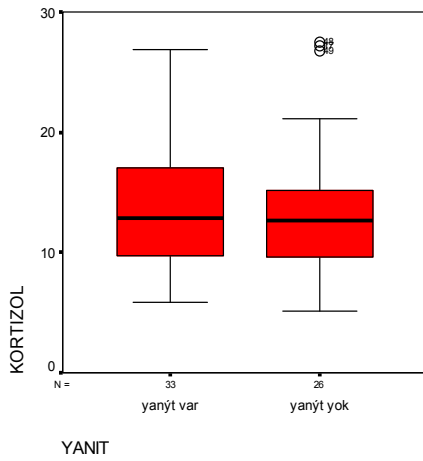
* χ^2 testi

Antidepresana yanıt durumu ile biyolojik parametreler (kortizol, DHEA-S, Kortizol/DHEA-S) karşılaştırıldığında, yanıt veren ve vermeyen grup arasında, bu değerlerin ortalamaları açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p>0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 19) (Şekil 5,6,7).

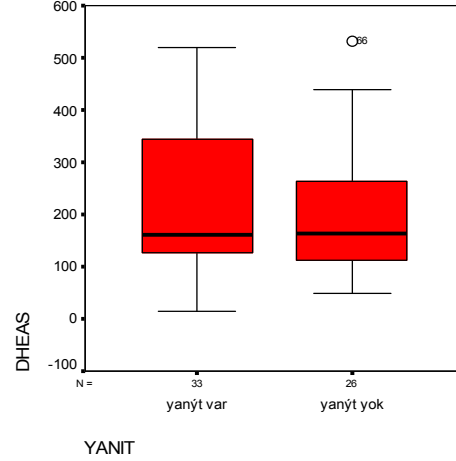
Tablo 19. Yanıt ile kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S'in karşılaştırılması.

	Yanıt		p*
	Yanıt var (Ort $\pm$ ss)	Yanıt yok (Ort $\pm$ ss)	
Kortizol (μ g/dl)	13,73($\pm$ 5,20)	13,81 ($\pm$ 6,11)	0,87
DHEA-S (μ g/dl)	230,99 ($\pm$ 145,59)	200,89 ($\pm$ 127,21)	0,63
Kortizol/DHEA-S	0,091 ($\pm$ 0,09)	0,103 ($\pm$ 0,08)	0,45

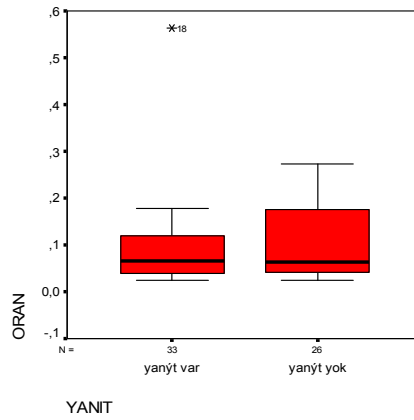
*Mann-Whitney U testi, DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion-sülfat



Şekil 5. Yanıt durumuna göre ortalama kortizol değeri



Şekil 6. Yanıt durumuna göre ortalama DHEA-S değeri



Şekil 7. Yanıt durumuna göre ortalama kortizol/DHEA-S oranı

4.3. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin Sosyo-demografik Veriler ve Klinik Özellikler ile Karşılaştırılması

Hastaların yaşı ile kortizol ve Kortizol/DHEA-S değeri arasında ilişki bulunmazken ($p>0,05$) DHEA-S arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$ [Spearman korelasyon testi]) (Tablo 20).

Tablo 20. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin yaş ile korelasyonu.

		Kortizol	DHEA-S	Kortizol/DHEA-S
Yaş	p^* r	0,052 -0,232	0,000*** -0,405	0,026** 0,265

*Spearman korelasyon testi ** $p<0,05$ *** $p<0,01$

Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerleri cinsiyet ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 21).

Tablo 21. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin cinsiyet ile karşılaştırılması.

	Kortizol (Ort $\pm$ ss)	DHEA-S (Ort $\pm$ ss)	Kortizol/DHEA-S (Ort $\pm$ ss)
Cinsiyet			
Kadın	15,46 ($\pm$ 5,66)	207,08 ($\pm$ 127,32)	0,09 ($\pm$ 0,08)
Erkek	13,51 ($\pm$ 4,39)	233,98 ($\pm$ 143,70)	0,07 ($\pm$ 0,05)
	$p: 0,63^*$	$p: 0,57^*$	$p: 0,61^*$

*Mann-Whitney U testi

Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerleri eğitim durumuna göre farklılık göstermezken ($p>0,05$), çalışma durumu ile karşılaştırıldığında; kortizol için anlamlı bir ilişki gösterilememiş ama DHEA-S değeri çalışanlarda çalışmayanlara oranla anlamlı düzeyde yüksek ($p: 0,011$), Kortizol/DHEA-S oranı ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p: 0,018$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 22).

Tablo 22. Kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerlerinin eğitim ve çalışma durumu ile karşılaştırılması.

	Kortizol (Ort $\pm$ ss)	DHEA-S (Ort $\pm$ ss)	Kortizol/DHEA-S (Ort $\pm$ ss)
Eğitim			
İlköğretim ve altı	12,48 ($\pm$ 4,93)	160,00 ($\pm$ 111,49)	0,07 ($\pm$ 0,06)
Lise ve üstü	12,85 ($\pm$ 6,21)	210,50 ($\pm$ 149,51)	0,04 ($\pm$ 0,11)
	p:0,39*	p:0,08*	p:0,21*
Çalışma durumu			
Çalışıyor	12,96 ($\pm$ 3,74)	263,56 ($\pm$ 131,20)	0,06 ($\pm$ 0,03)
Çalışmıyor	13,70 ($\pm$ 6,07)	188,31 ($\pm$ 123,08)	0,10 ($\pm$ 0,09)
	p:0,95*	p:0,011**	p:0,018**

*Mann-Whitney U testi **p<0,05

Kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri medeni durum, hastanın beraber yaşadığı kişiler ve çocuk sayısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05 [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 23),

Tablo 23. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin medeni durum, yaşadığı kişiler ve çocuk sayısı ile karşılaştırılması.

	Kortizol (Ort $\pm$ ss)	DHEA-S (Ort $\pm$ ss)	Kortizol/DHEA-S (Ort $\pm$ ss)
Medeni durum			
Evli	14,63 ($\pm$ 5,25)	212,81 ($\pm$ 116,86)	0,09 ($\pm$ 0,06)
Bekar-dul-boşanmış	12,88 ($\pm$ 5,50)	211,03 ($\pm$ 136,77)	0,09 ($\pm$ 0,09)
	p:0,11*	p:0,65*	p:0,58*
Yaşadığı kişiler			
Çekirdek aile	12,06 ($\pm$ 5,70)	161,57 ($\pm$ 137,08)	0,06 ($\pm$ 0,09)
Diğer	12,84 ($\pm$ 5,13)	179,05 ($\pm$ 121,22)	0,07 ($\pm$ 0,06)
	p:0,266*	p:0,894*	p:0,578*
Çocuk sayısı			
0-1	12,84 ($\pm$ 6,15)	227,66 ($\pm$ 130,39)	0,05 ($\pm$ 0,1)
>1	12,37 ($\pm$ 4,82)	199,21 ($\pm$ 129,14)	0,07 ($\pm$ 0,06)
	p:0,417*	p:0,284*	p:0,524*

*Mann-Whitney U testi

Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin klinik özelliklerden; son epizot süresi, hastalık süresi, epizot sayısı ve tedavi öncesi MADRS puanı ile korelasyonuna bakıldığında, biyolojik parametrelerin klinik özellikler ile ilişkisi gösterilemezken, hastalık süresinin hem son epizot süresi ile hem de epizot sayısı ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($p<0,01$ [Spearman korelasyon testi]) (Tablo 24 ve 25).

Tablo 24. Biyolojik değerler ile klinik özelliklerin ile korelasyonu-I.

	Kortizol	DHEA-S	Kortizol/ DHEA-S
Kortizol		,20	,32*
DHEA-S	,20		-,82*
Kortizol/DHEAS	,32*	-,82*	
Son epizot süresi	,05	,04	-,02
Hastalık süresi	-,12	-,06	-,00
Epizot sayısı	-,11	-,07	,00
İlk MADRS puanı	,14	,04	,03

Spearman korelasyon testi * $p<0,01$

Tablo 25. Biyolojik değerler ile klinik özelliklerin ile korelasyonu-II.

	Son epizot süresi	Hastalık süresi	Epizot sayısı	Tedavi öncesi MADRS puanı
Kortizol	,05	-,12	-,11	,14
DHEA-S	,04	-,06	-,07	,04
Kortizol/DHEA-S	-,02	,00	,00	,03
Son epizot süresi		,38*	-,00	,12
Hastalık süresi	,38*		,75*	,15
Epizot sayısı	-,00	,75*		,19
İlk MADRS puanı	,12	,15	,19	

Spearman korelasyon testi * $p<0,01$

Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerleri diğer klinik özellikler ile karşılaştırıldığında tıbbi hastalık dışında bir ilişki gösterilemezken ($p>0,05$), tıbbi hastalık varlığı durumunda DHEA-S anlamlı olarak düşük, Kortizol/DHEA-S oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 26).

Tablo 26. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S değerlerinin diğer klinik özellikler ile karşılaştırılması.

	Kortizol (Ort ±ss)	DHEA-S (Ort ±ss)	Kortizol/ DHEA-S (Ort ±ss)
Özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü			
Var	12,79(±4,88)	206,25 (±127,32)	0,08 (±0,065)
Yok	14,30(±6,03)	218,18 (±133,94)	0,10 (±0,10)
	p:0,37*	p:0,82*	p:0,68*
Ailede ruhsal hastalık öyküsü			
Var	13,18 (±6,58)	198,10 (±122,02)	0,10 (±0,08)
Yok	13,57 (±5,05)	216,22 (±132,80)	0,91 (±0,08)
	p:0,42*	p:0,71*	p:0,98*
Tedavi öyküsü			
Var	13,07 (±5,46)	213,90 (±139,50)	0,09 (±0,07)
Yok	13,73 (±5,48)	210,15 (±124,30)	0,09 (±0,07)
	p:0,68*	p:0,81*	p:0,66*
Yatış öyküsü			
Var	11,46 (± 0,91)	89,20 (±11,31)	0,12 (±0,00)
Yok	13,53 (±5,51)	215,18 (±129,69)	0,092 (±0,08)
	p:0,54*	p:0,07*	p:0,20*
İntihar girişimi öyküsü			
Var	13,93 (±6,28)	197,43 (±126,26)	0,096 (±0,063)
Yok	13,34 (±5,23)	215,76 (±131,33)	0,092 (±0,088)
	p:0,90*	p:0,63*	p:0,50*
Tıbbi hastalık			
Var	13,44 (±5,71)	181,40 (±122,00)	0,11 (±0,10)
Yok	13,50 (±5,22)	244,52 (±131,22)	0,07 (±0,04)
	p:0,97*	p:0,031**	p:0,042**
Travma öyküsü			
Var	14,22 (±5,06)	217,64 (±152,74)	0,09 (±0,06)
Yok	13,20 (±5,59)	209,43 (±121,57)	0,09 (±0,08)
	p:0,33*	p:0,76*	p:0,55*

*Mann-Whitney U testi **p<0,05

4.4. Tedaviye Devam Etmeyen Hastaların Özellikleri

Tedaviye devam etmeyen 12 hasta ile devam eden 59 hastanın Kortizol, DHEA-S, Kortizol/DHEA-S değerleri ve tedavi öncesi MADRS puanı karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$ [Mann-Whitney U testi]) (Tablo 27, Tablo 28).

Tablo 27. Tedaviye devam durumu ile kortizol, DEHA-S, kortizol/DHEA-S ilişkisi.

	N (%)	Kortizol (Ort $\pm$ ss)	DHEA-S (Ort $\pm$ ss)	Kortizol/ DHEA-S (Ort $\pm$ ss)
Tedaviye devam etmeyenler	12 (%16,9)	12,01 ($\pm$ 4,71)	181,67 ($\pm$ 77,27)	0,07 ($\pm$ 0,04)
Tedaviye devam edenler	59 (%83,1)	13,77 ($\pm$ 5,57)	217,72 ($\pm$ 137,46)	0,09 ($\pm$ 0,08)
Toplam	71(%100)			
		p:0,36*	p:0,71*	p:0,98*

*Mann-Whitney U testi

Tablo 28. Tedaviye devam durumu ile tedavi öncesi MADRS puanı ilişkisi.

	N (%)	MADRS puan	p*
Tedaviye devam etmeyenler	12 (%16,9)	33,16 ($\pm$ 9,23)	0,22
Tedaviye devam edenler	59 (%83,1)	34,44 ($\pm$ 5,94)	
Toplam	71(%100)		

*Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

5.1. Hastaların Genel Özelliklerinin İncelenmesi

Bu çalışmada, kortizol/DHEA-S oranının depresyon hastalarında antidepresan yanıtını öngörebilmesine ilişkin bir değeri olup olmadığını araştırmak istedik. Bu amaçla 71 hastadan tedavi öncesinde kanlarını aldık ve kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerlerine baktık. Altı haftalık antidepresan tedavi sonrasında hastaların tedaviye yanıtlarının bazal kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değeri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirdik.

Çalışmaya katılan hasta sayısı, 12 hastanın kontrole gelmemesi ya da ilacı kullanamaması nedeni ile 71'den 59'a düştü. Bu nedenle yanıt durumu ve biyolojik parametrelerin karşılaştırılması 59 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların genel olarak sosyodemografik verileri incelendiğinde; grubun büyük bir çoğunluğunun kadın olduğu (%83,1), erkek oranının %16,9 olduğu gözlemlendi. Bu belirgin fark depresyon tanısının kadınlarda daha sık konması ve bu tanı ile hastaneye başvurma oranının kadınlarda daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bu durum istatistiksel açıdan cinsiyete bağlı karşılaştırmalarda sorun yaratmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğu eğitim düzeyi olarak ilköğretim ve altıydı (%63,4). Bu durum, çalışmanın yapıldığı ve hastanenin bulunduğu bölge olan Kaynarca ilçesinin, göçlerle beraber gelişmekte olan ve daha çok düşük sosyokültürel çevrenin yaşadığı bir bölge olması ve hastaların çoğunun kadın olması ile açıklanabilir.

Çalışma durumu incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun çalışmıyor olduğu görüldü (%73). Bunun nedeni hastaların çoğunun kadın olması ve kadınların çoğunun ev hanımı olması olabilir.

Olguların büyük çoğunluğunun evli olduğu (%67,6) ve çekirdek aile yapısı içinde (%56,3) yaşadığı görüldü. Geniş aile oranı %9,9 bulundu. Bu oran, aile apartmanlarının yaygın olduğu bölge için düşük sayılabilir. Çocuk sayısı ortalaması 1,74 bulundu.

Hastaların genel olarak klinik verileri incelendiğinde; ilk görüşmede elde edilen MADRS puan ortalaması 34,44 ($\pm 5,94$) bulundu. Bu ortalama orta-ağır depresyon sınırına çok yakın bir değerdir (sınır değer: 36). Altı haftalık tedavi sonrası ölçülen MADRS ortalaması ise 18,86 ($\pm 9,90$) idi. Ortalama MADRS puanındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 2).

MADRS puanlarına göre depresyon şiddeti bakıldığında, hastaların %11,8'i hafif, %47,5'i orta, %40,7'si ağır şiddette depresyona sahiptirler (Şekil 1). Hastaların büyük çoğunluğu orta-ağır depresyon grubuna girse de ortalamanın orta şiddete daha yakın olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmamıza çok ağır şiddette depresyonu olan, yatış gerektirecek, intihar riski taşıyan hastaları almamamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası MADRS puanları arasındaki %50'lik düşüş esas alındığında bulunan antidepresana yanıt oranı %55,9'dur. Hastaların %44,1'i altı haftalık tedavi sonunda antidepresana yanıt vermemişlerdir. Bu veri yapılmış diğer araştırmalar ile uyumludur. Şimdiye kadar yapılmış en büyük depresyon sağaltım çalışması olan ve klinik uygulamadaki gerçek popülasyonu temsil etmeye en yakın görünen STAR*D çalışmasına göre ilk antidepresanla yanıt oranı %47 dolayında bulunmuştur (Yazıcı, 2009). Papakostas ve arkadaşları, major depresif bozuklukta antidepresan kullanımını içeren, 163 adet randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı derlemişler ve antidepresana yanıt oranını %53,4 bulmuşlardır (Papakostas ve ark., 2004).

Hastaların ne kadar süredir depresyon hastası olduklarına bakıldığında bulunan ortalama değer 1076,01 gündür. (yaklaşık 35 ay ya da 3 yıl). Bize başvuru anındaki son epizotlarının süresinin ortalaması 194,69 gün, yaklaşık 6,5 aydır. Şimdiye kadar geçirilen toplam epizot sayısının ortalaması ise 1,45'dir. Bu veriler de çalışmaya katılan hastaların depresyonlarının ağırlığı ve kronikliği konusunda fikir vermektedir. Bu alanda yapılmış çalışmaların çoğunda çalışmaya alınan hastaların toplam hastalık süreleri ve epizot sayıları çok daha yüksek bulunmuştur (Markopolou ve ark., 2009; Riedel ve ark., 2011).

Hastaların ortalama serum kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri sırasıyla 13,47 µg/dl, 211,63 µg/dl ve 0,09 olarak bulunmuştur. Bu değerler laboratuvarın sınır değerleri göz önüne alındığında normal sınırlar içerisine girmektedir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, depresyonun bazal kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S oranı üzerine etkisini araştırmamızı engellemektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda depresyon hastalarının bazal kortizol seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (Seidman, 2007). Ancak kortizol değerlerinin normal sınırlar içinde çıkması daha önce yapılmış başka araştırmalarda da görülmüştür (Young ve ark., 2002; Seidman, 2007; Kartalcı ve ark., 2008). Kortizol değerinin yüksekliği depresyonun tipine göre de değişebilmektedir. Melankolik ve psikotik depresyonda artması beklenirken, atipik ve mevsimsel depresyonda azalması gözlenebilir (Türkçapar ve ark., 1997; Belanoff ve ark., 2001; Juruena ve ark., 2004).

Depresyonda DHEA (DHEA-S) değerleri ilgili yapılmış çalışmaların çoğunda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Düzey, çalışmaların bazılarında yüksek, bazılarında kontrol grubu ile benzer, bazılarında ise kontrol grubundan düşük çıkmaktadır (Seidman, 2007).

Young ve arkadaşlarının ilaç tedavisi altında olmayan 39 unipolar depresyon hastası ve 41 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, depresyon hastalarındaki bazal kortizol ve DHEA değeri sağlıklı kontroller ile fark göstermezken, kortizol/DHEA oranı sağlıklılara göre depresyon hastalarında anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Araştırmacılar kortizol değerinde fark bulunamamasını, hastaların tanılarının melankolik olmayan depresyon olmasına bağlamışlardır (Young ve ark., 2002). Kartalcı ve arkadaşlarının depresyon hastalarında nörostreoidler ve kognitif fonksiyonları araştırmayı hedefledikleri çalışmalarında; 43 kadın depresyon hastasının, 22 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı bazal kortizol değeri, sağlıklı kontrollerden farksız çıkarken, DST'e yüksek oranda kör cevap verdikleri gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, bazal DHEA-S değeri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve tedaviden sonra normale döndüğü görülmüştür. Bu durum DHEA-S'in, depresyonda kortizolün depresif duygudurum ve bilişsel

bozukluklar gibi zararlı etkilerini telafi etmek amacıyla yükselmiş olabileceği şeklinde açıklanmıştır (Kartalıcı ve ark., 2008). Sarandöl ve arkadaşlarının depresif bozuklukta hipotalamo-pitüiter-adrenal ve hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bulgularını araştırdıkları çalışmalarında, DST uygulanan 20 depresyon hastası ve 20 sağlıklı kontrolün bazal kortizol seviyeleri arasında fark bulunamamıştır (Sarandöl ve ark., 2003). Assies ve arkadaşlarının 13 depresyon hastası ve 13 sağlıklı kontrolde yaptıkları bazal kortizol ve DHEA-S ölçümlerinden, kortizol değeri hasta ve kontroller arasında farklılık göstermezken, DHEA-S farklılık göstermiş, hastalarda belirgin olarak yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada da kortizolün normal olması depresyonun tipi ile ilişkilendirilmiştir (Assies ve ark., 2004). Paslakis ve arkadaşlarının, venlafaksin ve mirtazapinin DHEA-S üzerine etkisini araştırmak amacıyla 70 depresyon hastası ve 33 kontrol ile yaptıkları çalışmada da bazal DHEA-S seviyesinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bulunmuştur (Paslakis ve ark., 2010).

Depresyon olgularının özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, daha önce gördüğü tedavi, intihar girişimi öyküsü ve hastaneye yatış bilgileri incelendiğinde, %54,9'unun daha önce psikiyatrik bir yakınması olduğu ve %39,4'ünün psikiyatrik tedavi gördüğü bulunmuştur. Hastaların aile öykülerine bakıldığında %25,4'ünün soygeçmişinde psikiyatrik bir hastalığı olan yakını olduğu, bunun %12,7'sinin depresyon olduğu görüldü. Bu veriler depresyon hastalığının yineleyici olması, kronikleşme riski, tedaviye yanıtın düşüklüğü ve kalıtsal özelliğe sahip olduğu bilgileri ile tutarlıdır (Blazer, 2000).

Hastaların %22,5'inin intihar girişimi, %2,8'inin ise hastaneye yatış öyküsü bulunmaktadır. Yatış sayısının düşüklüğünün nedeni başvuru sırasında depresyon şiddeti çok ağır olan hastaların çalışmaya alınmaması olabilir.

Hastaların %26,8'inin öyküsünde cinsel, fiziksel ya da duygusal travma bulunmaktaydı. Travmaların depresyonun etiyolojisinde önemli yere sahip olduğu bilinmektedir (Seidman, 2007).

5.2. Hastaların Antidepresana Yanıt Durumunun İncelenmesi

Yanıt veren ve vermeyen grubun sosyodemografik verileri incelendiğinde; yaşın artması ile yanıt azalmaktadır. Bu veri daha önceki bazı çalışmalar ile uyumludur. Bu çalışmaların sonucunda yaş ile tedaviye direnç doğru orantılı çıkmıştır (yaş ilerledikçe tedaviye direnç artmaktadır). Araştırmacılar bu durumu, yaş ilerledikçe ilaç kullanımının artması, bu ilaçların depresyona neden olabilmesi (steroidler, rezerpin, metildopa, antiparkinson ilaçlar, ve beta blokerler gibi) ve yaşlıların daha çok kayıpları olduğu ve sağlık sorunları, yalnızlık, emeklilik, para problemleri gibi daha çok stresöre maruz kalmalarının tedaviye yanıtı etkilediğine bağlamışlardır (Paykel ve ark., 1973; Keller ve ark., 1986).

Cinsiyet ile yanıt ilişkisine bakıldığında kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da kadınlarda yanıt verme %61,2 iken bu oran erkeklerde %30'dur. Erkek hasta sayısının azlığı bu durumu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Benzer şekilde çalışma durumuna bakıldığında çalışan grupta çalışmayana oranla yanıt oranı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %37,5-%62,8) ama iki grubun orantısız hasta sayısı nedeni ile bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yanıt durumu, eğitim seviyesi ve medeni durum açısından farklılık göstermemiştir. Aile yaşamı göz önüne alındığında, yalnız yaşamak ile aile ile birlikte yaşamak arasında örneklem sayısı çok farklı olduğundan çekirdek aile ile diğerlerini karşılaştırdık ve ilaca yanıt verme açısından bu iki grup açısından bir fark bulamadık. Çocuk sayısı ile antidepresana yanıt arasındaki ilişkiye bakıldığında hiç çocuğu olmayan ya da tek çocuğa sahip olan hastaların, 1'den fazla çocuğa sahip olanlara kıyasla antidepresana yanıt verme oranları daha yüksek bulundu. Bu durum çocuk sayısının artması ile artan ekonomik yükün ve çocuğa ilişkin ortaya çıkabilecek diğer problemlerin çevresel risk faktörü yaratarak antidepresana yanıtı azaltabileceği varsayımı ile açıklanabilir.

Yanıt veren ve vermeyen grubun klinik verileri incelendiğinde; yanıt ile tedaviye başlamadan önceki MADRS puanı, hastalığın şiddeti,

şimdiki epizotunun süresi, hastalığın süresi, epizot sayısı, özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, yatış öyküsü, intihar öyküsü, tedavi öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü ya da travma öyküsü arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda ilişki gösteremesek de, hastalığın şiddeti ile yanıt durumunun araştırıldığı çalışmalarda orta-şiddetli depresyonların antidepresan tedaviye direnç ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır. Kronisite ile yanıt ilişkisi araştırıldığında, kronik depresyon hastalarının daha kötü yanıt verdiğine dair veriler olsa da bunu desteklemeyen pek çok çalışma da bulunmaktadır (Berlim ve Turecki, 2007). Fabian ve arkadaşlarının 60 yaşlı depresyon hastası ile yaptığı çalışmada, o epizotun süresi ile yanıtızlık ilişkili çıkarken, Schüle ve arkadaşlarının 33 depresyon hastası ile yaptıkları çalışmada, yanıt durumunun epizot süresi, sayısı ve hastalığın süresi ile ilişkisi gösterilememiştir (Fabian ve ark., 2001; Schüle ve ark., 2009). Riedel ve arkadaşlarının depresyon ve yanıt üzerine daha önce yapılmış araştırmaları gözden geçirirerek derlediği bilgiler sonucunda depresyonda tedaviye yanıtın en önemli klinik öngörücülerini, hastalığın ciddiyeti, önceki hastaneye yatış sayısı ve o anki epizot süresi olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalardaki hastalar yatan hastalardır ve bizim çalışmamızda ilişki bulamamamızın nedeni depresyon şiddeti açısından çok ağır ve yatan hastaları çalışmaya almamamız olabilir (Riedel ve ark., 2011).

5.3. Yanıt Durumu ile Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin Karşılaştırılması

Antidepresana yanıt verenler ile vermeyenlerin kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri karşılaştırıldığında bir ilişki bulunamamıştır.

Kortizol depresyonda pek çok defa araştırılmış olsa da, “Kortizol/DHEA(S)” değerinin tedaviye dirençli depresyon olgularında bir anlamı olup olmadığına bakan tek bir çalışma mevcuttur. Markopolou ve arkadaşlarının çalışmasında, tedaviye dirençli hastaların plazma kortizolu, DHEA ve kortizol/DHEA değerlerine bakılmış ve bu değerler yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi bakımından eşleşen sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Bu

çalışmada ayrıca kortizol, DHEA ve oran, yatarak değerlendirmeye alınan alt depresyon hasta grubunda tedavi müdahalesi öncesi ve sonrası olarak çalışılmış ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (Markopolou ve ark., 2009). Markopoulou ve arkadaşlarının çalışmasında, daha önce antidepresana dirençli olduğu bilinen hastalar sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, dirençli hastaların kortizol ve kortizol/DHEA oranlarının sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada ayrıca dirençli bu hastalara tekrardan bir tedavi düzenlemesi sonucu antidepresana yanıt araştırılmış ve antidepresana yanıt vermeyen ve verenler bu değerler açısından kıyaslanmıştır. Sonuçta çalışmamıza benzer şekilde kortizol değeri açısından fark bulunmadığı ancak çalışmamızdan farklı olarak, DHEA ve oranın farklı olduğu görülmüştür. Yanıt veren grubun kortizol/DHEA oranı daha yüksek, DHEA değeri daha düşük bulunmuştur ve bu durum biyolojik etyolojinin ağır bastığı depresyon hastalarında oran yüksekliğinin daha belirgin olduğu ve bu hastaların antidepresanlar gibi biyolojik tedavi yöntemlerine daha iyi yanıt verdikleri şeklinde yorumlanmıştır. Bu veriler araştırmacıları, HPA aksını değerlendirmede, net glukokortikoid aktiviteyi (fonksiyonel hiperkortizolemiyi) göstermesi ve gün içinde daha stabil kalması nedeni ile “kortizol/DHEA” oranının kortizol değerinden çok daha değerli olduğu sonucuna götürmüştür (Markopolou ve ark., 2009).

Yapılmış olan bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Markopolou ve arkadaşlarının çalışmasında, yanıtı değerlendirmek için çalışmaya alınan hastalar çoğunluğu zaten ilaç tedavisi alan, tedaviye dirençli oldukları bilinen, yatan hastalardır. Bu hastaların 23’ü Thase&Rush sınıflamasına göre evre 5, 1’i evre 4, 4’ü ise evre 3’tür (bizim hastaların %60’ı hafif-orta şiddet depresyon hastalarıdır). Ortalama son epizot süreleri 38 ay (bizim çalışmamızda 6,5 ay), hastalık süreleri 18 yıl (bizim çalışmamızda yaklaşık 3 yıl), ortalama epizot sayısı 5’tir (bizim çalışmamızda 1,5). Hastaların 15/28’inde komorbid bir psikiyatrik hastalık vardır (bizim çalışmamızda komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur). Dolayısı ile depresyon şiddetleri çok daha ağır ve süreleri çok

daha uzundur. Ayrıca bu çalışmada hastaların aldıkları ilaçlar sadece antidepresanlar değil, aynı zamanda duygudurum dengeleyicileri, antipsikotikler, T3, buspiron ve benzodiazepinlerdir.

Fabian ve arkadaşları, yaşlı depresyon hastalarında (n:60) antidepresana yanıt durumuna göre kortizol, DHEA ve DHEA-S düzeylerindeki tedavi öncesi ve sonrası değişimi araştırmışlar ve yanıt verenlerin tedavi sonrası DHEA ve DHEA-S düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığını bulmuşlar. Bu çalışmada ek olarak, yanıt verenler ve vermeyenler, kortizol, DHEA ve DHEA-S'in tedavi öncesi değerleri açısından da kıyaslanmış ve bizim sonucumuza benzer şekilde iki grup arasında bir fark bulunamamıştır (Fabian ve ark., 2001).

5.4. Kortizol, DHEA-S ve Kortizol/DHEA-S Değerlerinin İncelenmesi

Kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde; parametreler, cinsiyete, eğitim durumuna, medeni duruma, hastanın kimlerle yaşadığına ve çocuk sayısına göre bir farklılık göstermemektedir. Ancak DHEA-S ve oran yaşa göre değişmekte, yaş arttıkça DHEA-S değeri azalmaktadır. Bu bulgu literatürle uyumludur (Seidman, 2007).

Çalışma durumu ile DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri arasında bir ilişki gözlenmiştir. Çalışanlarda çalışmayanlara oranla anlamlı olarak, DHEA-S değeri daha yüksek, kortizol/DHEA-S değeri daha düşük bulunmuştur.

Kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerleri klinik veriler açısından incelendiğinde; bu değerler ile, özgeçmişte ruhsal hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, tedavi öyküsü, yatış öyküsü, intihar girişimi öyküsü, travma öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tıbbi hastalık durumu ile kortizol ilişkisiz, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S ilişkili çıkmıştır. Tıbbi hastalığı olanlarda DHEA-S daha düşük, oran daha yüksektir.

5.5. Klinik Değerlerin Korelasyonu

Klinik değerlerin (kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S, son epizot süresi, hastalık süresi, epizot sayısı ve tedavi öncesi MADRS puanı) birbiri ile ilişkileri incelendiğinde; hastalık süresi ile son epizot süresinin birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği, ve yine hastalık süresi ile epizot sayısının pozitif korele olduğu bulunmuştur. Son epizotun süresi, hastalık süresi ya da epizot sayısı ile kortizol, DHEA-S ya da kortizol/DHEA-S arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 25).

Literatürde *son epizot süresi* ile kortizol/DHEA-S oranının pozitif korelasyon gösterdiğini bulan bir çalışma vardır (Young ve ark., 2002). Assies ve ark. 13 depresyon hastasında *hastalığın şiddeti* ile kortizol ve DHEA-S ilişkisine bakmışlar ve her iki hormonun da hastalık şiddeti ile ilişkisini bulamamışlardır. Ama regresyon analizinde hormonlar beraber olarak araştırıldığında -sabah ve akşam olmak üzere 4 değer de değerlendirmeye alındığında- semptom ciddiyetini ön görebildiğini göstermişlerdir (Assies ve ark., 2004). Schüle ve arkadaşları 5 haftalık antidepresan tedavisi sonrası 12 yanıt veren, 11 yanıt vermeyen depresyon hastasının *hastalık ciddiyeti* ile kortizol, DEHA-S ve oranlarını karşılaştırmışlar ve anlamlı ilişki bulamamışlardır (Schüle ve ark., 2009).

5.6. Tedaviye Devam Etmeyenlerin Durumunun İncelenmesi

Tedaviye devam etmeyenler, devam edenlerle, biyolojik değerler (kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S) ve tedavi öncesi MADRS puanı açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Tedaviye devam etmeyenlerin sayısının azlığı güçlü bir karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en büyük kısıtlılığı bir kontrol grubunun alınmaması olabilir. Kontrol grubu almamamızın nedeni, çalışmanın esas hedefinin, bozukluktan çok antidepresana yanıt ile kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S ilişkisinin araştırılması olmasıydı. Bu nedenle karşılaştırmalarımız, depresyon hasta grubu içinde antidepresana yanıt verenler ve vermeyenler arasında sınırlı kalmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olsaydı, depresyonun, kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S değerlerine etkisini de değerlendirebilirdik.

Kortizol ölçümü bir defa yapılmıştır, kortizolün gün içindeki değişimi göz önünde bulundurulduğunda birden fazla ölçüm yapmak kortizol seviyesi ile ilgili daha güvenilir bir değer verebilirdi ancak çalışmadaki asıl hedef kortizol/DHEA-S oranını araştırmak olduğu ve bu oran daha stabil bir değer olduğu için bu durum çok önemli bir kısıtlılık olarak görülmeyebilir.

Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S oranını tedaviye başlamadan önce, tedavinin seyri sırasında ve tedavi sonrasında ölçmüş, hormon seviyesindeki değişimlerin tedaviye yanıtla ilişkisini incelemişlerdir (Fabian ve ark., 2001; Markopolou ve ark., 2009; Schüle ve ark., 2009; Paslakis ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda bu değerlerin sadece bir kez ölçülmüş olması bir kısıtlılık olabilir.

Depresyon şiddeti açısından ağır, intihar riski olan hastalar ve ek psikiyatrik tanısı olan hastalar, çalışmanın poliklinik hastaları ile yapılması ve 6 haftadan önce görüşme yapılmaması nedeni ile çalışmaya alınmamışlardır. Daha önce bu konuda yapılmış çalışmaların çoğu ise yatan hastalar ve daha ağır depresyonu olan hastalar ile yapılmıştır. Bu hastaları çalışma dışı bırakmak depresyonun daha şiddetli olduğu durumlarda antidepresan yanıt ile biyolojik parametrelerimizi değerlendirmemizi engellemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kortizol ve DHEA(S) depresyonda sıklıkla çalışılmış olsa da antidepresana yanıt ve direnç ile ilişkileri açısından literatürde pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın, tedavi altında olmayan, poliklinikten (ayaktan) takip edilen major depresyon hastalarında, antidepresana yanıt ile kortizol, DHEA-S, kortizol/DHEA-S ilişkisini araştırmayı hedefleyen literatürdeki tek çalışma olduğu görülmektedir.

Yatan, çoğunluğu ağır depresyon hastalarında, kortizol, DHEA-S ve kortizol/DHEA-S oranı ile antidepresana yanıt arasındaki ilişkiye bakan çalışmalar bu konuda çelişkili sonuçlara götürse de *dirençli ve şiddetli* major depresyon olgularında tedaviye yanıtın öngörücüsü olarak yararlı olabileceği bulunmuş ama bu çalışmanın sonuçlarına göre, *çoğu orta-hafif şiddette major depresyonu olan, intihar girişimi olmayan, psikotik olmayan, ayaktan izlenen poliklinik hastalarında tedaviye yanıtın önceden kestirilmesinde yararlı bulunmamıştır.*

Depresyon şiddeti ve alttipleri açısından tanımlanmış ve geniş hasta örneklemeleri ile yapılacak olan ilerideki çalışmalar, antidepresana yanıtın öngörülmesinin gittikçe önem kazandığı bu dönemde, kortizol, DHEA-S ve özellikle de kortizol/DHEA-S oranı gibi daha stabil belirteçlerin bu konu hakkındaki değerini netleştirecektir.

7. KAYNAKLAR

- Akdeniz F. Depresif bozuklukların tedavisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri Duygudurum Bozuklukları Özel Sayısı 2007;3(29):24-29.
- Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ, Sadock VA (Editörler) Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry s: 1338-1377. Seventh Edition, Volume One, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, USA, 2000.
- Akkaya C. Depresyon etiyolojisinde serotonin ve noradrenalin. Yeni Symposium 2005;43(3):91-96.
- Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, Rontu R, Hurme M, Leinonen E, Lehtimäki T Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. J Neural Transm 2007;114(8):1065-8.
- Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, Lieveverse R, Schene AH. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. Psychiatry Res. 2004 30;128(2):117-22.
- Aydemir Ö. Depresyon alt tiplerinin varlığı üzerine. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri Duygudurum Bozuklukları Özel Sayısı 2007;3(29):19-24.
- Aydemir Ö, Köroğlu E. (Editörler) Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. s.152-159, 4. Baskı, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, Ankara, 2009.
- Bares M, Brunovsky M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Sos P, Krajca V, Höschl C. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. Eur Neuropsychopharmacol 2010;20(7):459-66.
- Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, Höschl C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response

- to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41(3-4):319-25.
- Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Kozeny J, Sos P, Krajca V, Höschl C. Early reduction in prefrontal theta QEEG concordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23(5):350-5.
- Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Shelley BS, Ficek FK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1612-6.
- Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008;40(2):149-59.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007;52(1):46-54.
- Blazer II DG. Mood Disorders: Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (Editörler) *Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry* s: 1298-1308. Seventh Edition, Volume One, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, USA, 2000.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-457.
- DSM-IV-TR Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Çev: Köroğlu E) s.506-508, 1. Cilt, 4. Baskı, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, Ankara, 2007.
- Ellis P, Royal Australian and New Zealand Collage of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Austral N Z J Psychiatry* 2004;38:389-407.
- Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, Reynolds CF, Mulsant BH, Butters MA, Zmuda MD, Linares AM, Trottini M, Kroboth PD. Endogenous

- concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults *Biol Psychiatry* 2001;50:767–774.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression *Biol Psychiatry* 2003;Apr;15;53(8):649-59.
- Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, Papakostas GI. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during longterm antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1754-9.
- First FB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme SCID-I. Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, Ankara, 2009.
- Fornaro M, Giosuè P. Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2010;4;6:20-4.
- Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000;177:292-302.
- Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(10):1156-65.
- Gabbard GO. Mood Disorders: Psychodynamic Aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA (Editörler) *Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry* s: 1328-1338. Seventh Edition, Volume One, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, USA, 2000.
- Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2007;90(1-3):258-65.
- Gong Q, Wu Q, Scarpazza C, Lui S, Jia Z, Marquand A, Huang X, McGuire P, Mechelli A. Prognostic prediction of therapeutic response in depression using high-field MR imaging. *Neuroimage*. 2011;5;55(4):1497-503.

- Grunhaus L, Shipley JE, Eiser A, Pande AC, Tandon R, Remen A, Greden JF. Polysomnographic studies in patients referred for ECT: pre-ECT studies. *Convuls Ther* 1996;12(4):224-31.
- Hashimoto K. Brain derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64(4):341-57.
- Howland RH, Rush AJ, Wisniewski SR, Trivedi MH, Warden D, Fava M, Davis LL, Balasubramani GK, McGrath PJ, Berman SR. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression: clinical features and effect on treatment outcome. *Drug Alcohol Depend*. 2009;1;99(1-3):248-60.
- Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry* 2009;194(4):342-9.
- Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(3):189-201.
- Kartalçı Ş, Eşel E, Özsoy S, Kula M, Turan T. Neurosteroids and cognitive functions in depressed women *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18:9-21.
- Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RM. The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 1986;143(1):24-8.
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, CANMAT Depression Work Group. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl1):38-58.
- Kırlı S. Depresyon. İçinde: Işık E, Taner E, Işık U. (Editörler) *Güncel Klinik Psikiyatri*. s.131-155, Ankara, 2008.

- Köroğlu E. Major Depresyon. İçinde: Köroğlu E, Güleç C. (Editörler) Psikiyatri Temel Kitabı. s.240-265, 2. Basım, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, Ankara, 2007.
- Kuk AY, Li J, Rush AJ. Recursive subsetting to identify patients in the STAR*D: a method to enhance the accuracy of early prediction of treatment outcome and to inform personalized care. J Clin Psychiatry 2010;71(11):1502-8.
- Leuchter AF, Cook IA, Hamilton SP, Narr KL, Toga A, Hunter AM, Faull K, Whitelegge J, Andrews AM, Loo J, Way B, Nelson SF, Horvath S, Lebowitz BD. Biomarkers to predict antidepressant response Curr Psychiatry Rep 2010;12:553-562.
- Lieberman JA, Greenhouse J, Hamer RM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Sheehan DV, Thase ME, Keller MB. Comparing the effects of antidepressants: Consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressants efficacy. Neuropsychopharmacology 2005;30:445-60.
- Little A. Treatment-resistant depression. Am Fam Physician 2009;80(2):167-72.
- Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Tang J, Liu W, Wang H, Liu H, Wang X, Wu Y, Cao Z, Li W. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. Neurosci Lett. 2007;6;414(2):155-8.
- Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoelaeghe E, Neels H. Increased serum IL 6 and IL1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. Cytokine 1997;9;11:853-8.
- Markopolou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. Psychoneuroendocrinology 2009;34:19-26.
- Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Rosenbaum JF, Fava M. Residual symptoms in depressed

- patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):221-5.
- O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to SSRI therapy. *Journal of Psychiatric Research* 2007 41(3-4):326-31.
- Oral T, Tot Ş. *Psikiyatride Tanıya Yardımcı Yöntemler*. s.17-30, Mersin, 2004.
- Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. s.337-428, 1. Cilt, 11. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2008.
- Panksepp J. *Textbook of Biological Psychiatry*. s.634-635. Wiley-Liss Inc., New Jersey, USA, 2004.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63(7):699-704.
- Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of doubleblind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(1):34-40.
- Papakostas GI, Petersen T, Denninger JW, Tossani E, Pava JA, Alpert JE, Nierenberg AA, Fava M. Psychosocial functioning during the treatment of major depressive disorder with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5):507-11.
- Papakostas GI, Petersen T, Pava J, Masson E, Worthington JJ 3rd, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Hopelessness and suicidal ideation in outpatients with treatment-resistant depression: prevalence and impact on treatment outcome. *J Nerv Ment Dis* 2003;191(7):444-9.
- Pariente CM. Risk Factors for Development of Depression and Psychosis: Glucocorticoid Receptors and Pituitary Implications for Treatment with Antidepressant and Glucocorticoids *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:144–152.
- Paslakis G, Luppia P, Gilles M, Kopf D, Hamann-Weber B, Lederbogen F, Deuschle M. Venlafaxine and mirtazapine treatment lowers serum concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate in depressed

- patients remitting during the course of treatment. *J Psychiatr Res* 2010;44(8):556-60.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25(6):1171-80.
- Paykel ES, Prusoff BA, Klerman GL, Haskell D, DiMascio A. Clinical response to amitriptyline among depressed women. *J Nerv Ment Dis* 1973;156(3):149-65.
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, Yeung AS, Nierenberg AA, Fava M. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):336-41.
- Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: A prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:135-42.
- Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Kronmüller K, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Schennach-Wolff R, Henkel V, Seemüller F. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes *J Affect Disord* 2011;133(1-2):137-49.
- Rush AJ. Mood Disorders: Treatment of Depression. In: Sadock BJ, Sadock VA (Editörler) Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry s: 1338-1377. Seventh Edition, Volume One, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, USA, 2000.
- Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (Star*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25:119-42.

- Rush AJ, Trivedi M, Carmody TJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Ibrahim H, Crismon ML. One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies. *Biol Psychiatry* 2004;56(1):46-53.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):347-54..
- Sarandöl A, Taneli B, Sivrioğlu Y. Depresif Bozuklukta Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal ve Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Eksen Bulguları *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003;14(2):116-124.
- Savrun BM. Depresyonun tanım ve epidemiyolojisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, s.11-17 İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 2-3 Aralık 1999.
- Schüle C, Baghai TC, Eser D, Hafner S, Born C, Herrmann S, Rupprecht R. The combined Dexamethasone/CRH test (DEX/CRH Test) and prediction of acute treatment response in major depression *Plos One* 2009;1(4):1-12.
- Schüle C, Baghai TC, Eser D, Schwarz M, Bondy B, Rupprecht R. Effects of mirtazapine on dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol plasma concentrations in depressed patients *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:538–545.
- Seidman SN. Duygudurum Bozukluklarının Psikonöroendokrinolojisi. İçinde: Stein JD, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı (Çev: Oral ET) s.117-131, Sigma Publishing, İstanbul, 2007.
- Sipahi B, Yurtkoru ES, Çinko M. Sosyal Bilimlerde SPSS'le Veri Analizi. 2. Baskı, Beta Basım, İstanbul, 2008.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J.

- Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1062-70.
- Thase ME. Mood Disorders: Neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (Editörler) *Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry s:* 1318-1328. Seventh Edition, Volume One, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, USA, 2000.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* New York: Raven Press 1995:1081-97.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(13):23-9.
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
- Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of BDNF: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med* 2010;4(6):871-87.
- Torun F, Önder ME, Torun SD, Tural Ü, Şişmanlar SG. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirliği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2002;10(4):319-330.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354(12):1243-52.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using

- measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006;163(1):28-40.
- Türkçapar MH. Melankolili Depresyon. Klinik Psikiyatri Dergisi 2004 Ek 1:20-31.
- Türkçapar MH, Demirergi N, Örsel S, Akdemir A, Kılıç E, Özbay H. Melankolik ve melankolik olmayan depresyonun karşılaştırılması: Biyolojik Değişkenler-I Türk Psikiyatri Dergisi 1997;8(4):249-254.
- Yazıcı O. Star*D Sonrası: Sağaltıma Direnen Depresyon (SDD) Nöropsikiyatri Arşivi 2009;46:61-9.
- Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. Am J Psychiatry 2002;159(7):1237-9.
- Zaluska M, Janota B. Dehydroepiandrosteron (DHEA) in the mechanisms of stress and depression. Psychiatr Pol 2009;43(3):263-74.

EKLER

Ek 1. Araştırma Etik Kurul Onayı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAşTIRMA KURUL BAşKANLIğI

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/105
Konu :

Sayın : Prof.Dr. Kaan KORA

09.2011.0096 protokol nolu "Kortizol/DHEA-S Oranının Majör Depresif Bozukluk Hastalarında İlaç Sağaltımına Yanıtın Öngörülmesindeki Değerinin Araştırılması" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Hasta Onay Formu

HASTA ONAY FORMU

PROJE ADI: Kortizol/DHEA-S Oranının Majör Depresif Bozukluk Hastalarında İlaç Sağaltımına Yanıtın Öngörülmesindeki Değerinin Araştırılması

Marmara Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli Prof. Dr. Kaan Kora ve Dr. Özlem Çakıcı tarafından yürütülen 'Kortizol/DHEA-S Oranının Majör Depresif Bozukluk Hastalarında İlaç Sağaltımına Yanıtın Öngörülmesindeki Değerinin Araştırılması' isimli çalışmayla ilgili bilgilendirme formunu okudum. Sorularıma Dr. Özlem Çakıcı tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Ayrıca hakkımda öğrenilen bilgilerin onayım olmadan araştırma dışında kullanılmayacağı konusunda aydınlatıldım. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum. İstediğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmam tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Gönüllünün

Adı-Soyadı :
Tarih :
Protokol No :
Adres :
Tel :
İmza :

Açıklama Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı :
İmza :

Tanık:

Adı-Soyadı :
İmza :

Ek 3. Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-soyadı:	Doğum Tarihi:
Adres:	Dosya No:
Tel:	
Cinsiyet:	
Öğrenim Düzeyi:	okur yazar değil Okur yazar İlköğretim Lise Üniversite
Lisansüstü	
Meslek:	
Çalışabilirlik:	çalışıyor-öğrenci Çalışmıyor işsiz emekli evhanımı
Medeni Durum:	Bekar Evli Dul Boşanmış Ayrı
Çocuk sayısı: Kız:	Erkek:
Aylık gelir:	
Sosyal güvence:	
Birlikte yaşadığı kişiler:	
Sosyal destek:	var yok yetersiz
Kardeş sayısı:	
Akrabalardaki psikiyatrik hastalık:	var yok
Geçmiş psikiyatrik öyküsü:	var yok yeterli bilgi yok

İlk psikiyatri başvuru tarihi-sebebi:

Şimdiki hastalığının başlangıç yaşı-tarihi:

Bu hastalık nedeni ile doktora ilk başvuru zamanı:

Bu hastalık nedeni ile ilk tedavi yaşı:

Hangi tedaviler gördüğü:

tedavi yanıtı:

Şimdiki epizot: başlangıç zamanı:

Doktora başvurana kadar geçen süre:

Geçmiş süisid öyküsü:

Psikiyatrik nedenle hastaneye yatış:

Tıbbi hastalık öyküsü:

Çocukluk travması:

var	cinsel	fiziksel	duygusal	yasal	bilinmiyor
yok					

Alkol	sigara	madde:	kullanıyor	kullanmıyor
-------	--------	--------	------------	-------------

Ek 4. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir.

Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırlatmak önemlidir. Hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışılacak klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- 0 Kederli değil
- 1
- 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygudurumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir.

Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- 1
- 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- 3
- 4 Yaygın keder ve hüznün. Duygudurumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- 5
- 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGINLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telâştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik.

Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- 1
- 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- 3
- 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- 5
- 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- 0 Her zamanki gibi uyumaktadır.
- 1
- 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- 3
- 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- 5
- 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması.

Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0 Normal ya da artmış iştah.
- 1
- 2 İştah biraz azalmıştır.
- 3
- 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- 5
- 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş gücü görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0 Dikkat toplama gücü yoktur.
- 1
- 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6 Büyük güçle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama gücü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yarımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- 1
- 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- 3
- 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- 5
- 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, hor görme, günahkârlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- 1
- 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3
- 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkârlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- 5
- 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkârlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma.

İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- 1
- 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- 3
- 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri siktir ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- 5
- 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık plânlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan: _____

