



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

**BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNİN MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA İLAÇ TEDAVİSİNE YANITIN
ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**DR. KUTAY ÇAMCI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2012



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

**BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNİN MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA İLAÇ TEDAVİSİNE YANITIN
ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**DR. KUTAY ÇAMCI
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. KAAN KORA

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

Öncelikle, kendisini tanıma ve öğrencilerinden biri olma şansına eriştiğim için kendimi mutlu hissettiğim rahmetli hocam, Prof. Dr. Esat Oğuz Göktepe'ye;

Kendisinden sonraki anabilim dalı başkanlarımız; Prof. Dr. Mehmet Zihni Sungur'a ve Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a

Tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi tezin oluşma aşamasından bitimine kadar geçen süreçte de yardımını, emeğini ve özellikle sabrını esirgemeyen, hocam Prof. Dr. O. Kaan Kora'ya;

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım; Doç. Dr. Volkan Topçuoğlu'na, Doç. Dr. Kemal Kuşçu'ya, Prof. Dr. Kemal Sayar'a, Dr. Axel Würz'e, Doç. Dr. Çağrı Yazgan'a, Prof. Dr. Hakan Yöney'e,

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

Yaklaşık 2 yıl psikiyatri polikliniğinde birlikte çalıştığım ve bana çok şey öğreten, her zaman destek olan Uzm. Dr. Aylan Gırmal Gönentür'e;

Tezimizin oluşmasında emeği geçen Dr. Medeni Arpa ve diğer biyokimya laboratuvarı çalışanlarına;

Psikiyatri ve çocuk psikiyatrisindeki şimdi ve geçmiş dönemden birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; uzmanlık eğitimimin başlangıcından sonuna kadar birlikte çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarım Dr. M. Benna Müftüoğlu'na, Uzm. Dr. Özlem Çakıcı'ya;

Bana her zaman destek olan anne, babama ve kardeşim Merve Çamcı'ya

Teşekkür ederim.

Mayıs 2012

Dr. Kutay Çamcı

ÖZET

Son 20 yıl içinde görülen gelişmelere rağmen, antidepresif ilaçların klinik etkililikleri hem hastalar hem de klinisyenler açısından halen tatminkar düzeyde değildir. Tedavi için başlanan birinci antidepresif ilaç tedavisi ile hastaların yalnızca yarısında yeterli düzeyde yanıt alınabilmekte ve yalnızca üçte biri remisyona ulaşabilmektedir (Corey-Lisle, 2004). Etkili ve doğru ilacı bulmak için kaybedilen zaman uzadıkça, kronikleşme riski, toplam maliyet ve işlevsel kayıp artmaktadır. Dolayısıyla ilaç tedavisine yanıt vermeyecek hastaların daha erkenden tespit edilmesi, bu hastaların EKT gibi biyolojik açıdan daha etkili tedavi seçeneklerine veya eş zamanlı psikoterapiye yönlendirilmelerini sağlayabilir. Olası öngörücüleri açığa çıkarmak amacıyla demografik, klinik, biyolojik değişkenleri içeren çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Depresyonda nörotrofin hipotezine göre; nöroplastisite sürecinin olumsuz etkilenmesi ve santral sinir sistemindeki BDNF eksikliği depresyon patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır ve antidepresan ajanların temel etkinliği bozulmuş santral BDNF aktivitesinin düzeltmeleri ile ortaya çıkmaktadır. Majör depresif bozukluk'ta tedaviye yanıt ile serum BDNF düzeyleri arasındaki muhtemel ilişkiye dair bildiklerimiz ise sınırlıdır. Bazı çalışmalar serum BDNF düzeylerinin antidepresan ilaç tedavisine yanıtın öngörücüsü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Fakat bugün için BDNF'nin muhtemel bir öngörücülük açısından değerleri tartışmalıdır.

Bu çalışmadaki amacımız serum BDNF düzeylerinin majör depresif bozuklukta tedaviye yanıtın öngörücüsü olup olmadığını araştırmaktı. Bu amaçla 71 majör depresif bozukluk tanılı hasta çalışmaya alındı. BDNF için serum örnekleri tedavi öncesi toplandı ve -20 °C'de saklandı. Hastalar 6 hafta boyunca SSRI ilaçlar ile tedavi edildi. 59 hasta 6 haftalık tedavi periyodunu tamamladı. Depresyon şiddetleri ve psikopatolojik iyileşme Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) ile değerlendirildi.

MADRS puanlarında % 50 veya daha fazla azalma olan hastalar yanıt verenler olarak gruplandırıldı.

Bizim sonuçlarımız serum BDNF seviyeleri ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: depresyon, nörotrofik hipotez, nöroplastisite, nörogenesis, antidepresanlara yanıtın öngörülmesi, BDNF

ABSTRACT

Despite progress through last 20 years, overall clinical efficacy of antidepressant drug treatments is unsatisfactory for both patients and clinicians. Only about half of the patients respond sufficiently to the first antidepressant drug treatment, and about two thirds fail to achieve remission. The longer the search for an effective antidepressant treatment in the individual is, the higher the risk for chronicity, the overall costs and the more the functional impairment. A patient could be detected early as an antidepressant drug nonresponder and consequently be referred to other biological highly effective treatments such as ECT or referred to adjunct psychotherapy right from the start. Numerous studies have been conducted to identify potential predictors of treatment response including demographic, clinical, and biological variables.

The neurotrophin hypothesis of depression posits that central BDNF deficiencies underlie depression and that antidepressants work via restoration of central BDNF activity. However, little is known about the probable relationship between serum BDNF levels and treatment response in major depressive disorder(MDD). Some studies have been suggested that BDNF may be a predictor of response to antidepressant drug treatment. But this possible predictive value of BDNF is still controversial.

In this study our aim was to assess whether serum BDNF levels could be a predictor of response in MDD. For this purpose 71 patients with MDD were taken into the study. Serum samples of BDNF were taken before the treatment and stored at -20 °C. The patients were treated with SSRIs for 6 weeks. 59 of depressed subjects completed 6 weeks of antidepressant treatment. Psychopathological improvement and the severity of depression were evaluated with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). We defined patients whose MADRS scores decreased 50 % or more as responsive group.

Our results indicated no relationship between serum BDNF levels and treatment response.

Key words: depression, , neurotrophin hypothesis, neuroplasticity, neurogenesis ,prediction of antidepressant response, BDNF

KISALTMALAR DİZİNİ

5-OH IAA	: 5-Hidroksi-3 indol asetik asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
ACNP	: American College of Neuropsychopharmacology
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AD	: Antidepresan
AMP	: Adenozin mono fosfat
APA	: American Psychiatric Association
ATR	: Antidepressant treatment response index
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
CANMAT	: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CGI	: Clinical Global Impression
CGI-S	: Clinical Global Impression Severity
CGI-I	: Clinical Global Impression Improvement
CREB	: cAMP response element-binding protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA(S)	: Dihidroepiandrostenedion (sülfat)
DSM	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı)
DST	: Deksametazon supresyon testi
EEG	: Elektroensefalografi
EGF	: Epidermal Growth Factor
EKT	: Elektrokonvulzif terapi
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FMRI	: Functional magnetic resonance imaging
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GK	: Glukokortikoid
GABA	: Gama amino bütirik asit
GDNF	: Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor
HAMD	: Hamilton depresyon ölçeği
HPA aksı	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
HVA	: Homovanilik asit
IFN	: İnterferon
I(L)GF	: Insulin Like Growth Factor
IL	: İnterlökin
KİT	: Kişilerarası ilişkiler terapisi

<u>LH</u>	: L $\ddot{u}$ teinizan hormonu
<u>LORETA</u>	: Low resolution brain electromagnetic tomography
<u>LTP</u>	: Long-term potentiation
<u>MADRS</u>	: Montgomery-Asberg depresyon değerlendirme $\ddot{o}$ l $\ddot{c}$ eği
<u>MAO</u>	: Monoamin oksidaz
<u>MAOI</u>	: Monoamin oksidaz inhibit $\ddot{o}$ r $\ddot{u}$
<u>MAPK</u>	: Mitogen-activated protein kinase
<u>MD</u>	: Major depresyon
<u>NA</u>	: Noradrenalin
<u>NASSA</u>	: Noradrenalin ve se $\ddot{c}$ ici serotonin antagonistleri
<u>NDRI</u>	: (Noradrenalin ve dopamin gerialım inhibit $\ddot{o}$ rleri
<u>NESDA</u>	: Netherlands Study of Depression and Anxiety
<u>NGF</u>	: Nerve growth factor
<u>NICE</u>	: National Institute for Health and Clinical Excellence
<u>NMDA</u>	: N-metil-D-aspartik asit
<u>NO</u>	: Nitrik oksit
<u>NT</u>	: Neurotrophin
<u>PANSS</u>	: Positive and Negative Syndrome Scale
<u>PET</u>	: Positron emission tomography
<u>Q-EEG</u>	: Kantitatif EEG
<u>REM</u>	: Rapid eye movement
<u>SARI</u>	: Serotonin antagonisti ve gerialım inhibit $\ddot{o}$ r $\ddot{u}$
<u>SCID-I</u>	: Structured clinical interview for DSM disorders
	DSM-IV eksen I bozuklukları i $\ddot{c}$ in yapılandırılmış klinik g $\ddot{o}$ r $\ddot{u}$ şme
<u>SDRI</u>	: Serotonin ve dopamin gerialım inhibit $\ddot{o}$ rleri
<u>SNP</u>	: Single-nucleotide polymorphism
<u>SNRI</u>	: Serotonin noradrenalin reuptake inhibitor
<u>sNRI</u>	: Selective noradrenalin reuptake inhibitor
<u>SSRI</u>	: Selective serotonin reuptake inhibitor
<u>SSS</u>	: Santral sinir sistemi
<u>STAR*D</u>	: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
<u>TDD</u>	: Tedaviye diren $\ddot{c}$ li depresyon
<u>TNF</u>	: T $\ddot{u}$ m $\ddot{o}$ r nekroz fakt $\ddot{o}$ r
<u>Trk</u>	: Tirozin kinaz
<u>TSA</u>	: Trisiklik antidepresan
<u>VEGF</u>	: Vascular endothelial growth factor

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların depresyon şiddeti

Tablo 3. Çalışmaya alınan olguların son dönem, hastalık süreleri ve dönem sayıları ile ilgili veriler

Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların hastalık özellikleri

Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların travma öyküleri

Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların tıbbi hastalık öyküleri

Tablo 8. Demografik özelliklerin yanıtı göre dağılımı

Tablo 9. Depresyon şiddetinin yanıtı göre dağılımı

Tablo 10. Tedavi öncesi MADRS puanları ile tedaviye yanıt ilişkisi

Tablo 11. Dönem ve hastalık sürelerinin ve dönem sayısı ile yanıt ilişkisi

Tablo 12. Soygeçmiş ve özgeçmişin yanıtı göre dağılımı

Tablo 13. Diğer klinik özelliklerin yanıtı göre dağılımı

Tablo 14. İlacın yanıtı göre dağılımı

Tablo 15. Hastaların BDNF düzeyleri

Tablo 16. BDNF ile cinsiyet ilişkisi

Tablo 17. BDNF ile depresyon şiddeti ilişkisi

Tablo 18. BDNF ile dönem sayısı ilişkisi

Tablo 19. BDNF ile yatış öyküsü ilişkisi

Tablo 20. BDNF ile daha önce ilaç tedavisi öyküsü ilişkisi

Tablo 21. BDNF ile travma öyküsü ilişkisi

Tablo 22. BDNF'nin tedaviye yanıt ile ilişkisi

Tablo 23. Depresyon şiddetine göre BDNF yanıt ilişkisi

Tablo 24. Kullanılan ilaca göre BDNF ve yanıt ilişkisi

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Major Depresif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi.....	5
2.3.Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi.....	6
2.3.1.Biyolojik faktörler.....	7
2.3.2.Psikososyal faktörler.....	9
2.4.Major Depresif Bozukluğun Klinik Özellikleri.....	11
2.5.Major Depresif Bozuklukta Tedavi.....	12
2.5.1.Psikoterapötik yaklaşım.....	12
2.5.2.Farmakoterapi.....	13
2.5.3.İlaç dışı diğer biyolojik yöntemler.....	13
2.5.4.M. Depresif Bozukluğun Tedavisinde Temel İlkeler	14
2.6.Depresyonun Seyri ile İlgili Kavramların Gelişimi	16
2.6.1.McArthur Vakfı raporu.....	16
2.6.2. Amerikan Nöropsikofarmakoloji Koleji raporu....	20
2.6.3.Uluslararası Bipolar Bozukluk Topluluğu raporu	22
2.7.Kavramların Güncel Kullanımları.....	23
2.7.1.Yanıt veya kısmi düzelme.....	23
2.7.2.Tam düzelme.....	24

2.7.3.İyileşme.....	25
2.7.4.Alevlenme ve nüks.....	25
2.8. Yanıt ve Remisyonun Öngörücüleri.....	26
2.8.1.Klinik öngörücüleri.....	27
2.8.2.Mizaç ve karakter envanterini.....	30
2.8.3.Biyolojik öngörücüleri.....	32
2.9.Nöroplastisite.....	34
2.10.Nörotrofik Faktörler.....	37
2.11.Depresyonda Nörotrofik Hipotez.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1.Araştırmanın Örneklemi.....	45
3.2.Kullanılan Klinik Değerlendirme Araçları.....	46
3.2.1.Sosyo-demografik bilgi ve görüşme formu..	46
3.2.2. SCID-I.....	46
3.2.3. MADRS.....	46
3.3.Serum Örneklerinin Elde Edilmesi ve Saklanması.....	47
3.4.Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	47
3.5.İstatistiksel Değerlendirme.....	48
4.BULGULAR.....	50
4.1.Çalışmaya Alınan Olguların Sosyodemografik Özellikleri	50
4.2.Çalışmayı Tamamlayan Hastalarda Yanıt Oranları ve Sosyodemografik Veriler.....	53
4.3.Tedaviye Yanıtın Hastaların Klinik Özellikleri ile Karşılaştırılması.....	53
4.4.Hastaların BDNF Düzeyleri ve Klinik Özelliklerle BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	57

4.5.Hastalarda Başlangıç BDNF Düzeyleri ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	60
5.TARTIŞMA.....	62
6.KISITLILIKLAR.....	72
7.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
8.KAYNAKLAR.....	75
9.EKLER.....	103
Ek 1. Araştırma Etik Kurul Onayı.....	103
Ek 2. Hasta Onay Formu.....	104
Ek 3. Sosyodemografik Bilgi Formu.....	105
Ek 4. MADRS.....	107

1.Giriş ve Amaç

Son 20 yıl içinde görülen gelişmelere rağmen, antidepresif ilaçların klinik etkililikleri hem hastalar hem de klinisyenler açısından halen tatminkar düzeyde değildir. Tedavi için başlanan birinci antidepresif ilaç tedavisi ile hastaların yalnızca yarısında yeterli düzeyde yanıt alınabilmekte ve yalnızca üçte biri remisyona ulaşabilmektedir (Corey-Lisle, 2004). Etkili ve doğru ilacı bulmak için kaybedilen zaman uzadıkça, kronikleşme riski, toplam maliyet ve işlevsel kayıp artmaktadır. Dolayısıyla ilaç tedavisine yanıt vermeyecek hastaların daha erkenden tespit edilmesi, bu hastaların EKT gibi biyolojik açıdan daha etkili tedavi seçeneklerine veya eş zamanlı psikoterapiye yönlendirilmelerini sağlayabilir. Olası öngörücüleri açığa çıkarmak amacıyla demografik, klinik, biyolojik değişkenleri içeren çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Depresyonda nörotrofin hipotezine göre; nöroplastisite sürecinin olumsuz etkilenmesi ve merkezi sinir sistemindeki BDNF eksikliği depresyon patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır ve antidepresan ajanların temel etkinliği bozulmuş santral BDNF aktivitesinin düzeltmeleri ile ortaya çıkmaktadır (Duman, 2006). Depresyon hastalarında plazma ve serum BDNF düzeylerinin düşük olduğu ve tedavi ile yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Sen, 2008; Molendijk, 2011). Antidepresan ilaçların BDNF düzeyinini yükselttiğini gösteren çalışmaların yanı sıra BDNF'nin transkripsiyonunun azaltılması ya da engellenmesi ile antidepresan ilaçların etkinliğinin azaldığını gözlemleyen çalışmalar da yayınlanmıştır (Adachi, 2008, Ibarguen, 2009). Depresyon hastalarının tedaviye başlamadan önceki BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir (Wolkowitz, 2011; Yoshimura, 2009).

Çalışmamızın amacı depresyon hastalarında tedaviye başlamadan önceki BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasındaki olası ilişkiyi ve hastaların başlangıçtaki BDNF düzeyleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Major Depresif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi

Duygudurum bozuklukları patolojik duygudurum ve bununla ilgili vejetatif ve psikomotor bozuklukların klinik tabloya hakim olduğu geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Major depresif bozukluk en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Tek bir nöbet ya da yineleyici nöbetler görülebilir (Akiskal, 2007).

Depresyon yaklaşık 2500 yıldan beri tanımlanmasına rağmen ancak son yüzyıl içinde önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında en acil sağlık sorunlarını sıraladığı listesinde depresyonu dördüncü sıraya koymuştur (Kaplan & Sadock, 2005).

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan“depress” sözcüğü ise, Latince “depressus”tan gelmektedir. Depressus Latince’de aşağı doğru bastırmak, donuklaştırmak, bitkin ve kederli olmak anlamlarına gelmektedir (Işık, 2003).

Eski çağlarda depresyonun oluşumunda doğaüstü, tanrısal güçlerin etkili olduğu inancı hakimken, Hipokrat (M.Ö. 460-357) ile depresyona yaklaşımda ilk kez sistemli olarak fizyolojik mekanizmalar göz önünde bulundurulmuştur (Yetkin, 2007). Hipokrat depresyon gibi ruhsal fenomenlerin beyinden kaynakladığını söylemiştir. Hipokrat "kara safra" anlamına gelen melankoli terimiyle karasevdaı kişilik yapılarında, karaciğer ve safra yollarındaki bozukluklardan kaynaklanan durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve özkıyım düşünceleriyle ortaya çıkan bir hastalık tablosu tanımlamıştır (Köknel, 2000). Efes’li Soranus ise, öfke, hırs, yas, anksiyete gibi psikososyal faktörlere odaklanarak, kara safra varsayımını da reddetti ve melankoliyi bir ‘kara öfke’ olarak tanımladı. Kapadokyalı Aretaeus da, ‘burada ne gaz ne kara safra vardır; yalnızca öfke, yas ve zihnın kederi’ demekte ve agresyonla, melankoli ve özkıyım arasında ilişki kurmaktaydı (Yazıcı, 2007). Celsus (M.S. 100’lü yıllar) "Hekimlik" adını verdiği kitabında, bütün bedensel

hastalıkları tanımlamış, ilk kez melankoli ile beyin ve merkezi sinir sistemi arasında yapısal bir yakınlaşma sağlamıştır (Köknel, 2000).

Ortaçağ ile Avrupa'da ise teolojik inanışlar hastalıklarda hakimiyet kazanmış, Depresyonun ve tüm diğer hastalıkların likantrofi adı verilen şeytani güçlerin egemenliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Yetkin, 2007). Timothy Bright, 1586 yılında İngiltere'de "Melankoli" adlı kitabı yayınlamış, bu kitapta yazar melankolinin belirti ve bulgularını saptamış; dalgınlık, durgunluk, elem, keder, karamsarlık, sıkıntı ve tedirginlik gibi belirtilerin ön planda olduğuna dikkat çekmiştir (Köknel, 2000).

Ondokuzuncu yüzyılın sonuna doğru Delasiauve (1860), William Gull (1868) ve Savage (1898) ile ruhsal bir düşkünlük hali, cesaret ve inisiyatif eksikliği, karamsar düşüncelere eğilim, heyecan ile ilgili fonksiyonda düşüklük, genel hareketlerde azalma anlamında mental depresyon kelimesi melankoli yerine kullanılmaya başlanmıştır (Yetkin, 2007).

Yirminci yüzyılın başlarında depresyon bir terim olarak bazen melankoli ile eş anlamlı, bazen de onun bir semptomu olarak kullanılmıştır. Ancak Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) depresyonu bir semptom olarak değil depresif durumlar başlığı içinde bir kategori olarak kullanmıştır. Kraepelin klinik depresyonda ana patolojinin duygudurumda çökkünlük ve fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiştir (Yetkin, 2007). Adolf Meyer (1866-1950) psikobiyoloji kavramını oluşturarak, gerek depresyonun gerekse diğer ruhsal bozuklukların gelişiminde hem psikolojik hem de biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceğini ileri sürmüş ve melankoli kelimesinin biyolojik bir çağrışımı olmadığı için depresyonu kelimesini kullanmayı önermiştir (Yetkin, 2007). Kraepelin'le başlayan, akıl hastalıklarını nedenlerine göre tanımlayıp sınıflandırma görüşü, daha sonraki sınıflandırmalarda etkisini sürdürmüştür. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında özellikle ABD'de ruhsal bozukluklar ve hastalıklar birer tepki (reaction) olarak tanımlanıp sınıflanmıştır. 1952 yılında ilk kez yayınlanan DSM-I Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual) ruhsal bozukluk ve hastalıklara yaklaşımı böyle olmuştur. 1968 yılında yayınlanan DSM-II'de Kraepelin'in yaklaşımı etkili olmuştur. Reaksiyon yaklaşımı bırakılmış, bunun

yerine araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilmiştir. 1980 yılında yayınlanan DSM-III ve 1987'de yayınlanan DSM-III-R bu yaklaşımı sürdürmüş ve tanı ölçütlerine dayanan sınıflandırmaya ağırlık verilmiştir (Köknel, 2000).

Ülkemizdeki psikiyatri pratiğinde tüm psikiyatrik bozukluklar için olduğu gibi, major depresif bozukluk tanısı için de DSM-IV kullanılmaktadır. DSM-IV'e göre major depresif dönem için tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (APA, 1994):

A. İki haftalık süre boyunca, önceki işlevsellik düzeyine göre değışim ve aşağıdaki belirtilerden en az 5'inin ya da daha fazlasının olması; bu belirtilerden en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı veya zevk alamama olması gerekir.

1- Hastanın bildirimi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hissetme) ya da başkalarının gözlemine dayanan (örn. ağlamaklı görünüm), hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

2- Hastanın bildirdiği ya da başkalarının gözlemine dayanan, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere ya da çoğuna karşı ilgi ve zevk kaybı.

3- Diyet uygulaması olmadan, belirgin kilo kaybı, ya da kilo alımı (örn. 1 ayda beden ağırlığının % 5'inden fazla oranında) ya da hemen her gün iştahta azalma ya da artma.

4- Hemen her gün uykusuzluk (insomniya) ya da aşırı uyku (hipersomniya).

5- Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (huzursuzluk ya da ağırlaşma duygularının bildirilmesi yeterli değıldir. Başkaları tarafından da gözleniyor olmalıdır).

6- Hemen her gün yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybı.

7- Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (yalnızca hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma şeklinde değıldir ve suçluluk sanrısall olabilir).

8- Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yeteneğinde azalma ya da kararsızlık (hasta ya da başkaları tarafından bildirilebilir).

9- Tekrarlayan ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu olarak değil), özgül bir tasarlama olmaksızın tekrarlayan özkıyım düşünceleri ya da özkıyım için özgül bir tasarım olması ya da özkıyım girişimi

B. Belirtiler bir karma döneme uymaz.

C. Belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki ya da diğer önemli alanlarda bozulmaya neden olur.

D. Belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma (örn.hipotiroidizm) bağlı değildir.

E. Belirtiler sevilen birinin kaybı ile daha iyi açıklanamaz (belirtiler sevilen kişinin kaybından sonra 2 ay içinde çıkmış olmalıdır).

2.2. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi

Major depresif bozukluğun kadınlardaki yaşam boyu yaygınlığı % 10-25, erkeklerde ise % 5-12 arasındadır. Toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlar için % 5-9 arasında, erkekler için ise % 2-3 arasındadır (Kaplan& Sadock, 2005).

Yineleyici majör depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 35-40 arasındadır. Ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olmayanlarda tek bir majör depresif dönem daha geç başlayabilir. Hastaların yaklaşık olarak % 50'sinin başlangıç yaşı 20-50 arasındadır (Kaplan& Sadock, 2005).

Türkiye'de 1981 yılında kırsal alanda yapılan bir araştırmada depresyonun yaygınlığı %9.2 yaşam boyu yaygınlığı %23.6 bulunmuştur (Güleç, 1981). İzmir'de yapılan bir çalışmada yaygınlık %13 ve yaşam boyu depresyon yaygınlığı %14'tür (Küey, 1985). Bu çalışmalarda ülkemiz için kadın olmak, 40 yaşın üzerinde olmak, dul olmak, düşük sosyoekonomik düzey temel risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu iki çalışma düşük örneklem sayılarına rağmen ilk araştırmalar olmaları nedeni ile değerlidirler (Kaya, 2007). Türkiye'de Dünya Sağlık Örgütü ile ortaklaşa yürütülen bir çalışmada, sağlık ocağına başvuran hastalarda %11.6 oranında depresyon saptanmıştır. Kadınlarda daha sık depresyon görüldüğü ve depresyon hatalarında kronik hastalıkların daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Rezaki, 1995). Eskişehir'de

yapılan ve 700 bireyi kapsayan bir araştırmada depresyonun nokta yaygınlığı %27.7 bulunmuştur, aynı araştırmada kadınlarda depresyonun daha sık olması sosyodemografik değişkenlerden çok çocukluk döneminde aile içi şiddetin olması ve evlilik sorunları ile ilişkili bulunmuştur (Önen, 1994). Bir yıl sonra Sivas'da yapılan bir çalışmada depresyonun bir aylık yaygınlığı %18.8 bulunmuştur. Kadınlarda ve 55-65 yaş grubunda daha sık bulunmuştur (Doğan, 1995). Ülke genelini kapsayan ve örneklem sayısının daha geniş olduğu (N=7479) başka bir çalışmada depresif nöbet yaygınlığı %4 (kadınlarda %5.4, erkeklerde ise %2.3) bulunmuştur. şehir merkezlerinde görölme riskinin daha yüksek olduğu görölmüştür (Erol, 1998). Son olarak 1999 Marmara depreminden sonra Kocaeli ve komşu illerde yapılan farklı çalışmalarda depresyonun yaygınlığı %11 ila %42 arasında bulunmuştur (Aker, 2006).

Çalışmalarda majör depresif bozukluğun evli kadınlar ve bekar erkekler arasında daha yaygın olduğu bulunmuştur (Kaplan & Sadock, 2005). Erken yaşlarda ebeveyn kaybı, ebeveynlerin ayrılması, boşanması, evi terk etmesi sonraki yaşlarda ortaya çıkabilecek majör depresif bozukluk riskini arttırmaktadır (Kaplan & Sadock, 2005). Düşük sosyoekonomik sınıfta ve kentlerde major depresyon daha sık görölür.

Ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olanlarda majör depresif bozukluk gelişme riski daha fazladır. Aile ve genetik yükün araştırıldığı çalışmalarda, birinci derece akrabalarında majör depresif bozukluğu bulunanlarda majör depresif bozukluk gelişme oranının 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Kaplan & Sadock). Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk öyküsü olanların normal kontrollere göre majör depresif bozukluk geliştirme olasılığı 2-10 kat artmıştır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde konkordans oranı % 50'dir. Dizigotik ikizlerde ise konkordans % 10-25 arasındadır. (Kaplan & Sadock, 2005).

2.3.Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi

Hem biyolojik ve psikososyal etkenlerin etiyolojide rol oynadığı düşünölmektedir.

2.3.1.Biyolojik faktörler

2.3.1.1. Nörotransmitterler

Depresyonun ortaya çıkışında merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle noradrenalin, dopamin, serotonin depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezi rol oynayan nörotransmitterlerdir (Kaplan & Sadock, 2005).

Noradrenalin: Depresyonda beta-2 adrenerjik reseptörlerde aktivasyon artışı sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir (Işık 2003). Bu durum prefrontal korteks işlevlerini olumsuz etkiler. Dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok işlevin bozulmasına yol açar (Pedro, 2007).

Serotonin: Serotonin ana yıkım ürünü olan 5-OH IAA düzeylerinin BOS'ta düşük bulunması ile depresyonda serotonerjik etkinlikte bir azalma olabileceği varsayımı doğmuştur. Tedavide yaygın olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) ile başarılı sonuçlar alınması dikkati daha çok serotonin üzerinde tutmaktadır. Birçok serotonin reseptör alt tiplerinin tanımlanması depresyonda daha özgül tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Serotonin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin, noradrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı motor hareketlerde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında da etkin rol alır. Özkıym sonucu ölen hastalarda yapılan postmortem incelemelerde hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) serotonin metabolitleri ve trombositlerdeki serotonin taşıyıcısı miktarının da düşük konsantrasyonlarda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasında serotoninin önemini düşündüren diğer verilerdir (Kaplan & Sadock 2005; Işık 2003; Pedro 2007).

Dopamin: Depresyon patofizyolojisine en sık eşlik eden biyojenik aminler norepinefrin ve serotonin olsa da dopaminin de rol oynadığı düşünülmüştür. Veriler depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını göstermektedir (Kaplan-

Sadock, 2005). Özellikle psikomotor yavaşlama gibi belirtilerin dopamin işlevindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Korf, 1971).

Depresyonlu hastaların BOS'larında dopaminin yıkım ürünü olan homovalinik asit (HVA) düzeyinin düşük olduğu, bunun da depresyondaki azalmış dopaminerjik etkinlik ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Depresyonda mezolimbik dopaminerjik yolun işlevinde bir bozukluk olduğu ve Dopamin-1 reseptörlerinin hipoaktif olduğu düşünülmektedir (Ceylan, 2001; Kaplan & Sadock, 2005).

Diğer nörokimyasal faktörler: Aminoasit nörotransmitterlerin (özellikle gama amino bütirik asit) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine katıldığı düşünülmektedir. Depresyon olgularının yaklaşık 1/3'ünde GABA konsantrasyonu önemli ölçüde düşük bulunmaktadır. Bu durum olgular iyileştikten sonra en az 4 yıl daha sürmektedir (Yüksel, 2001; Kaplan & Sadock, 2005).

Birçok araştırmacı NMDA reseptör antagonizminin antidepresan etki için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Merkezi sinir sistemi (MSS)'nde nitrik oksid (NO) sentezi için başlıca uyarıyı sağlayan faktörler NMDA reseptörleridir. Dolayısıyla NO'nin de depresyon etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. NMDA reseptör antagonistleri kortikal adrenoseptör yoğunluğunu azaltırlar. Bu etki trisiklik antidepresanların etkisine benzer. Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü klorgilin, sertralin ve iprindol'ün sigma reseptörlerine bağlandığını göstermiştir. Sigma reseptörlerinin NMDA'ya nöronal yanıtı düzenlediği görüşü ileri sürülmektedir (Garthwaite, 1995; Hanbauer, 1992).

2.3.1.2.Nöroendokrin düzenleme

2.3.1.2.1.Hipotalamik pitüiter adrenal (HPA) aksı

Hipotalamus beyin tabanında kritik bir yerleşimde bulunur; bu bölgeden periferik doğru giden tüm sinyalleri etkiler. Hipotalamus, iç ve dış ortam hakkındaki bilgileri birleştirir ve yaşamsal organizma işlevlerini koordine eder. Yaşamı zora sokan durumlara karşı hipotalamus tarafından düzenlenen homeostatik uyumun önemli bir bileşeni de hormonal eksenlerdir. Bu

nedenle, hormonlar uyuma yönelik yanıtın gelişmesinde metabolik etkilerle bütünleşen güçlü ve geniş çaplı davranışsal etkilere sahiptir.

Tehdit algıları uyum yanıtını düzenleyen hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA) aktive eder. Merkezi sinir sisteminden hipofizden kortikotropin salınımını içeren ve metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklığın yanında hipokampal nöroenez ve apoptozisi de düzenleyen glukokortikoidlerin adrenal salınımı ile sonuçlanan bir kaskad başlar. Bu aktivasyon ayrıca bilişsel süreçleri, ağrı ve uykuyu da düzenler.

Majör depresif bozukluk hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri kontrollere göre yüksektir; deksametazona yanıt olarak görülen normal kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç gösterirler; depresif hastalarda BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi yüksektir ve adrenal bez hipertrofisi ve kortikotropine duyarlılıkta artış görülmektedir (Kaplan & Sadock, 2005; Seidman, 2005).

2.3.1.2.2.Hipotalamik pitüiter tiroid aksı

Tiroid anormalliği olan hastaların çoğunun psikiyatrik belirtileri olduğuna dair klinik bir uzlaşısı bulunmaktadır. Duygudurum bozukluğu olan hastaların yaklaşık dörtte birinde tiroid fonksiyon bozukluğu vardır. Majör depresif bozukluk hastalarında en sık bildirilen anormallikler şunlardır: 1) Dolaşımdaki T4 düzeyinde duruma bağımlı bir artış, 2) tiotropin salgılatıcı hormon infüzyonuna tiotropin yanıtında küntleşme, ve 3) noktürnal tiotropin yükselmesindeki azalma (Kaplan & Sadock, 2005; Seidman, 2005).

Bunların dışında görülebilecek nöroendokrin anormallikler, azalmış noktürnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (Kaplan & Sadock, 2005; Işık, 2003).

2.3.2.Psikososyal faktörler

2.3.2.1.Yaşam olayları

Duygudurum bozukluklarında ruhsal ve sosyal etkenlerin yeri küçümsenemez. Erken dönemlere ait streslerin beyin biyolojisinde, çeşitli nörotransmitterlerin ve intranöronal sistemlerin işleyişini bozarak uzun süreli

değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Hatta bu değişiklikler nöron kaybı ve sinaptik temaslarda azalmayı bile içerebilmektedir (Stahl, 2003). 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 duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ve süregelenleşmesinde büyük rol oynarlar (Köroğlu, 2007). Çocukluğun erken dönemlerinde anne yitiminin depresyona yatkınlık açısından önemli bir etken olduğu genellikle kabul edilir Depresyonun başlamasına en sık eşlik eden çevresel stresör ise eş kaybı ve işsizliktir (Kaplan & Sadock, 2005).

2.3.2.2. Kişilik faktörleri

Obsesif-kompulsif, histriyonik, borderline gibi belirli kişilik bozuklukları diğer kişilik bozukluklarına göre depresyon için daha çok risk altındadırlar (Kaplan & Sadock, 2005).

2.3.2.3. Bilişsel model

T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre çökkünlük temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu buna ikincildir. Çökkünlüğe yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar (Beck'e göre "şemalar") giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bir bakıma bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan duygudurum bozukluğu ortaya çıkar (Beck, 1979).

2.3.2.4. Davranışçı model

Öğrenilmiş çaresizlik modeli: Bu model depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Seligman kaçamadıkları elektrik şoku verilen köpeklerin sonunda bu uyarandan kaçmak için çaba göstermediklerini gözlemlemiş ve öğrenilmiş çaresizlik modelini önermiştir (Overmier & Seligman, 1967).

Pekiştirme modeli: Lewinsohn ve diğer davranışçı araştırmacılara göre depresif davranışlar uygun ödüllerin eksikliğine bağlıdır. Bu modelde, kişinin ödüllendirilme olasılığı bulunan durumlara uygun yanıtlar veremediği ve sosyal becerilerindeki yetersizliğin bireyde depresyona yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (Kaplan & Sadock, 2005).

2.3.2.5.Psikodinamik model

Freud'a göre içe yönelen öfke aslında bireyin bağımlılık ve sevgi ihtiyacını önleyen sevgi nesnesini cezalandırmaya yöneliktir. Nesne örseleyici bir kaybı önlemek için zaten içe alınmış olduğundan, hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelmektedir. Major depresyonun temelinde yatan sorun, engelleyici bir ebeveyn olduğu kabul edilen içe alınmış bir nesneye karşı hissedilen ambivalan duygulardır (Özmen, 2001).

2.4.Major Depresif Bozukluğun Klinik Özellikleri

Depresif duygudurum ve ilgi kaybı ya da zevk alınan etkinliklerden zevk alınamıyor olması depresyonun temel belirtileridir. Hastaların büyük kısmı uyku sorunlarından ve enerji kaybından yakınırlar. Enerji azalması, alışılmadık yorgunluk ve bitkinlik hali yine sık görülen belirtiler arasındadır. Hastaların basit işleri yerine getirirken bile büyük çaba harcaması gerekebilir. Birçok hastada iştah azalması ve kilo kaybı görülür; bazen de tersine artmış iştah ve kilo alımı da gözlenebilmektedir. Hastalar uykuya dalmakta güçlük, uyku bölünmeleri ve sabah erken uyanma şeklinde kendini gösteren uyku sorunlarından sıklıkla yakınırlar daha nadir olarak uyku artışı da görülebilir.

Psikomotor retardasyon çoğu depresif hastada gözlenen bir durumdur. Belirgin hale geldiğinde hastanın mimiklerinde, jestlerinde, konuşma hızında ve hareketlerinde yavaşlama izlenebilir. Hastaların çoğunda sabahları belirtilerin şiddetinde artma ve akşamları azalma ile karakterize diurnal değişim tanımlanır. Depresyonlu hastalarda özkıyım düşünceleri sıktır ve özkıyım girişimi riski açısından dikkatli olunmalıdır (Kaplan & Sadock, 2005; Lusen, 2003).

2.5.Major Depresif Bozuklukta Tedavi

2.5.1.Psikoterapötik yaklaşım

2.5.1.1.Bilişsel davranışçı terapi

Depresyon tedavisinde kanıta dayalı psikolojik tedavi yaklaşımları Bilişsel terapi (Cognitive Therapy) ve Kişilerarası Psikoterapidir (Interpersonal Psychotherapy). Bilişsel Terapi (BT), Aaron T. Beck'in 1960'lı yıllarda depresyonla ilgili yaptığı çalışmalar esnasında ortaya çıkmıştır. Beck, depresif hastaların düşüncelerinin bilişsel üçlü (cognitive triad) adını verdiği biçimde, kendileri (yetersizim, değersizim), dünya (yalnızım, kimse bana destek olmayacak) ve gelecekle ilgili (geleceğim yok, hiçbir şey düzelmeyecek) olumsuz yönde yanlılık taşıdığını öne sürmüştür (Beck AT, 2001).

Beck'in ruhsal bozukluklarla ilgili bilişsel modeli duygusal bir bozukluğun doğasını anlamak için kişinin olaylara verdiği tepkilere eşlik eden bilişsel içeriğe ya da düşünce akısına odaklanmak gerektiğini öne sürer. Terapide hastanın ulaşılabilir olan bilinçli ya da bilinç öncesi zihinsel süreçlerine odaklanılır, psikanalizin ilgi konusu olan bilinçdışı güdülenmeler araştırılmaz. Bilişsel davranışçı tedavi etkin, direktif, sınırlı süreli, yapılandırılmış bir yaklaşımdır (Derubeis RJ, 2001).

2.5.1.2.Kişiler arası terapi

Kişilerarası İlişkiler Terapisi (KİT) özellikle duygudurum bozukluklarının tedavisinde etkinliği gösterilmiş psikoterapi yöntemlerindendir. Sınırlı-süreli ve yaşam olaylarına odaklanan KİT, depresyonu tıbbi bir bozukluk olarak tanımlar ve hastanın duygudurum bozukluklarını güncel kişilerarası ilişki sorunları ile bağlantılandırır. Hastanın belirtilerini azaltmaya ve güncel kişilerarası ilişkilerini çözümleyebilmesi için gerekli sosyal becerileri kazanmasına yardımcı olur. KİT, Sullivan'ın interpersonal kuramı, Bowlby'nin bağlanma kuramı ve sosyal rollerle ilgili çalışmalar üzerine temellenmiştir. KİT psikodinamik ve destekleyici psikoterapilerin birçok tekniğini benimsemektedir. Depresyon belirtilerini değerlendirmek, depresif belirtileri

ilişkilerdeki sorunlarla ilişkilendirmek, “hasta rolü” vermek, tedavinin odağını seçmek KİT’in ilk aşamasında gerçekleştirilir (Alkan, 2007).

2.5.2.Farmakoterapi

Depresyon tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar (Stahl, 2003);

A. Antidepresanlar

1. Klasik Antidepressanlar

a.MAO inhibitörleri

b.Trisiklik Antidepresanlar

2. SSRI (seçici serotonin geri alım inhibitörleri)

3. sNRI (seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri)

4. NDRI (noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri)

5. SNRI (serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri)

6. NASSA (noradrenalin ve seçici serotonin antagonistleri)

7. SARI (serotonin antagonisti ve geri alım inhibitörü)

8. Yeni geliştirilen antidepressanlar: beta agonistler, ikincil mesajcı sistemleri etkileyen ilaçlar, 5HT_{1A} agonistleri, SDRI (serotonin ve dopamin geri alım inhibitörleri), 5HT_{1D} antagonistleri, nörokinin antagonistleri, sigma reseptörleir, nörotensin, kolesistokinin gibi farklı nörotransmitterler üzerinden etkileyen ilaçlar.

9. Tianeptin

B. Lityum ve diğer duygudurum dengeleyiciler

C. Antipsikotikler

D. Anksiyolitikler

F.Diğer (stimulanlar,tiroid hormonları,folat,pindolol)

2.5.3.İlaç dışı diğer biyolojik yöntemler

Ayrıca depresif bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan psikofarmakolojik ve psikoterapötik yöntemler yanında bazı özel durumlarda ya da bu iki yönetime dirençli olgularda ilaç dışı biyolojik tedavileri kullanmak ihtiyacı doğabilir. Depresif bozuklukların tedavisinde elektrokonvülsif tedavi,

ışık tedavisi, transkranyal manyetik uyarı tedavisi, uyku yoksunluğu tedavisi ve nervus vagus uyarı tedavisi de kullanılır.

2.5.4.Major Depresif Bozukluğun Tedavisinde Temel İlkeler

Depresyonun tedavisinde bilişsel davranışçı terapi, kişiler arası terapi ve antidepresan ilaç tedavisi birinci düzey kanıtlara sahip tedavi seçenekleridir ve birçok güncel tedavi kılavuzunda birinci seçenek tedaviler arasında yer alırlar (APA, 2010; NICE, 2009; CANMAT, 2009), NICE etkinlikleri kanıtlanmış psikoterapi yöntemlerinin (bilişsel davranışçı ve kişilerarası terapi) hafif şiddetli depresyon tedavisinde antidepresan ilaç tedavisinden önce ilk seçenek olarak uygulanmalarını önermektedir.

SSRI'lar ve diğer yeni antidepresan ajanlar TSA ve MAO inhibitörlerine nazaran daha düşük yan etki profiline sahip oldukları ve daha iyi tolere edildikleri için major depresyon farmakoterapisinde ilk seçenek olarak önerilmektedirler.

Bugüne kadar yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar birinci seçenek olarak önerilen ilaçların etkinlik ve tolerabilite açısından birbirlerine herhangi bir üstünlüğü olmadığı yönünde sonuç vermiştir (Lam, 2009).

Genel olarak ilaca başladıktan sonra 2 ila 4 hafta içinde belirtilerde kısmi bir düzelme ya da klinik ölçeklerde kısmi yanıt karşılık gelen düzelme (başlangıca göre %20-25'den fazla, %50'den az) gözlenirse 2 ila 4 hafta daha beklenmesi, 2 ila 4 hafta sonunda herhangi bir düzelme gözlenmezse ilacın dozunun artırılması ya da başka bir birinci seçenek ilaçla değiştirilmesi düşünülebilir. 8 hafta sonunda tedaviye yanıt (klinik ölçeklerde %50 azalma) gözlenmez ise kullanılmakta olan antidepresan başka bir antidepresan ilaç ile değiştirilebilir ya da ekleme tedavileri denenebilir.

STAR-D başta olmak üzere birçok geniş kapsamlı çalışmada kullanılmakta olan ilacın aynı gruptan başka bir ilaç ile değiştirilmesi ile başka bir gruptan bir antidepresan ajanla değiştirilmesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Rush, 2006b). Bu aşamada tedavi kılavuzlarının önerileri arasında bazı farklar göze çarpmaktadır. İlk tercih edilen antidepresan ajana yanıtızsızlık durumunda ilacın değiştirilmesi planlanıyorsa ilk aşamada

CANMAT TSA ve MAO inhibitörleri dışındaki seçenekleri önerirken (CANMAT, 2009), APA ve NICE tedavi kılavuzlarında bu gruplardan ilaçlar da bu aşamada seçenekler arasındadır. Buna göre CANMAT ilaç değiştirilmesinin tercih edilmesi durumunda TSA ve MAO inhibitörlerini ilaç değiştirme ya da ekleme seçeneklerinden birinin denenmesi ve buna rağmen yanıtınlığının devam etmesi durumunda önermektedir.

İlk seçilen antidepresan ajana yanıtınlık durumunda değiştirme seçeneği dışındaki diğer bir seçenekte ekleme tedavileridir. Ekleme tedavi seçeneği olarak lityum ve atipik antipsikotikler (aripiprazol, risperidon, olanzapin, ketiapin) ortak olarak ilk aşamada önerilmektedirler. Bu ajanlardan aripiprazol major depresyon tedavisinde ekleme tedavisi olarak, ketiapin ise monoterapi olarak FDA onayı almıştır (CANMAT, 2009; NICE, 2009; APA, 2010).

Farklı bir etki mekanizmasına sahip bir antidepresan ajanın ekleme tedavisinde tercih edilmesi de mümkündür. NICE ve APA ekleme tedavisinin ilk aşamasında da bu ilaçları önerirken, CANMAT yetersiz kanıt nedeni ile yukarda sayılan ilaçların eklenmesine rağmen yanıtınlığının devam etmesi halinde bu stratejiyi önermektedir.

Modafinil, buspiron, tiroid hormonları, antiepileptik ajanlar, folat, omega-3 yağ asitleri, pindolol ekleme tedavisinde farklı kılavuzlarda yer alan ilaçlardır. Bununla birlikte hiçbirisi, her üç kılavuzda da rutin olarak kullanılması önerilen seçenekler arasında yer almamaktadır.

Psikotik özellikli depresyonda antipsikotik ajanların eklenmesi önerilmektedir (APA, 2010; NICE 2009).

Remisyon sağlandıktan sonra sürdürüm tedavisinin en az 6 ay sürmesi, ancak ileri yaş, tekrarlayıcı dönemler, psikotik depresyon, ağır depresif dönem, tedaviye zor yanıt vermiş dönem, daha önce tedavi kesimi ile birlikte görülen depresme öyküsünün varlığı gibi durumlarda sürdürüm tedavisinin 24 aya kadar uzatılması önerilmektedir. Farmakoterapiye direnç varlığında EKT en önemli tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. (Lam, 2009).

2.6.Depresyonun seyri ve sonlanımı ile ilgili kavramların tarihsel gelişimi

Psikiyatrik bozuklukların seyri ve sonlanımları ile ilgili terimlerin yaygın olarak kabul görmüş tanımlarının detayları ile özetlenmesi son dönemde önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Ortak olarak kullanılan ve tanımları konusunda görüş birliğinin olduğu terimler, klinik çalışmalar arasında karşılaştırma yapabilmek için temel bir gerekliliktir. Gerek gözlem çalışmalarında gerekse klinik araştırmalarda norm halini almış terimlerin kullanılması daha anlamlı ve hastalar için daha çok faydalı olabilecek sonuçların ortaya çıkmasına katkı sağlayacak bir faktördür. Terimlerin yaygın olarak kabul edilen tanımlarının tam olarak belirlenmesi ve geçerliliklerinin sağlanması hastaların daha iyi tedavi edilebilmesine fayda sağlayacak, klinik olarak anlamlı sonuçlara ulaşılabilmesi için temel teşkil edecektir (Tohen, 2009). Bu bölümde söz konusu terim ve tanımlamalar tarihsel seyir içerisinde özetlenmeye çalışılacak son olarak da geline nokta özetlenecektir.

2.6.1.McArthur Vakfı Depresyon Psikobiyolojisi Araştırma Ağı raporu

1989 yılında McArthur Vakfı Depresyon Psikobiyolojisi Araştırma Ağı unipolar depresyonun seyri ile ilgili terimler ve terimlerin tanımlamalarında mevcut isimlendirmelerin ve tanımlamaların tespiti ve terimler konusunda dil ve görüş birliği oluşturabilmek amacı ile bir dizi toplantı düzenledi. İlk aşamada son 2 yılda yayınlanan literatür gözden geçirilerek depresyonun seyri ve sonlanımı ile ilgili güncel terimler ve bu terimlerin nasıl tanımlandığı tespit edildi (Prien, 1991). Buna göre tedavinin akut etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda (Toplam 84 yayında yer alan 78 çalışma ve sadece 7 tanesinde izlem 7 haftadan uzun) söz konusu terimler tanımlanırken depresyon derecelendirme skorlarındaki oransal değişimin veya skorların belli bir kesme değerinin altına düşmesinin bugün olduğu gibi en sık kullanılan tanımlama kriteri olduğu saptandı (81%) (Prien, 1991). Bununla birlikte günümüzde rutin olarak kullanılmayan herhangi bir başka kriter bakılmaksızın depresyon derecelendirme ölçeklerinde istatistiki olarak anlamlı değişim (32%) başta olmak üzere depresyon skorlarındaki mutlak azalma miktarı, hastaneye yatış

endikasyonu konması, tedavinin değiştirilme gerekliliğinin ortaya çıkması, klinik değerlendirme gibi kriterlerin de yaklaşık 56% gibi günümüze kıyasla oldukça yüksek oranda kullanıldığı dikkati çekmektedir (Prien, 1991).

Uzun süreli izlem çalışmalarında (Toplam 37 yayına konu olan 31 çalışma, izlem süresi 2 ay ile birkaç yıl arasında değişmekte) ise diğer kriterlerin bir kısmının (Hastaneye yatış endikasyonu gibi) nerede ise kesme değeri kadar sık kullanıldığı, depresyon derecelendirme skorlarındaki değişimin esas alındığı kriterlerin diğer kriterlerin toplamına kıyasla daha az kullanıldığı görülmektedir (Prien, 1991). Bu durum daha sonra tartışılacak güncel anlayıştan oldukça farklıdır.

Depresyonun seyri ve sonlanımı ile ilgili terimler incelendiğinde akut etkinin saptandığı çalışmalarda günümüzde de çok yaygın olarak kullanılan tedaviye yanıt (response) teriminin araştırmaların yapıldığı yıllarda en sık kullanılan terim olduğu dikkati çekmektedir. Yıllar içinde terimin muhafaza edilmesine rağmen tedaviye yanıtın tanımlanmasında bugün çok nadiren kullanılan kesme değerinin baz alınması kriterinin, o dönemde depresyon skorlarındaki oransal azalmaya tercih edildiği görülmektedir (22 kez kullanılan oransal azalma kriterine karşılık, 35 kez kesme değeri kullanılmış). Akut etki ile ilgili çalışmalarda günümüzde yaygın olarak kullanılan iyileşme (recovery) teriminin nadiren (7/84) kullanılmış olması düzelme (remission) teriminin hiç kullanılmamış olması (Prien, 1991) günümüz terminolojisi ile diğer bir önemli farklılık noktasıdır. Öte yandan gelişim (improvement) (sonraki bölümlerde tartışılacak olan belirtilerde erken dönemde gözlenen gelişim kavramını bir kenara bırakırsak), iyileştirici etki ya da etkinlik, değişim ya da değişimin sağlanamaması, tedavinin başarılı ya da başarısız olması gibi terimler önceki dönemde görece sık kullanılan (Prien, 1991) güncel yayınlarda ise rutin olarak kullanılmayan terimler olarak dikkati çekmektedir. Uzun süreli izlem çalışmalarında diğer terimlere kıyasla belirgin olarak daha sık kullanılan bir terim yoktur. Yanıt, düzelme, iyileşme gibi günümüzde sık kullanılan terimlerin yanı sıra bugün hastalığın sonlanımını ifade etmek amacı ile rutin olarak kullanılmayan stabilize olmak gibi terimlerin de kullanıldığı görülmektedir(Prien, 1991). Bugün sık kullanılan ve görece

anlayış birliğinin sağlandığı tedaviye yanıt, düzelme ve iyileşme terimlerinin tanımlarının çalışmalar arasında büyük fark gösterdiği, aynı ya da oldukça benzer tanımlamaların farklı çalışmalarda farklı terimlerle ifade edildiği, tanımlamalarda süre kriterinin göz ardı edildiği ya da oldukça muğlak olduğu (Prien,1991) dikkati çekmektedir. Günümüzde sık kullanılan bir başka kavram olan nüksün (recurrence) ise hiçbir çalışmada yer almamış olması (Prien,1991) da bir diğer önemli ve şaşırtıcı noktadır.

Sonuç olarak geçerlilikleri kuşku, genelde tam olarak netleşmemiş ve birbirleriyle örtüşmeyen tanımlamaları olan toplam 28 farklı terimin kullanıldığı tespit edilmiştir. Kısmi, tam, göze çarpan, hafif gibi ikincil terimlerin de kullanılmasıyla toplam terim sayısı 64'ü bulmaktadır. Bu isimlendirme ve kavram kargaşası klinik çalışmaların sonuçlarını değerlendirmeyi, birbirleriyle kıyaslamayı ve klinik pratiğe uyarlamayı son derece zorlaştırmaktadır (Prien, 1991). Çalışma grubu ikinci aşamada iyi tanımlanmış ve geçerlilikleri kanıtlanmış terimleri ve bu terimlerin tanımlamalarında görüş birliği oluşturmak amacı çeşitli önerilerde bulundu. Bu önerilerin bir son nokta olmadığı geliştirilmesi gerektiğinin de altı çizildi. Bu dinamik süreç günümüzde hala devam etmektedir.

İkinci aşama ile ilgili sonuç raporunda seyir ve sonlanım ile ilgili terimler ve bunlar için tanımlama önerileri özetlendi. Tanımlamalar yapılırken öncelikle tanımlamalara temel oluşturacak bazı temel prensipler belirlendi. Bu prensiplerden ilki tanımlamamaların, belirtilerin şiddeti ya da bulgular gibi gözlemlenebilir ve ölçülebilir verilere dayanmasıdır. İşlevsellik de bu niteliği taşımasına rağmen belirtiler ve işlevsellik arasındaki etkileşim henüz tam olarak anlaşılamadığı ve diğer faktörler de işlevselliği etkileyebileceği için işlevsellik değışimi bir kriter olarak yer almadı. Diğer temel prensipler de tedaviye yanıt dışındaki tüm terimler tedavi etkisinden bağımsız olarak da (yani kendiliğinden de) gerçekleşebilecek değışiklikleri ifade etmesi ve tanımlamalar oluştururken tek bir depresif döneme değıl hastanın tüm hastalık öyküsüne odaklanması şeklinde sıralanabilir (Frank, 1991).

Tedaviye yanıt- kısmi düzelme (partial remission), düzelme, iyileşme, alevlenme(relapse) ve nüks terimleri sonuç raporunda yer aldı. Günümüzde de sıklıkla kullanılan söz konusu terimler için o dönemde yapılan tanımlama önerileri şu şekildedir:

Yanıt veya kısmi düzelme: Depresif belirtilerde klinik olarak anlamlı bir azalmanın olmasıdır. Burada klinik olarak anlamlı ifadesi hastada artık sendromun tanı kriterlerinin karşılanmaması fakat belirtilerin halen minimal düzeyde devam etmesi şeklinde açıklanmıştır. Çalışma grubunun önerisinde yanıt ve kısmi düzelme kavramları aynı sonucu ifade eder fakat yanıt tedavi edici bir müdahale sonucunda gelişir, kısmi düzelme ise kendiliğinden de olabilir (Frank, 1991).

Tam düzelme: Depresif belirtilerin görece kısa bir süre boyunca açık bir şekilde ortadan kalkması şeklinde tanımlandı. Hastalığın tanı kriterleri karşılanmadığı gibi hastada en fazla minimal düzeyde belirti devam etmektedir ya da hastalığın belirtileri tamamen ortadan kalkmıştır. Düzelme sağlandıktan sonra tedavinin daha fazla yoğunlaştırılmasına gerek olmadığı da klinik bir öneri olarak vurgulanmıştır (Frank, 1991).

İyileşme: Düzelme halinin belirtilerin tekrar yineleme olasılığının anlamlı oranda düştüğü ana kadar sürmesidir. Söz konusu noktadan sonra alevlenme olasılığının anlamlı ölçüde düşük olması ve bu nokta ile ilerisinde kalan zaman dilimi arasında alevlenme riski açısından anlamlı bir fark olmaması önemlidir (Frank, 1991).

Bu tanımlar ışığında klinik ölçek skorları ve süre ile ilgili önerileri özetlemek gerekirse HAMD-17 için önerilen, belirtilerin hemen tamamen kaybolması yani düzelme kriteri 7 ve altında skorlardır ve bu durumun en az iki hafta boyunca devam etmesi gerekmektedir. İyileşme için geçmesi gereken en az süre önerisi ise 6 aydır. Yanıt/kısmi düzelme için özel olarak derecelendirme skoruna dayalı bir tanımlama yapılmamıştır ama terimin tanımından hareketle HAMD-17 skorunun 7'den büyük 15'den küçük olmasıdır (belirtiler tam olarak ortadan kalkmamış ama hasta tam olarak sendrom kriterlerini karşılamıyor) (Frank, 1991).

Alevlenme ve nüks: Alevlenme söz konusu depresif dönem belirtilerinin iyileşme için gerekli zaman geçmeden önce tekrar başlamasıdır yani bu noktada yeni bir depresif dönemin varlığından söz edilemez. İyileşme için öngörülen süre geçtikten sonra depresif dönem belirtilerinin tekrarlanması nüks olarak tanımlanır; nüks ortaya çıktığında yeni bir depresif dönem başlamış demektir.

Yukarıda özetlenen tanımlamalar yıllar içerisinde değişiklik göstermekle birlikte temel özelliklerini korumuşlardır. Konu ile ilgili diğer çalışma gruplarına ve araştırmalara da büyük oranda temel teşkil etmişlerdir. Unipolar depresyon ile ilgili diğer bir çalışma grubu raporu ilkinden 25 yıl sonra yayınlanmıştır.

2.6.2. Amerikan Nöropsikofarmakoloji Koleji raporu

2006 yılında Amerikan Nöropsikofarmakoloji Koleji (ACNP) konu ile ilgili çalışma grubu oluşturarak yeni bir rapor yayınladı (Rush, 2006a). Bu raporda tedaviye yanıt, belirtilerde klinik olarak anlamlı azalma şeklinde tanımlandı. Bir önceki çalışma grubu raporundan farklı olarak hastanın sendromun tanı kriterlerini karşılamıyor olması tanımlama önerisine dahil edilmedi. Bununla birlikte tedaviye yanıt kavramının klinik pratikte tedaviye yön verme açısından (doz ayarlaması, ilaç değiştirme ve ekleme stratejileri açısından) önemine vurgu yapılırken; klinik araştırmalarda birincil ölçüt olarak kullanılması ile ilgili bazı çekinceler dile getirilmiştir. Öncelikle tedaviye başlamadan önce belirtileri değerlendirirken yapılacak hatalar direk olarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesini etkileyecektir (Fava, 2003). İkinci olarak klinik olarak anlamlı düzelme tanımı hastanın tedavi öncesi değerlendirmesi ile ilişkilidir, tedaviye dirençli bir depresyon vakasında sağlanacak görece daha düşük bir düzelmenin klinik olarak anlamı, tedaviye dirençli olmayan bir hastada elde edilecek görece daha yüksek bir orandaki düzelmeden daha fazla olabilir (Rush, 2003). Son olarak başlangıçta belirti şiddetleri daha fazla olan hastalar tedaviye yanıt vermiş olarak değerlendirildikleri noktada hala klinik olarak daha kötü durumda iken başlangıçta daha hafif belirtileri olan hastalar tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildikleri noktada klinik olarak çok daha iyi

durumda olabilirler (Tedlow, 1998). Tedaviye yanıtın tanımlanmasında çalışmaya dahil olan popülasyonun özelliklerinin önem taşıdığı; başlangıçtaki belirti şiddeti, tedaviye direnç gibi faktörlerin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (Rush, 2006a).

Bu toplantıda düzelme klinik olarak hastalığın belirti ve bulgularının tamamen ya da tama yakın derecede ortadan kalması olarak tanımlandı. Düzelmeden bahsedebilmek için depresif duygudurum ve anhedoninin tamamen ortadan kalkmış olması ön şart olarak önerildi; ayrıca diğer yedi belirtiden en fazla iki tanesi varlığını sürdürebileceği tanım önerisine eklendi. Düzelme durumundaki hastaların işlevselliği ve prognozu, tedaviye yanıt vermiş ama düzelme sağlanamamış hastalardan daha iyidir. Ayrıca temel olarak tedavi öncesi ile bir kıyaslama değil geline son noktanın değerlendirmesi esas alındığı için klinik çalışmalarda tedaviye yanıtla kıyasla daha değerli bir ölçüt olarak önerilmektedir (Rush, 2006a).

Yanıt ve düzelme değerlendirmesinde sadece tanı kriterleri içerisinde yer alan dokuz temel depresyon belirtisinin esas alınması, eksen 1, 2 ve 3 eştanılar ile de ilgili olabileceği için (örneğin anksiyete gibi) eşlik edebilecek diğer belirtilerin dikkate alınmaması yine aynı şekilde başka faktörlerle ilişkisi olabileceği için günlük işlevselliğin direkt bir kriter olarak değerlendirilmemesi önerilmektedir (Rush, 2006a). Yanıt veya düzelmeden bahsedebilmek için söz konusu durumun kesintisiz olarak 3 hafta devam etmesi de diğer bir öneridir (Rush, 2006a).

Yanıt ve Düzelme kavramlarını standardize etmek için depresyon derecelendirme ölçeklerinden yararlanılması önerildi. Bununla birlikte bu ölçeklerde depresyonun temel belirtilerini içermek açısından eksiklikler bulunabileceği uyarısı da yapıldı. Örneğin en sık kullanılan ölçeklerden HAMD-17'da uyku, iştah ve kilo artışı ile konsantrasyon/karar verme sorgulanmamaktadır. Benzer şekilde MADRS'da aşırı uyuma, iştah artışı, enerji kaybı, suçluluk duyguları ve psikomotor değişiklikler sorgulanmamaktadır. Bu durum klinik araştırmalar açısından bir eksikliğe işaret ederken klinik pratikte de sadece ölçeklere dayanarak değerlendirme

yapmanın yeterli olmayabileceğini bir kez daha göstermektedir (Rush, 2006a).

Depresif belirtilerin ortadan kalkmasından sonra geçen süre (düzelme süresi) belirtilerin tekrar ortaya çıkması beklentisini anlamlı olarak düşürecek kadar uzun ise iyileşmeden söz edilir. Burada iyileşme terimi hastalığın iyileşmesi değil son depresif dönemin iyileşmesini ifade eder. ACNP yapılan çalışmalarda alevlenmelerin büyük kısmının ilk 4 ay içerisinde gözlemlendiğini işaret ederek bu süreyi 4 ay olarak önermiştir (Rush, 2006a). Bununla birlikte bu sürenin en az 6 ay olması gerektiği görüşünün de kimi araştırmacılar tarafından savunulduğu belirtilmiştir (Riso, 1997). Bu sürenin o dönemki güncel tedavi kılavuzlarındaki depresif belirtiler geriledikten sonra antidepresan ilacın devam edilmesinin önerildiği minimum süre (4 ay) ile örtüştüğünün de altı çizilmiştir (Rush, 2006a).

2.6.3.Uluslararası Bipolar Bozukluk Topluluğu raporu

Depresif dönemin seyri ve sonlanımı ile ilgili son çalışma grubu raporu diğer ikisinden farklı olarak bipolar depresyon ile ilgilidir. 2009 yılına gelindiğinde Uluslararası Bipolar Bozukluk Topluluğu bipolar bozukluğun seyir ve sonlanımı ile ilgili terimlerin ele alındığı bir çalışma grubu kurarak bu konuda bir rapor yayınladı (Tohen, 2009). Bu raporda dikkati çeken önemli bir farklılık tedaviye yanıt ve düzelme tanımlarının sendromal ve semptomatik olarak ikiye ayrılmasıdır. Bipolar depresyon için sendromal tedavi yanıtı major depresif epizod tanı kriterlerini oluşturan dokuz belirtiden tedaviye başlamadan önce şiddeti ölçen bir skalada (Klinik global izlenim(CGI)- hastalığın şiddeti gibi) belli skorun üzerinde olan belirtilerin (CGI için en az 4) her birinde en az 50% düzelme olmasıdır. Semptomatik tedaviye yanıt için sıklıkla kullanılan depresyon derecelendirme ölçeği skorlarında en az 50% azalma önerisine sadık kalınmış, bununla birlikte klinik araştırmalar için farklı tedaviye yanıt kategorilerinin olmasının (0-25%, 25-49%, 50-74%,75-100%) faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Tohen, 2009).

Bipolar depresyon için sendromal düzelme için gerekli koşullar tanı kriterleri içerisinde yer alan dokuz belirtiden depresif duygudurumun ve

anhedoninin ortadan kalkmış olması, kalan 7 belirtiden en fazla iki tanesinin CGI-şiddet skorunun üç ve üzerinde olması ve CGI depresyon şiddeti skorlarının iki ve altında olmasıdır (Tohen, 2009). Semptomatik düzelme tanımı unipolar depresyon için önerilen önceki tanımlarla örtüşmektedir. Depresif dönemde iyileşme tanımını kullanabilmek için düzelmenin en az sekiz hafta kesintisiz devam etmesi gerekmektedir.

2.7.Kavramların Tarihsel Gelişiminin Özeti ve Güncel Kullanımları

2.7.1.Yanıt veya kısmi düzelme

İlk olarak depresif belirtilerde klinik olarak anlamlı bir azalmanın olması, yani sendromun tanı kriterlerinin karşılanmaması fakat belirtilerin halen minimal düzeye devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır (Frank, 1991). Sonraki tanımlamada belirtilerde klinik olarak anlamlı bir azalmanın olması tanımı korunurken hastanın sendromun tanı kriterlerini karşılamıyor olması tanımlama önerisine dahil edilmedi (Rush, 2006a). Günümüzde de 2006 yılındaki tanım yaygın olarak kullanılmakla birlikte literatürde tedaviye yanıt kavramı ile ilgili halen kesin bir standart yoktur depresyon derecelendirme ölçeklerinde başlangıca göre % 20 ila %75 arasında kalan oranlardaki azalmaları tedaviye yanıt olarak değerlendiren farklı yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte tedaviye yanıt için depresyon derecelendirme ölçeklerinde en az %50 azalmanın olması günümüzde de en sık kullanılan kriterdir (Riedel, 2010). Bu duruma rağmen pek çok yazar bu ölçütün ne şekilde bir standart haline geldiğinin pek net olmadığını dile getirmişlerdir (Nierenberg ve Dececco, 2001; Bandelow, 2006). Ayrıca son yıllarda birçok çalışmada depresyon skorlarında 50% ve üzeri azalma olması yanıt yerine kısmi yanıt (partial response) terimi ile de ifade edilmeye başlamıştır (Triverdi, 2004; Mauskopf, 2009). Kısmi yanıt teriminin başka şekilde de tanımlanabildiği (derecelendirme ölçeği skorlarında 25-49% arası azalma gibi) (Mauskopf, 2009) dikkati çekmektedir. Bu durum halen ortak bir dilin tam olarak oturmadığının göstergelerinden biridir. Ayrıca 1991 yılındaki önerilere paralel

şekilde halen yanıt ve kısmi düzelme terimleri benzer tanımların karşılığı olarak kullanılabilir.

2.7.2.Tam düzelme

İlk olarak depresif belirtilerin görece kısa bir süre boyunca açık bir şekilde ortadan kalkması şeklinde tanımlanmıştır. Hastalığın tanı kriterleri karşılanmadığı gibi hastada en fazla minimal düzeyde belirti devam etmektedir ya da hastalığın belirtileri tamamen ortadan kalkmıştır (Frank, 1991). Sonraki tanımlamada ilk tanımdaki gerekliliklere ek olarak düzelmeden bahsedebilmek için depresif duygudurum ve anhedoninin tamamen ortadan kalkmış olması ön şart olarak önerildi ayrıca diğer yedi belirtiden en fazla iki tanesi varlığını sürdürebileceği tanım önerisine eklendi (Rush, 2006a). Düzelme tanımı yıllar içerisinde değişmemiştir. Hastalığın belirtilerinin hemen tamamen ortadan kalkması, iyileşme için öngörülen süre geçene kadar düzelme olarak tanımlanır. Düzelmeden söz etmek için en sık kullanılan ölçüt HAMD-17 skorunun 7 ve altına düşmesidir (Rush, 2006a; Riedel, 2010). Bununla birlikte 6-12 arasında değişen farklı kesme noktaları da mevcuttur (Riedel, 2010). MADRS için en sık kullanılan kesme noktası (8-15 arası değişmekle birlikte) 10'dur.

Son yıllarda söz konusu kesme noktalarının geçerliliği ile ilgili bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Almanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 846 depresif dönem geçiren hasta yer almış (60 bipolar, 786 unipolar) düzelme kriteri olarak CGI-S skorunun 1'e, yanıt kriteri olarak CGI-S skorunun en az 2'ye düşmesi baz alınmış. Çalışmada unipolar depresonda düzelme için HAMD-17 skorunun en az 6, MADRS skorunun en az 7 olmasının (bipolar depresyon için ise sırası ile 7 ve 6) en yüksek duyarlılık ve özgüllük oranı ile çalışma için baz alınan düzelme kriterini karşıladığı sonucuna varılmıştır. Tedaviye yanıt için saptanan değerler unipolar depresyon için HAMD-17'de en az %47, MADRS'da %46 azalmadır (bipolar depresyon için %47 ve %40) (Riedel, 2010). Sadece bipolar hastaların yer aldığı benzer bir çalışmada (n=1243) Bipolar depresyon'da remisyon için kesme değeri MADRS için 5 olarak bulunmuştur (Berk, 2008).

2.7.3.İyileşme

Düzelme halinin belirtilerin tekrar yineleme olasılığının anlamlı oranda düştüğü ana kadar sürmesidir. Söz konusu noktadan sonra alevlenme olasılığının anlamlı ölçüde düşük olması ve bu nokta ile ilerisinde kalan zaman dilimi arasında alevlenme riski açısından anlamlı bir fark olmaması önemlidir (Frank, 1991; Rush, 2006a). İyileşmenin tanımı yıllar içerisinde değişmemiştir bununla birlikte düzelmeye artık iyileşme denilebilmesi için (alevlenme olasılığının anlamlı derecede düşmesi için) geçmesi gereken en kısa süre konusunda kesin bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Çalışmalarda genel olarak 8 hafta ila 12 ay arası düzelme süreleri iyileşme olarak kabul edilebilmektedir. Son yıllarda 6 ay ve üzeri sürelerin daha fazla kullanıldığı dikkati çekmektedir (Triverdi, 2004; Solomon, 2008; Mulde, 2009). Bu duruma paralel olarak bir önceki bölümde belirtildiği gibi güncel tedavi kılavuzlarında belirtiler tamamen geriledikten sonra da antidepresan tedavinin en az 6 ay sürmesi önerilmektedir (CANMAT, 2009; NICE, 2009).

2.7.4.Alevlenme ve nüks

Alevlenme söz konusu depresif dönem belirtilerinin iyileşme için gerekli zaman geçmeden önce tekrar başlamasıdır, yani bu noktada yeni bir depresif dönemin varlığından söz edilemez. İyileşme için öngörülen süre geçtikten sonra depresif dönem belirtilerinin tekrarlanması nüks olarak tanımlanır; nüks ortaya çıktığında yeni bir depresif dönem başlamış demektir (Frank, 1991; Rush, 2006a). Alevlenme ve nüks tanımları da yıllar içerisinde değişmemiştir fakat İyileşme için gerekli süredeki değişkenliğe paralel olarak düzelme halinin depresif epizot lehine son bulması durumunda alevlenme ve nüks terimlerinden hangisinin kullanılacağı değişkenlik göstermektedir. Düzelme hali 5 ayın sonunda son bulan bir hastada iyileşme için geçmesi gereken asgari süre 4 ay olursa hastalığın nüks etmiş kabul edilmesi gerekir. İyileşme için geçmesi gereken asgari süreyi 6 ay kabul edersek aynı hastada hastalığın nüksetmesi değil son depresif dönemin alevlenmesi durumu söz konusu olacaktır.

Ayrıca alevlenmeden veya nüksden söz edilebilmesi için önce (tam) düzelmenin (hastalıkla ilgili belirtilerin hemen tamamen geçmiş olması, HAMD'nin 7 ve altında olması) sağlanması gerekmektedir. Ancak özellikle depresyonda kalıntı belirtilerle prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda (Kennedy, 2004) aslında (tam) düzelme görülmemiş hastalar için de (daha önce bahsedilen tanımlara göre tedaviye yanıt vermiş/kısmi düzelme sağlanmış ama aslında tam düzelme sağlanmamış) düzelme teriminin kullanılabilir. Bu hastalarda depresyonun tanı kriterleri tekrar sağlandığında ise alevlenme/nüks terimlerinin kullanılabildiği görülmektedir. Bu durum her üç terimin kullanımı açısından bir kavram kargaşasına yol açmaktadır. Öte yandan alevlenme ve nüks terimleri tanımları gereği düzelme sağlanmış hastalar için kullanılan terimlerdir. Ancak düzelmenin sağlanamadığı ama tedaviye yanıt vermiş ve hala sendromun tanı kriterlerini karşılayan bir hastada tedavi altında iken hastalık başlangıç şiddetine döndüğü durum için kullanılabilecek özel terimlere literatürde rastlanmamıştır. Benzer şekilde tedaviye yanıt vermiş ve artık sendromun tanı kriterlerini karşılamayan fakat düzelme sağlanamamış bir hasta tekrar sendromun tanı kriterlerini karşılamaya başladığında kullanılabilecek özel terimlere de literatürde rastlanmamıştır.

2.8. Depresyonda Tedaviye Yanıt ve Remisyonun Öngörücüleri

Bir hastanın antidepresan tedaviye yanıt vermediğinin erken tespiti daha etkin olabilecek tedavilere (örneğin EKT) daha fazla vakit kaybetmeden geçilebilmesine olanak tanır (Khalid, 2008). Öngörücüler gözlem ve sorgulamaya dayalı yani klinik ve laboratuvar testlerine dayalı yani biyolojik öngörücüler olarak iki gruba ayrılabilir. Tedaviye yanıtın öngörülmesinde faydalı olabileceği önerilen değişkenler sadece tedaviye başlanıldığı anda yapılacak değerlendirmeye göre olabileceği gibi (örneğin klinik bir öngörücü olabileceği düşünülen son depresif dönem şiddeti (Riedel, 2011) ya da biyolojik bir öngörücü önerisi olan tedaviye başlanıldığı andaki serum BDNF düzeyi (Owen, 2011)) tedaviye başladıktan sonra gözlenecek veya saptanacak değişikliklerle ilgili de olabilir (örneğin klinik bir öngörücü önerisi

olan belirtilerde erken dönemde gözlenen düzelme (Nakajima, 2010) ya da biyolojik bir öngörücü önerisi olarak erken dönemde BDNF düzeyinde saptanan yükselme (Tadic, 2011)).

2.8.1. Depresyonda tedaviye yanıt/remisyonun klinik öngörücüleri

Hastanın yaşı, cinsiyeti, ailede major depresyon öyküsünün varlığı, eğitim durumu, hastalığın başlangıç yaşı, içinde bulunan depresif dönemin süresi, kişilik bozukluğunun eşlik edip etmemesi, düşük psikososyal işlevselliğin varlığı, göç öyküsünün varlığı, psikotik özelliklerin eşlik edip etmemesi, anksiyetenin eşlik edip etmemesi, madde kullanım öyküsünün varlığı, eştanı(lar)ın varlığı, depresif dönemin şiddeti, özkıym öyküsünün bulup bulunmaması, tedaviye direnç varlığı, hastaneye yatış öyküsünün bulup bulunmaması, depresyon alttıpi; tedaviye yanıt ve remisyon açısından öngörücü vasfına sahip olup olmadıkları araştırılmış klinik değişkenlerdir (Hennings, 2009; Riedel, 2011; Harald, 2011).

Hastaneye yatış sayısının fazla olması: Birçok araştırmada (Davidson,1991; Goodwin, 1993; Kleindienst, 2005) tedaviye yanıt ve remisyon için negatif bir öngörücü olarak saptanmıştır. Bununla birlikte bu araştırmalarda söz konusu değişken, diğer değişkenlerle birlikte sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Sistematik analizlerin yer aldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlar ise birbirleri ile çelişmektedir. 2009 ve 2011 yıllarında yayınlanan Almanya'da yapılan çok merkezli iki araştırmadan (N=1014, N=842) birinde regresyon analizleri sonucunda hastaneye yatış sayısının tedaviye yanıt için bir öngörücü olarak değer taşımadığı sonucuna varılmışken son yayınlanan araştırmada tersine sonuç elde edilmiştir (Hennings, 2009; Riedel, 2011).

Depresif dönemin süresi ve şiddeti: İçinde bulunulan depresif dönemin süresi ile yanıt ve düzelme arasında negatif bir korelasyon olduğu uzun yılladır birçok yazar tarafından belirtilmiştir (Riedel, 2011). Güncel bazı araştırmalarda (regresyon analizleri sonucunda) bu korelasyonun yanıt ve remisyonun öngörülebilmesi için bir değer taşıdığı sonucuna varılmışken

(Blom, 2007;Penninx, 2011); aksi sonuçlar içeren yayınlar da vardır (Hennings, 2009).

Depresif dönemin şiddeti için genel olarak sonuçlar depresif dönemin süresi ile ilgili sonuçlara paralel olsa da, depresif dönemin şiddetinin tedaviye yanıt üzerinde zıt etkileri olabileceği sonucuna varılan yayınlar vardır. Buna göre tedaviye başlamadan önceki depresyon şiddeti tedaviye yanıt açısından pozitif bir öngörücü iken düzelme açısından negatif bir öngörücü olabilir (Riedel, 2011). Bu çelişkili gibi görülen durum, daha önce belirtilen tedaviye yanıtın klinik araştırmalarda bir ölçüt olarak kullanılması ile ilgili çekinceler ile açıklanabilir.

Tedaviye dirençli depresyon varlığı: Tedaviye dirençli depresyonun tedaviye yanıt ve düzelme sağlanabilmesi açısından olumsuz bir faktör olduğu uzun yıllardır düşünülmektedir (Rush, 2006b). Güncel yayınlarda da bu görüşü doğrulayan sonuçlara ulaşılmıştır (Hennings, 2009; Fekadu, 2011). STAR-D çalışmasında da erken tedavi basamaklarında düzelmenin daha sık sağlandığı görülmüştür (Rush, 2006b).

Genel olarak bakıldığında, depresif dönemin süresi ve şiddeti ve tedaviye direnç varlığı, hastaneye yatış öyküsünün bulunması (bazı çelişkili sonuçlar olsa da) hastalığın şiddetini de gösteren değişkenler olarak tedaviye yanıt ve düzelmenin klinik öngörücüleri arasında yer alırlar.

Anksiyetenin daha yoğun olduğu depresyon: Anksiyetenin daha yoğun olduğu major depresyon hastalarında tedaviye yanıtın daha geç görüldüğü ve tedaviye yanıtın daha düşük olduğu yönünde de(Clayton, 1991;Fava, 1997; Flint, 1997; Davidson, 2002) arada anlamlı bir fark olmadığı yönünde de (Tollefson, 1994; Russell, 2001) literatürde çeşitli yayınlar vardır. Bu konu ile ilgili önemli bir gelişme de STAR-D çalışmasının birinci ve ikinci evrelerinde anksiyete belirtileri daha yoğun olan hastalarda (HAMD anksiyete-somatizasyon faktör skoru yedi ve üzerinde olan hastalar) tedaviye yanıtın ve düzelmenin daha az olduğunun, yanıtın ve düzelmenin daha geç görüldüğü ayrıca ilaç yan etkilerinin de daha sık görüldüğünün saptanmasıdır (Fava, 2008). Ayrıca güncel bir çalışma olan, 1209 hastanın iki yıllık izleminin yapıldığı Hollanda Depresyon ve Anksiyete Çalışmasında (NESDA) da

anksiyete bozukluğu eş tanısının varlığı kötü prognoz ile ilişkili faktörler arasında yer almıştır (Penninx, 2011).

Bu faktörler dışında; düşük işlevsellik düzeyi, herhangi bir eştanı varlığı, melankolik ya da psikotik özellikli depresyon, geriatrik depresyon tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen muhtemel faktörler olarak sıralanabilir ama bunlarla ilgili sonuçlar daha çelişkilidir (Riedel, 2011; Harald, 2011).

Erken dönemde elde edilen kısmi yanıt: Bir önceki bölümde bahsedilen klinik öngörücüler tedaviye başlanmadan önce gözlenebilecek niteliktedir, yani aslında temel olarak herhangi bir antidepresan ilaca verilecek cevap için bir öngörücü niteliği taşırlar. Tedaviye başladıktan sonra gözlenen ya da saptanan değişkenlerle ilgili öngörücüler ise direkt olarak hastanın almakta olduğu tedaviye yanıt açısından bir fikir verme avantajına sahiptirler.

2000'li yılların başında yayınlanan ve plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmaların analizini içeren 3 büyük meta-analiz'de antidepresan ilaçların etkisinin erken dönemde de (ilk iki hafta) görülebileceği ve dahası bu etkinin plasebo'ya üstün olduğu saptanmıştır (Zimmerman, 2005; Taylor, 2006; Papakostas, 2006). Bu fark sadece depresyon derecelendirme ölçeklerindeki düşüşün kıyaslanması ile sınırlı olmayıp tedavinin birinci haftasının sonunda yapılan değerlendirmede yanıt oranları açısından da antidepresan ilaçlar plaseboya üstün bulunmuştur (Taylor, 2006). Bu veriler ışığında antidepresan ilaçların erken dönemde de etkinlik gösterebileceği düşünülebilir. Erken dönemde ortaya çıkan bu etkinliğin sonraki haftalarda ortaya çıkacak tedaviye yanıt ve düzelmenin öngörülmesi açısından değeri bir süredir araştırılmaktadır. Bununla ilgili geniş kapsamlı(41 çalışmanın yer aldığı, n=6562) bir meta-analiz çalışmasında 2 hafta sonunda elde edilen kısmi yanıtın ya da başka bir ifade ile erken dönemde belirtilerde kaydedilecek gelişimin (Depresyon derecelendirme ölçeklerinde en az 20% azalma) yanıt ve düzelmenin öngörülmesinde oldukça duyarlı bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır (sırası ile >82% ve >88%). Ancak özgüllük oranları ise daha düşüktür (sırası ile 43-60% ve 30-53%).Yanıt ve düzelmeye için negatif prediktif değer (82%-100%), pozitif prediktif değere (19%-60%) göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre ilk iki hafta içerisinde

herhangi bir düzelme kaydetmeyen hastanın daha sonraki dönemde tedaviye yanıt verme olasılığı son derece düşüktür (Szegedi, 2009). Depresyon tedavisine yanıtın klinik öngörücülerini araştıran birçok farklı çalışmada da erken dönemde elde edilen kısmi yanıtın, tedaviye yanıtın öngörülmesinde en önemli pozitif öngörücü olduğu sonucuna varılmıştır (Hennings, 2009; Riedel, 2011).

Szegedi tarafından yayınlanan meta analiz çalışmasının klinik pratiğe muhtemel yansımaları güncel bir çalışmada araştırılmıştır. Çalışmada 132 hasta 2 hafta boyunca sertralin ile tedavi edilmiş 2 hafta sonunda MADRS skorlarında en az 20% azalma görülmeyen hastalar iki gruba ayrılmış ve bu iki gruptan biri aynı ilacı almaya devam ederken diğer grupta paroksetin tedavisine geçilmiş. İlaç değişikliğinin yapıldığı grupta 8 hafta sonunda tedaviye yanıt ve remisyon oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Nakajima, 2011).

Ayrıca birden fazla depresif epizod öyküsü bulunan, başlangıçtaki depresyon şiddeti daha fazla olan, anksiyete skorları daha yüksek, zarardan kaçınma skorları yüksek veya kendini yönetme skoru düşük hastalarda alevlenme riskinin daha yüksek olduğu yönünde çalışma sonuçları mevcuttur (Mulder, 2009; O’Leary, 2010). Bu değişkenlerden yüksek zarardan kaçınma skorlarının ve başlangıçtaki yüksek anksiyete skorlarının bağımsız birer değişken olarak alevlenme riski ile ilişkisi bulunduğu sonucunu bildiren yayınlar vardır (Mulder, 2009; O’Leary, 2010; Kampman, 2010).

2.8.2.Mizaç ve karakter envanterinin yanıt/remisyonu öngörmedeki değeri

Cloninger’in geliştirdiği model (Cloninger, 1993) içinde depresyon ile ilişkisi en iyi gösterilmiş kişilik boyutu zarardan kaçınmadır. Zarardan kaçınma skorları depresyon hastalarında anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca depresyonun şiddeti ile söz konusu skor ilişkilidir. Son 20 yıl içerisinde yayınlanmış 12 araştırmadan 11’inde bu doğrultuda sonuçlara ulaşılmıştır (Kampman, 2011). Ayrıca yüksek zarardan kaçınma skorlarının ileride ortaya çıkabilecek depresyonun öngörücüsü olabileceği uzun süreli izlem çalışmalarında

gösterilmiştir (Cloninger, 2006; Kampman, 2011). Diğer kişilik boyutları ile depresyon ilişkisine ait veriler daha zayıf ve tutarsızdır. Bu veriler içerisinde ödül bağımlılığı skorunun depresyon hastalarında düşük olması nispeten daha sık gösterilen bir durumdur (Kampman, 2011). Kişilik boyutları ile depresyon ve depresyonun gelişim riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yanı sıra, tedaviye yanıt ile kişilik boyutlarının arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalar da yapılmıştır.

Tedaviye başlamadan önceki zarardan kaçınma skorlarının tedaviye yanıt ile negatif korelasyon gösterdiği, tedaviye cevap veren grupta cevap vermeyenlere kıyasla başlangıç zarardan kaçınma skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar yayımlanmıştır (Kampman, 2010; Hirano, 2002). Başka birçok yayında ise bu açıdan anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (Agosti, 2002; Corruble, 2001; deWinter, 2007; Kronstrom, 2011).

Tedaviye başladıktan sonra zarardan kaçınma skorlarındaki azalmanın tedaviye cevap veren grupta cevap vermeyenlere göre daha fazla olmasıyla ilgili ise çalışmalar arasında mutabakat daha fazladır (Abrams, 2004; Agosti, 2002; Corruble, 2002; deWinter, 2007; Hirano, 2002; Joyce, 2007; Richter, 2000). Daha az sayıda olmakla birlikte aksi sonuçlar da yayınlanmıştır (Marijnissen, 2002; Kronstrom, 2011). Anlamlı sonucun yer aldığı çalışmalarda zarardan kaçınma skorlarındaki değişim en erken 4 hafta sonra tespit edilmektedir. Örneğin deWinter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 hafta sonra yapılan değerlendirmedeki fark tedaviye cevap veren ve cevap vermeyen grup açısından anlamlı değildir (deWinter, 2007). Ayrıca söz konusu çalışmalarda başlangıç zarardan kaçınma skorunun ya da zarardan kaçınma skorundaki değişimin diğer faktörlerle karşılaştırmalı sistematik analizi yer almamaktadır. Sonuç olarak zarardan kaçınma skorlarındaki değişimin etkisini diğer faktörlerden arındırılmış olarak anlamı belirsizdir. Kaldı ki 4 hafta sonra elde edilen verinin klinik pratikte ki önemi son derece sınırlıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda düzelme sonrasında bile zarardan kaçınma skorlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2.8.3. Depresyonda tedaviye yanıt/remisyonun biyolojik öngörücüleri

2.8.3.1. Beynin yapısal ölçümleri

2 farklı çalışmada farmakoterapi alan major depresyon hastalarında 8 hafta sonunda hipokampusün tedaviye cevap veren hasta grubunda daha büyük olduğu saptanmıştır. 2 yıllık bir izlem çalışmasında hipokampus hacminin büyük olmasının nüks riskini azalttığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde anterior singulat korteks ve posterior korteks hacminin 8 hafta sonunda büyük olmasının remisyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Literatürde konu ile ilgili çalışmalar az sayıdadır ve denek sayısı da azdır (Leuchter, 2010). Bu verilerin klinik pratikte şu aşamadaki değeri hem 8 hafta sonrasında bir sonuç verdikleri için hem de uygulama zorlukları nedeni ile yüksek değildir.

2.8.3.2. Beynin fonksiyonel ölçümleri

Denek sayısının az olduğu kimi fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında pozitif veriler olsa da hem konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır, hem de bu tekniklerin uygulanması zor ve pahalıdır (Leuchter, 2010).

Beynin fonksiyonel ölçümleri ile ilgili en geniş kapsamlı yayınlar kantitatif elektroensefalogram (QEEG) ile ilgilidir. QEEG ölçümlerinde tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında fark bulunmuştur (Leuchter, 2010). Kordans (EEG dalgalarının mutlak ve göreceli güçlerinin kombine olarak analizini içeren bir QEEG metodu) düşük çözünürlüklü beyin elektromanyetik tomografisi (LORETA) ve antidepresan tedavisi cevap indeksi (ATR) tedaviye yanıtın öngörülmesinde umut vaat eden üç farklı tekniktir. Kordans ve LORETA, QEEG laboratuvarı koşullarında yaklaşık 75 dakikalık uygulamanın gerekmesi ve daha fazla sayıda elektrotun takılmasına ihtiyaç duyulması gibi dezavantajlara sahiptir. Öte yandan ATR indeksi için frontal bölgeye takılacak 5 elektrotun yeterli olması, 10 dakikalık bir sürenin yeterli olması ve laboratuvar şartlarında ihtiyaç duyulmaması gibi avantajlara sahiptir. ATR indeksi ile ilgili örneklem sayısının görece geniş olduğu (N=375) bir çalışma 2009 yılında

yayınlandı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 1. hafta sonunda yapılan değerlendirmeye göre ATR indeksi ve erken dönemde görülen kısmi yanıt 7.haftanının sonunda tedaviye (esitalopram 10 mg/gün) yanıtı öngörebilen iki yöntem olarak tespit edildi. Aynı çalışmada ATR indeksinin remisyonu da öngörebildiği tespit edildi. Çalışmanın sonuçlarına göre ATR tedaviye yanıtı 58% duyarlılık ve 91% özgüllük ile remisyonu ise 61%duyarlılık ve 82% özgüllük ile öngörebildi. Tedaviye yanıt için pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırası ile 88%-67% remisyon için pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırası ile 68% ve 77% (Leuchter, 2009).

Genel olarak bakıldığında beynin yapısal ve fonksiyonel ölçümlerinin depresyon tedavisine yanıt açısından hem özgül ve duyarlı hem de klinik pratikte kullanılabilir öngörücüler olarak kullanılabilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemler içerisinde hem nispeten daha pratik bir yöntem olması hem de daha geniş örneklemelerde çalışılmış olması açısından ATR indeksi biraz daha önce çıkmış gibi görülmekle birlikte; söz konusu yöntemlerin etkinliğini direkt olarak kıyaslayan bir çalışma yoktur. Bu yöntemlerin depresyon tedavisine yanıtın öngörülmesindeki rollerinin fizyolojik alt yapısı kuşkuludur. Örneğin kordansın kortikal kan akımı ile ilişkili olduğu ve bu yüzden tedaviye cevap açısından bir öngörücü olabileceği öne sürülmektedir ama ATR indeksi için ortaya konulmuş net bir mekanizma yoktur, kaldı ki ATR indeksi için birbirinden farklı hesaplama yöntemleri olduğu görülmektedir (Chi-Chung Kuo, 2010).

2.8.3.3.Genomik öngörücüler

Farmakogenetik araştırmalar tedaviye yanıtsızlık ve direncin kalıtsal faktörlerle ilişkili olabileceğini göstermiştir (Serretti, 2011).

Serotonin taşıyıcısını kodlayan genin promotor bölgesinde, beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) ve tirozin kinaz B(TrkB) reseptör genlerinde de, büyüme faktörlerinin işlevleri açısından önemleri olan cAMP yanıt elemanı bağlayan protein 1(CREB1) gibi proteinleri kodlayan genlerde, serotoninin reseptörlerini ya da serotonin sentezinde rol oynayan enzimleri (örneğin

triptofan hidroksilaz 2) kodlayan genlerde görülebilecek tek nükleotid polimorfizminin (SNPs) antidepresan ilaçlara yanıtırlıklıla ilgili olabileceği düşünölmektedir (Kato, 2008). Bununla birlikte şimdiye kadar söz konusu genler ve tedaviye yanıt arasında tam bir ilişki kurulabilmiş değildir (Leucher, 2010).

2.8.3.4.Biyokimyasal öngörücüler

Major Depresif epizod sırasında inflamasyon ile ilgili çeşitli eser elementlerin (Bakır(Cu) gibi), sitokinlerin (TNF-alfa, İL-6 gibi) , steroidlerin (kortizol-DHEA gibi) düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu (Hannestad, 2011; Markopoulou, 2007; Maes, 1997), HPA aksının düzenlenmesi ile ilgili bilgi veren bazı testlerin sonuçlarında (Kombine CRH/deksametazon supresyon testi gibi) normalden sapmalar olduğu (Ising, 2006) nörotrofin (BDNF gibi) düzeylerinin major depresif epizod sırasında sağlıklı kontrollerden düşük olduğunu (Duman, 2008) gösteren çalışmalar vardır. Söz konusu biyokimyasal parametrelerle antidepresan tedavisine yanıtın ilişkisini araştıran bazı pilot çalışmalar yapılmış ve bazılarında bu açıdan ilişki saptanmıştır (Maes, 1997; Owen, 2011; Ising 2006; Tuğlu, 2003; Yoshimura, 2009). Bununla birlikte çelişkili sonuçların varlığı (Yoshimura, 2009; Markopoulou, 2007), söz konusu çalışmaların bir kısmının az sayıda denekle yapılmış olması, belki de daha önemlisi söz konusu parametrelerin depresyonun patogenezi açısından rolü halen tartışılmakta iken bu parametrelerin hangi mekanizmalarla antidepresan yanıtını öngörebileceğine dair hipotezler de net gözökmemektedir.

2.9.Nöroplastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum esnasında büyük ölçüde tamamlanmış olur. 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaştan başlayarak sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir (Stahl, 2003). Bu azalma

yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder.

Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanı sıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam aksi kanıtlanmıştır (Kotan, 2009). Cajal'ın "*Erişkinlerde sinir yolları sabittir ve değişmez. (Nöronların) Hepsi ölebilir ama hiçbiri geri gelmez.*" şeklindeki görüşü sinirbilimleri dünyasında zıt görüşe uzun bir süre şans tanımamıştır (Balu, 2009). 1960'lara geldiğinde Altman ve Das erişkin sıçanlarda yeni nöron oluşumunu (nörogenez) defalarca gösterdikleri halde bu yeni bilgiler görmezden gelinmiştir (Altman,1965). 1970'lerin sonundan başlayarak Kaplan ve arkadaşları da sıçanlarda nörogenezi göstermelerine karşın yine beklenen ilgiyi uyandıramamışlardır (Kaplan, 1977). 1980'lerde dişi kanaryalarda nörogenezin gösterilmesi ile nörogeneze ilgi yavaş yavaş gelişmeye başlamıştır (Goldman,1983). Yeni geliştirilen teknikleri kullanarak Gould ve arkadaşları, glukokortikoidlerin sıçanlarda nörogenezi baskıladığını göstermiş ve bu çalışma ile erişkin memelilerde de nörogenezin varlığı yaklaşık 15 yıl önce genel olarak kabul edilmeye başlanmıştır (Gould, 1992).

Primatların, bir memeli sınıfı olmasına karşın nörogenezin primatlarda da olup olmadığı sorusunun yanıtlanması gerekmekte idi. Gould ve arkadaşları, bir dizi çalışma ile değişik primat türlerinin erişkinlerinde de nörogenezin varlığını gösterdikten sonra sıra erişkin homo sapiens sapienste nörogenezin varlığını göstermeye gelmişti (Gould, 1999). Manganas ve arkadaşları kısa bir zaman önce manyetik rezonans spektroskopisi ile erişkin insanlarda nörogenezin varlığına ilişkin in vivo bazı kanıtlar sunmuşlardır. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin canlılarda hücresel düzeydeki değişiklikleri göstermesi imkansız olduğundan manyetik rezonans spektroskopisi ile nörogenezin kimyasal kanıtlarına ulaşılmıştır. Bu çalışma ile nörogenezin erişkin insanlarda da diğer memelilerde olduğu gibi iki bölgede sürdüğü gösterilmiştir: olfaktör bulbus ve hipokampus (Manganas, 2007).

Merkezi sinir sistemi iç ve dış uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir (Kotan, 2009). Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt “sinaptik plastisite” olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı merkezi sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen “uzun dönem potansiyalizasyonu” (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir (Kotan, 2009).

Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumuyla, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir.

Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- a. Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması
- b. Dendritlerde kırılma
- c. Dendrit boylarında uzama
- d. Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması
- e. Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)
- f. Yeni nöron oluşumu (Nörogenez)
- g. Nöron ölümü (Apopitoz)

- h. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler
- i. Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler
- j. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması
- k. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler
- l. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile merkezi sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır (Kotan, 2009). Hipokampus, nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenezde artma görülebilen, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur (Duman, 2008).

2.10.Nörotrofik Faktörler

Nörotrofinler nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, yaşaması ve ölümünü etkileyen bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir. Çok sayıdaki polipeptid, sinir sisteminin yaşamını, büyümesini ve farklılaşmasını etkiler (Thoenen, 1995).

Nörotrofinlerin etkinlikleri ortamda bulunabilirlik düzeylerine, transmembran reseptörlere bağlanabilme afinitelerine ve reseptör aktivasyonundan sonraki sinyal yollarının uyarılmasına bağlıdır. Nörotrofinlerin biyolojik rolü sinir sisteminin gelişimi sırasında belirlenmiştir; yetişkin sinir sisteminde sinaptik bağlantıları, sinaps yapısını, nörotransmitter salınımını, uzun dönem potensiyalizasyonu, mekanik duyuyu, ağrıyı ve sinaptik plastisiteyi düzenlemek gibi görevleri olduğu anlaşılmıştır (Stahl, 2003).

Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörler şunlardır: Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor, NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF),^{3,4} ve 5 numaralı Nörotrofinler (Neurotrophin-3,4,5, NT- 3,4,5), Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör

(Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor, GDNF), Siliyar Nörotrofik Faktör, (Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin Like Growth Factor I-II, ILGF I ve II), Fibroblast Büyüme Faktörü, (Fibroblast Growth Factor FGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) (Stahl, 2009). Bu nörotrofik faktörlerden NGF, BDNF, NT3 ve NT4'ü kapsayan nörotrofin ailesi sinir sisteminde etkilerini en çok gösteren ve işlevleri en çok bilinenlerdir (Thoenen, 1995).

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75 Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır (Gönül, 2002).

Bugün, nörotrofik faktörlerin çoğunun etkilerini şu yolları etkileyerek gösterdiklerine inanılmaktadır: Mitojen aktive protein kinaz döngüsü, fosfotidilinositol-3 kinaz döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü. MAPK döngüsünün aktivasyonu, önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonun indüklenmesi ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) önemli role sahiptir (Mössner, 2007). CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar (Kotan, 2009).

2.11. Depresyonda Nörotrofik Hipotez

Depresyonda nörotrofik hipoteze göre BDNF ve diğer bazı büyüme faktörleri (VEGF, İGF-I, FGF2) gerek depresyonun etiyolojisinde gerekse antidepresan tedavilerin bir kısmının etki mekanizmalarında önemli role sahiptir. Söz konusu hipoteze göre nöroenez ve nöroplastisite depresyonun

patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hipotez depresyonda stres ve aşırı glukokortikoid ve sitokinlerin salınımına bağlı olarak BDNF başta olmak üzere büyüme faktörlerinin düzeylerinin azaldığını, bunun sonucunda özellikle dental girus'un supragranuler bölgesinde yer alan kök hücrelerin matür nöronlara dönüşmesi sürecinin olumsuz etkilendiğini öne sürmektedir (Duman, 2006). Depresyonda limbik beyin bölgelerinde gözlenen atrofi ve hücre kaybının büyüme faktörlerinin düzeylerindeki düşmenin sonucu olabileceği öne sürülmektedir (Duman, 2006). Nörotrofik hipoteze göre antidepresanların etkinliği BDNF başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırmaları ve böylece stresin nörogenez ve nöroplastisite süreçleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaları veya ortadan kaldırmaları ile ilişkili olabilir (Duman, 2006).

Preklinik çalışmalar incelendiğinde nörotrofik hipotezin önermelerinden biri olan nörogenezin depresyonun patofizyolojisinde merkezi rol oynadığı savı, x ışınlarına maruz bırakma gibi yöntemlerle dental girusta nörogenezin engellenmesi yöntemi ile araştırılmıştır. Birkaç istisnai çalışma dışında (Bergami, 2008; Revest, 2009) nörogenezin engellenmesi hayvan deneylerinde depresyon benzeri bir tabloya yol açmamıştır (Santerelli, 2003; Meshi, 2006; Saxe, 2006; Airan 2007; Sahay, 2007; Holick, 2008; Surget, 2008; Zhao, 2008,).

Bununla birlikte antidepresan ilaçların etkinliğinin nörogenez ile ilişkisi olabileceğine dair kanıtlar görece daha fazladır. Uzun süreli antidepresan tedavinin dental girus'da nörogenezini artırdığı birçok preklinik çalışmada gösterilmiştir (Malberg, 2000; Manev, 2001; Santerelli, 2003; Duman, 2004; Perera, 2007). SSRI'lar, TCA'lar, SNRI'lar MAOI'lar gibi farklı birçok antidepresan sınıfı ile yapılan çalışmalardan benzer sonuçlar alınmıştır (Malberg, 2000; Santerelli, 2003). Ayrıca uzun süreli antidepresan tedavinin hipokampüste BDNF düzeylerini artırdığını gösteren yayınlar da vardır (Nibuya, 1995; Russo, 1999).

BDNF'nin dental girusa direkt infüzyonunun da antidepresan etkinliği gözlenmiştir (Siuciak, 1997; Shirayama, 2002; Kozisek, 2008). Söz konusu etki BDNF reseptörü TrKB antagonistleri ile engellenebilmektedir

(Benmansour,2008). BDNF'nin dental girusa lokal infüzyonu aynı zamanda paroksetinin kobaylardaki antidepresan etkinliğini artırabilmektedir (Deltheil, 2008). Güncel bir çalışmada kobaylarda MS-275 adı verilen bir histon asetilasyon inhibitörünün hipokampüse lokal infüzyonu ile BDNF'nin ekspresyonunun artırılması sağlanmış ve zorla yüzdürme ve kuyruktan asma testleri ile yapılan değerlendirmede MS-275'in antidepresan benzeri etkileri olduğu gözlenmiştir (Lin, 2012).

Santerelli ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada kobayların dental girus hücrelerinin x ışınları ile nöroenez kabiliyeti engellenmiştir. Nöroenez kabiliyeti engellenen kobayların, kontrollere nazaran çeşitli gruptan antidepresan ajanlara (yeni çevrenin ketlediği beslenme testi (novelty suppressed feeding test) sonuçlarına dayanarak) daha kötü yanıt verdiği gözlenmiş ve yazarlar tarafından antidepresan ajanların etkinliğinde nöroenezin önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Benzer şekilde gen transferi yöntemi ile dental girusunda BDNF ekspresyonu engellenen kobaylarda lokomotor aktivite azalması ve anksiyete, depresyonla ya da korku artışı ile ilişkili davranış gözlenmemekle birlikte, zorla yüzdürme testi sonuçlarına göre antidepresan ilaçlara kontrol grubuna göre daha kötü yanıt verdikleri gözlenmiştir (Adachi, 2008). Başka bir çalışmada farklı bir yöntemle BDNF ekspresyonu azaltılmış kobaylarda spontan gelişen depresyonla ilişkili davranışlar gözlenmemiş fakat sürekli beklenmedik strese maruziyete kontrol grubuna göre daha duyarlı oldukları ve antidepresan ajanlara daha kötü yanıt verdikleri gözlenmiştir (Ibarguen, 2009).

Schmidt ve Duman 2010 yılında ilk kez, kobaylarda BDNF'nin periferik yoldan verilmesinin sonuçlarını araştırdılar. Bu araştırmanın sonucunda BDNF'nin periferik yoldan verilmesinin hipokampal BDNF miktarını artırdığı ve kobaylardaki bazı depresyon modellerinde antidepresan benzeri etkileri olduğunu gözlemlediler. Hipokampüste genel olarak gözlenen BDNF artışı dental girusta da gözlenmekle birlikte burada artış istatistiki olarak anlamlı değildi (Schmidt 2010).

Yukarıda özetlenen çalışmalardaki nörotrofik hipotezin lehine sonuçlara rağmen prelinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça heterojen ve çelişkilidir. BDNF düzeyi ile depresyon/depresyon tedavisi ilişkisini inceleyen çalışmalarda nörotrofik hipotezi çeşitli açılardan desteklemeyen sonuçlar da göze çarpmaktadır. Larsen ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmasında kronik beklenmedik strese maruz bırakılan kobaylarda BDNF ekspresyonunun azalmadığı tam tersine arttığı, buna rağmen BDNF düzeyi artan kobaylarda sakarin tercih testi sonuçlarına göre depresyon ile ilişkili davranışlar gözlenmiştir. Antidepresan tedavi bu çalışmada da BDNF düzeylerini artırmıştır (Larsen, 2010).

Başka bir çalışma kobaylarda egzersizin öğrenilmiş çaresizlik modelindeki etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada 3 hafta süren egzersiz kaçınılmayan strese maruz bırakılmış kobaylarda öğrenilmiş çaresizlik fenomenini ortadan kaldırmıştır. 3 hafta sonra gözlenen bu etkiye rağmen kobayların hipokampusünde BDNF düzeylerinde anlamlı yükselme 6 haftalık egzersizden sonra gözlenmiştir. Sonuç olarak yazarlar egzersizin antidepresan etkisinin BDNF düzeyinde yaptığı değişiklikten bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada BDNF'nin dental girusa lokal infüzyonu sonucunda antidepresan benzeri bir etki gözlenmemiştir (Greenwood, 2007).

Hipokampüsteki BDNF düzeyi ile depresyon ve antidepresan yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardaki çelişkili sonuçların yanı sıra, merkezi sinir sisteminin başka bölgelerinde BDNF-depresyon ilişkisinin tamamen farklı olabileceği yine prelinik çalışmalarda gözlenmiştir. Örneğin ventral tegmental alana yedi gün boyunca BDNF infüzyonunun kobaylarda zorla yüzdürme testi sonuçlarına göre depresojenik etkisi olabileceği gözlenmiştir. TrKB reseptörlerinin süpresyonu söz konusu etkiyi geri döndürmüş ve antidepresan benzeri etki göstermiştir (Eisch, 2003). Bu sonuca paralel olarak 10 gün boyunca sosyal saldırganlığa maruz bırakılmış farelerde depresyon benzeri davranışlar gözlendiği ve nukleus akumbenste BDNF düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Söz konusu bölgede BDNF

ekspresyonunun süprese edilmesi depresyon benzeri tabloyu ortadan kaldırmıştır (Berton, 2006).

Ayrıca yapılan prelinik çalışmalarda BDNF'nin düzeyindeki artışın serotonin taşıyıcı proteinin düzeyini de artırdığı gözlenmiştir. BDNF düzeyi düştüğünde ise serotonin taşıyıcı protein düzeyinin düştüğü ve sinaptik aralıkta serotonin düzeyinin arttığı da gözlenmiştir (Delteil, 2008). Bu paradoksik durumun antidepresan ilaçların etkilerinin geç başlamasının nedenlerinden biri olabileceğini öne süren yazarlar vardır (Benmansour, 2008).

Sonuç olarak prelinik çalışmalarla ilgili literatür incelendiğinde BDNF'nin merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde farklı etkileri olabileceği BDNF'nin depresyonun patofizyolojisinde direkt bir rolü varsa bile bu rolün oldukça karmaşık olduğu görülmektedir. Prelinik çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçların nedenlerinden biri de genel olarak hayvan deneylerinin ve hayvanlardaki depresyon modellerinin insanda görülen depresyonla ne kadar örtüştüğünün tartışmalı olmasıdır (Neumann, 2011). Ayrıca çalışmalar incelendiğinde deney hayvanlarında depresyon benzeri tabloyu öngörmek için seçilen testlerin niteliği ve niceliğinin ve uygulanan prosedürün ayrıntılarının da oldukça önemli olduğu ve çelişkili sonuçların altında yatan faktörlerden biri olabileceği görülmektedir. Örneğin stresse maruz bırakılma sonucunda depresyon benzeri tablonun ortaya çıktığını ve BDNF düzeylerinin de buna paralel olarak düştüğünü gözlemleyen kimi çalışmalarda immobilizasyon testi gibi ağır strese maruziyet içeren testler kullanılmıştır. Söz konusu testin depresyonda görünüş geçerliliği (face validity) düşüktür (Larsen, 2010). Santerelli ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladığı çalışmada yeni çevrenin ketlediği beslenme testi uygulanmıştır, fakat bu test depresyondan çok anksiyete ile ilişkili davranışların araştırılmasında kullanılan bir testtir (Henn, 2004). Test temel olarak aşına olunmayan çevrenin yarattığı endişenin yiyeceğe ulaşma davranışını ne oranda ketlediğini ölçmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde yüksek bir görünüş geçerliliğinden söz edebilmek anhedoni, stres ile başa çıkma, psikomotor aktivite, anksiyete, sosyal davranış, bilişsel performans ve iştah

gibi birçok parametrenin test edilmesi ile mümkündür (Neumann, 2011). İncelenen literatürdeki çelişkili sonuçların bir nedeni de test edilen parametrelerin sayısındaki farklılıklar olabilir.

Preklinik düzeydeki araştırmalarda BDNF'nin santral etkileri incelenirken ilk kez 2002 yılında Karege ve arkadaşları 15 erkek, 15 kadın major depresyon hastasının 15 sağlıklı erkek ve 15 sağlıklı kadın kontrol ile kıyaslandığı bir pilot çalışmada depresyon hastalarında serumda BDNF düzeyinin kontrollere göre düşük olduğunu gözlemlediler. Bunun yanı sıra hastalık şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşılar (Karege,2002a). Bu pilot çalışmadan sonra birçok pilot çalışma depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum ve plazmalarında BDNF düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu ve BDNF'nin depresyon hastalarında daha düşük olduğu gözlemi paylaştı (Shimizu, 2003; Gönül, 2005; Aydemir, 2006; Piccinni, 2008; Matrisiano, 2009; Sözeri-Varma, 2011). Az sayıda çalışmada ise bu açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Başterzi, 2009; Kotan, 2012).

Bu çalışmaların sonuçları yorumlanırken göz ardı edilmemesi gereken önemli bir nokta BDNF'nin sadece nörotrofik bir faktör olarak görev yapmamasıdır. BDNF kan lipid ve glukoz profili üzerinde etkilidir, glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülotrofik etkileri vardır ve langerhans adacık hücrelerini korur. Tip-2 diabette BDNF düzeyleri genelde düşüktür (Chaldakov, 2007). Ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir (Matthews, 2009). Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotrofindir (Chaldakov, 2007).

BDNF'nin bağışıklık sisteminde de rolü olabileceği düşünülmektedir. BDNF monositler gibi çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri tarafından da salgılanmaktadır (Kerschensteiner, 1999; Hohlfeld, 2006). İn vitro ortamda sitokinlerin monosit hücrelerinden BDNF salınımını artırdıkları gösterilmiştir (Schulte-Herbrüggen, 2005). Major abdominal operasyon geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada operasyon sonrasında serum BDNF düzeyinin düşen trombosit sayısı ile korele bir şekilde düştüğü, bununla birlikte plazma BDNF düzeyinin yükseldiği, plazma BDNF düzeyindeki yükselişin sitokin düzeylerindeki yükselişe paralel olduğu gözlenmiştir (Chimienti, 2012). Bu

bulgular hem BDNF'nin bağıışıklık sürecinde de rolü olabileceğı hipotezini desteklemiş hem de inflamatuvar medyatörlerin BDNF düzeyini yükseltici bir etkisinin de olabileceğini göstermiştir. Hatırlanacağı gibi nörotrofik hipotezde depresyonda düşen BDNF düzeyleri ile artmış inflamatuvar medyatör düzeyleri ilişkilendirilmekteydi.

BDNF monositler dışında birçok periferik dokuda da sentezlenebilmektedir. Kalp, (Scarisbrick, 1993; Timmusk, 1993; Yamamoto, 1996), akciğer (Braun, 1999; Nassenstein, 2003; Timmusk, 1993), böbrek (Lommatzsch, 2005), mesane (Kawakami, 2002), mononükleer hücreler ve endotel hücreleri (Gielen, 2003; Kerschensteiner, 1999; Lommatzsch, 1999; Nakahashi, 2000; Hohlfeld, 2006) BDNF sentezleyebilmektedir. Ayrıca dolaşımdaki BDNF trombositler tarafından depolanır ve salgılanır (Karege, Karege, 2005; Lommatzsch, 2007).

BDNF'nin periferik dokularda da farklı görevleri olması ve bu dokularda da sentezlenmesi periferik BDNF düzeyleri üzerinden santral BDNF düzeyleri ile ilgili yorum yapmayı zorlaştıran faktörlerden biridir ve bu yönü ile nörotrofik hipoteze dayanak olan birçok klinik çalışmanın da kısıtlılık noktalarından biridir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Örneklemi

Mart 2011-Ağustos 2011 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmıştır.

İçlenme ölçütleri olarak;

- 18-65 yaş arasında olmak
- Çalışmaya alınma sırasında major depresif dönem tanısı konmuş olmak
- Yakınmaları nedeni ile herhangi bir tedavi kullanmıyor olmak
- Çalışmaya katılmak için onam alınmış olmak alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri ise;

- Ek psikiyatrik tanı(lar) bulunması
- Ciddi özkıym riski bulunması
- Son 3 ayda herhangi bir antidepresan tedavi almış olmak
- SSRI dışında başka bir ilaç tedavisi başlanmış olması
- Hastanın yatış endikasyonu olması
- Psikotik özellikli major 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 olarak alınmıştır.

Ayaktan hasta polikliniğinde başvuru sırasında araştırmacı grubu dışında yer alan poliklinik hekimleri tarafından yapılan rutin değerlendirmede major

depresif bozukluk tanısı konan ve “Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri” (SSRI) grubundan bir antidepresan (sertralin, fluoksetin, paroksetin, sitalopram, essitalopram) başlanması önerilen tüm hastalar ilk görüşmeye alınarak SCID-I uygulanmış ve buna göre major depresif bozukluk tanısı kesinleşen hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu 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 değerlendirilmiştir. İlaç tedavisi başlamadan hemen önce, yalnız bir kez hastanın da onayı alınarak serum örnekleri alınmıştır. Altıncı hafta sonunda yapılan 2. görüşmede tedavi yanıtı MADRS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tedavi yanıtı olarak ölçek puanında başlangıca göre %50 azalma olması alınmıştır (Riedel, 2010).

3.2.Kullanılan Klinik Değerlendirme Araçları

3.2.1.Sosyo-demografik bilgi ve görüşme formu

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

3.2.2.DSM-IV eksen I bozuklukları için 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)

MADRS, geniş bir aralıkta çeşitli psikiyatrik belirtileri değerlendiren, “Comprehensive Psychopathological Rating Scale” (Asberg,1978) isimli yapılandırılmış bir ölçekten geliştirilmiştir. Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, görüşmeci tarafından

değerlendirilen bir ölçektir (Montgomery ve Asberg, 1979). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ne kıyasla daha az madde içermesine rağmen söz konusu ölçek ile benzer güvenirlikte olduğu gösterilmiştir (Montgomery ve Asberg, 1979). Konu ile ilgili 11 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği daha güncel bir meta-analiz çalışmasında da gerek depresyonun şiddetinin belirlenmesinde gerekse tedaviye yanıtın saptanmasında MADRS ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği arasından yüksek korelasyon olduğu görülmüştür (Heo, 2007).

Ölçek toplam 10 maddeden oluşmaktadır ve 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 güvenirlik 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 (Aydemir ve Köroğlu, 2009) (Ek 4).

3.3.Serum Örneklerinin Elde Edilmesi ve Saklanması

Hastalardan kan örnekler, 8-10 saatlik açlık sonrasında, sabah 08:00-10:00 arasında alınmış pıhtılaşmanın gerçekleşmesi için 30 dakika beklendikten sonra örnekler 15 dakika santifüj (1000 x g) edilerek serum örnekleri elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri ölçüm işlemi yapılana dek Marmara Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuar'ında -20 °C'de saklanmıştır (Saklanma süresi ilk örnek için yaklaşık 9 ay son alınan örnek için yaklaşık 4 aydır) ve tüm örnekler tek seferde ve bir arada aynı merkezde çalışılmıştır. Örnekler tek bir merkezde alınıp saklandığı için herhangi bir merkezler arası transport işlemi yapılmamıştır.

3.4.Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

Serum BDNF düzeyleri ticari bir ELİSA kiti (Adipobioscience, Santa Clara, ABD) kullanılarak kitin içerisinde yer alan kılavuza uygun şekilde, Marmara Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuar'ında sandviç ELİSA yöntemi ile

ölçülmüştür. Bu yöntemde araştırılacak antijene (çalışmamızda BDNF) spesifik monoklonal antikor emdirilmiş 96 adet kuyucuk içeren mikrolakanın her bir kuyucuğuna (farklı yoğunlukta ve yoğunlukları önceden bilinen) rekombinant BDNF içeren standartlar ve araştırılacak örnekler eklenir. BDNF antijenleri antikorlar tarafından kuyucuklara sabitlenir. Yıkama işlemi ile antikora bağlanmayan örnek içeriği ortamdan uzaklaştırır. Sonraki aşamada bu kez başka bir bölgesine biotin bağlanmış olan anti-BDNF antikorunu her bir kuyucuğa eklenir. Böylece araştırılacak antijen kuyucuklardaki antikor ve biotine bağlı antikor tarafından bağlanmış olur (yönteme adını veren sandviç kelimesi buradan gelmektedir). Sonraki aşamada kuyucuklara biotine yüksek afinite ile bağlanan Streptavidin eklenir. Eklenen Streptavidin'e önceden HRP izimli enzim eklenmiştir. Yıkama işleminden sonra HRP (Horseradish peroksidaz) enziminin substratı ortama eklenir ve reaksiyon sonucu renklenme meydana gelir. Renklenme kuyucuklardaki BDNF miktarı ile doğru orantılıdır. Spektrofotometre yardımı ile BDNF yoğunlukları önceden bilinen standartlardan yararlanılarak örneklerin bağıl BDNF değerleri tespit edilir.

Çalışmamızda kullanılan kitin duyarlılığı 5-8 pg/mL, standart aralığı 23-1500 pg/mL'dir. Analiz içi kesinlik (intra-assay precision) oranı 4-6%, analizler arası kesinlik (inter-assay precision) oranı 8-10%'dur.

3.5.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlerin dağılımının normal olduğu görüldükten sonra parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda Bağımsız Gruplar t testi, dağılımın normal olmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden çok bağımsız grup verilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-

kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir (Sipahi ve ark., 2008).

4.BULGULAR

4.1.Çalışmaya Alınan Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 71 olgunun 59'u (%83,1) çalışmayı tamamlamış, 12'si (%16,9) kontrole gelmeme ya da ilacı tolere edememe nedeni ile çalışmayı tamamlayamamıştır. Olguların yaş ortalaması 37 ± 10 'dur (19-61).

Tablo 1. Demografik özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	59	83,1
	Erkek	12	16,9
Eğitim	Okuryazar	6	8,5
	İlköğretim	39	54,9
	Lise	15	21,1
	Üniversite	10	14,1
	Lisansüstü	1	1,4
Çalışma durumu	Çalışıyor	22	31,0
	Öğrenci	5	7,0
	Çalışmıyor	4	5,6
	İşsiz	3	4,2
	Emekli	2	2,8
	Ev hanımı	35	49,3
Medeni durum	Bekar	9	12,7
	Evli	47	66,2
	Dul	6	8,5
	Boşanmış	8	11,3
	Ayrı	1	1,4
Çocuk sayısı	Hiç	15	21,1
	Bir	16	22,5
	İki	23	32,4
	Üç	9	12,7
	Dört	5	7,0
	Beş	3	4,2
Aile	Tek başına	4	5,6
	Çekirdek aile	40	56,3
	Bekar ve kendi ailesi	8	11,3
	Evli ve geniş aile	7	9,9
	Boşanmış/dul ve çocukları ile	12	16,9

Çalışmaya Alınan Olguların Klinik Özellikleri

MADRS skorlarına göre olguların 13'ünde (%18.3) hafif (puan:9-29), 30'unda (%42.3) orta (puan:29-35), 28'inde de (%39.4) ağır (puan:36 ve üstü) şiddette depresyon bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Depresyon şiddeti

	n	%
Hafif	13	18,3
Orta	30	42,3
Ağır	28	39,4

Depresyon olgularının son dönem, hastalık süreleri ve dönem sayıları ile ilgili veriler (Tablo 3).

Tablo 3.

	ort ± ss min-maks
Son dönem süresi (gün)	195 (± 241) 30-1460
Hastalığın süresi (gün)	1076 (± 2179) 30-14600
Dönem sayısı	1.45 (± 0.67) 1-4

ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Olguların diğer hastalık özellikleri tablo-4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastalık özellikleri

	n	%
Öyküde özkiyım girişimi varlığı	16	22,5
Öyküde yatış varlığı	2	2,8
Öyküde ilaç tedavisi varlığı	28	39,4

Olguların özgeçmiş, soygeçmiş, travma ve tıbbi hastalık öyküleri tablo-5-6-7’de özetlenmiştir.

Tablo 5.

		N	%
Soygeçmiş	Depresyon	9	12,7
	Anksiyete bozukluğu	2	2,8
	Psikotik bozukluk	2	2,8
	Tanı belli değil	5	7,0
	Yok	53	74,6
Özgeçmiş	Var	39	54,9
	Yok	32	45,1

Tablo 6.

		n	%
Travma geçmişi	Cinsel	7	9,9
	Fiziksel	6	8,5
	Duygusal	6	8,5
	Yok	52	73,2

Tablo 7.

		n	%
Başka tıbbi hastalık	Var	37	52,1
	Yok	34	47,9

4.2.Çalışmayı Tamamlayan Hastalarda Yanıt Oranları ve Sosyodemografik Veriler

MADRS puanında %50 azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmiş ve buna göre çalışmayı tamamlayan hastaların 33'ü (%55,9) antidepresana yanıt vermiş, 26'sı (%44,1) yanıt vermemiştir. Çalışmayı tamamlayan hastaların sosyodemografik özellikleri ve yanıtı göre dağılımları Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Demografik özelliklerin yanıtı göre dağılımı

		Yanıt var		Yanıt yok	
		Ort	Ss	Ort	Ss
Yaş		34,52	10,08	39,77	9,68
		n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	30	90,9%	19	73,1%
	Erkek	3	9,1%	7	26,9%
Eğitim	Okuryazar	18	54,5%	17	65,4%
	lise ve üstü	15	45,5%	9	34,6%
Çalışma durumu	Çalışıyor	6	18,2%	10	38,5%
	Çalışmıyor	11	33,3%	2	7,7%
	ev hanımı	16	48,5%	14	53,8%
Medeni durum	Bekar	11	33,3%	7	26,9%
	Evli	22	66,7%	19	73,1%
Çocuk sayısı	Hiç	10	30,3%	1	3,8%
	Bir	8	24,2%	5	19,2%
	İki	8	24,2%	12	46,2%
	Üç ve üstü	7	21,2%	8	30,8%
Aile	tek başına	2	6,1%	1	3,8%
	çekirdek aile	19	57,6%	16	61,5%
	bekar ve kendi ailesi	6	18,2%	0	0,0%
	evli ve geniş aile	3	9,1%	3	11,5%
	boşanmış/dul ve çocukları ile	3	9,1%	6	23,1%

4.3.Tedaviye Yanıtın Hastaların Klinik Özellikleri ile Karşılaştırılması

Çalışmayı tamamlayan olguların MADRS skorlarına göre depresyon şiddetleri 7'si (%11,8) hafif (ortalama MADRS skoru: 23.1 (16-28)), 28'i (%47,5) orta (ortalama MADRS skoru: 32.6 (29-35)), 24'ü (%40,7) ağır

(ortalama MADRS skoru: 39.6 (36-47)) olarak bulunmuştur. Yanıt ile depresyon şiddeti ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p>0,05$). Hastalar hafif-orta ve ağır depresyon şeklinde iki gruba ayrıldığında da iki grup arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde tedavi öncesi MADRS puanları ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Depresyon şiddetinin yanıtı göre dağılımı¹

		Yanıt var		Yanıt yok		P
		n	%	n	%	
Depresyon şiddeti	hafif	5	% 15,2	2	% 7,7	AD*
	orta	17	% 51,5	11	% 42,3	
	ağır	11	% 33,3	13	% 50,0	

¹ ki-kare analizi kullanılmıştır ($\chi^2=1.935$, $df=2$)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 10. Tedavi öncesi MADRS puanları ile tedaviye yanıt ilişkisi¹

	Yanıt var		Yanıt yok		P
	ort	ss	ort	Ss	
Tedavi Öncesi MADRS	34	6.4	35.5	5.17	AD*

¹ Mann-Whitney U analizi kullanılmıştır ($z=-1,16$)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Son dönem, hastalık süreleri ve toplam dönem sayısı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo-11)

Tablo 11. Dönem ve hastalık sürelerinin ve dönem sayısı ile yanıt ilişkisi¹

	Yanıt var		Yanıt yok		P
	ort	ss	ort	Ss	
Son dönem süresi (gün)	140,5	89,7	234,6	279,0	AD ^{*a}
Hastalık süresi (gün)	794,6	1270,8	1650,6	3223,5	AD ^{*b}
Dönem sayısı	1,5	0,6	1,4	0,6	AD ^{*c}

¹ Mann-Whitney U(MWU) analizi kullanılmıştır

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

^a z= -1,256; ^b z=0.97; ^c z= -0.58

Özgeçmiş ve soygeçmişte psikiyatrik hastalık bulunması ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo-12)

Tablo 12. Soygeçmiş ve özgeçmişin yanıtı göre dağılımı¹

		Yanıt var		Yanıt yok		P
		n	%	n	%	
Soygeçmiş	var	8	% 24,2	7	% 26,9	AD ^{*a}
	yok	25	% 75,8	19	% 73,1	
Özgeçmiş	var	18	% 54,5	14	% 53,8	AD ^{*b}
	yok	15	% 45,5	12	% 46,2	

¹ ki-kare analizi kullanılmıştır

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

^a $\chi^2 = 0.03$, df=1

^b $\chi^2 = 0.55$, df=1

Diğer klinik özellikler ve tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (Tablo-13)

Tablo 13. Diğer klinik özelliklerin yanıtı göre dağılımı¹

		Yanıt var		Yanıt yok		p
		n	%	n	%	
Daha önce ilaç tedavisi	Var	13	% 39,4	10	% 38,5	AD ^{*a}
	Yok	20	% 60,6	16	% 61,5	
Özkıyım	Var	6	% 18,2	6	% 23,1	AD ^{*b}
	Yok	27	% 81,8	20	% 76,9	
Yatış ²	Var	2	% 6,1	0	% 0,0	AD ^{*c}
	Yok	31	% 93,9	26	% 100,0	
Başka tıbbi hastalık	Var	16	% 48,5	15	% 57,7	AD ^{*d}
	Yok	17	% 51,5	11	% 42,3	
Travma Öyküsü	Var	12	% 36,4	5	% 19,2	AD ^{*e}
	Yok	21	% 63,6	21	% 80,8	

¹ ki-kare analizi kullanılmıştır;

² Fisher's Exact Test kullanılmıştır

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

^a $\chi^2 = 0.05$, $df=1$, , ^b $\chi^2 = 0.215$, $df=1$,

^d $\chi^2 = 0.494$, $df=1$, ^e $\chi^2 = 2.081$, $df=1$.

Kullanılan ilaç ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
(Tablo-14)

Tablo 14. İlacın yanıtı göre dağılımı¹

Kullanılan ilaç		Yanıt var		Yanıt yok		P
		n	%	n	%	
	Sertralin	22	% 66,7	15	% 57,7	AD*
	Sitalopram	5	% 15,2	4	% 15,4	
	Fluoksetin	3	% 9,1	6	% 23,1	
	Essitalopram	2	% 6,1	0	% 0,0	
	Paroksetin	1	% 3,0	1	% 3,8	

¹ ki-kare analizi kullanılmıştır ($\chi^2=3.656$, df=4)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

4.4.Çalışmaya Alınan Hastaların BDNF Düzeyleri ve Klinik Özelliklerle BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil olan 71 hastanın BDNF düzeyleri ile ilgili bilgiler tablo-15’de verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların BDNF düzeyleri (pg/ml)

	n	ort	ss	min	Max
BDNF	71	908,48	96,31	423,88	1117,90

Kadın ve erkek hastalar arasında BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-16)

Tablo 16. BDNF (pg/ml) ile cinsiyet ilişkisi¹

	Kadın		Erkek		P
	ort	ss	ort	ss	
BDNF	911,53	94,61	893,50	107,42	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=0.588)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-0.683

Depresyonun şiddeti ile BDNF değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo-17)

Tablo 17. BDNF (pg/ml) ile depresyon şiddeti ilişkisi¹

	Hafif		Orta		Ağır		p
	ort	ss	ort	ss	ort	ss	
BDNF	911,50	68,36	895,64	18,99	920,84	99,99	AD*

¹ ANOVA kullanılmıştır(F=-0.496, df=2)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Kruskal-Wallis (KW) testi ile , $\chi^2 = 0.102$, df=2

Hastalar hafif/orta ve ağır depresyon olarak iki gruba ayrıldığında da depresyonun şiddeti ile BDNF değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (t testi ile t=-0.871).

Dönem sayısı ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo-18)

Tablo 18. BDNF (pg/ml) ile dönem sayısı ilişkisi¹

	1		2 ve üstü		P
	ort	ss	ort	ss	
BDNF	911,21	63,55	903,78	137,22	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=0.26)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-0.448

Yatış öyküsünün varlığı ve daha önce ilaç tedavisi almış olmakla BDNF düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo-19,20)

Tablo 19. BDNF (pg/ml) ile yatış öyküsü ilişkisi¹

	Yatış var		Yatış yok		P
	ort	ss	ort	ss	
BDNF	945,28	80,22	907,42	97,02	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=0.545)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-0.730

Tablo 20. BDNF (pg/ml) ile daha önce ilaç tedavisi öyküsü ilişkisi¹

	Daha önce ilaç tedavisi var		Daha önce ilaç tedavisi yok		p
	ort	ss	ort	Ss	
BDNF	904,35	132,13	911,18	9,90	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=0.290)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-0.535

Travma öyküsünün varlığı ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo-21)

Tablo 21. BDNF (pg/ml) ile travma öyküsü ilişkisi¹

	Travma var		Travma yok		P
	ort	ss	ort	ss	
BDNF	898,08	51,30	912,28	108,39	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=0.547)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-1.169

4.5.Çalışmayı Tamamlayan Hastalarda Başlangıç BDNF Düzeyleri ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tedavi başlangıcındaki BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (Tablo-22)

Tablo 22. BDNF (pg/ml) düzeyi tedaviye yanıt ile ilişkisi¹

	Yanıt var		Yanıt yok		P
	ort	ss	ort	ss	
BDNF	901,91	106,20	939,87	81,52	AD*

¹ t testi kullanılmıştır(t=-1.506)

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

MW-U ile z=-0.454

Hastalar hafif-orta depresyon ve ağır depresyon şeklinde iki gruba ayrılıp benzer bir inceleme bu gruplar için yapıldığında da BDNF düzeyleri ve tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo-23)

Tablo 23. Depresyon şiddetine göre BDNF (pg/ml) yanıt ilişkisi¹

Depresyon şiddeti	Yanıt var		Yanıt yok		P
	ort	ss	ort	ss	
Hafif veya orta olanlarda BDNF	895,11	119,76	927,14	61,23	AD ^{*a}
Ağır olanlarda BDNF	915,49	75,27	952,61	98,72	AD ^{*b}

¹ t testi kullanılmıştır

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

^a t=-0.894; MW-U ile z=-0,666

^b t=-1.020; MW-U ile z=-0.725

Hastalar seçilen ilaca göre gruplara ayrıldığında da BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo-24)

Tablo 24. Kullanılan ilaca göre BDNF (pg/ml) ve yanıt ilişkisi¹

İlaç	Yanıt var		Yanıt yok		P
	ort	ss	ort	ss	
Sertralin	887,86	121,19	953,82	91,23	AD ^{*a}
Sitalopram	965,57	61,66	943,78	89,99	AD ^{*b}
Fluoksetin	912,33	24,52	909,51	54,76	AD ^{*c}

¹ t testi kullanılmıştır

* AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

^a t=-1.788 ; MW-U ile z=-1.640

^b t= 0.432 ; MW-U ile z=-1.359

^c t= 0.083; MW-U ile z=-0.516

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda major depresyon tanısı konmuş, herhangi bir tedavi almayan ve seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) başlanması planlanan 71 hastaya ilk görüşmede Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) uygulanmış ve hastaların tedaviye başlamadan önce serum örnekleri alınmış, serum BDNF değerleri daha sonra ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Hastalar 6 hafta sonra kontrol görüşmesine çağırılmış ve bu görüşmede çalışmaya devam eden 59 hastaya tekrar MADRS uygulanmış, SSRI tedavisine yanıtları değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıçtaki BDNF düzeyleri ile; depresyonun şiddeti, dönem sayısı, travma öyküsü, yatış öyküsü, ilaç tedavisi öyküsü gibi klinik özellikler ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır. BDNF düzeyleri ile araştırılan özellikler arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda ayrıca başlangıçtaki klinik özellikleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda antidepresif ilaç tedavisine yanıt oranı %55,9'dur. Bu veri yapılmış diğer araştırmalar ile uyumludur. Şimdiye kadar yapılmış en büyük depresyon tedavi çalışması olan ve klinik uygulamadaki gerçek popülasyonu temsil etmeye en yakın görünen STAR*D çalışmasına göre ilk antidepresana yanıt oranı %47 civarında bulunmuştur (Rush, 2006).

Yaygın kullanılmaları, ortak etki mekanizmaları ve yan etkileri açısından homojen olmaları nedeni ile sadece SSRI grubu antidepresan kullanması planlanan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların büyük kısmının sertralin tedavisi aldıkları dikkati çekmektedir. Hastaların kullanacakları ilaçlar hastaların ilk değerlendirmesini yapan ve takip eden poliklinik hekiminin klinik tercihinine göre belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hastalar içerisinde sertralin kullanımının fazla olması bu tercihle ilgilidir. İlaç seçimine araştırmacılar müdahil olmamıştır.

Çalışmamızda hastaların tedaviye başlamadan önceki depresyon şiddeti ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın son yıllarda yapılan geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalar tedaviye başlamadan önceki depresyon şiddetinin tedaviye yanıt açısından pozitif bir

öngörücü olabileceğine işaret etmektedir (Riedel, 2011). Bu çelişkinin nedeni bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğünün daha küçük olması ve bazı dışlama kriterleri olabilir. Psikotik özellikli, özkıyım riski olan, hastaneye yatış endikasyonu olan, psikiyatrik eş tanısı olan ve son üç ay içerisinde antidepresan kullanım öyküsü bulunan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu dışlama kriterleri nedeni ile çalışmamıza çok ağır depresyon hastaları dahil edilmemiş olabilir. Çalışmamızı tamamlayan 59 hasta içinde başlangıç MADRS skoruna göre ağır depresyon olarak nitelenen 24 hastanın ortalama MADRS skorlarının (39.62, 36-47 arasında, standart sapma 3.73) ağır depresyon kategorisinin alt sınırı olan 36'ya oldukça yakın olduğu dikkati çekmektedir. Friedman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada depresyon hastaları şiddetlerine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır depresyon şeklinde dört gruba ayrıldığında çok ağır olarak nitelenen grupta tedaviye yanıtın orta ve ağır şiddete kıyasla anlamlı olarak farklı olduğu buna karşın orta ve ağır şiddet gruplarında tedaviye yanıtın birbirine benzer olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada özkıyım düşüncesinin sıklığı ve şiddeti ve psikiyatrik eş tanı varlığı ile depresyon şiddetinin korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Friedman, 2012). Özkıyım düşüncesi varlığının tedaviye yanıt açısından başlı başına bir pozitif öngörücü olabileceğini ortaya koyan yayınlar da vardır. Bu yayınlarda özkıyım düşüncesi varlığının depresyon tedavisine yanıtta öngörücü olması ile şiddeti daha ağır olan depresyonlarda özkıyım düşüncesinin daha sık görülmesi ilişkilendirilmektedir (Riedel, 2011).

Çalışmamızda son depresif dönemin süresi ile tedaviye yanıt arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Görece az sayıda aksi sonuca rağmen (Hennings, 2009) son depresif dönemin süresi ile yanıt ve düzelme arasında negatif bir ilişki olduğu uzun yılladır birçok yazar tarafından belirtilmiştir (Riedel, 2011). Güncel bazı başka araştırmalarda da (regresyon analizleri sonucunda) bu korelasyonun yanıt ve remisyonun öngörülebilmesi için bir değer taşıdığı sonucuna varılmıştır (Blom, 2007; Penninx, 2011). Bununla birlikte depresyon tedavisine olumsuz yanıt aslında çok uzun depresif dönem süreleri ile ilişkilidir. Örneğin Riedel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedaviye yanıt açısından son dönem süresi 720 günün üzerinde olan

hastalarla bu sürenin altında olan hastalar arasında bir fark saptanmıştır (Riedel, 2011). Bizim çalışmamızda hem son üç aydır ilaç almıyor olmak gibi dışlama kriterleri hem de görece küçük örneklem sayısı nedeni ile son depresif dönem süresi 720 gün ve üzeri hasta sayısı oldukça azdır.

Çalışmamızda hastaneye yatış öyküsünün bulunması ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde hastaneye yatış sayısı daha az olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar vardır (Riedel, 2011). Bizim çalışmamızda sadece iki hastada yatış öyküsü bulunması nedeni ile yatış sayısı ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi incelemek mümkün olmamıştır. Çalışmamızda yatış öyküsü bulunan hasta sayısının yatış öyküsü bulunmayan gruba kıyasla oldukça az olması bu konuda yapılan değerlendirme açısından önemli bir kısıtlılıktır ve literatür ile çelişkili sonuçların nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda geçirilmiş depresif dönem sayısı, daha önce ilaç tedavisi almış olma, travma ve özkıyım öyküsü varlığı gibi diğer klinik özelliklerle depresyon tedavisine yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar ise genel olarak son dönemde yayınlanan çalışmalarla uyumludur (Riedel, 2011; Hennings, 2009; Blum, 2007).

Çalışmamızda depresyon hastalarında depresyonun klinik özellikler ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Depresyon hastalarındaki BDNF düzeylerini ve klinik özellikler ile ilişkisini inceleyen 3 meta-analiz çalışmasında her üç çalışmada da major depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (Sen, 2008; Brunoni, 2008; Bocchio-Chiavetto, 2010). Meta-analiz çalışmalarından iki tanesi başlangıca göre BDNF düzeyi artışı ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tedaviye yanıt ile BDNF düzeyinde artış arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. (Sen, 2008; Brunoni, 2008).

Az sayıda deneğin yer aldığı pilot çalışmaların ve bunların derlenmesinden oluşan meta-analiz çalışmalarının ardından geçtiğimiz yıl bildiğimiz kadarı ile şu ana kadar bu konuda yayınlanmış en geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmanın sonuçları yayınladı. Çalışmada 962 depresyon hastası, 700 tam iyileşme döneminde depresyon öyküsü olan

hasta ve 382 sağlıklı kontrol yer aldı. Söz konusu çalışmanın örneklem büyüklüğü yayınlanmış üç meta-analiz çalışmasından da daha genişti. Bu araştırmada depresyon hastalarında BDNF düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuş ve tedaviye yanıt veren hastalarda BDNF düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Başlangıç BDNF düzeyi ile hastalığın şiddeti, dönem sayısı gibi klinik özellikler arasında bir ilişki bulunmamıştır (Molendijk, 2011). Bu yönü söz konusu çalışmada klinik özellikleri ile başlangıç BDNF değerleri arasında ile ilgili veriler çalışmamız ile uyumludur.

Literatürde genel olarak depresyonda BDNF düzeyi ile klinik özellikler arasında ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile BDNF düzeyi arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (Karege, 2002a; Zanardini, 2006). Ayrıca psikotik özellikli depresyonda psikotik olmayan depresyona göre (Lee, 2007), tekrarlayan depresyonda ilk dönem depresyona göre BDNF düzeyinin daha düşük olduğunu (Lee, 2007; Kotan, 2012), daha önce antidepresan ya da duygudurum düzenleyici ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda hiç ilaç kullanmamış hastalara göre BDNF düzeyinin daha yüksek olduğunu gözlemleyen çalışmalar vardır (Hasselbalch, 2012). Genel olarak bakıldığında depresyonun şiddeti, dönem sayısı gibi özellikler ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunan çalışmaların örneklem genişliğinin küçük olması dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak preklinik ve klinik çalışmaları birlikte değerlendirdiğimizde BDNF-depresyon ilişkisi ile ilgili elimizdeki en tutarlı ve güvenilir veri depresyon hastalarında periferik (serum-plazma) BDNF düzeyinin düşük olması ve tedaviye yanıt veren hastalarda BDNF düzeyinin anlamlı olarak yükselmesidir. Bu verinin anlamının tartışılmasında bazı önemli noktalar dikkati çekmektedir. Öncelikle periferik BDNF düzeyinin merkezi sinir sistemindeki BDNF düzeyini ne ölçüde yansıttığı halen tartışmalıdır. Literatürde bu konu ile ilgili yayınlar az ve çelişkilidir. Yaklaşık 15 yıl önce yapılan bir çalışmada BDNF'nin kan beyin bariyerini yüksek kapasiteli ve hızlı bir taşıma sistemi ile her iki yönde geçebileceğini ve BDNF'nin periferik yoldan verilmesi ile merkezi sinir sistemine geçebileceğini öne sürülmüştür (Pan, 1998). Başka bir çalışmada da kobaylarda serum ve kortikal BDNF

düzeylerinin yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Karege, 2002b). Benzer bir şekilde güncel bir çalışmada fare kobay ve domuzlarda kandaki BDNF düzeyleri ile frontal korteks ve hipokampus BDNF düzeyleri korele bulunmuştur (Klein, 2011). Ne var ki BDNF'nin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda terapötik amaçlı periferik kullanımının tartışıldığı güncel yayınlarda kan beyin bariyerini düşük oranda geçebildiği ifade edilmektedir (Wu, 2005; Nagahara, 2011). Ayrıca kobaylarda genetik depresyon modellerinde hipokampus ve kandaki BDNF düzeylerinin ters korelasyon gösterdiği de başka bir araştırmada gözlenmiştir (Elfving, 2010). Rasmussen ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan bir çalışmasında 8 sağlıklı erkek deneğin dinlenim durumunda ve egzersiz sırasında internal juguler ven ve radyal arterlerinden elde edilen plazma örneklerinde BDNF miktarı ölçülmüştür. Dinlenim durumunda internal juguler vende BDNF miktarı arasındaki fark yaklaşık 350 pg/ml iken egzersizle internal juguler vendeki BDNF miktarı yaklaşık 2-3 kat artarken internal juguler ven ve radyal arterdeki BDNF düzeyleri arasındaki fark yaklaşık 900 pg/ml'e çıkmıştır (Rasmussen, 2009). İnternal juguler vende BDNF düzeyinin periferik göre bu kadar yüksek olması kan beyin bariyerinden geçiş ile açıklanabileceği için çalışma bu yönü ile periferik BDNF düzeyinin santral BDNF düzeyini yansıtabileceği hipotezini desteklemektedir fakat egzersizle birlikte internal juguler ven ile radyal arter arasındaki BDNF düzeyi farkının artması bulgusu BDNF'nin periferide egzersizle artan bir tüketimi olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda özetlenen çalışmada da gösterildiği gibi BDNF periferik dokulardan da salgılanan ve periferik dokularda da çeşitli fonksiyonları olan bir moleküldür. Bu bağlamda periferdeki üretim ve tüketimini etkileyen birçok faktör BDNF'nin periferdeki düzeyini değiştirebilir. Periferik BDNF düzeyleri üzerinden santral BDNF düzeyleri ile ilgili yorum yapmanın ne kadar sağlıklı olacağı oldukça tartışmalıdır. Ayrıca BDNF'nin düzeyinin egzersizle arttığını ve metabolik değişkenlerden etkilendiğini göz önünde bulundurduğumuzda; depresyon hastalarında BDNF düzeyinin düşmesi ve tedaviye cevap veren hastalarda düzeyin yükselmesi depresyon tablosunun bütünü ile ilişkili

olmayıp sadece psikomotor retardasyon gibi hareketliliği azaltan ya da vejetatif belirtiler gibi metabolizmayı etkileyebilecek belirtilere de bağılı olabilir.

Unipolar depresyon hastalarındaki BDNF düzeyindeki değişiklikleri yorumlarken göz önünde bulundurulması gereken diğer bir nokta da bu durumun sadece depresyona özgü olmaması ve birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta da görölmesidir. Psikiyatrik hastalıklar içerisinde bu konuda en çok veri bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilgilidir. Bipolar bozukluk hastalarında yapılan iki meta-analiz çalışmasında hastalarda BDNF düzeyinin hem manik hem depresif dönemde anlamlı oranda düştüğü manik dönemde tedaviye yanıt veren hastalarda BDNF düzeyinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde yükseldiğı görölmüştür (Lin, 2009; Fernandes, 2011).

Benzer şekilde şizofreni hastaları ile yapılan iki ayrı meta-analiz çalışmasında BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Green, 2011; Carlino, 2011). Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda haloperidol, klopromazin gibi tipik antipsikotik ajanların BDNF düzeyini düşürdükleri buna karşın risperidon dışındaki atipik antipsikotiklerin genel olarak BDNF düzeyini yükselttikleri gözlenmiştir (Favalli, 2012). Aripiprazol ve ketiapin gibi atipik ajanların son yıllarda unipolar depresyon tedavisinde de ruhsat aldığı göz önünde bulundurulduğunda tipik ve atipik ajanların BDNF düzeyindeki farklı etkileri dikkat çekicidir. Şizofreni hastalarındaki BDNF düzeyi ile ilgili çalışmaları incelediğimizde truncated-BDNF adı verilen ve işlevi tam olarak bilinmeyen BDNF izoformu ile ilgili yapılan çalışma dikkat çekicidir (Carlino, 2011). Yapılan çalışmada truncated BDNF/toplam BDNF oranı daha düşük olan hastalarda PANSS negatif ve pozitif semptom skorları daha düşük olma eğilimindedir ve nörokognitif fonksiyonlar daha kötüdür (Carlino, 2011). Bildiğimiz kadarı ile literatürde söz konusu izoformun depresyon hastalarındaki etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk dışında obsessif kompulsif bozukluk (Maina, 2009; Wang, 2011), alkol bağımlılığı (Costa, 2011), yeme bozuklukları (Duman, 2008) gibi birçok psikiyatrik hastalıkta; Alzheimer hastalığı, parkinson, huntington koresi, amyotrofik lateral skleroz gibi nörolojik

hastalıklarda (Balaratnasingam, 2012) BDNF düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur. Bu veriler ışığında unipolar depresyon hastalarında periferik BDNF düzeylerinin düşük olması özgül bir biyomarkır olmaktan çok birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta görülen ortak bir tablodur.

Depresyon hastalarında periferik BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması görece sık araştırılmış olmakla birlikte periferik BDNF düzeylerinin depresyon tedavisine yanıtın öngörülmesi açısından değeri yakın bir zamanda araştırılmaya başlanmış ve daha az araştırılmış bir konudur. Başlangıç BDNF düzeyi ile depresyonda antidepresan tedaviye yanıt arasındaki ilişki ile ilgili iki farklı hipotez üretilebilir. Depresyon hastalarında başlangıç BDNF düzeylerinin düşük olduğunu ve antidepresan tedavi ile bu düzeylerin yükseldiğini göz önünde bulundurduğumuzda antidepresan ilaçların etkinliği (en azından bazı depresyon alt tipleri için) BDNF düzeylerini yükseltmeleri ile ilişkili olabilir. Bu durumda BDNF düzeyinin yükselmesi ile ilişkili bir etki mekanizması varlığında BDNF düzeyinin düşmesi ile ilişkili depresyonda BDNF düzeyini yükselterek etki eden bir tedavi yönteminin daha etkili olabileceği düşünülebilir. Bu hipoteze göre başlangıç BDNF düzeyi düşük olan depresyon hastalarında antidepresan tedavinin daha etkili olması beklenmektedir. Bir diğer hipoteze göre antidepresan ilaçların etkinliği çeşitli nöroplastik süreçlerle ilişkilidir ve başlangıç BDNF düzeyi yüksek olan hastalarda nöroplastik kapasite daha yüksek olacağı için bu hastaların tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir (Wolkowitz, 2011).

Çalışmamızda depresyon hastalarında başlangıç BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, başlangıç BDNF düzeyi düşük olan hastalarda tedaviye yanıt oranının daha yüksek olma eğilimi gösterdiği gözlenmiştir. Bu eğilim sertralin kullanan hasta grubunda daha belirgindir. Sertralin kullanan hastalarda söz konusu eğilimin fazla olması çalışmamıza katılan hastaların büyük kısmının sertralin kullanması nedeni ile sertralin kullanan alt grupta eğilimin daha da belirgin hale gelmesiyle açıklanabilir.

Bildiğimiz kadarı ile unipolar depresyon hastalarında tedavi öncesi BDNF düzeyleri ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran bizim çalışmamıza benzer dizayna sahip ve istatistiki olarak anlamlı sonuç bildirilen tek çalışmada ortaya çıkan sonuç bizim çalışmamızda gözlediğimiz eğilimin aksi yönündedir. Wolkowitz ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında başlangıç BDNF düzeyi düşük hasta grubunda tedaviye yanıtın anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yazarlar bu sonucu yüksek BDNF düzeylerinin dolayısı ile hipotetik olarak yüksek nöroplastik kapasitenin antidepresan etkinliğini artırabileceği varsayımı ile açıklamışlardır (Wolkowitz, 2011). Yazarlara göre antidepresan etkinlik BDNF eksikliğinin yerine konulması ile ilişkili değildir. Bu yüzden başlangıç BDNF düzeyi yüksek hasta grubu tedaviye daha iyi yanıt vermiştir. Genel olarak benzer dizayna rağmen söz konusu çalışmanın bizim çalışmamızdan önemli bir farkı birincil tanı olarak depresyon düşünülüyor ise panik bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu dışındaki anksiyete bozukluklarının varlığının dışlama kriterleri içerisinde yer almıyor olmasıdır. BDNF düzeyindeki değişikliklerin çeşitli anksiyete bozuklukları ile de ilişkilendirildiğini düşündüğümüzde çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkilerin nedenlerinde biri de bu olabilir (Maina, 2009; Wang, 2011). Konu ile ilgili benzer dizaynlı başka bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi tüm psikiyatrik ek tanımlar dışlama kriterleri arasında yer almıştır ve bu çalışmada da tedaviye yanıt veren ve vermeyen depresyon hastalarında başlangıç BDNF düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Yoshimura, 2009). Ayrıca bizim çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak metabolik değişkenleri etkileyebilecek diabetes mellitus gibi hastalıklar dışlama kriterleri arasında yer almaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi literatürdeki geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda aksi sonuçlar olsa da kimi çalışmalar depresyonda klinik özellikler ile BDNF düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (Karege, 2002a; Zanardini, 2006). Çalışmamızda depresyonun şiddeti gibi klinik özellikler ile depresyon tedavisine yanıt arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadığını göz önünde bulundurduğumuzda BDNF değerleri ile tedaviye

yanıt arasında anlamlı bir ilişki olmamasının bir nedeni de bizim örneklemimize özgü söz konusu durum olabilir.

Wolkowitz tarafından önerilen BDNF düzeylerinin dolayısı ile hipotetik olarak yüksek nörotrofik kapasitenin antidepresan etkinliğini artırabileceği varsayımı ile ilgili önemli tartışma noktalarından biri periferik BDNF düzeylerinin santral BDNF düzeyini ne kadar yansıttığının belirsiz olmasıdır. Ayrıca periferik BDNF düzeylerinin santral BDNF düzeyini yansıttığını düşünsek bile BDNF'nin yüksek düzeyi, yüksek etkinliği olduğu anlamına gelmeyebilir reseptör ve post-reseptör düzeyindeki değişkenler de etkinlikte rol oynamaktadır. Bu konudaki en temel örnek tip-2 diabette yüksek insülin düzeylerine rağmen insülinin etkinliğinin düşük olmasıdır.

Kato ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında ortaya çıkan sonuç dolaylı da olsa bizim çalışmamızda gözlediğimiz eğilimle paraleldir. Bu çalışmada çeşitli genetik özelliklerin antidepresan tedaviye yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu genetik özelliklerden biri de BDNF'yi kodlayan gende görülen val66met tek nükleotit poliformizmidir. 66. kodonda valin yerine metiyonin taşıyan bireylerde BDNF transkripsiyonu ve dolayısı ile düzeyi genel olarak daha düşüktür. Söz konusu meta-analizde homozigot met/met ve heterozigot val/met genotipine sahip bireylerin homozigot val/val genotipine sahip bireylere kıyasla antidepresan farmakoterapisine daha iyi yanıt verdikleri görülmüştür (Kato, 2010).

Başlangıç BDNF düzeylerinin depresyon hastalarında ilaç dışı tedavilerin ve anksiyete bozukluklarının farmakolojik tedavilerinin etkinliğini öngörme açısından değerini inceleyen çalışmalarda da yine çelişkili sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Depresyon hastalarında egzersiz ile güçlendirme (Toups, 2011) ve elektrokonvülsif terapiye (Piccinni, 2009) yanıtın başlangıç BDNF düzeyi yüksek hastalarda daha iyi olduğunu bildiren yayınlar vardır. Bunun yanı sıra panik bozuklukta bilişsel davranışçı grup tedavisine yanıt başlangıç BDNF düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Kobayashi, 2005). Buna karşın travma sonrası stres bozukluğu hastalarının tedavisinde esitaloprama yanıt ile başlangıç BDNF düzeylerinin ilişkisinin

araştırıldığı başka bir çalışmada BDNF düzeyi düşük hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gözlenmiştir (Berger, 2010).

Literatürde ayrıca BDNF düzeylerindeki erken dönem artışın tedaviye yanıtının öngörülmesi açısından önemi ile de ilgili çalışmalar da vardır. Özellikle erken dönem klinik cevapla kombine edilen değerlendirmede plazma BDNF düzeyinde yedi gün sonunda gözlenen (Dreimüller, 2012), serum BDNF değerlerinde on dört gün sonunda gözlenen (Tadic, 2011) yükselişin tedaviye yanıtının öngörülmesinde değer olabileceği belirtilmiştir.

6.KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bir kontrol grubu olmaması önemli kısıtlılıklardan bir tanesidir. Bu sebeple çalışmamızda depresyon hastalarındaki serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslamak mümkün olmamıştır ancak depresyonun klinik özellikleri ile BDNF düzeyi arasındaki ilişki incelenebilmiştir. Çalışmamızda sadece başlangıçta BDNF düzeyi ölçüldüğü ve ikinci bir ölçüm yapılmadığı için BDNF düzeyindeki değişimin tedavi yanıtı ile ilişkisi konusunda herhangi bir veriye ulaşamamıştır. Çalışmamızda sadece SSRI grubu antidepresan ajanlar kullanılmıştır. Tedaviye başlamadan önceki BDNF düzeylerinin başka sınıftan antidepresan ajanların etkinliği açısından değeri SSRI'lerden farklı olabilir.

Tartışma bölümünde ayrıntılı olarak tartıştığımız periferik BDNF değerlerinin santral BDNF düzeyini ne kadar yansıttığının halen oldukça tartışmalı olması hususu bizim çalışmamızda da kısıtlılık noktalarından biridir. BDNF'nin metabolik etkileri de olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda diabetes mellitus gibi metabolik parametreleri etkileyebilecek hastalıklar dışlama kriterleri arasındadır. Kadınlarda menstrasyon siklusu ve menopozal durum BDNF düzeylerini etkileyebilmektedir (Bus, 2011, Wolkowitz,2011). Çalışmamızda kadın hastaların serum örneklerinin alınması sırasında siklusun hangi fazında oldukları ve menopozal durumları dikkate alınmamıştır.

Sigara kullanımı BDNF düzeylerini etkileyebilmektedir güncel bir çalışmada sigara kullanımının BDNF düzeyini yükselttiği bildirilmiştir. Bununla birlikte aksi yönde sonuçların yayınladığı çalışmalarda vardır (Bus, 2011). Yüksek miktarda alkol tüketimi olması da BDNF düzeyini etkileyen bir faktördür (Bus, 2011). Çalışmamızda alkol kötüye kullanımı olması dışlama kriterleri arasında yer almaktadır. Ayrıca şehirde ya da kırsal bölgede yaşamak da BDNF düzeyini etkileme olasılığı olan faktörlerden biridir. Şehirde yaşayanlarda BDNF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Bus, 2011). Özet olarak birçok çevresel faktör BDNF düzeylerini

etkileyebilmektedir ve bunların kontrol edilememesi sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda depresyonun şiddeti gibi klinik özellikler ile depresyon tedavisine yanıt arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadığını göz önünde bulundurduğumuzda çalışma grubumuzun kendi içinde fazla homojen olması da BDNF değerleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki olmamasının bir nedeni olabilir. Bu husus da çalışmamızın kısıtlılık noktalarından biridir.

Uzun saklama koşulları da BDNF düzeyini etkileyebilmektedir. Bizim çalışmamızda örnekler -20 °C'de 4-9 ay arası bir süre ile saklanmıştır. Örneklerin -20 °C'de 12 ay ve daha kısa süreli saklanması BDNF düzeylerini anlamlı düzeyde etkilemediği gösterilmiştir (Trajkovska, 2007).

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, hastaların başlangıçtaki BDNF düzeyleri ile depresyonun şiddeti, dönem sayısı, travma öyküsü, yatış öyküsü, ilaç tedavisi öyküsü gibi klinik özellikler ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır. BDNF düzeyleri ile araştırılan özellikler arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. BDNF düzeyleri ile depresyon alt tipleri ve özgül depresyon belirtileri (redardasyon, vejetatif belirtiler gibi) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde depresyon-BDNF düzeyi ile ilgili sonuçları daha sağlıklı yorumlamamız açısından faydalı olabilir.

Merkezi sinir sistemi BDNF düzeyi ile periferik BDNF düzeyi arasındaki ilişki hakkında daha sağlıklı fikir sahibi olunabilmesi açısından bu alanda da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Hem BDNF'nin kan beyin bariyerinden geçişi hem de periferik dokulardaki üretimi ve olası tüketimini ile ilgili bilgilerimiz henüz oldukça kısıtlıdır ve bu alanda yeni çalışmaların yapılması BDNF-depresyon ilişkisinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için önem arz etmektedir.

Tartışma kısmında ayrıntılı olarak belirtildiği gibi periferik BDNF düzeyi birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta düşmektedir. Bu durumun olası nedenlerinin (eştanı, ortak belirtiler, ortak santral mekanizmalar, farklı santral mekanizmalar, ortak ya da farklı periferik nedenler) anlaşılabilmesi için de yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Depresyon hastalarında periferik BDNF düzeylerindeki olası değişikliklerin klinik olarak daha anlamlı olması için bu düşüşün diğer hastalıklarda gözlenen düşüş ile ortak ve farklı noktalarının aydınlatılması gerekmektedir.

Truncated BDNF izoformunun depresyon hastalarındaki düzeyi ile ilgili çalışmalar da farklı izoformların olası farklı etkilerini öğrenmek açısından faydalı olabilir.

Özetle BDNF ile depresyon/depresyon tedavisine yanıt arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılabilmesi için şu anki bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır ve bu alanda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

8.KAYNAKLAR

- Abrams K.Y, Yune S.K, Kim S.J, Jeon H.J, Han S.J, Hwang J, Sung Y.H, Lee K.J, Lyoo I.K. Trait and state aspects of harm avoidance and its implication for treatment in major depressive disorder, dysthymic disorder, and depressive personality disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004;58:240–248.
- Adachi M, Barrot M, Autry AE. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates anti-depressant efficacy. *Biol Psychiatry.* 2008;63:642-9.
- Agosti V, McGrath P.J. Comparison of the effects of fluoxetine, imipramine and placebo on personality in atypical depression. *J. Affect. Disord.* 2002;71:113–120.
- Airan R D, Meltzer L.A, Roy M, Gong Y, Chen H, Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science.* 2007;317:819–823.
- Aker T. 1999 Marmara Depremleri: Epidemiyolojik Bulgular ve Toplum Ruh Sağlığı Uygulamaları Üzerine Bir Gözden Geçirme *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(3):204-212.
- Akiskal HS. Affective Disorders: History: In Saddock BJ, Saddock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 2007;1559-1582.
- Alkan M. Majör Depresyon ve Yineleyici Depresyonda Kişilerarası İlişkiler Terapisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(29):52-59.
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319–335.

- Altman J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 1965;207:953–956.
- Asberg M, Montgomery S.A, Perris C, Schalling D, Sedvall G.A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1978;271:5–27
- Aydemir O, Deveci A, Taskin OE, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: a comparative study with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1023 – 1026.
- Aydemir Ö, Köroğlu E. (Editörler) *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* s.152-159, 4. Baskı, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, Ankara, 2009.
- Balaratnasingam S, Janca A. Brain Derived Neurotrophic Factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Ther.* 2012 4;134:116-24.
- Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:232-52.
- Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1428-3.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1:549–553

- Başterzi AD, Yazici K, Aslan E, Delialioğlu N, Taşdelen B. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:281 – 285.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press, New York, 1979: 28-36.
- Beck AT. From Psychoanalysis to Cognitive Therapy Beck Institute Newsletter 2001;6:3.
- Beck J. Bilişsel terapi temel ilkeler ve ötesi. Şahin NH (Çeviren) 1.baskı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 2001.
- Benmansour S, Deltheil T, Piotrowski J, Nicolas L, Reperant C, Gardier A.M, Frazee A, David D.J. Influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on serotonin neurotransmission in the hippocampus of adult rodents. *Eur. J. Pharmacol*. 2008;587:90–98.
- Bergami M, Rimondini R, Santi S, Blum R, Canossa M. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2008;105:15570–15575.
- Berger W, Mehra A, Lenoci M, Metzler TJ, Otte C, Tarasovsky G, Mellon SH, Wolkowitz OM, Marmar CR, Neylan TC. Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:1279-84.
- Berk M, Ng F, Wang WV. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106:153–158.

- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006;311:864–868.
- Blom M, Spinhoven P, Hoffman T, Jonker K. Severity and duration of depression, not personality factors, predict short term outcome in the treatment of major depression. *Journal of Affective Disorders* 2007;104:119–126.
- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen M. G, Placentino A, Giovannini C. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010;11:763–773
- Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A, Neuhaus-Steinmetz U, Fischer A, Schnoy N. Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21:537–546
- Brunoni A.R, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2008;11:1169–1180.
- Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009;52: 1409–1418.

- Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ, Buitelaar JK, Kenis G. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:228–239
- Carlino D, Baiano M, De Vanna M, Tongiorgi E. 2011 State of Art of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia. *Psychiatric Disorders - Trends and Developments*. Ed: Toru Uehara, *Psychiatric Disorders - Trends and Developments*:67-92, InTech, 2011
- Ceylan EM, Oral ET. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. 4. cilt. Duygudurum bozuklukları. İstanbul: 2001:73-109, 384-92,199-203.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:431-438.
- Chi-Chung K. Cordance or Antidepressant Treatment Response (ATR) index. *Psychiatry Research* 2010:180;60.
- Chimienti G, Mezzapesa A, Rotelli MT, Lupo L, Pepe G. Plasma concentrations but not serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor are related to pro-inflammatory cytokines in patients undergoing major abdominal surgery *Clin Biochem*. 2012;baskıda
- Clayton PJ, Grove WM, Coryell W, Keller M, Hirschfeld R, Fawcett J. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1512–1517.
- Cloninger C.R, Svrakic D.M, Przybeck T.R. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J. Affect. Disord*. 2006;92:35–44.

- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:975-990.
- Corey-Lisle P, Nash R, Stang P, Swindle R. Response, partial response, and nonresponse in primary care treatment of depression. *Arch Intern Med*. 2004;164:1197–1204
- Corruble E, Duret C, Pelissolo A, Falissard B, Guelfi J.D. Early and delayed personality changes associated with depression recovery? A one-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2002;109:17–25.
- Costa MA, Girard M, Dalmay F, Malauzat D. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 11;35:1966-73.
- Davidson J.R, Giller E.L, Zisook S, Helm, M.J. Predictors of response to monoamine oxidase inhibitors: do they exist? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 1991;241:181–186.
- Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002; 16:4–13.
- de Winter, R.F.P, Wolterbeek R, Spinhoven P, Zitman F.G, Goekoop, J.G. Character and temperament in major depressive disorder and a highly anxious-retarded subtype derived from melancholia. *Compr. Psychiatry* 2007;48:426–435.
- Deltheil T, Guiard BP, Cerdan J, David DJ, Tanaka KF, Reperant C, Guilloux JP, Coudore F, Hen R, Gardier AM. Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharm*. 2008;55:1006–1014.

- Derubeis RJ, Tang TZ, Beck AT. Cognitive Therapy Handbook of Cognitive-Behavioral Therapies. In: Dobson KS, 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2001;349-92.
- Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Dilek Matbaası, Sivas, 1995.
- Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C, Lieb K, Tadić A. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology*. 2012 1;62:264-9
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1116-1127.
- Duman, R.S. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry*. 2004;56:140–145.
- Eisch AJ, Bolaños CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, Verhaagen J, Nestler EJ. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol. Psychiatry*. 2003;54:994–1005.
- Elfving B, Plougmann P. H, Müller H. K, Mathé A. A, Rosenberg R, Wegener G. Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2010;13:563–572.
- Erol N, Kılıç C, Ulusoy M. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 1998.
- Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible

remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003;72:115–127.

Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997; 42:568–576.

Fava M. Difference in Treatment Outcome in Outpatients With Anxious Versus Nonanxious Depression, A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342–351.

Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AH, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1-11

Fekadu A, Wooderson SC, Rane LJ, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Long-term impact of residual symptoms in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry*. 2011;56(9):549-57.

Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45:995–1004.

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.

Flint AJ, Rifat SL. Anxious depression in elderly patients: response to antidepressant treatment. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:107–115.

Frank E, Prien RF, Jarrett JB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori P. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in

major depressive disorder: response, remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851–855.

Friedman ES, Davis LL, Zisook S, Wisniewski SR, Trivedi MH, Fava M, Rush AJ. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:183-99.

Garthwaite J, Boulton C. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995;57:683 -706.

Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Scand J Immunol*. 2003;57:493–497.

Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:2390–2394.2

Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:381 – 386.

Goodwin F.K. Predictors of antidepressant response. *Bull. Menninger Clin*. 1993;57:146–160.

Gould E, Cameron HA, Daniels DC, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992;12:3642–3650.

Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1999; 96:5263–5267.

- Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286:548–552.
- Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:3168–3171.
- Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4:51–56.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Supplement 16):26-31.
- Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*; 2011;16:960-972
- Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, Thompson RS, Fleshner M. Learned helplessness is independent of levels of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus. *Neuroscience*. 2007;144:1193–1208.
- Güleç C. Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlenişinin etkisini araştıran bir çalışma. Yayınlanmamış Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 1981.
- Hanbauer I, Wink D, Osawa Y. Role of nitric oxide in NMDA evoked release from-[H]-dopamine striatal slices. *Neuroreport* 1992:409-412.
- Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452–2459.
- Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of Affective Disorders* 2011;baskıda.

- Hasselbalch BJ, Knorr U, Bennike B, Hasselbalch SG, Søndergaard MH, Kessing LV. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;baskida
- Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:215–229.
- Henn FA, Vollmayr B. Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biological Psychiatry.* 2004;56:146–50. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.04.011.
- Hennings J, Owashi T, Binder E, S Horstmann S. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – Findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) Project. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:215–229.
- Heo M, Murphy C.F, Meyers B.S. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery–Asberg Depression RatingScale in depressed elderly: a meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2007;15: 899–905.
- Hirano S, Sato T, Narita T, Kusunoki K, Ozaki N, Kimura S, Takahashi T,Sakado K, Uehara T. Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution. *J. Affect. Disord.* 2002;69:31–38.
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006;27:1–7

- Holick K.A, Lee D.C, Hen R, Dulawa S.C. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB / cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology*.2008;33: 406–417.
- Ibarguen-Vargas Y, Surget A, Touma C. Deficit in BDNF does not increase vulnerability to stress but dampens antidepressant-like effects in the unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res*. 2009;202:245-251.
- Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder E, Kern N. Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression—A Potential Biomarker? *Biol Psychiatry* 2007;62;47-54.
- Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003:258-333.
- Joyce P.R, McKenzie J.M, Carter J.D, Rae A.M, Luty S.E, Frampton C.M.A,Mulder R.T. Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive behavioural therapy for depression. *Br. J. Psychiatry* 2007;190:503–508.
- Kampman O, Poutanen O, Illi A, Setälä-Soikkeli E, Viikki M, Nuolivirta T, Leinonen E. Temperament profiles, major depression, and response to treatment with SSRIs in psychiatric outpatients. *Eur Psychiatry*. 2010;baskıda.
- Kampman O, Poutanen O. Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2011;135:20-27.

Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977;197:1092–1094.

Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock, Benjamin J, Sadock Virginia A. Lippincott Williams & Wilkins, 2005;1559-1717.

Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1068–1072

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002a;109:143 – 148.

Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002b;328:261–264.

Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15:473–500

Kawakami T, Wakabayashi Y, Isono T, Aimi Y, Okada Y. Expression of neurotrophin messenger RNAs during rat urinary bladder development. *Neurosci Lett*. 2002;329:77–80.

Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri* 2007;10(Ek 6):3-10.

- Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord*. 2004; 80(2-3):135-44.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, . Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(5):865–870.
- Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J. ECT* 2008;24:141–145.
- Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:347–353.
- Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7:404–417.
- Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, Nakazato M, Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:658-63.
- Korf J, van Praag HM. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia* 1971;19(2):12.
- Kotan Z, Sarandöl E, Kırhan E, Özkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive

disorder with melancholic features. Therapeutic Advances in Psychopharmacology 2012;2:65-74

Kozisek M.E, Middlemas D, Bylund D.B. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. Pharmacol. Ther. 2008;117:30–51.

Köknel Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. Duygudurum Dizisi 2000;1:5-11.

Köroğlu E. Major Depresyon. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. baskı. Hekimler Yayın Birliği Yayınevi, Ankara, 2007.

Kronstrom K, Salminen J.K, Hietala J, Kajander J, Vahlberg T, Markkula J, Rasi-Hakala H, Karlsson H. Personality traits and recovery from major depressive disorder. Nord. J. Psychiatr. 2011;65:52–57.

Küey L. Yarıkentsel bir bölgede affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu bozukluklara karşı gösterilen tutumları araştıran epidemiyolojik bir çalışma. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 1985.

Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. J Psychiatr Res. 2010;44:808–816.

Lee BH, Kim H, Park SH, Kim Y.K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. J Affect Disord. 2007;101:239 – 244.

Leucher A, Cook İ, Hamilton S. Biomarkers to Predict Antidepressant Response. Curr Psychiatry Rep 2010;12:553-562.

- Leuchter A, Cook I, Marangell L, Gilmer W, Burgoyne K. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: Results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Research* 2009;169:124–131.
- Lin H, Geng X, Dang W. Molecular mechanisms associated with the antidepressant effects of the class I histone deacetylase inhibitor MS-275 in the rat ventrolateral orbital cortex. *Brain Res.* 2012;1447:119-25.
- Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett.* 2009;466:139–143
- Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.* 1999;155:1183–1193
- Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, Schulte-Herbruggen O, Zingler C, Schuff-Werner P. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med.* 2007;101:1493–1499
- Lommatzsch M, Quarcoo D, Schulte-Herbruggen O, Weber H, Virchow JC, Renz H. Neurotrophins in murine viscera: a dynamic pattern from birth to adulthood. *Int J Dev Neurosci.* 2005;2:495–500.
- Lusen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. İç: Ebert MH, Lousen PT, Nurcombe B. Editörler *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003;290-327.
- Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve

obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord.* 2010;122:174-178

Malberg J.E, Eisch A.J, Nestler E.J, Duman R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2000;20:9104–9110.

Manev H, Uz T, Smalheiser N.R, Manev R. Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 2001;411:67–70.

Manginas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 2007;318:980-5.

Marijnissen G, Tuinier S, Sijben A.E.S, Verhoeven W.M.A. The Temperament and Character Inventory in major depression. *J. Affect. Disord.* 2002;70:219–223.

Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena M. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34;19-26.

Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* 2009;43:247 – 254

Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerstrom T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ,

Mauskopf J, Simon G, Kalsekar A, Nimsch C, Dunayevich E, Cameron A. Nonresponse, partial response and failure to achieve remission:

Humanistic and cost burden in major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 2009;26:83-97.

Meshi D, Drew M.R, Saxe M, Ansorge M.S, David D, Santarelli L, Malapani C, Moore H, Hen R. Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat. Neurosci.* 2006;9:729–731.

Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven Ph, Penninx, BJWH, Kenis G, Prickaerts J, Oude Voshaar RC, Elzinga BM. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state and trait issues, clinical features, and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* 2010;11:1088-1095.

Montgomery S.A, Åsberg M, 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 1979;134:382–389.

Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8; 3:141–174.

Mulder R, Frampton C, Luty S, Joyce P. Eighteen months of drug treatment for depression: Predicting relapse and recovery. *Journal of Affective Disorders* 2009;114:263–270.

Mulder RT, Frampton CM, Luty SE, Joyce PR. Eighteen months of drug treatment for depression: predicting relapse and recovery. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):263-70.

Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:209–219.

- Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *Febs Lett.* 2000;470:113–117.
- Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H, Uchida H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:259–64.
- Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K. Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: A randomized open-label trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;34:259-264.
- Nassenstein C, Braun A, Erpenbeck VJ, Lommatzsch M, Schmidt S, Krug N. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003;198:455–467.
- Neumann I.D, Wegener G, Homberg J.R, Cohen H, Slattery D.A, Zohar J. Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition ? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011; 35:1357-1375.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539–7547.
- Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(Supplement 16):5-9.

- O'Leary D, Hickey T, Lagendijk M, Webb M. Onset of remission and relapse in depression: testing operational criteria through course description in a second Dublin cohort of first-admission participants. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):221-6.
- Overmier J. B, & Seligman M. E. P. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance behavior, *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1967;63:23-33.
- Önen FR, Kaptanoğlu C, Seber G. Kadınlarda depresyonun yaygınlığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *Kriz Dergisi*, 1994;3(1- 2):88-103.
- Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum Dizisi* 2001;6:283-7.
- Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brainbarrier. *Neuropharmacology*. 1998;37:1553 – 1561.
- Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:56–60.
- Pedro L, Delgador MD, Francisco A. *Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası*. İç: Stain DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Editörler. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. İstanbul: Sigma Publishing; 2007:101-116.
- Penninx B, Nolen W, Lamers F, Zitman F. Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders* 2011;133:76-85.

- Pereira A.C, Huddleston D.E, Brickman A.M, Sosunov A.A, Hen R, McKhann G.M, Sloan R, Gage F.H, Brown T.R, Small S.A. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007;104:5638–5643.
- Piccini A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, Zanello S, Massimetti E, Origlia N, Domenici L, Marazziti D, Dell’Osso L. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009;19:349–355.
- Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenica L, Del Debbio A, Bianchi C. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2008;105:279 – 283.
- Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148–58.
- Prien R, Carpenter L, Kupfer D. The Definition and Operational Criteria for Treatment Outcome of Major Depressive Disorder A Review of the Current Research Literature depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:796-800.
- Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996;709:122–301.
- Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol.* 2009;94:1062–1069

- Revest J, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza P, Abrous D. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol. Psychiatry*. 2009;14:959–967.
- Rezaki M. Bir Sağlık Ocağına Başvuran Hastalarda Depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1995;6(1):13-20.
- Richter J, Eisemann M, Richter G. Temperament and character during the course of unipolar depression among inpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2000;250:40–47.
- Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M. Response and remission criteria in major depression—A validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010;44:1063–1068.
- Riedel M, Möller H, Obermeier M, Adli M, Bauer M. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *Journal of Affective Disorders* 2011;133:137–149.
- Riso LP, Thase ME, Howland RH, Friedman ES, Simons AD, Tu XM. A prospective test of criteria for response remission relapse recovery and recurrence in patients treated with cognitive behavior therapy. *J Affect Disord* 1997;43:131–142.
- Rush AJ, Kraemer H, Sackeim H, Fava M, Trivedi M, Frank E. Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006a;31:1841–1853.
- Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:743–753.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several

treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006b; 163(11):1905-17.

Russell JM, Koran LM, Rush AJ, Hirschfeld RM, Harrison W, Friedman ES, Davis S, Keller M. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depress Anxiety* 2001; 13:18–27.

Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:679–682.

Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat. Neurosci*. 2007;10:1110–1115.

Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301:805–809.

Saxe M, Battaglia F, Wang J.-W, Malleret G, David D.J, Monckton J.E, Garcia A.D.R, Sofroniew M.V, Kandel E.R, Santarelli L, Hen R, Drew M.R. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006;103:17501–17506.

Scarisbrick IA, Jones EG, Isackson PJ. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *J Neurosci*. 1993;13:875–893.

Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:2378-2391.

- Schulte-Herbrüggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *Journal of Neuroimmunology*. 2005;160:204–209
- Seidman SN. The Neuroendocrinology of Mood Disorders: In Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (editors). *The American Psychiatry Publishing Textbook of Mood Disorders*, 2005:117-130.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry*. 2008;64:527–532.
- Serretti A, Chiesa A, Calati R, Massat I, Linotte S. A preliminary investigation of the influence of CREB1 gene on treatment resistance in major depression. *Journal of Affective Disorders* 2011;128:56–63.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:70 – 75.
- Shirayama Y, Chen A.C, Nakagawa S, Russell D.S, Duman R.S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci*. 2002;22:3251–3261.
- Sipahi B, Yurtkoru ES, Çinko M. *Sosyal Bilimlerde SPSS'le Veri Analizi*. 2. Baskı, Beta Basım, İstanbul, 2008.
- Siuciak J.A, Lewis D.R, Wiegand S.J, Lindsay R.M. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:131–137.

- Solomon D, Leon A, Coryell W, Mueller T. Predicting recovery from episodes of major depression. *Journal of Affective Disorders* 2008;107:285–291.
- Sözeri-Varma G, Enli Y, Toker-Uğurlu T, Alaçam H , Kalkan-Oğuzhanoğlu N. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients, *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2011; 17 /4:84-88
- Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler) 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003.
- Surget A, Saxe M, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Chalon S , Griebel G, Hen R, Belzung C. Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol. Psychiatry*.2008;64:293–301.
- Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344–53.
- Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N, Hiemke C, Lieb K. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:415-420
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217–23.

- Tedlow J, Fava M, Uebelacker L, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum J. Outcome definitions and predictors in depression. *Psychother Psychosom* 1998;67:266–270.
- Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270(5236):593-8.
- Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M. Multiple promoters direct tissuespecific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*. 1993;10:475–489.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders* 2009;11:453–473.
- Tollefson GD, Holman SL, Sayler ME, Potvin JH: Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:50–59.
- 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.

- Toups M. S. P, Greer T. L, Kurian B. T, Grannemann B. D, Carmody T. J, Huebinger R, Rethorst C, Trivedi M. H. Effects of serum brain derived neurotrophic factor on exercise augmentation treatment of depression. *J. Psychiatr. Res.* 2011;45:1301–1306.
- Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull.* 2007;73:143–149.
- Trivedi M, Kleiber B, Greer T. Remission and recovery in depression treatment. *Drug Development Research* 2005;65:335–343.
- Tuglu C, Kara H, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003;170:429-433.
- Wang Y, Mathews CA, Li Y, Lin Z, Xiao Z. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord.* 2011 9;133:305-10.
- Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, Reus VI, Nelson JC, Epel ES, Mellon SH. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:1623-30.
- Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *Neurotherapeutics.* 2005;2:120–128
- Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res.* 1996;21:929–938

- Yazıcı O. Duygudurum Bozuklukları: Kavram ve Tarihçe. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(29):1-4 .
- Yetken S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(47):1-5.
- Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita H, Umene-Nakano W. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2009;33:722–726.
- Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:1034 – 1037.
- Yuksel N. Duygudurum Bozuklukları. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001: 208 - 256.
- Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini P. M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. J. Affect. Disord. 2006;91:83–86.
- Zhao C, Deng W, Gage, F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell. 2008;132:645–660.
- Zou Y. F, Ye D. Q, Feng X. L, Su H, Pan F. M, Liao F. F. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. Eur. Neuropsychopharmacol. 2010;20:535–544.

9.EKLER

Ek 1. Araştırma Etik Kurul Onayı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAşTIRMA KURUL BAşKANLIğI

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/104
Konu :

Sayın : Prof.Dr. Kaan KORA

09.2011.0097 protokol nolu “BDNF Düzeyinin Majör Depresif Bozukluk Hastalarında İlaç Sağaltımına Yanıtın Öngörülmesinde Kullanımının Araştırılması” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
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. Kutay Çamcı tarafından yürütülen 'BDNF Düzeyinin Majör Depresif Bozukluk Hastalarında İlaç Sağaltımına Yanıtın Öngörülmesindeki Kullanımının Araştırılması' isimli çalışmayla ilgili bilgilendirme formunu okudum. Sorularıma Dr. Kutay Çamcı 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 hatırlamak önemlidir. Hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışlagelen 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 yansımasın, 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, telaştan, 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 güçlüğü 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 güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama güçlüğü 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: _____