

TC
GENELKURMAY BA KANLI I
GÜLHANE ASKER TIP AKADEM S
ASKER TIP FAKÜLTES
RUH SA LI I VE HASTALIKLARI
ANAB L M DALI BA KANLI I

TEDAV YE D RENÇL MAJÖR DEPRESYONDA
ELEKTROKONVÜLZ F TERAP N N SERUM BEY N KAYNAKLI
NÖROTROF K FAKTÖR VE S N R BÜYÜME FAKTÖRÜ
ÜZER NE ETK S

Ali Emrah B LGEN

Hv.Tbp.Kd.Üt m.

TIPTA UZMANLIK TEZ

ANKARA

2013

TC
GENELKURMAY BA KANLI I
GÜLHANE ASKER TIP AKADEM S
ASKER TIP FAKÜLTES

**TEDAV YE D RENÇL MAJÖR DEPRESYONDA
ELEKTROKONVÜLZ F TERAP N N SERUM BEY N KAYNAKLI
NÖROTROF K FAKTÖR VE S N R BÜYÜME FAKTÖRÜ
ÜZER NE ETK S**

Ali Emrah B LGEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları
çin Öngördü ü

UZMANLIK TEZ

Olarak Hazırlanmı tır.

TEZ DANI MANI

Doç.Tbp.Yb. Barbaros ÖZDEM R

ANKARA

2013

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına

“Tedaviye Dirençli Majör Depresyonda Elektrokonvülsif Terapinin Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Ve Sinir Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi” konulu bu çalışmamız jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tıp. Yb. Barbaros ÖZDEMİR
Üye (Başkan) : Prof. Tıp. Kd. Alb. K.Nahit ÖZMENLER
Üye : Doç. Tıp. Yb. M. Alpay ATE
Üye (yedeği) : Doç. Tıp. Alb. Ali DORUK

ONAY:

Hv. Tıp. Kd. Üstüm Ali Emrah BİLGEN’in 28/06/2013 tarihinde savunduğu bu tez, akademi kurulu tarafından belirlenen yukarıdaki jüri üyelerince uygun görülmüştü ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETNER
Prof. Tıp. Tüm.ğ.
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Etil. Hst. Başıtabibi

TE EKKÜR

Psikiyatri e itimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta yararlanmaya çalı tı m, mesleki geli imimde çok büyük katkısı olan tez danı manım de erli hocam Doç. Dr. Barbaros ÖZDEM R'e te ekkür ederim. Uzmanlık e itimim boyunca deneyimlerinden faydalanma fırsatı buldu um, e itim sürecinde deste ini üzerimizden hiç esirgemeyen ve meslek ya amımda kendisinden izler ta ıyaca ımı dü ündü üm Anabilim Dalı Ba kanımız Prof. Dr. K.Nahit ÖZMENLER'e ükran ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık e itimim boyunca bilgi ve deneyimlerini payla maktan kaçınmayan, her zaman ilgi ve desteklerini gördü üm de erli hocalarım Prof. Dr. Aytakin ÖZ AH N, Prof. Dr. Fuat ÖZGEN, Prof. Dr. Özcan UZUN, Prof. Dr. Ali BOZKURT, Doç. Dr. Ali DORUK, Doç. Dr. Sinan YETK N, Doç. Dr. Levent SÜTÇ G L, Doç. Dr. Murat GÜLSÜN, Doç. Dr. Cemil ÇEL K, Doç. Dr. Murat ERDEM, Doç. Dr. Mehmet AK, Yrd. Doç. Dr. Adem BALIKÇI'ya te ekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Kliniklerinde geçirdi im rotasyon e itimim süresince mesleki geli imime büyük katkıları olan de erli hocalarım Prof. Dr. Zeki ODABA I, Prof. Dr. Tümer TÜRK BAY, Prof. Dr. Zeki GÖKÇ L, Prof. Dr. Ya ar KÜTÜKÇÜ, Doç. Dr. Ümit Hıdır ULA , Doç. Dr. Ayhan CÖNGÖLO LU, Doç. Dr. Semai BEK, Yrd. Doç. Dr. Tayfun KA IKÇI, Yrd. Doç. Dr. O uzhan ÖZ ve bana her zaman yardımcı olan asistan arkada larıma te ekkür ederim.

Çalı ma süresince kliniklerinde bana gösterdikleri anlayı , desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tutumları nedeniyle ba ta Doç. Dr. Tuncer ÇAYCI, Yrd. Doç. Dr. Türker TÜRKER ve Dr. rfan ENER olmak üzere Halk Sa lı ı AD. ve Tıbbi Biyokimya AD.'da görevli asistan arkada larıma te ekkür ederim

Uzmanlık e itimime ba ladı m ilk günden itibaren bir üyesi olmaktan büyük keyif aldı m Psikiyatri Klini i'nin ba ta asistan arkada larım olmak üzere tüm çalı anlarına, bana göstermi oldukları sevgi, ilgi ve tüm güzellikler için te ekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bana vakit ayırarak çalı mama katılan ve kendilerinden çok ey ö rendi im bütün hastalarıma, beni her zaman destekleyip yanımda olan, bu günlere gelebilmem için maddi-manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan babam Celal Edip B LGEN, annem Neval B LGEN ve canım karde im Ruhsar B LGEN CEYLAN'a, Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları bran ını seçmemdeki en önemli etken olan canımdan çok sevdi im abim Cemil Erdin B LGEN'e, asistanlık hayatım boyunca yo un tempoma her zaman ho görü gösteren, beni her zaman destekleyen, biricik hayat arkada ım, canım o lum Erdin Çınar B LGEN'in annesi Çi dem B LGEN'e te ekkür ederim.

ÖZET

Tedaviye Dirençli Majör Depresyonda Elektrokonvülf Terapinin Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Sinir Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Sinir Büyüme Faktörü (NGF), nöroplastisitede rol oynadı ı bilinen iki önemli nörotrofik faktördür. Majör depresyon dahil birçok nöropsikiyatrik hastalı ın patogenezinde nörotrofik faktörlerin rolü oldu u dü ünülmektedir. Majör depresyonda, serum nörotrofik faktör düzeylerinin sa lıklı kontrollere oranla dü ük oldu u ve tedavi ile artı gösterdi i önceki çalı malarda gösterilmi tir. Bu çalı mada tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında, serum BDNF ve NGF düzeylerinin EKT tedavisi ile de i iminin ara tırılması amaçlanmı tir.

Çalı mayı 30 tedaviye dirençli majör depresyon hastası tamamlamı tir. Hasta grubunun verileri sosyodemografik açıdan benzer özelliklere sahip 30 sa lıklı bireyin verileri ile kar ıla tırılmı tir. Hastaların tedavi öncesi, klinik yanıt olu tu unda ve tedavi bitiminde serum BDNF ve NGF düzeyleri ölçülmü tür. Hastalı ın iddeti 17 maddelik HAM-D ölçe i ile de erlendirilmi tir. Veri analizi SPSS versiyon 15.00 kullanılarak yapılmı tir.

Çalı mada, majör depresyon hastalarının bazal serum BDNF ve NGF düzeyleri kontrol grubuna oranla dü ük bulunmu tur ($p<0,05$). EKT tedavisi ile serum BDNF düzeylerindeki anlamlı artı kontrol grubuna göre dü ük bulunmu , serum NGF düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artı saptanmamı tir. Hastalı ın klinik iddeti ile serum BDNF ve NGF düzeyleri arasında anlamlı bir ili ki bulunmamı tir ($p>0.05$).

Majör depresyon etyopatogenezinde, ba ta BDNF olmak üzere nörotrofik faktörlerin rolünün olabilece i de erlendirilmi tir. Gelecekte, nörotrofik faktörlerin nöroendokrinolojik ve genetik süreçlerle ili kisini ara tırmaya yönelik yapılacak çalı maların, ba ta majör depresyon olmak üzere ruhsal bozuklukların psikobiyojisini anlamaya ve tedavilerine önemli katkılarda bulunaca ı dü ünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Majör Depresyon, EKT, BDNF, NGF

SUMMARY

Effects of Electroconvulsive Therapy on Serum Brain-Derived Neural Factor and Nerve Growth Factor in Treatment Resistant Major Depression

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF), two important neurotrophic factors that are known to play a role in neuroplasticity. Neurotrophic factors are thought to play a role of in the pathogenesis of several neuropsychiatric diseases including major depression. Major depression with low serum levels of neurotrophic factors compared to healthy controls and increased with treatment have shown in previous studies. In this study, was aimed to investigate the change on serum levels of BDNF and NGF levels with ECT treatment in patients with treatment-resistant major depression.

30 patients with treatment-resistant major depression completed the study. Data of the patients were compared with 30 healthy subjects data who had similar sociodemographic characteristics. Serum BDNF and NGF levels of the patients were measured before treatment, when clinical response occurred and at the end of treatment. Severity of the disease was assessed by the 17-item HAM-D scale. Data analysis was performed using SPSS version 15:00.

In the study, baseline serum BDNF and NGF levels in patients with major depression were lower than the control group ($p < 0,05$). Significantly increases in serum BDNF levels with ECT treatment were lower than the control group, serum NGF levels didn't a statistically significant increase. There was no relationship between the clinical severity of the disease with serum BDNF and NGF levels ($p > 0.05$).

It is evaluated to be the role of neurotrophic factors particularly including BDNF in the etiopathogenesis of major depression. In the future, the studies to be conducted to investigate the relationship between neurotrophic factors with neuroendocrine and genetic processes are thought to make an important contribution to understand the psychobiology and treatment of mental disorders especially including major depression.

Key words: Major Depression, ECT, BDNF, NGF

ÖZGEÇM

1981 yılında Merzifon'da do du. İlk ve orta ö retimini Merzifon'da tamamladıktan sonra 1996-1999 yılları arasında Maltepe Askeri Lisesi'nde lise e itimini bitirdi. 1999 yılında GATA Askeri Tıp Fakültesi'nde tıp e itimine ba ladı. 2006 yılında pratisyen hekim olarak mezun oldu. Kıta hizmetini 2007-2009 yılları arasında Eski ehir 1. Ana Jet Üs K'lı ında yaptı. 2009 yılında GATA Psikiyatri AD.'da uzmanlık e itimine ba ladı. Evli ve bir çocuk babası olup iyi derecede İngilizce bilmektedir.

Ç NDEK LER

ONAY SAYFASI.....	iii
TE EKKÜR.....	iv
ÖZET	vi
NG L ZCE ÖZETvii
ÖZGEÇM	viii
Ç NDEK LER	ix
TABLolar D Z N	xi
EK LLER D Z N	xii
S MGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. G R ve AMAÇ	1
2. GENEL B LG LER	5
2.1. Giri ve Tarihçe.....	5
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Etkenleri	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2.2. Risk Etkenleri	7
2.3. Etyoloji	8
2.3.1. Psikososyal Teoriler	8
2.3.2. Psikodinamik Teoriler	8
2.3.3. Bili sel Teoriler.....	10
2.3.4. Davranı ı Teoriler.....	10
2.3.5. Biyolojik Teoriler.....	10
2.3.5.1. Genetik.....	10
2.3.5.2. Beyin Ara tırmaları	12
2.3.5.3. Nörotransmitterler	12
2.3.5.4. Nöropeptidler	17
2.3.5.5. İmmünolojik Etkenler	17
2.3.5.6. Lipidler	18
2.3.5.7. Nöroendokrin Sistem	18
2.4. Majör Depresyon Tanısı.....	21
2.5. Tedavi	23

2.6. Elektrokonvülsif Terapi (EKT)	24
2.6.1. EKT Etki Mekanizması	29
2.7. Klinik Seyir ve Tedavi Hedefleri	30
3. NÖROGENEZ, NÖRONAL PLASTİK TE, NÖROTROFİK FAKTÖRLER..	33
3.1. Stres ve Nöroplastisite	33
3.2. Nörotrofik Faktörler	35
3.2.1. EKT ve Nörotrofik Faktörler	39
3.3. Çalışmanın Hipotezleri	40
4. GEREÇ ve YÖNTEM	41
4.1.1. Denekler.....	41
4.1.2. Ara tırmaya Dahil Olma ve Ara tırma Dışı Kalma Kriterleri	41
4.2. Veri Toplama Araçları	42
4.3. Uygulama ve Örnek Toplanması.....	43
4.3.1. EKT Uygulaması	44
4.3.2. BDNF ve NGF ölçümü	45
4.4. Statistikselsel Yöntem	45
5. BULGULAR.....	46
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	46
5.2. BDNF ve NGF Ölçümleri.....	48
6. TARTI MA	53
6.1. Sosyodemografik ve Klinik De ğ i kenler	53
6.2. BDNF ve NGF Ölçümleri	55
6.2.1. Tedavi ile BDNF ve NGF De ğ i imi	57
6.3. Klinik Ölçekler ve Tedavi ile De ğ i imi	63
6.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları	64
7. SONUÇLAR ve ÖNER LER	68
8. KAYNAKLAR	69
9. EKLER.....	86

TABLULAR D Z N

Tablo	Sayfa
1. EKT kullanım alanları.....	26
2. Nöbet e i ine etki eden faktörler.....	28
3. Depresif bir epizodun tedaviye yanıt durumu	32
4. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri	47
5. Hastaların EKT tedavisi öncesi, klinik yanıt sonrası ve tedavi sonu klinik ölçek puanları	48
6. Hastaların EKT tedavisi ile klinik ölçek puanlarındaki de i im	48
7. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesi BDNF ve NGF düzeyleri.....	49
8. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesi BDNF, NGF düzeyleri ve HAM-D skorları arasındaki ili ki	49
9. Hastaların EKT tedavisi ile BDNF ve NGF düzeylerindeki de i im	51
10. Hasta grupta EKT tedavisi sonrası BDNF ve NGF düzeylerinin kontrol grubu ile kar ıla tırılması	51
11. Hasta grupta EKT tedavisi sonrası BDNF ve NGF düzeyleri ile HAM-D skorları arasındaki li ki.....	52

EK LLER D Z N

ekil	Sayfa
1. Antidepresan sa altımın aktive etti i hücre içi sinyal yolakları.....	36
2. Tedavi ile BDNF ve NGF düzeyleri	50

S İMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birle ik Devletleri
ACTH	: Adreno-kortikotropin Hormon
AMPA	: Amino-Metil-Propanoik Asit
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CREB	: cAMP Cevap Elementi Ba layıcı Protein
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DBS	: Derin Beyin Stimulasyonu
DSM-IV-TR	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Basım, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyelografi
FSH	: Follikül Uyarıcı Hormon
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü-2
GABA	: Gamma-Amino-Bütirik Asit
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GATF	: Gülhane Askeri Tıp Fakültesi
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçe i
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
5-HIAA	: 5-Hidroksi- ndol-Asetik-Asit
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
HVA	: Homo-Valinik Asit
Hz	: Herz
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Baskı

IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
LTP	: Uzun Dönemli Potansiyalizasyon
LH	: Lüteinizan Hormon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
M.S	: Milattan Sonra
MAO	: Monoamin Oksidaz
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
mA	: Mili Amper
ms	: Mili Saniye
mc	: Mili Coloumb
min	: Minimum
maks	: Maksimum
MADRS	: Montgomery- Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NE	: Norepinefrin
NT-3,4	: Nörotrofin-3,4
n	: Sayı
POMC	: Proopio-Melanokortin
p75	: Pan-Nörotrofik Reseptör
PKA	: Protein Kinaz A
p	: Anlamlılık Katsayısı
pq	: Piko Gram
r	: Korelasyon Katsayısı
SCID-I	: Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STAR-D	: Depresyon için Sıralı Tedavi Alternatifleri Çalışması
s.s	: Standart Sapma
SPSS	: Sosyal Bilimler için istatistik Paketi
Trk	: Tirozin Kinaz
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimulasyon
TSH	: Tirotropin Uyarıcı Hormon

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon
T4 : Tiroksin
VSS : Vagus Sinir Stimulasyonu
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
yy : Yüzyıl

1. G R VE AMAÇ

Majör depresyon; depresif duygudurum, anhedoni, deersizlik ve yetersizlik düünceleri, düünce akında yavaşlama, psikomotor alanda inhibisyon ve ajitasyon ile birlikte uyku ve iştah deşiklikleri gibi temel belirtilerle seyreden, sık görülen ve tekrarlayıcı olabilen bir duygudurum bozukluğudur. Aynı zamanda kişinin yaşam kalitesini ve sosyal uyumunu bozan, kronikleşme ve intihar gibi sonuçları olan bir ruhsal bozukluktur.

Majör depresyonun yaşam boyu prevalansı %17 ile %21 arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmiş ülkelerde yeti kaybı nedenleri açısından birinci sırada gelmektedir (1). Ayrıca majör depresyonun 2020 yılında tüm dünyada en önemli ikinci yeti kaybı nedeni olarak kabul edilmektedir (2). Depresyon tedavisinde ilaç etkinliği ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastaların ancak %30 ila %40'ının tam remisyona ulaştığı, %60 ila %70'inin tedaviye kısmi cevap verdiği, %10-15'inde ise tedaviye yanıt alınmadığı gösterilmiştir (3).

Tedaviye dirençli majör depresyon kavramı üzerinde halen görüş birliği olmamakla birlikte bu kavram, yeterli doz ve sürede en az iki farklı gruptan antidepressana yanıtızsızlık olarak tanımlanabilir (4). Elektrokonvülsif Terapi (EKT), tedaviye dirençli majör depresyonun tedavi kılavuzları içinde yer alan oldukça etkin bir tedavi yöntemidir.

EKT, dışarıdan verilen elektrik uyararı ile "beyinde epileptik nöbet" ortaya çıkarılması esasına dayanan biyolojik bir tedavi yöntemidir. 1937 yılında İtalyan nöropsikiyatri uzmanları Cerletti ve Bini, kısa bir zaman içinde beyinden yüksek frekanslı elektrik akımı geçirmek suretiyle tipik epilepsi nöbeti ortaya çıkarmış ve EKT uygulamalarını başlatmışlardır (5).

İlk olarak izofrenide başarıyla kullanılan EKT, 1950'li yıllardan itibaren yeni psikofarmakolojik ajanların bulunmasıyla uygulama alanını kısmen yitmiştir. Bu dönemde depresif bozukluklar EKT uygulamalarının azaldığı en dikkat çekici endikasyon alanlarından biri olmuştur. Ancak antidepressan ilaçlara yeterli yanıt alınmadığında, psikotik özellikli veya ajite depresyonlarda, intihar riski taşıyanlarda veya ilaç tedavisini tolere edemeyen yaşlı hastalarda EKT halen etkin bir biçimde kullanılmaktadır. EKT

ayrıca, ilaç tedavisinden yararlanmayan veya ilacı tolere edemeyen mani olgularında, psikotik özellikli veya hızlı döngülü duygudurum bozukluklarında, katatonide ve deliryumda da kullanılmaktadır (6, 7). Yaygın kullanılmasına ve etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen günümüzde halen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Son zamanlarda yapılan klinik ve prelinik çalışmalarda, majör depresyonun yapısal plastisite ve hücresel esnekliğin azalması ile ilgili olabileceği belirtilmiş ve "Nöroplastisite Hipotezi" ileri sürülmüştür (8). Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve seviyelerindeki değişimler olarak tanımlanabilir. Nörotrofik faktörler, nöroplastisite açısından önem taşıyan hücre içi moleküllerdir. Nörotrofik faktörler içerisinde en iyi tanımlanmış moleküller nörotrofinler olarak adlandırılan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4)'ten oluşmaktadır (9).

Nörotrofik faktörler, nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürebilmelerinde ve fonksiyonlarını yerine getirebilmelerinde oldukça önemli bir role sahiptir. Nörotrofik faktörler, merkezi sinir sistemi (MSS)'nde nörotransmitter olarak görev yaparken, aynı zamanda nöronların gelişmeleri ve kendilerini yenilemelerine de yardımcı olurlar. Ayrıca nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına katkıda bulunurlar. Hücre ölümünün programlanması ve yürütülmesinde de önemli rolleri vardır (9).

BDNF nörogenez, sinaptik plastisite ve hücre canlılığını desteklemek suretiyle beyin gelişimi ve plastisitesinde önemli rol oynar. Beyin korteksi ve hipokampusun gelişme sürecinde, nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını tetikler ve yeni nesil nöronların canlılığını destekler (10). Sinapslardaki BDNF sinyali, öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenmeyi tetikleyen uzun dönemli potansiyalizasyonu (LTP) geliştirir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkisi cAMP cevap elementi taşıyıcı protein (CREB) tarafından yönetilir. CREB ise LTP ve hafıza oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler (11). BDNF (erişkin beyinde iskemi ve travma gibi stresli olaylar

süresince hücre canlılığını destekleyerek) gelişme süresince nöron ölümlerinin önlenmesinde de önemli rol oynar.

Nöroplastisite hipotezi, depresif bozuklukların hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresif bozukluklarda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre de i iklikleri ve nörogenizin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Nörotrofin hipotezine göre BDNF'nin plastisiteyi düzenlemesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedeniyle önemi büyüktür (12). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (13).

Depresif bozukluklar ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Pek çok çalışmada tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (14). Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi sonrası yükseldiğini saptamaktadır (15). Pek çok araştırma BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenizi hızlandırdığını plastisite ve hücre hayatta kalımda rolü olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve nörotrofin iletili yolakları düzenlediğini göstermektedir (12).

EKT'nin nörotrofik faktörler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sayı olarak kısıtlıdır ve çelişkili sonuçlar içermektedir. Bazı çalışmalar EKT'nin tedavi almayan majör depresyon hastalarında başlangıçta düşük olan BDNF gibi nörotrofik faktörleri artırdığını, bazıları ise istatistiksel olarak anlamlı bir de i ikli e yol açmadığını belirtmişlerdir (16, 17).

Bu çalı mada; EKT'nin tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında nörotrofik faktörler (BDNF, NGF) üzerindeki etkileri; EKT öncesinde, klinik yanıt olu tu unda ve EKT sonunda olmak üzere üç farklı zamanda de erlendirilerek kontrol grubu ile kar ıla tırılmı tır. Aynı zamanda EKT sürecinde nörotrofik faktörler ile depresif semptomlar arasındaki ili ki de ara tırılmı tır.

2. GENEL B LG LER

2.1. G R VE TAR HÇE

Depresyon kelimesi; çökkünlük, kendini kederli hissetme, i levsel ve ya amsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcü ü ise latince “depressus” tan gelmektedir (18).

Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırma çabaları eski ça lara kadar uzanır. Tıp literatürlerinde depresyonu ilk tanımlayan antik Yunan hekimi Hippokrates olmu tur. Hippokrates, bu sendromun belirtilerini tanımlamı ve etyolojisi ile ilgili açıklama geli tirmi tir. Hipokrat ekolü, vücutta emosyon ile ilgili dört sıvının oldu unu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli, frenitis ve paranoya geli imine neden oldu unu ileri sürmü tür. Hipokrat’ın “E er üzüntü uzun sürerse artık melankolidir” sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındı ına dair iyi bir fikir vermektedir. Aristo’nun “problemata” kitabında ve Galen’in yazılarında da melankoli tanımı kullanılmaya devam edilmi tir (19, 20).

Depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaç “nepenthes” adlı morfin türevidir. Bu ilacın antidepresan amaçla kullanımına milat öncesi dönemlerde de rastlandı ı bilinmekte ve depresyonun bilinen en eski farmakolojik tedavi yöntemi oldu u dü ünülmektedir. “ ok” tedavisinin öncüleri de hemen hemen aynı ça larda uygulanmaya ba lamı tır. Bu dönemlerde rahiplerin hastaları yüksekten denize atarak tedavi ettikleri inanı ı da oldukça yaygındır. M.S. 2. yy.’da Soranus ve Epheisos diyet, flebotomi, lavman, kusturma, enerjik masaj, güne lenme, ısıtma ve alkali kaynak sularının içilmesi gibi tedavi yöntemlerini önermi tir (18).

16–17.yy.’da Vesalius, depresyonun “beyin ya da ba ka bir organdaki tümörden kaynaklandı ını” söylemi , Plater ise ilk kez MSS’nin psikiyatrik tablolardan sorumlu oldu unu bildirmi tir. 1621’de Burton’un “ Melankolinin Anatomisi” adlı üç ciltlik eserinde bugünkü bilgilerimize çok yakın tanımlar olan a ırı hırs, dini etkenler, beslenme özellikleri, beyin bozuklukları gibi kavramlarla depresyonun etyolojisi sorgulanmı tır (18).

Falret 1854'te depresyonlu hastaların zaman içinde ta kınlık dönemine girdikten sonra tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildi ini gözlemlemi ve bu durumu dalgalanan delilik (la folie circulaire) olarak tanımlamı tır. Aynı dönemde bir di er Fransız psikiyatrist olan Bailargerise, manik ve depresif dönemlerin aynı hastada görüldü ü durumu çift ekilli delilik (la folie a double forme) olarak adlandırmı tır. 19.yy. Alman psikiyatri ekolü, modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalı mı tır. Kahlbaum, 1882'de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri oldu unu tanımlamı tır. Bu durumun hafif ekline ise "siklotimi" adını vermi tir (18). Aynı zamanlarda (Pinel Esquirol, Falret, Mendel ve Kraepelin'in katkılarıyla) depresyonun bugün bilinen kavramlarına yakla ılmı tır.

19 ve 20.yy. modern psikiyatri ve psikofarmakolojinin geli imi açısından önemlidir. İlk kez 1961 yılında 'Monoamin Hipotezi' ortaya atılmı tır (20). 1963'te Mc Lennon asetilkolin sinapslarını tarif etmi , 1965'te Schildkraut dü ük norepinefrin (NE) seviyelerinin depresif semptomlara yol açtı ını, yüksek NE seviyelerinin ise öforik ya da manik semptomlar meydana getirdi ini söylemi tir (21). 1950'lerde Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumalarını ve büyümelerini ara tıran çalı maların sonucunda ilk nörotrofik faktör olan NGF bulunmu tur (22). Daha sonra BDNF ve bunu izleyerek ba ka nörotrofik faktörler de ke fedilmi böylece santral fonksiyonlar detaylı bir ekilde incelenmi tir (9).

2.2. EP DEM YOLOJ VE R SK ETMENLER

2.2.1. Epidemiyoloji

Majör depresyon tüm toplumlarda ve co rafi bölgelerde rastlanabilen, erkeklere oranla kadınlarda iki kat fazla görülen ruhsal bir bozukluktur. Ortalama ba langıç ya ı sıklıkla 30-35'tir. Ya ı ilerledikçe her iki cinsiyet için de sıklı ı azalır. Kadınlarda daha sık görülmesi biyolojik ve hormonal farklılıkların yanında, strese kar ı artmı duyarlılıkları ve sıklıkla maladaptif savunma mekanizmaları geli tirmelerine ba lanmı tır. Ayrıca erkeklerde daha sık görülen madde kullanım bozukluklarının depresif belirtileri maskeleyebilece i de öne sürülmü tür (23). Majör depresyon için ya am boyu risk erkeklerde %5-12, kadınlarda ise %10-25 olarak bulunmu tur.

Eri kinlerde majör depresif bozuklu un toplumdaki nokta prevalansı kadınlar için %5-9, erkeklerde ise %2-3 arasında de i mektedir (24). Majör depresyonun insidansı birinci basamak sa lık hizmetlerine ba vuranlarda %10, hastanede yatan hastalarda ise %15 olarak bulunmu tur (25).

Ülkemizde majör depresyonun epidemiyolojisi ile ilgili olarak yapılan çalı maların sonuçları a a ıda belirtilmi tir.

- 1) Toplum içinde klinik düzeyde depresyon prevalansı %10 dolayındadır.
- 2) Depresyonun somatik belirtileri %20, suçluluk duygusu gibi ruhsal belirtileri ise daha dü ük (%10) nokta prevalans hızlarına sahiptir.
- 3) Kronik fiziksel hastalı a sekonder depresyonlar dikkat çekici düzeyde olup %4 ile %8,8 arasındadır.
- 4) Hastaların yakla ık üçte birinde depresyon kronikle mi tir (26).

2.2.2. Risk Etkenleri

Risk etkenleri terimi; belirli bir bozuklu un varlı ını ya da olu ma olasılı ını artırdı ı dü ünülen (cinsiyet, ya , aile öyküsü, iddetli ya am olayları vb.) özgül etkenler olarak tanımlanmı tir (27). Hastalı ın ortaya çıkmasında tek bir risk etkenin varlı ı yeterli de ildir. Genetik yapının olumsuz çevresel etkenlerle etkile iminin belirli bir e i i a ması ve bunun zamanlaması da önemlidir (28).

Çe itli çalı malardan elde edilen bulgular ı ında majör depresyon için risk etkenleri; ailesel genetik yüklülük, daha önce depresyon geçirmi olmak, depresif ki ilik özellikleri, kadın olmak, 18-44 ya arasında olmak, i sizlik, dul ya da bekâr olmak, dü ük e itim düzeyi, olumsuz ya am olayları, göç, yakın ili ki azlı ı, kronik bedensel hastalıklar ve e lik eden psikiyatrik bozukluklar olarak sayılabilir (29, 30).

Hastalık öncesi ortak ki ilik özellikleri tanımlanmaya çalı ılsa da kendine özgü bir ki ilik yapısının varlı ı tartışmalıdır. Majör depresyon geçirmeye yatkın olan ki iler genelde kimseyi incitmeyen, a ırını duyarlı, titiz, yakınlarına a ırı ba lı ve ba ımlı, mükemmeli arayan, onuruna dü kün, duygularını dı a vurmeyen ki iler olarak kabul edilir. Akiskal, duygudurum bozukluklarında görülen dört mizaç özelli i tanımlamı tir. Depresif, hipertimik, siklotimik ve öfkeli mizaç olarak adlandırdı ı bu ki ilik özelliklerinin

farklı duygudurum bozukluklarında normal toplumdaki daha sık görüldü ünü gösteren birçok sayıda çalı ma bulunmaktadır (31).

2.3. ETYOLOJ

Majör depresyonun etyolojisi hakkında geçmi ten günümüze dek biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere birçok teori ortaya atılmı tır. Bununla birlikte son dönemlerde psikososyal ve analitik tanımlardan ziyade teoriler, nörobiyolojik alanda yapılan çalı maların da etkisi sonucu belirli nörotransmitterler ile beyindeki yapısal ve kimyasal de i ikliklerin üzerine odaklanmı tır. Majör depresyonun nörobiyolojik ara tırmaları nörotransmitter sistemleri ile ba lamı , bu çalı maları hipotalamo-hipofizer, adrenal ve tiroid sistemlerindeki de i iklikleri inceleyen çalı malar izlemi tir. Son dönemde ise ikincil haberci sistemleri ve genetik de i iklikler ortaya konmu tur. Bunun yanı sıra sirkadiyen ritim de i iklikleri, uyku çalı maları, nöral a ve nöroplastisite çalı maları da ilgi çeken di er alanlar olmu tur (32).

2.3.1. Psikososyal Teoriler

Genel anlamda duygudurum bozukluklarında, ruhsal-toplumsal etkenlerin yeri küçümsenemez. Önemli ekonomik sorunlar, aile problemleri, i yerindeki çatı malar, emeklilik, i yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sa lı ının bozulması gibi birçok fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının olu masında ve kronikle mesinde önemli rol oynar. Bu ya am olayları her ki ide böyle bir bozuklu u ba latmaz. Ancak biyolojik ve ruhsal bir yatkınlı ın varlı ında bu etkenler ba latıcı rol oynarlar (31).

2.3.2. Psikodinamik Teoriler

Klasik psikoanalitik görü e göre depresyonda, ki inin süperegosu katı ve acımasızdır. li kilerinde ikili duygular (ambivalans) egemendir. Buna göre sevgi ve nefret birlikte bulunur fakat nefret bilinçdi ıdır. ç e atılmı olarak (introjekte edilmi) ki inin benli inde ya atılan sevgi nesnesine kar ı güçlü ambivalan duygular vardır. Gerçek bir duruma ya da dü üncede olan bir de i ime ba lı olarak bireyde bir yitim duygusu olur. Sevdi i ki iyi ya da nesneyi kaybetti i duygusu geli ir ya da gerçekten kaybetmi tir. Bu yitirme duygusu sevgi ve özlemle birlikte bilinçdi ı kin ve nefret gibi ikili duyguları

uyarır. Katı süperego yüzünden kin ve nefret bireyin kendisine yöneltilir ve böylece benlik saygısı düşer. Kişi kendini deersiz, küçük ve suçlu görür. Yaşam anlamını yitirir. Artık ölümü bile hak etmez. Böylece ruhsal anlamda depresyon oluşur (31).

Otto Fenichel, depresyona yatkınlık gösteren kişilerdeki zıt özelliklerden ve bunlar arasındaki çatışmalardan bahsetmektedir. Bu kişilik yapısında narsisistik doyum veren desteklere gereksinim duyma, sevmekten çok sevilme gereksinimi içinde olmak gibi özellikler vardır. Oral bağışlanma nedeni ile hem gereksinimlerin elde edilebilmesi için boyun eğme ve kendini beğendirmeye çalışma, hem de engellenmelere karşı aırı tepki verme bu kişilik yapısının özellikleridir. Bu nedenle kendini beğendirme ile saldırganlık çoğu kez iç içe bulunur. Burada sevilenin kişiliğinin bir önemi yoktur. Önemli olan destek vermesidir. Bu nedenle nesne bir kişi, madde ya da obsesif şekilde uğralan bir hobi olabilir. Fenichel, kendine güven duygusunun dış destekler ile sağlandığı bu yapıda, narsistik gereksinimler karşılanmazsa benlik saygısının sarsılacağını ve depresyonda bu desteklerin yitilmesi olarak yaşamı ifade etmektedir (33).

Ego psikolojisinde önemli yeri olan Edward Bibring'e göre insanların güçlü, üstün, güvenilir, iyi ve sevilen bir kişi olma arzuları vardır. Benliğin narsisistik emelleri olarak da ifade edilen bu arzular gerçekleşmezse kişinin benlik saygısı düşer ve depresyon oluşur. Karen Horney'e göre sevgisini göstermeyen ve itici davranan ebeveynlerce yetiştirilen çocuklar güvensiz ve yalnızlık duygularına eğilimlidir. Bu tip çocuklar daha sonraki yaşamlarında eleştiriler ve reddedilmelere karşı daha kolay çaresizlik duygusuna kapılıp depresyona girebilirler. Sandor Rado'ya göre depresyon derin bir çaresizlik duygusu ile ilişkilidir. Depresyonun temel özelliği olan zevk alamama, kişinin kendi becerilerinin farkına varamadığı ya da duygusal tatmin geliştiremediği durumlarda ortaya çıkar. John Bowlby ise bebeğinin anneden ayrılığının depresyon ve çaresizlik duygularını geliştirdiğini ve bu duyguların yaşam boyu sürebileceğini görüşünü öne sürmektedir (34).

2.3.3. Bilişsel (Kognitif) Teoriler

Beck ve arkadaşları tarafından ortaya atılan bilişsel görüşe göre depresyon, bilişsel nedenlere ikincil olarak gelişir. Çocukluk çağındaki deneyimler ve öğrenmeler sonucu oluşan bazı temel düşünce, inanç ve varsayımlar yapısal düzeyde kişinin emalarını oluşturur. Bu emalar gelecekte kişinin kendisi ve yaşadığı dünyaya ilişkin algı ve tutumlarını yönlendirir. Bireyler, kendileri ve dış dünya ile ilgili verileri değerlendirirken bu mekanizmanın çarpık işlemesi depresif emaları oluşturur. Bu emaların içeriğinde de yetersizlik, yetersizlik, başarısızlık, sevilmeme gibi düşünce ve inançlar mevcuttur. Beck'e göre bu olumsuz emalar tek başına depresyondan sorumlu değildir. Depresyon, bu emaların içeriğindeki varsayımları destekleyen yaşam olaylarını takip eder. İstemsiz olmayan bu emaların harekete geçmesi ile olumsuz otomatik düşünceler ortaya çıkar ve depresyondaki esas belirtileri oluştururlar. Depresyonda ortaya çıkan bu olumsuz bilgi işlemeye süreçleri keyfi çıkarsama, seçici soyutlama, aşırı genelleme, olumluyu görmeyip olumsuz abartma, kişiselleştirme ve hep ya da hiç tarzı düşünme gibi düşünceleri kapsar (35).

2.3.4. Davranışçı Teoriler

Davranışçı yaklaşım aslında anksiyete bozukluklarını açıklamada daha önemli olsa da burada Seligman ve arkadaşlarının ortaya attığı "Öğrenilmiş Çaresizlik" görüşünden yola çıkılmıştır. Bu görüşe göre kişilerin çocukluk döneminden beri çeşitli stresli uyarımlarla karşılaşması, bu durumlar karşısında yeterli baş etme stratejileri üretemeyip çaresiz kalmaları sonucu depresyona girdikleri ifade edilmiştir (36).

2.3.5. Biyolojik Teoriler

2.3.5.1. Genetik

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, depresyonun genetik geçi gösterdiği söylenebilir. Depresyon yaklaşık %36 (%31-42) oranında genetik özellik göstermektedir (37). Ailesel geçi, bipolar bozuklukta kadar belirgin değildir. Unipolar depresyonun bir alt grubu olarak tanımlanan erken başlangıçlı, sık tekrarlama

e ilimi gösteren ve ailede farklı affektif hastalıkların daha sık izlendi i hastalarda ailesel geçi daha fazla olmaktadır.

Birinci derece akrabalarında majör depresyon öyküsü olanlarda majör depresyon görülme riski yakla ık 3 kat artmaktadır. Bununla birlikte majör depresyonda tekrarlama durumunun genetik yüklülü ün önemli bir öngörücüsü oldu u dü ünülmektedir (38). u ana kadar hastalık olu umundan tek ba ına sorumlu bir gen bulunamamı olup, bazı genlerin de i ik oranlarda rol oynadı ı dü ünülmektedir. Bu genlerin ba ında serotonin ta ıyıcı (5-HTT) gen polimorfizmi gelmektedir. 5-HTT gen ekspresyonunun, genin polimorfik bölgesinde kısa allelin bulunması ve genin 2. intronu içindeki VNTR adı verilen tekrar dizilerinin varlı ı ile ili kili oldu u bildirilmi tir. Uzun allele oranla kısa allele sahip olanlarda, serotonin sistemi daha rijit ve daha az adaptif oldu undan, bu ki iler dı uyaranlara daha anksiyöz yanıt verir, stresten daha çok etkilenir ve daha çok depresyon geçirirler. Bunlarda antidepresan ilaçlarla bloke olacak serotonin ta ıyıcısı daha az oldu undan ilaçlara yanıt oranları da daha dü üktür (39, 40).

Depresif bozukluklarla ili kilendirilen di er genler ise; özellikle sirkadiyen ritimle ili kili olan clock (saat) geni, dopamin reseptör D1 geni (DRD1), dopamin reseptör D4 geni (DRD4), GABA-A reseptör alfa-5 (GABRA5), glutamat ile ili kili D-aminoasit oksidaz aktivatör (DAOA) ve noradrenalin ta ıyıcı gen (8SLC6A2)'dir. 11p14 kromozomal bölgesine yerle ik olan BDNF genindeki polimorfizmler de depresif bozuklu a yatkınlık olu turmaktadır (41).

Di er taraftan kannabinoid reseptör geni (CNR1) gibi bazı genler nörotisizm ile ili kilendirilirken, bazı genler de belirti ve tedavi yanıtı ile ili kilendirilmektedir. Örne in, CREB-1 geni suisid ve sitaloprama yanıtla, GRFA-1 geni ise sitalopram ve cinsel i lev bozuklu u ile ili kilendirilmi tir (42). Bu çalı malardan yola çıkılarak, antidepresan ilaçlara verilecek yanıt ve ortaya çıkabilecek olası yan etkiler konusunda o ki iye özel ilacı bulabilmek amacıyla genetik i aretleycilerin kullanılabilce i ileri sürülmü tür.

2.3.5.2. Beyin Ara tırmaları

Depresif bozuklukta görülen belirtiler ile çe itli beyin bölgeleri arasında ili ki saptanmı tır. Bili sel bozuklukların dorsolateral prefrontal kortekste ki dopaminerjik, noradrenerjik informasyonun yetersizli i ve hipokampus aktivitesindeki azalmayla, psikomotor ve mental yorgunlu un prefrontal korteks ile nükleus akkumbensteki yetersiz dopaminerjik ve noradrenerjik enformasyonla, i tah ve kilo sorunlarının da hipotalamusun serotonin tarafından kontrolündeki de i ikliklerle ili kili oldu u de erlendirilmi tir (43).

Depresif bozukluk genel olarak frontal hipometabolik aktivite ve buna e lik eden bazı limbik yapılardaki hipermetabolizma ile seyreden bir hastalıktır. Depresif bozuklukta, kortiko-limbik döngüdeki disfonksiyon ve ço u beyin yapısında ortaya çıkan volüm de i iklikleri görüntüleme yöntemleriyle elde edilen ortak bulgulardır. Örne in, hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde (emosyonlar, duygudurum ve bellek gibi i levlerle ili kili oldu u dü ünülen) yapısal (volüm azalması) ve metabolik de i iklikler dikkati çekmektedir. Ancak özellikle i levsel de i ikliklerin de erlendirildi i beyin görüntüleme çalı malarının sonuçları hala çeli kilidir. Hipokampal hacimde azalma özellikle sa hemisferde daha belirgin olup tedavisiz epizod sayısı ve süre ile ili kili oldu u gözükmemektedir. Rekürren depresyonlarda, remisyon sonrası hipokampal hacmin kontrollere göre anlamlı olarak küçük kaldı ı da bildirilmektedir. Yine bazal amigdala aktivitesindeki artı nın depresyon iddeti ile ba lantılı olabilece i, depresif hastalarda emosyonel uyaranlara artmı amigdala yanıtının gözlendi i belirtilmi tir (44, 45).

2.3.5.3. Nörotransmitterler

1950'li yıllarda monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve trisiklik antidepressanların psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya ba laması ile birlikte ortaya "Monoamin Hipotezi" atılmı ve depresyonun üç monoaminden (serotonin, noradrenalin, dopamin) bir veya birkaçının sinaptik aralıktaki eksikli i sonucu olu tu u ifade edilmi tir. Ancak sinaptik aralıktaki monoamin seviyelerinin çok kısa bir sürede artı göstermesine ra men antidepressan etkinli in haftalar içinde ortaya çıkması, serotonin ve

noradrenalinini azaltan bazı ilaçların depresyon tablosuna yol açmaması nedeni ile bu hipotez sorgulanır olmu tur.

Günümüzde kabul gören görüş ise, depresyon olu umunda ilk basamakta tek bir nörotransmitterin de il, nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin bozulmasının rol oynadı ıdır. Depresyonun nörobiyolojisine yönelik son dönem çalı malar, aslında nörotransmitter ve reseptör sayısının normal oldu u ancak postsinaptik reseptörlere sinyal iletiminin yetersizli i nedeni ile yalancı bir eksiklik olabilece i, uzun süreli antidepresan tedavinin hücre içi sinyal iletim yolları ve özgün hedef genlerin ekspresyonunu düzenledi ini ortaya koymaktadır.

Antidepresan tedavi sonrasında bir iki gün içinde artan monoamin düzeylerine rağmen antidepresan etkinli in haftaları bulan bir süreç sonunda ortaya çıkması, aktive olan otoreseptörlerin monoamin nöronlarının ate leme hızını geciktiriyor olabilece i varsayımı ile açıklanmaya çalı ılmı tır. Ancak kimi yazarlar bu gecikmeyi terapötik etki için gerekli olan nöronal adaptasyon sürecine ba lamaktadır. Bu süre antidepresan tedavi sonucunda olu an nöroplastisite sürecidir. Bu sonuçlar monoamin sistemlerinin depresyon olu umuna tek ba ına neden olamayaca ını göstermektedir. Son çalı malar nörotransmitter i levleri ile ilgili patolojilerin ilk basamakta yer aldı ı, bunları takip eden hücresel düzeydeki patolojilerin (örne in protein kinazlar, cAMP, CREB, BDNF ve G proteini) gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon olu umuna neden olabilece ini dü ündürmektedir (46).

Noradrenalin: Rezerpin gibi noradrenalin salınmasını azaltan ilaçların depresyona yol açması, etyolojide noradrenalin yetersizli inin rol oynadı ını dü ündürmektedir. Noradrenerjik nöronlar en fazla lokus sereleus'da bulunurlar. Santral noradrenerjik nöronlar retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır. Uyanıklık ve uyarılmayı devam ettirmekle birlikte dikkat, öğrenme, bellek, duygudurum düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon üzerinde de etkilidirler (47).

Depresyonun; hem presinaptik alfa-2 otoreseptörlerde, hem de postsinaptik beta reseptörlerdeki up-regülasyon ile ili kili oldu u,

antidepresan kullanımı ile bu reseptörlerde olu an aktivite azalmasının (down-regülasyon) klinik iyile meyle e zamanlı ortaya çıktı ı ileri sürülmektedir (40).

Depresyon tedavisinde kullanılan MAO inhibitörleri noradrenalin yıkımını engelleyerek, mirtazapin ve mianserin gibi ilaçlar presinaptik alfa-2 otoreseptörlerini bloke ederek, trisiklikler ve venlafaksin gibi ilaçlar ise sinaptik aralıktan noradrenalin geri alımını bloke edip sinaptik aralıkta noradrenalin seviyesini artırarak antidepresan etki gösteririler (40).

Serotonin: Depresyon olu umunda en fazla sözü edilen nörotransmitterdir. Depresif bozuklukların etyolojisinde genel olarak serotonerjik i lev yetersizli inden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir. Hayvan deneylerinde sosyal izolasyonun beyin serotonin döngüsünü azalttı ı bulunmu tur. Seçici Serotonin Geri Alım nhibitörleri (SSRI)'ların tedavideki etkinli i de depresyondaki serotonerjik yetersizlik ile ilgili önemli bir kanıttır. Önceleri majör depresyonda saptanan dü ük 5-hidroksi-indol-asetik asit (5-HIAA) düzeyleri beyindeki serotonin döngüsünün azlı ına ba lanmı olsa da günümüzde bunun daha çok intihar davranı ı ile ili kili olabilece i öne sürülmü tür (40).

Serotoninin; duygudurumun düzenlenmesi, impuls kontrolü, bellek, nöroendokrin i levler, uyku, i tah ve diürnal ritmin düzenlenmesi gibi i levleri vardır. Bu i levlerdeki bozulmalar intihar gibi impulsif davranı lara, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedir.

Depresyonda tam tersine serotonerjik i lev artı ndan söz edenler de vardır. Bu görü e göre, postsinaptik reseptörlerdeki a ırı duyarlılıkla ili kili olarak ya da (tianeptin gibi bazı antidepresanların kullanımı sırasında da izlendi i ekilde) serotonin geri alımının artması ile ba lantılı olarak serotonerjik i levlerdeki olası bir artı tan söz edilmektedir (40).

Triptofan gibi serotonin öncülü maddeler de antidepresan etkinli e sahiptir. SSRI'lar gibi özgül olarak sinaptik aralıkta serotonin geri alımını engelleme yoluyla bu maddeyi artıran ilaçların, 5HT_{1A} reseptör agonisti buspiron, 5HT_{2A} antagonisti nefazodon ya da tianeptin gibi sinaptik aralıktan serotonin geri alımını artıran ilaçların antidepresan etkinlik göstermesi,

serotoninin depresyon olu umunda farklı roller oynadı ını ve depresyon olu umunun sadece serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da a ırılık ile açıklanamayaca ını göstermektedir. Benzer ekilde uzun süre antidepresan kullanımının adenozin monofosfat sisteminde aktivasyona neden oldu u ve bunun da özgül genleri aktive ederek hipokampus ve serebral kortekste BDNF miktarını artırdı ı söylenmektedir (40).

Dopamin: Dopamin, depresyon etyolojisinde rolü olan bir nörotransmitterdir. Depresyonlu hastaların BOS'larında dopaminin majör metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinde dü üklük izlendi i, bunun azalmı dopaminerjik aktivite ile ili kili oldu u ve daha çok psikomotor retardasyonu olan hastalarda görüldü ü ileri sürülmektedir. laç almayan hastalarda dopamin taşıyıcı ba layıcı ligand azalması ile kaudat ve putamende dopamin ba layıcı potansiyel artı ı izlenmesi, depresyonu olan hastalarda sinaptik dopamin yetersizli i ile ili kilendirilmektedir (48).

Depresyonda dopamin aktivitesinde azalma, mezolimbik dopaminerjik yolakta i lev bozuklu u ile D₁ reseptörlerinin hipoaktivitesinden bahsedilmektedir. Mezolimbik dopamin i levlerinde dolayısı ile beyin ödül sisteminde meydana gelen bir disfonksiyonun depresyondaki anhedoni, psikomotor yava lama, motivasyon eksikli i gibi belirtilere yol açtı ı öne sürülmektedir. Depresyonda dopamin terminali üzerinde bulunan ve dopamin salınmasını düzenleyen serotonin 5-HT_{2A,2C} reseptörlerindeki up-regülasyon sonucu terminal üzerinde inhibitör baskının arttı ı ve dopamin salınımının azaldı ı dü ünülmektedir (40).

Bupropion, amfetamin gibi dopamin düzeyini artırıcı ilaçlar ya da bromokriptin, pramipeksol gibi dopamin agonistleri depresif belirtilerde olumlu rol oynarken, rezerpin vb. dopamini azaltan ilaçlar depresif belirtileri ortaya çıkarabilir (40).

Glutamat: Depresyonda plazmada yüksek glutamat düzeyi izlenmektedir. Stresle glukokortikoid artı ı, glutamat etkinli ini de artırır. Artan bu etkinlik N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum giri ine ve sonuçta hipokampus nöronlarında dendrit atrofisi, sinapslarda

yapısal de i iklikler ve harabiyete neden olur. Bu de i iklikler depresyonla ili kilendirilmi tir (49).

Glutamat eksitatör bir nörotransmitterdir. Ö renme ve bellek gibi kritik bili sel aktiviteleri destekleyen nöronal a daki sinaptik ileti im için temel bir maddedir. Nöral plastisitede rol oynar. Dopamini aktive ederek eksitatör etki gösterirken, gamma-aminobütirik-asit (GABA)'nın inhibitör etkisini artırır (40).

Glutamat NMDA reseptörünün antagonize edilmesi yan etkilere neden oldu undan, NMDA'yı dolaylı olarak inhibe eden GluR_{1,5} reseptör antagonistlerinin (örne in; ketamin) depresyon tedavisinde olası kullanımları gündemdedir. Glutamat amino-metil-propanoik asit (AMPA) reseptörlerini güçlendirici maddelerin BDNF yapımını uyardı ı bu nedenle de depresyon tedavisinde bu reseptörlerin hedef alınabilece i de öne sürülmektedir (50).

GABA: nhibitör etkili bir nörotransmitter olup beynin 1/3'ünde etkili oldu u, majör depresyonlu hastaların 1/3'ünde GABA düzeyinin dü ük oldu u ve tedaviye ra men 4 yıl süre ile dü ük kaldı ı gösterilmi tir (51). Yine majör depresyonda dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekste azalmı GABA düzeyleri izlenmi tir (52).

Asetilkolin: Kronik stres kolinerjik sistemin aktivitesini artırır. Majör depresyonda kolinerjik ve adrenerjik sistemler arası denge bozuklu unun olası rolünden söz edilmektedir. MSS'de asetilkolin/dopamin oranının asetilkolin lehine de i ti i durumlarda izlenebilen ya da kolinesteraz inhibitörü olan fizostigminle ili kili gibi görülen depresif durumlar depresyon olu umunda bu sistemin rol oynayabilece ini akla getirmektedir (18).

Sigma Reseptörleri: Bu reseptörlerin bellek ve bili sel i levlerde rolü oldu u bilinmektedir. Ayrıca izofreni, depresyon ve ba ımlılık gibi özgül psikiyatrik hastalıklarda rolü oldu u dü ünülmektedir. Beyinde sigma reseptörleri antidepresan benzeri özellikler gösterir. Özellikle de sigma₁ alt tipi çe itli nörotransmitterlerin salınmasını düzenler. Sigma reseptörleri gerek rafe nükleusunda serotonerjik iletimi, gerekse hipokampusta glutamaterjik iletimi etkileyerek antidepresan etkinlikte rol oynar. Aynı zamanda bazı SSRI'lar bu reseptörlere afinite gösterirler (53).

Hayvanlarda yapılan depresyon modellemelerinde de sigma₁ reseptör agonistleri antidepresan benzeri etki yaparak ajitasyon, ilgi kaybı ve bilişsel bozulma belirtilerinde yararlı olmakta ve bunları NMDA reseptörlerine etki ederek yapmaktadır. Bu nedenlerle sigma reseptör agonistlerinin ileride yeni bir sınıf antidepresan ilaç olabileceği düşünülmektedir (54).

2.3.5.4. Nöropeptidler

Nöronlardan salınan peptid yapıda sinyal molekülleridir. Uyarılabilir hücrelerde bir transmitter ya da modülatör olarak görev yaparlar. Nörotransmitterlerden, endokrin ile ilişkili olan nöronal modülatörler olarak ayrılırlar. Depresyon konusunda üzerinde en çok çalışılanları şunlardır:

Substans-P; kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile karıllıklı etkileşim yaparak etki eder. Majör depresyonda BOS'da düzeyi azalırken, antidepresan tedavi ile korteks ve plazmada düzeyinde artışı görülür.

Nöropeptid Y; nörotransmitterlerle etkileşerek iletim görür. Depresyonda serum düzeyleri artar.

Galanin; ağırlı galanin depresan etki gösterirken, galanin reseptör antagonistleri antidepresan etki yapar.

Vazopressin; supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda lokalizasyon gösterir. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini ve nörotransmitterlerle etkileşerek iletim görür. Majör depresyonda postmortem artışı izlenmektedir (55, 56).

2.3.5.5. İmmünolojik Etkenler

İnflamasyonun depresyon patofizyolojisinde önemli rolü olduğu na dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (57). Proinflatuar sitokinlerin (tümör nekrozis faktör, interleükin-1 ve 6, alfa ve gama interferon), nöromediatör olarak depresif bozukluklarla ilgili davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal gelişmelerde merkezi kilit rolü oynadıkları ileri sürülmektedir. Sitokinlerin depresyon ya da depresyona benzer belirtilerin oluşmasındaki olası rolleriyle ilgili teorilerin en çok kabul görenleri arasında; sitokinlerin merkezi sinir sisteminde nörotransmitterlerin metabolizmalarını düzenlemeleri, HPA eksenini aktive ederek kortizol seviyelerini artırmaları, nörotrofik destek ve

nörogenezi azaltmaları ve glutamaterjik aktivite ile oksidatif stresi artırmaları sayılabilir (40, 58).

Depresif hastalarda proinflamatuvar sitokinler yüksek düzeyde bulunmaktadır. Deney hayvanlarına verildiklerinde de insandaki depresyona benzer davranısal de i iklikler yapmaktadırlar (sickness behaviour). Bu hastalık davranısalının, romatizma vb. fiziksel hastalı ı olanlarda artmış depresyon prevalansı ile bağlantılı olabilece i düşünülmektedir. İnterferon tedavisi alan hepatitli hastalarda beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeyleri artarken, serotonin metaboliti olan 5-HIAA seviyelerinin azaldı ı, bunun da depresif belirtilerle korelasyon gösterdi i ileri sürülmü tür. İnterferon-alfa ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinde depresif belirtilerin ve e lik eden nöroendokrin de i ikliklerin görüldü ü bildirilmiştir (40).

Sitokinlere ba lı olarak ortaya çıkan stres yanıtına benzer nörokimyasal de i ikliklerin antidepresanlar tarafından antogonize edilebilmesi ve inflamasyonun depresyon etyolojisindeki rolü düşünüldü ünde, gelecekteki antidepresanların immün sistemi hedef alması, proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini inhibe ederken, antiinflamatuvar sitokinlerin yapımını artırmalarının uygun olaca ı düşünülmektedir (59).

2.3.5.6. Lipidler

Son yıllarda yapılan ara tırmalar majör depresyonda membran lipid anormallinden bahsetmektedir. Omega-3 esansiyel bir yağ asidi olup, depresyonu olan hastalarda yağ ve cinsiyete göre e leştirilmi kontrollere oranla düzeyinin düşük ve Omega-6/Omega-3 oranlarının da daha yüksek oldu u saptanmıştır. Omega-3'ün nörotrofinler aracılı ı ile nöroplastisite üzerinde etkili olabilece i, kandaki düzeyinin ve diyetteki miktarının azalmasının depresyonun şiddeti ile ili ki gösterdi i düşünülmektedir (40).

2.3.5.7. Nöroendokrin Sistem

Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, bu sistemdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter de i ikliklerini de anlamamıza yardımcı olabilir. Psikiyatrik açıdan nöroendokrin sistem üç nedenle önemlidir. Birincisi, bazı

peptid hormonlar klasik nörotransmitter gibi i lev görürler. kincisi, endokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyine ta inarak geri bildirim olu turur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncüsü de, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin azalmı ya da artmı aktivitesi ile seyretmektedir (60). Depresyonda en çok adrenal bez ve tiroid bezi hormonları, büyüme hormonu, prolaktin ve seks steroidleri üzerinde çalı ılmı tır. Ancak nöronal plastisite ile ili kisi açısından daha fazla önem arz eden hipotalomo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini üzerinde daha detaylı durulacaktır.

Stres ve HPA Ekseni

Kronik stresin, serotonin ta ıyıcı genin i levsel genetik varyantı ve stres hormonu olan kortizol disregülasyonu ile birlikte depresyon olu umunda rolü oldu u dü ünülmektedir (61). Endojen ya da ekzojen hiperkortizolemi, insanlarda %50 oranında geri dönü lü depresif bir durumu indüklemekte olup, bu durum dikkatlerin depresyonda strese kar ı verilen endokrin yanıtı düzenleyen HPA eksenine yo unla masına neden olmu tur (62).

Akut stres durumunda, hipotalamik paraventricüler çekirdekten CRH salınımı artar. Normalde CRH salınımı adrenerjik ve noradrenerjik alfa reseptörler tarafından inhibe edilirken, depresyonda noradrenerjik iletimin azalması ile CRH inhibe edilemez. CRH düzeyindeki artı HPA ekseninin daha fazla çalı masına neden olur. CRH, lokus sereleus'da noradrenerjik aktiviteyi uyararak uyanıklık ve dikkati artırırken, hipofizde de adreno-kortikotropin hormon (ACTH), beta-endorfin gibi stresle ili kili hormonların prekürsörü olan proopio-melanokortin (POMC) salınımını artırır (40).

ACTH'a ba lı adrenal bezden kortizol salınması, beyine daha çok glukoz ve oksijen gitmesine, dikkat, ö renme vb. bili sel i levlerin akut olarak artmasına neden olur.

Kronik stres durumunda ise, HPA ekseninin sürekli uyarımı sonucu kortizol salınımı hem artar hem de uzar. HPA eksenini baskılanamaz ve negatif feed-back düzene i bozulur. Artan kortizol, hipokampal nörojenezi olumsuz etkileyerek hipokampal toksik atrofiye neden olur. Bu durum depresif bozuklukların olu umu ve özellikle de emosyonel belirtilerle ili kilendirilmi tir

(63). Ayrıca intihar etmi depresif hastalarda BOS'ta CRH salınımında artış ile hipotalamik nükleus, locus coeruleus, prefrontal korteks ve raphe nükleuslarında CRH m-RNA ekspresyonlarında artış olduğu bildirilmektedir.

Majör depresyonda CRH uyarımına ACTH ve beta-endorfin yanıtının azaldığı, hastaların ortalama %50'sinde deksametazon süpresyon testinde deksametazon verilmesi ile serum kortizol seviyelerinde beklenen baskılanmanın olmadığı, bu testin %90 oranında duyarlı ancak %30-50 düzeyinde özgün olduğu ileri sürülmüştür (64). Majör depresyon hastalarında HPA eksenini ve hiperkortizoleminin patofizyolojideki rolü dü ünüldü ünde gelecekte antiglukokortikoid tedavilerin hedef alınması beklenmektedir.

Hipotalamo-Pitüiter Tiroid Eksenini

Tiroid hormon bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmektedir. Hipertiroidizmde; anksiyete, çarpıntı, yorgunluk, depresyon ve emosyonel labilite, hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç ve intihar eğilimi gibi semptomlarla seyreden klinik tablo majör depresyon ile benzerlik gösterir. Ayrıca hipotiroidide sıklıkla bulunan uyku artışı ve kilo alma gibi semptomlar atipik depresyon ile karışabilmektedir (40, 65).

Depresif bozukluklarda, tirotropin uyarıcı hormon (TSH) düzeyinde azalma, serum serbest tiroksin (T4) düzeyinde artma ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'a TSH yanıtında baskılanma gibi bulgular yeni çalışmalarda doğrulanmamıştır. 69-87 yaşları arasında yapılan bir çalışmada depresyon ile serum T4 ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (66). Antidepresan tedaviye iyi yanıt alınması ve iyi prognoz açısından tiroid hormon düzeylerinin normal olması önemlidir. Özellikle subklinik hipotiroidinin antidepresan tedaviye direnç yol açtığını öne süren çalışmalar yanında, TRH verilmesi ile depresyonda düzelme olduğu bildirilen çalışmalar da vardır (67).

Hipotalamo-Pitüiter-Gonadal Eksenini

Testosteronun insanlarda sadece cinsel ve saldırgan davranışlarda değil aynı zamanda bilişsel işlevler ve emosyonel durum üzerinde de etkileri olduğu bilinmektedir. Erkeklerde majör depresyonla testosteron düzeyleri,

gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), lüteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salınımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları bulguları çelişkilidir (68, 69). Bu nedenle erkeklerde HPG eksenini ile depresyon arasında kesin bir bağlantı olduğunu söylemek güçtür.

Diğer yandan depresyonun kadınlarda 2 kat daha fazla görülmesi ve bu durumun menstrüel siklus ile olan ilişkisi, kadınlardaki depresyonda HPG eksenini ve gonadal steroidlerin rolü üzerinde daha çok durulmasına neden olmuştur ve cinsiyetler arasındaki bu fark temelde iki varsayımla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki, puberteden itibaren artan östrojen salınımının nörotransmitter sistemlerinde duyarlılığına neden olduğunu, ikincisi ise gonadal steroidlerin salınımında ortaya çıkan siklik değişikliklerin bu duyarlılığı artırarak depresyona yatkınlığına neden olduğunu (40).

Hipotalamo-Pitüiter-Growth Hormon Eksenini

Depresyonda gerek somatostatin gerekse de büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) nörotransmitterlerle ilişki içindedir. Noradrenalinin neden olduğunu büyüme hormonu salınımı azalmıştır ve uyku sırasında beklenen oranda artmamaktadır. Depresyonlu hastalara büyüme hormonunun salınımını uyaran klonidin, insülin, amfetamin, GHRH gibi maddeler verildiğinde de beklenen artış olmamaktadır (70).

2.4. MAJÖR DEPRESYON TANISI

Majör depresyon etyolojisinin henüz kesin ve net belirlenememesi olması, patognomik görüntüleme yöntemi, klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle majör depresyon tanısı klinik muayene bulgularıyla konmaktadır. Majör depresyon tanısı koymak için çok sayıda farklı tanımlama ve tanı ölçütü geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı Akıl Hastalıklarının Tanı ve Statistikselsel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası Statistikselsel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleridir. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar.

Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ölçütleridir. Bu ölçütlerden dâhil edilme ölçütleri majör depresyon için en

spesifik semptomlar iken dı lama ölçütleri ayırıcı tanının yapılmasına yardımcı olmaktadır.

DSM-IV-TR'ye Göre Majör Depresyon Tanı Ölçütleri

DSM-IV-TR'ye göre majör depresyon; en az iki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki i levsellik düzeyinde bir de i iklik olması ile birlikte hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum ya da etkinliklerin ço una kar ı ilgi ve istek kaybının olduğu bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Bu iki ana belirtiden en az birinin bulunması haricinde; belirgin kilo kaybı ya da kilo alımı, uykusuzluk ya da a ırı uyku hali, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, yorgunluk ya da enerji kaybı, de ersizlik ya da a ırı suçluluk duyguları, kararsızlık ya da dü ünme ve yo unla ma yetisinde azalma, yineleyen ölüm dü ünceleri ya da planları gibi belirtilerden en az dördünün bulunması gerekmektedir. Bu belirtiler karma epizod tanı ölçütlerini kar ılamamalı, klinik olarak belirgin sıkıntıya ve sosyal ya da mesleki i levseli in di er alanlarında bozulmaya yol açmalıdır. Ayrıca bu belirtilerin kötüye kullanılan bir madde ya da tedavi için kullanılan bir ilacın ya da hipotiroidizm gibi genel bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine ba lı olmaması ve yas tablosu ile daha iyi açıklanamaması gerekmektedir (71).

Depresyon Alt Tipleri

DSM-IV-TR'de majör depresyon belirleyicileri; melankolik, atipik, katatonik, postpartum ba langıçlı ve kronik tiplerdir. Psikotik özellik ise iddet belirleyicileri arasında yer almaktadır.

Melankolik tip: Endojen depresyon ölçütleri model alınarak tanımlanmış bir alt tiptir. Hemen hiçbir eyden zevk almama ya da olumlu uyaranlara ra men geçici bile olsa kendini iyi hissetmeme ile belirlidir. A ır bir depresif duygudurum ile birlikte hastalarda sabah erken uyanma ve sabahları kendisini daha kötü hissetme tipiktir. Psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, i tahsızlık ya da kilo kaybı ve a ırı suçluluk duyguları egemendir. Somatik tedavilere iyi cevap verir (71).

Atipik tip: Klasik atipik özellikler a ırı yemek yeme ve a ırı uyumadır. Daha erken ya larda ba lar ve psikomotor yava lama daha sıktır. Bu ki ilerinde depresif duygudurumlarında geçici düzelmeler olabilir. Ki iler arası

ili kilerinde reddedilmeye kar ı a ır ı duyarlıdırlar (71). MAO inhibitörlerine daha iyi yanıt verir.

Katatonik tip: Katatonik belirtiler, psikiyatrik bozukluklar içinde en çok duygudurum bozuklukları ve izofrenide görülmektedir. Hareketsizlik (katalepsi ya da stupor), amaçsız a ır ı motor etkinlik, negativizm ya da mutizm, ekolali ya da ekopraksi, anormal postür alma, grimas ve mannerizm gibi belirtiler görülür. EKT özellikle bu tipte endikedir (71).

Postpartum ba langıçlı tip: Depresyon do umdan sonraki ilk dört hafta içerisinde ortaya çıkar. Dalgalı seyir, duygudurum labilitesi ve yenido an bebekle ilgili sanrılar sık görülen belirtilerdir (71).

Kronik tip: Majör depresyon belirtilerinin iki yıl boyunca sürmesi ve bu iki yıl süresince iki aydan daha uzun bir iyilik halinin görülmemesi olarak tanımlanır (71).

Psikotik Özellikli Majör Depresyon: Bu hastalarda sıklıkla duygudurumla uyumlu bazen de uyumlu olmayan hezeyan ve halüsinasyon gibi psikotik belirtiler görülür. Tedaviye antidepresanların yanı sıra antipsikotikler de eklenmelidir. EKT alternatif bir tedavi seçene idir (72).

2.5. TEDAV

Tarih boyunca ruhsal çökkünlük durumlarında çok de i ik tedavi yöntemleri uygulanılmı tır. De i ik bitki özlerinden çıkarılan maddelerden (morfin, esrar vb.) günümüz psikofarmakolojisine, iddetli ve korkutucu yöntemlerden (ok etkisinde) EKT'ye, inandırma, ikna, günah çıkarma gibi dinsel kaynaklı büyüsel uygulamalardan psikoterapötik yöntemlere de in geli meler olmu tur (73).

Son zamanlarda majör depresyon için farmakoterapi, psikoterapi ve EKT dı ında, ablatif limbik sistem cerrahileri (anterior singulatomı, subkaudat traktotomi), vagus sinir stimülasyonu (VSS), transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi tedavi seçenekleri olabilmesine ra men son kırk yıldır ana tedavi farmakoterapi olmaktadır (74).

2.6. EKT (ELEKTROKONVÜLZ F TERAP)

EKT; beyin dokusunun elektrik akımı ile uyarılması sonucu jeneralize konvülsiyonlar olu turulması esasına dayalı, psikiyatrideki ilk biyolojik sa altım yöntemlerinden biridir. 1938 yılından beri ruhsal hastalıkların sa altımında etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (75).

İlk kez 1882'de Albertoni beyini elektrik akımıyla uyararak hayvanlarda deneysel konvülsiyonlar olu turmu tur. nsanda elektrik akımıyla konvülsiyon olu turmayı ilk kez 1938 yılında Cerletti ve Bini gerçekle tirmi tir. Kötü prognoz gösteren bir paranoid izofreni olgusu 11 EKT uygulamasından sonra klinikten remisyonda çıkarılmı tır. EKT, 1940 yılında Amerika'ya geçmi ve uygulanmaya ba lanmı tır. 1940'da Bent tarafından kürar uygulamasına ba lanmı , 1952'de kürarın yerini süksinilkolin almı tır. Bir süre sonra da, premedikasyon için barbitüratlar ve kısa etkili anestezi maddeler kullanılmaya ba lanmı tır. 1942'de Friedman tek yanlı elektrod (unilateral) uygulamasını ba latmı tır. 1950'lerde psikotrop ilaçların sa altım alanına girmesi sonucunda 1970'lerin sonuna kadar farmakoterapinin öne çıktı ı, EKT'nin ise giderek önemini yitirdi i görülmektedir. 1975–1980 yılları arası A.B.D.'de EKT uygulaması %46 oranında azalmı tır. 1970'li yılların sonlarında farmakoterapinin de yan etkilerinin ve sakıncalarının oldu u gözlenmi tir. Di er taraftan EKT'nin daha güvenli ve daha etkin olarak uygulanabilece i, bu ekilde hastaların yatı süresi ve masraflarının da azaltılabilece i umudu ile EKT yeniden tercih edilen bir tedavi yöntemi olmu tur. Türkiye'de ilk EKT uygulaması 1946 yılında Dr. Hüseyin Kerem Tunakan tarafından Fransız La Paix hastanesinde yapılmı tır. Dr. Mazhar Osman 1949 yılında Bakırköy Akıl Hastanesinde kendi tasarımı olan aletlerle EKT uyguladı tır (76).

Günümüzde EKT'nin birincil kullanım alanı majör depresyondur. EKT, genellikle ilaçlara yanıt vermeyen ya da ilaç reddi olan depresif hastalarda kullanılmakla birlikte kendine ya da ba kalarına zarar verme potansiyeli bulunan, ajite veya stuporlu olan ya da gıda reddi ve psikotik özellikli majör depresyonu olan hastalarda da ilk seçenek olarak benimsenmi tir. Majör depresyon olgularında etkinli i ilaçlardan üstündür ve klinik etkisi daha hızlı

ba lamaktadır. EKT'nin majör depresyonda %80-90 oranında etkili oldu u ve ilaca yanıt vermeyen olguların %50 kadarının bilateral EKT uygulamasına yanıt verdi i belirtilmektedir. EKT'nin hızlı etkisinin klinik olarak gözleniyor olmasına rağmen psikotrop ilaçların varlı ı, uygulanı biçimi, geçici de olsa bellek bozuklu u yaratması, özel uygulama ko ulları ve teknolojisi EKT'yi ilk seçilecek tedavi olmaktan çıkarıp yalnızca tedaviye dirençli olgularla sınırlamaktadır (75, 77). (EKT'nin kullanım alanları a a ıda özetlenmi tir) (78) (Tablo 1).

EKT için kesin bir kontraendikasyon olmamakla birlikte bazı durumlar daha riskli olarak de erlendirilmektedir. EKT, kafa içi basıncını artırdı ından dolayı kafa içi yer kaplayan lezyonlar, sempatik ve parasempatik sinir sistemi üzerine olan etkilerinden dolayı yakın zamanda geçirilmi miyokard enfarktüsü, unstabil angina, dekompanse kalp yetmezli i, iddetli kalp kapak hastalı ı, vasküler anevrizma veya malformasyon, yakın zamanda geçirilmi serebral enfarkt, ciddi pulmoner yetmezlik yüksek riskli durumlar olarak sıralanabilir (79). EKT'de ciddi morbidite ve mortalite nadir olmakla birlikte; kalp-damar bozuklukları, uzamı , olu mamı , gecikmi ya da yetersiz nöbet, bellek sorunları, kas a rıları, sa altımın neden oldu u mani ve konfüzyon, nöbet içi ya da sonrasında olu an deliryum en önemli komplikasyonlar olarak sayılabilir (79, 80).

EKT uygulaması elektrod yerle imine göre bilateral ya da unilateral olarak adlandırılmaktadır. Standart uygulama biçimi olan bilateral yerle im uzun yıllardır kullanılmakta olup sıklıkla elektrotlar başın her iki yanında dı kulak yolundan göz çukuruna çizilen çizginin orta noktasından 3 cm yukarıya yerle tirilir (bitemporal). Bifrontal yerle imde ise elektrotlar her iki alın bölgesine yerle tirilir. Unilateral uygulamada, elektrotun biri non-dominant hemisferdeki temporal bölgeye yerle tirilirken di er elektrotun yerle im ekline göre farklı unilateral EKT teknikleri bulunmaktadır (sa unilateral, sol unilateral, klasik Lancaster, Muller, temporal verteks vb) (81). Bilateral EKT hızlı ve daha belirgin etkisi nedeni ile daha çok tercih edilir. Ancak daha fazla bili sel (bellek bozuklu u) yan etkilere neden olmaktadır (75).

TABLO 1. EKT Kullanım Alanları

Majör Depresif Epizod	Yüksek intihar ve homisid riski Hızla bozulan fiziksel durum (gıda reddi, oral alımın olmaması) Katatoni Psikomotor retardasyonla giden ağır depresyon Psikotik Özellikler İlaçlara zayıf yanıt/yanıtsızlık ya da entolerans İlaçlara zayıf yanıt öyküsü Hastanın tercihi Tedaviye dirençli depresyonun sürdürüm/idame tedavisi
Mani	Yüksek homisid ve intihar riski Hızla bozulan fiziksel durum (gıda reddi, oral alımın olmaması) Katatoni Tablonun hızlı kontrol gerektirmesi Ağrı ve süren ajitasyon ya da konfüzyonlu mani Psikotik özellikler, hızlı döngü İlaçlara zayıf yanıt/yanıtsızlık ya da entolerans İlaçlara zayıf, EKT'ye iyi yanıt öyküsü Hastanın tercihi Tedaviye dirençli bipolar bozukluğun sürdürüm/idame tedavisi
izofreni	Yüksek intihar ve homisid riski Hızla bozulan fiziksel durum (gıda reddi, oral alımın olmaması) Tablonun hızlı kontrol gerektirmesi Katatoni (eksitasyon, immobilité) Ani başlayan pozitif semptomlar, belirgin affektif semptomlar Negatif izofrenide sadece belirgin depresyon semptomları olduğunda İlaçlara zayıf yanıt/yanıtsızlık ya da entolerans İlaçlara zayıf, EKT'ye iyi yanıt öyküsü Hastanın tercihi Tedaviye dirençli izofrenin sürdürüm/idame tedavisi
Diğer psikotik bozukluklar	İzoaffektif Bozukluk: belirgin affektif semptomları olan Kısa psikotik bozukluk, yaşamı tehdit ettiği durumlarda Akut paranoid sendromlar Epilepsiye bağlı akut (füğ, postiktal) ve kronik (izofreniform) mental bozukluklar
Diğer nöropsikiyatrik bozukluklar	Letal katatoni ve diğer katatonik tablolar Malign Nöroleptik Sendrom, Deliryum Kontrol edilemeyen epileptik nöbetler Parkinson hastalığı Fiziksel durumlara bağlı mizaç bozuklukları

Modifiye EKT uygulamalarında, hastanın yazılı onamı alınıp gerekli tetkikleri planlanıp herhangi bir riskli durum saptanmazsa genel anestezi ile leminden sonra EKT uygulamasına geçilir. Ayarlanan dozda akım bilateral ya da unilateral yerle tirilen elektrotlar aracılığı ile beyne iletilir. Her bir uyarı

bir grup nöronda depolarizasyona yol açar. Yeterli miktarda uyarı sonucunda kümülatif etki olarak nöbet ortaya çıkar. Akım kesildikten sonra genellikle önce tonik sonra frekansı yavaş yavaş azalan klonik kasılmalar başlar. Nöbet aktivitesi elektroensefalografi (EEG) ve elektromyelografi (EMG) ile izlenir. Günümüzde kullanılan modern cihazlar iki kablolu frontal-mastoid kurgu ile iki kanallı EEG monitorizasyonu yapabilecek kapasiteye sahiptir (78, 82).

EKT uygulamaları ilk başlarında kullanılan sinüs dalga formunun çizgisel frekansının yavaş yükselip düştüğü, fizyolojik olarak bunun nöbet oluşumu açısından yeterince etkin olmadığı ve yan etkilere yol açtığı görülünce günümüzde de halen kullanılmakta olan kare dalga formuna geçilmiştir (83). 50/60 Hz'lik sinüs dalga formuna kıyasla kare form uyarının nöronal eksitabilite açısından çok daha uygun bir model olduğu çalışmaları gösterilmiştir (84). Kare dalga vurumlu uygulama sayesinde dik iniş çıkışı ile tüm enerji milisaniyeler içerisinde verilebilmekte, nöbet oluşumuna katkısı olmayan ve yan etkilere yol açan elektrik uyarılar (sinüs dalga formunda olduğu gibi) uygulanmamaktadır. Günümüzde kullanılan EKT cihazları kare dalga (square wave) ve çok kısa vurum dalga (ultra brief pulse, 0.25-1 ms) teknik donanıma sahip olup, 25-1024 milicoulomb aralığında uyarın enerjisi verebilmektedir. Sabit akımlıdır ancak yüksek direnç durumunda istenen elektrik yükünü uygulayabilmek için voltajı önceden belirlenen güvenli maksimum limite kadar yükseltebilmektedirler (78).

Uyarı dozunu belirlerken nöbet e i i, jeneralize bir nöbetin ortaya çıkması için gereken en düşük uyarı şiddetidir. Nöbet e i i, erkeklerde ve yaşlı insanlarda daha yüksek olmakta ve EKT sayısı arttıkça artmaktadır. Aynı zamanda unilateral uygulamada daha düşüktür. Uyarı dozunun belirlenmesi için en kesin yöntem ilk tedavide bir titrasyon prosedürü ile nöbet e i i nin belirlenmesi ve sonrasında uyarının belirlenmiş e i i nin bir derece üzerinde uygulanmasıdır (79).

EKT'ye yanıtı değerlendirirken, etkin bir nöbet süresinin en az 25 saniye olması beklenmektedir. EEG'de izlenen nöbet aktivitesinin 25 saniyeden az olması terapötik etkinliğin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (78). Uyarın dozunu ayarlarken nöbet oluşuracak minimum uyarın

miktarının tercih edilmesi yan etki riskini en aza indirecektir. Bu nedenle nöbet e i ini dü üren ve yükselten faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (85) (Tablo 2).

TABLO 2. Nöbet E i ine Etki Eden Faktörler

Nöbet e i ini yükselten	Nöbet e i ini dü üren
Erkek cinsiyet	Klozapin
leri ya	Klorpromazin
Kemik kalınlı ı	Olanzapin
Elektrotların yetersiz teması	Teofilin
Bilateral uygulama	Kafein
EKT seans sayısı	Etomidat
Son 1 ay içinde EKT uygulanmı olması	Hiperventilasyon
Antikonvülzanlar (valproat vb.)	
Benzodiazepinler	
Propofol	

EKT'ye hiçbir yanıt ortaya çıkmazsa, sa altımın sonlandırılmasına dair yol gösterebilecek ara tırma kanıtları yoktur. EKT'nin etkili oldu u sınırlar birbiri ardınca kesintisiz biçimde yapılan 6 ile 12 uygulama arasındadır. Amerikan Psikiyatri Birli i (APA) 6-10, ngiltere'de Kraliyet Psikiyatristler Koleji (RCP) 6-12 uygulamanın ardından daha fazla EKT uygulaması için tanı ve endikasyonun yeniden de erlendirilmesini önermektedir (86). Ayrıca hedef semptomlarda remisyon sa landı ı ya da uygun teknikle yapılan 2-3 seans üzerine ilave iyile me olmadı ı durumlarda da tedavinin sonlandırılabilmesi ifade edilmiştir (82). Zaman zaman sa altıma dirençli a ır depresyonu olan hastalarda EKT'nin uzun süreli kullanımı geçerli olabilir. EKT, Birle ik Krallıkta haftada iki kez, ABD'de haftada üç kez uygulanır. iyile me hızı açısından haftada 2 ya da 3 EKT uygulaması arasında bir fark bulunmamı tır. Hızlı iyile me sa lamak için her gün EKT yapılabilir ya da aynı seansta 2 kez konvülziyon olu turulabilir (86).

2.6.1. EKT Etki Mekanizması

EKT bugün için birçok psikiyatrik bozuklukta etkin olarak kullanılmasına rağmen etki düzenekleri hala kesin olarak bilinmemektedir. EKT uygulamalarının ilk başları yıllarda psikiyatriye egemen olan psikoanalitik bakı , ruhsal bozuklukların bilinçdi ı çatı malardan kaynaklandığını ve EKT'nin bu çatı maları bilinçdi ının ula ılamayacak derinliklerine atarak iyile me sa ladı ını ileri sürüyordu. Amnezi kuramı olarak da adlandırılan bu görü günümüzde geçerlili ini yitirmi tir (86).

Uzun yıllar EKT'nin beyinde mikropete i ve noktürnal enfarktüs gibi yapısal de i ikliklere yol açtı ı iddia edilmi se de günümüzde ilerleyen görüntüleme teknikleri ile EKT'nin beyinde herhangi bir doku ya da nöronda yapısal de i iklik olu turmadı ı gösterilmi tir (87). Beyin kan akımı ve metabolizması ile ilgili yapılan çalı malardan elde edilen ortak sonuç ise; genel olarak EKT seansı sırasında beyin kan akımında, kan-beyin bariyeri geçirgenli inde, glukoz ve oksijen metabolizmasında artı oldu udur. Nöbet sonrasında ise ba ta frontal bölge olmak üzere beyin kan akımı ve serebral metabolizmanın yava ladı ı, bunun günlerce ve haftalarca sürebildi i ifade edilmi tir (87).

Elektrofizyoloji üzerine etkisine bakacak olursak, nöbet sonrası 90 saniye kadar süren bir baskılanma (postiktal süpresyon) dönemi ortaya çıkar. Bu dönemi yüksek voltajlı delta dalgaları ve ardında teta dalgaları izler. Nöbet öncesi EEG paternine dönü 20-30 dakika sürer. EKT uygulaması sürerken nöbetler arası EEG yava ve yüksek amplitüdü bir patern gösterir (72).

Otonom sinir sistemi kuramına göre; EKT'de kolinerjik etkinli in artması, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi bozar. Sa altım süresince BOS'ta asetilkolin ve kolin esteraz düzeyleri yükselir. Öte yandan antikolinerjik ilaçlarla EKT'nin duygudurum ve fizyolojik i levler üzerindeki etkileri geri döndürülebilir. Bu görü halen geçerlili ini korumaktadır (86).

Antikonvülzif kurama göre; EKT uygulaması ile nöbet e i i yükselmekte ve nöbet süresi kısaltılmaktadır. EKT'nin tıpkı karbamazepin ve valproik asit gibi antikonvülzanların etki düzeneklerine benzer ekilde amigdalada

tutu mayı (kindling) önledi i ve böylece antikonvülzan etki yaptı ı anla ılmı tır. Bu etkinin, EKT sonrası düzeyi artan somatostatin ve nöropeptid Y ile bağlantılı olabilece i ifade edilmi tır (88).

EKT'nin nörotransmitter sistemleri üzerine etkilerine bakacak olursak; BOS'ta 5-HIAA düzeylerinde de i iklik yapmadı ı, antidepresanların aksine 5-HT₂ reseptörlerinde down-regülasyona yol açtı ı de erlendirilmi tır. Aynı zamanda tekrarlayıcı EKT uygulamaları ile postsinaptik nöronlarda 5-HT_{1A} reseptörlerinin duyarlılı ında artı ı gerçeikle irken, presinaptik nöronlarda reseptör duyarlılı ında de i iklik gözlenmemi tır (89). Noradrenerjik sistemde beta adrenerjik reseptörlerde down-regülasyona yol açtı ı, BOS'ta dopamin metaboliti olan HVA düzeylerini artırdı ı gözlemlenmi tır. Bu etkinin EKT'nin substansia nigrada bulunan dopaminerjik otoreseptör fonksiyonlarını baskılaması sonucu ortaya çıktı ı ve sinaptik aralıkta artan dopaminin antidepresan etkinlik sa ladı ı ifade edilmektedir (90). EKT'nin depresyonda serum ve BOS'ta dü ük olarak bulunan GABA'erjik i levleri artırdı ı, eksitator nörotransmitter düzeylerini azalttı ı dü ünülmektedir (91).

EKT, Fink ve ark.'nın diensefalik varsayım olarak da adlandırdıkları nöroendokrin kurama göre, HPA eksenini uyararak düzeltmek suretiyle etkili olmaktadır. Diensefalik varsayımda jeneralize nöbetlerin prolaktin, vazopressin, nörofizin, oksitosin, kortizol ve kortikotropin gibi birçok maddeyle ili kili oldu u kabul edilmektedir (92).

Yukarıda belirtilen birçok kuram olmasına ra men EKT'nin olası etkileri üzerindeki tartışmalar, günümüzde depresyon etyolojisinde önemli rol oynadı ı dü ünülen ve antidepresanlar için ortak bir son yol olarak ifade edilmeye ba lanan nörogenez, nöronal plastisite gibi kavramlar üzerinde yo unla mı tır.

2.7. KL N K SEY R VE TEDAV HEDEFLER

Majör depresyon oldukça sık görülen, iyile me ve yinelemelerle seyreden, do ru tedavi edilmedi i takdirde süre enle me e ilimi gösteren ve yeti yitimine yol açan psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Majör depresyonda ya am boyu intihar giri mi insidansı %15-17 olarak belirtilmektedir (93). Buna ra men majör depresyonu olan bir olgunun birinci basamak sa lık

kurullarında tanınma ve tedavi alma olasılığı %38 olarak bildirilmiştir. Bu oran hastaların büyük kısmının tedavisiz kaldığını göstermektedir (94).

Tedavi alan majör depresyon hastaları için de sonuçlar pek iç açıcı gözükmemektedir. Özellikle tedavi hedefi olarak cevap (yanıt-Hamilton Depresyon Skalasında tedavi öncesine göre %50 veya daha fazla azalma) kriterini alan eski çalışmalarda başarı oranları %60-80 olarak bulunmuştur. Ancak, STAR-D çalışmasında (Depresyon için Sıralı Tedavi Alternatifleri Çalışması, son dönemde yapılmış en kapsamlı, randomize, prospektif ve klinik pratikliğine benzer gerçek hastaları içeren çalışmada) tedavi hedefi olarak remisyon (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolması, Hamilton Depresyon Skalasında 7 ve altı skorlara inilmesi) kriteri esas alınmıştır. Başarı oranları ilk 14 hafta sonunda %28, 1 yıllık tedavi sonunda ise %67 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte her başarısız tedavi sonrasında remisyon oranları düşmekte, relaps (yineleme-tam iyileşme olmadan ancak tedaviye yanıt verdikten sonra depresif atak gelişmesi) oranları artmakta ve hastalığın yinelemesi için geçen süre de azalmaktadır. STAR-D çalışmasında remisyonla giren hastaların 1 yıllık izlem çalışmasında ilk basamakta %50, ikinci basamakta %70 ve üçüncü basamakta ise %90 oranında yineleme görülmektedir (95, 96).

STAR-D ile birlikte son dönem çalışmalarında remisyonla önem verilmesinin nedeni, remisyonla tedaviye cevap veren hastalarda relaps riskinde, kronikleşme oranında ve intihar riskinde artma, ataklar arası sürede kısalma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulmanın gözlenmesidir (97). APA tedavi kılavuzuna göre, majör depresyonda doğru tedavi stratejisi; remisyonun amaçlandığı akut faz, remisyonun korunduğu devam fazı (relapsın önlenmesi) ve zaten yatkın olan hastanın yeni bir depresif döneme karşı korunmasının amaçlandığı sürdürüm (rekürrens önlenmesi) fazı olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır (98).

Tedaviye dirençli majör depresyon kavramı üzerinde halen görüş birliği olmamakla birlikte tedaviye direnç kavramı, ortak bir dil oluşturmak amacıyla yeterli doz ve sürede en az iki farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermemesi olarak tanımlanabilir (4). Buna karşın Thase ve Rush, 1997 yılında

depresif bir epizodun tedaviye yanıt durumunu derecelendirerek tedaviye dirençli depresyonda standardizasyon denemesi yapmışlardır (99). (Tablo 3).

TABLO 3. Depresif Bir Epizodun Tedaviye Yanıt Durumu

Evre	Tedavi Yanıtı
1	Bir antidepresanın uygun denemesine yanıt yok
2	Farklı gruplardan iki antidepresanın uygun denemesine yanıt yok
3	Biri trisiklik olmak üzere, 3 farklı antidepresana yanıt yok
4	Biri trisiklik, diğeri MAO inhibitörü olmak üzere 4 antidepresana yanıt yok
5	Evre 4 + bilateral EKT'ye yanıt yok

Klinikte tedaviye direnç durumu ile karşı karşıya kalındığında öncelikle yalancı direnç kavramı dikkat alınmalıdır. Burada depresyon tanısı yeniden gözden geçirilmeli, özellikle depresyon alt tiplerinin özel tedavileri dikkate alınmalıdır. Melankolik depresyonun trisiklik antidepresan veya EKT ile, psikotik depresyonun antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu veya EKT ile, atipik depresyonun MAOI veya SSRI'lar ile, bipolar depresyonun antidepresan-duygudurum düzenleyici kombinasyonu ile, mevsimsel depresyonun SSRI ve ışık terapisi ile daha iyi tedavi edilebileceği akılda tutulmalıdır. Elik eden tıbbi bozukluklar, tiroid patolojileri, diyabet, serebrovasküler olaylar ve epilepsi gibi nörolojik bozukluklar varsa tedavi edilmelidir. Elik eden psikiyatrik hastalıklardan anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, distimi, alkol ve madde kötüye kullanımı da tedaviye dirence yol açacak faktörlerdir. Yine hastanın ilacı tolere edememesi, uygun doz ve sürede kullanmaması da yalancı direnç nedenleri arasındadır (100).

Yalancı direnç nedenleri dikkat alındıktan sonra tedaviye direnci azaltmak için klinisyenin önünde aynı ya da farklı bir gruptan antidepresana geçmek (değişirme), farklı gruptan antidepresanların birlikte kullanımı (kombinasyon), güçlendirme stratejileri (augmentasyon - lityum, tiroid

hormonu, buspiron, pindolol, triptofan, antikonvülzanlar, psikostimülanlar, atipik antipsikotikler vb.) ve EKT seçenekleri vardır (101).

3. NÖROGENEZ, NÖRONAL PLASTİKTE, NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Depresif bozuklukların biyolojik etyolojisi, 1970'li yıllarda özellikle serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin eksikliğine dayanan "Monoamin Hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak tedaviye dirençli depresyonların varlığı ve antidepresanların sinaptik aralıkta monoamin seviyelerini saatler içerisinde artırmasına rağmen antidepresan etkinliğinin haftalar içinde ortaya çıkması bu hipotezin sorgulanmasına neden olmuştur. Günümüzde ise monoamin düzeylerinin ve reseptör sayılarının görünüşe göre normal olmasına rağmen, monoaminlerin ve reseptörlerinin distalindeki sinyal ileti yollarında moleküler düzeyde bir bozulma olabileceği ileri sürülmüştü ve aday bir mekanizma olarak da BDNF geni hedef gösterilmiştir (102).

Tekrarlayan ya da dirençli ve uzun süreli depresyon atakları geçiren hastalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken, genç ve daha az depresyon atağı geçirmiş, hastalık süresi daha kısa olanlarda ise herhangi bir hacim değişikliği gözlemlenmemiştir. Bu nedenle depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, beynin bazı bölgelerinde (hipokampus başta olmak üzere amigdala ve prefrontal korteks gibi) önemli yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Bu varsayımdan yola çıkılarak "Nöroplastisite Hipotezi" ileri sürülmüştür (103, 104).

3.1. Stres ve Nöroplastisite

insandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğumla birlikte büyük ölçüde tamamlanmış olur. Doğumdan itibaren 6 yaşına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaşından itibaren sinaps sayıları giderek azalır. Bu azalma yaşam boyu sürer. Sinaps sayıları azalırken nöronların kendilerini onarma veya yenilemeleri ile yeni nöron oluşumu da hayat boyu devam eder (102).

MSS, içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve seviyelerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Bu değişiklikler; dendritlerde kırılma, boylarında uzama, dallanmanın azalması ya da artması, yeni sinaps oluşumu veya var olan sinapsların ortadan kalkması, sinaps etkinliğinde azalma ya da artma, yeni nöron oluşumu (nörogenez) veya nöron ölümü (apoptoz), nöron ve sinapsların çeşitli stres faktörlerine dirençlerinin artması ve nörotrofik faktörlerin yapısında değişiklikler olarak sıralanabilir (103, 105).

Nörotrofik faktörler (BDNF, NGF vb.) ise nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan, büyüme için gerekli trofik destek sağlamalarının yanında ayrıca hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkileri de olan moleküllerdir. Bir bakımla, nöronlar yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladıkları nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadırlar (106).

Bir stresli uyaran saniyeler içerisinde beyin çeşitli bölgelerini etkileyebilir. Bu bölgelerde bulunan reseptör, enzim, iyon kanalları gibi membrana bağlı proteinler etkilenir. Hücre içerisinde sinyal iletili yolaklarında görev alan enzimler ve bunların genetik transkripsiyonlarında değişiklikler olur. Bazen de nöronal atrofi ve hücre ölümü gerçekleşebilir (107). Hipokampus strese en duyarlı beyin bölgelerinden biridir (en duyarlı nöron grupları ise CA3 ve CA1 grubu nöronlar). Hipokampus emosyonların kontrolünde rol oynar. Aynı zamanda öğrenme ve bellek ile ilgili seviyelerin yanı sıra HPA aksı ve vejetatif süreçleri de kontrol eder. Kısa süreli stres, öğrenme için gerekli olan hipokampal nöronlardaki LTP için gereklidir. Ancak kronik ve şiddetli stres nöronların adaptif yeteneğini bozarak birtakım depresyon olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklara yol açabilir (108).

Majör depresyon epizodları, yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta özellikle de CA3 nöronlarında stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmaktadır. Bu durum HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlarda elde edilen veriler erken hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini göstermektedir.

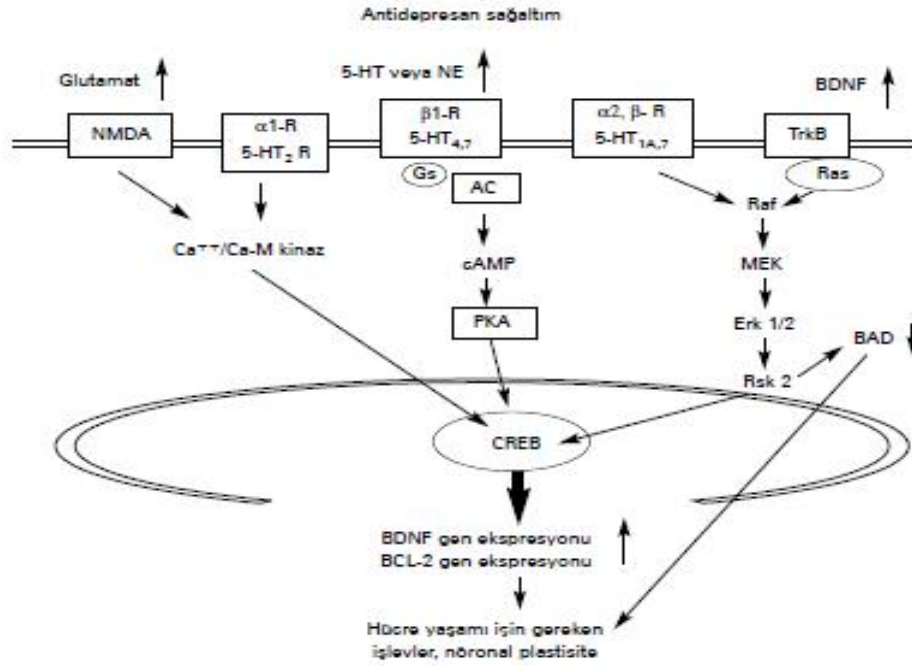
Ayrıca bu veriler hipokampal hacimdeki morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların, glukokortikoidlere bağımlı olabileceğini düşündürmektedir. Hipokampal disregülasyonun moleküler ve hücresel temelini araştıran çalışmalar hipokampal nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik ve nörojenik mekanizmalara odaklanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları majör depresyonu olan olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunda (BDNF) stresle indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Antidepresan tedaviler erken hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu (BDNF ve CREB) arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan olumsuz etkisini geriye döndürebilmektedir (109).

3.2. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler arasında en iyi tanımlanmış grup nörotrofinler olarak adlandırılan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3), NT-4/5 ve NT-6'dan oluşan gruptur (110). Bunun dışında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'de bulunmaktadır. Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterir. Bunlar yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75, Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturularak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken BDNF ve NT-4/5, Trk B reseptörüne NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır (106). (Ekel 1).

Nörotrofik faktörlerin etkilerini çeşitli hücre içi sinyal yollarını (Ras-Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü, cAMP-PKA (Protein Kinaz A) döngüsü ve Ca²⁺ / Kalmodilin bağımlı protein kinaz döngüsü) etkileyerek gösterdiklerine inanılmaktadır. Ras-MAPK döngüsünün aktive olması ile önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonu indüklenir ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonu artar. Böylece Ras-MAPK

döngüsünün aktivasyonu ile apoptoz inhibe edilir. Bu etkide CREB önemli role sahiptir (111). CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır.



ekil 1: Antidepresan sağıltımın aktive ettiği hücre içi sinyal yolları

Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Uzun dönem antidepresan tedaviyle hipokampusta CREB düzeylerinin artması ve CREB'in indüksiyonu için geçen sürenin antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10–21 günlük süreye denk düşmektedir. Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in düzeylerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Antidepresanların hipokampusta CREB ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır (110).

Birçok nörotrofik faktör tanımlansa da günümüzde depresyonla ilgili araştırmalarda en çok ilgiyi çeken BDNF olmaktadır.

BDNF: Nöronal plastisitede önemli rolü olan küçük dimerik bir proteindir. Trombosit, eozinofil, beyin nöronları (hipokampus ve serebral korteks) ve vasküler endotelyal hücreler BDNF kaynağıdır. Kan BDNF düzeyinin %99'u trombositlerde depolanmakta ve buradan salınmaktadır. BDNF'nin trombositlerde sentezlenmekten çok trombositlerin içine ayrıldığı bilinmektedir. BDNF kan beyin bariyerini geçebilir. Çalımlarda periferik serum ve plazma düzeylerinin santral düzeyleri indirekt olarak yansıttıkları ileri sürülmüştür (112).

BDNF, nörogenez, sinaptik plastisite ve hücre canlılığını desteklemek sureti ile beyin gelişimi ve plastisitesinde önemli rol oynar. Beyin korteksi ve hipokampusun gelişmesi süresince, nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını tetikler ve yeni nesil nöronların canlılığını destekler (10). Sinapslardaki BDNF sinyali öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenmeyi tetikleyen LTP'yi geliştirir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkisi CREB tarafından yönetilir. CREB ise LTP ve hafıza olumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler (11). BDNF, gelişme süresince nöron ölümlerinin önlenmesinde de önemli rol oynar. Erikin beyinde iskemi ve travma gibi stresli olaylar süresince hücre canlılığını destekler.

Depresif Bozukluklarda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi, stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalımlar tarafından desteklenmektedir. Majör depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre deşiklikleri ve nörogenezin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre; BDNF plastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı büyük öneme sahiptir (12). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalımlar bu hipotezi desteklemektedir (13).

Depresif bozukluklar ile BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalımlar giderek artmaktadır. Literatürde, tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmu ve düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi sonrası yükseldiği saptanmıştır (14, 15, 113-115). Pek çok ara tırma BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenezi hızlandırdığını, plastisite ve hücre sel hayatta kalımda rolü olan cAMP ve nörotrofin ile tici yolları düzenlediğini göstermektedir (12).

Çalımlarda; BDNF ile tedavi sonrası depresyon iddeti, klinik görünüm, tedaviye cevap verenler ile vermeyenler ve depresyon süresi arasındaki ilişki de ara tırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur (113, 115-118). Genetik çalımlarda BDNF geninin 11p14.1 kromozomunda kodlandığı ifade edilmiştir. BDNF geni ile ilgili en çok ara tırılan polimorfizm ise 196. nükleotidde 66.kodonda valin yerine metiyonin geçmesi ile karakterize Val66Met gen polimorfizmidir. Majör depresyon, davranış bozukluğu ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda Val66Met polimorfizmine sık rastlandığı gösterilmiştir. Ayrıca Val66Met polimorfizminin nöronal dendrit aktivitesinde azalmaya yol açtığı ve bunun sonucunda majör ve geriatric depresyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. BDNF Met allel taşıyıcılarının Val taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında, daha fazla anormal hipokampal aktivasyon ve hipokampal atrofi gösterdikleri ve depresyona daha yatkın oldukları ifade edilmiştir. Aynı zamanda depresyon ile Alzheimer hastalığı arasında bağlantı olabileceği öne sürülmüştür (119).

NGF: İlk nörotrofik faktör olan sinir büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini ara tıran çalımların sonucunda bulunmuştur (106). NGF, günümüz çalımlarında çok incelenen bir molekül değildir. Erişkin beyinde sinaptik plastisitede rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak antidepresan etkinliğinin olup olmadığı varsa da rolü tam olarak bilinmemektedir. Depresif bozukluğu olan hastalarda tedavi ile NGF seviyelerinde herhangi bir değeri klinik saptanmayan çalımlar olduğu gibi, NGF'nin antidepresan benzeri

etki gösterdi ini ifade eden çalı malar da mevcuttur (120, 121). Ya lı hastalarda 2012 yılında yapılan bir çalı mada, hasta grubunda serum NGF seviyelerinin sa lıklı kontrol grubu ile kıyaslandı nda daha dü ük oldu u bulunmu tur. Ancak geçmi depresyon öyküsü olan ve halen sa lıklı olan grupla kıyaslandı nda, serum NGF düzeylerinde istatistiksel olarak fark olmadı ı saptanmı tır (122).

3.2.1. EKT ve Nörotrofik Faktörler

Daha önce de ifade edildi i gibi EKT oldukça etkili bir tedavi yöntemi olmasına ra men etki mekanizması hala net de ildir. Majör depresyonda yapılan çalı malarda BDNF seviyesinin tedavi öncesi dü ük olması ve antidepresan tedavi ile BDNF seviyelerinin artması dikkatleri EKT'nin BDNF ve NGF gibi nörotrofik faktörler üzerindeki etkilerine çekmi tir.

Literatüre baktı ımızda, EKT'nin nörotrofik faktörler üzerindeki etkisi ile ilgili sonuçlar çeli kilidir. Bazı çalı malarda, EKT'nin depresyonda dü ük olan BDNF ve NGF gibi nörotrofik faktörleri artırdı ını bazıları ise herhangi bir de i ikli e yol açmadı ını belirtmi lerdir (17, 123-128).

Kronik elektrokonvülf nöbetlerin BDNF ekspresyonunu artırdı ı, hipokampus hacminde artı a neden oldu u ve hipokampusta nöronal liflerde yosunsu filizlenmelere yol açarak antidepresan etkinli ini gösterdi i de EKT ile ilgili nöroplastisite kuramları arasında yer almaktadır (129). Angelucci ve ark., sıçan beyninde EKT uygulaması sonrası sinir büyüme faktörü BDNF ve GDNF konsantrasyonlarını incelemi lerdir. Sekiz gün boyunca günde bir kez EKT uygulanmı ve son EKT'den 1 gün sonra yaptıkları incelemelerde, GDNF düzeyinin dü tü ünü di er büyüme faktörlerinin ise arttı ını tespit etmi lerdir (130). EKT'nin moleküler ve hücresele etkileri ile ilgili ara tırmaların incelendi i bir derlemede, EKT'nin BDNF ve TrkB düzeylerini ilk uygulama ile birlikte artırdı ı ve bu faktörler ile nöronların daha dayanıklı ve i levsel hale geldikleri belirtilmi tir (131).

Sonuç olarak; günümüzde depresyon etyolojisinde nöroplastisite ve nörotrofik faktörler ile ilgili yapılan çalı malar oldukça popülerdir. Özellikle de BDNF, majör depresyon için biyolojik belirteç olmaya aday gösterilen moleküllerden birisidir. Genel olarak çalı malarda nörotrofik faktörlerin

antidepresan tedavi ile de i imleri incelenmi tir. EKT'nin nörotrofik faktörler üzerindeki etkisini ara tıran çalı malar literatürde sayı olarak kısıtlı olmakla birlikte genelde BDNF üzerine yo unla mı , NGF ihmal edilmi tir. Aynı zamanda bu çalı malar çeli kili sonuçlar da içermektedir.

Bu çalı mada EKT'nin tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında nörotrofik faktörler (BDNF, NGF) üzerindeki etkileri; EKT öncesi, klinik yanıt olu tu unda ve EKT sonu olmak üzere üç farklı zamanda de erlendirilmi tir. De erler kontrol grubu ile kar ıla tırılmı tır. Aynı zamanda EKT ile nörotrofik faktörlerdeki de i im ve depresyon ciddiyetindeki azalma arasındaki ili ki de ara tırılmı tır.

3.3. Çalı manın Hipotezleri:

- 1) Tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında kontrol grubuna oranla ba langıç serum BDNF ve NGF düzeyleri dü üktür.
- 2) EKT tedavisi ile nörotrofik faktörlerdeki artı istatistiksel olarak anlamlı ve tedavi sonrası serum BDNF ve NGF düzeyleri kontrol grubuna e de erdedir.
- 3) EKT tedavisi ile depresyon ciddiyetindeki azalma (HAM-D skoru) istatistiksel olarak anlamlı ve tedavi sonrası serum BDNF, NGF düzeylerindeki artı ile negatif koreledir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1.1. Denekler

Çalışma örneklemini, Mart 2011 ile Temmuz 2012 yılları arasında GATF Psikiyatri Kliniğinde ayaktan veya yatırılarak takip edilen ve EKT tedavisi uygulanan tedaviye dirençli majör depresyon hastaları ile sıklık kontrol grubu oluşturulmuştur. Araştırmaya tedaviye dirençli majör depresyon tanısı ile EKT uygulanan 34 hasta (12 erkek, 22 kadın) ve herhangi bir psikiyatrik ya da tıbbi rahatsızlığı olmayan 30 sıklık hastane personeli (10 erkek, 20 kadın) alınmıştır. EKT tedavisine 12 seans sonunda yanıt (HAM-D ölçeğinde başlangıç değerlerine göre %50 veya daha fazla azalma) alınamayan 4 hasta çalışmaktan bırakılmıştır. 30 hasta (11 erkek, 19 kadın) çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların tanısı, DSM-IV tanı kriterlerine göre DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders) uygulanarak konulmuş ve hastalık ciddiyeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D- Hamilton Depression Rating Scale) ile değerlendirilmiştir. Tedaviye direnç kavramı, uygun doz ve sürede iki farklı gruptan antidepresan tedaviye yanıt vermeme olarak kabul edilmiştir. Tedavi süresince hem EKT açısından nöbetleri etkilememesi, hem de BDNF ve NGF seviyelerinde karıtıcı faktör olmaması (sadece EKT'nin etkisini saptamak) amacıyla antidepresan, antipsikotik vb. ilaç kullanılmamıştır. Sadece sedasyonu sağlamak veya ajitasyonu gidermek için gerekli hallerde benzodiazepin (EKT tedavisinin olmadığı günlerde) ve hidrokizin kullanılmıştır. Bütün katılımcılardan hem EKT tedavisi hem de çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya, GATA Etik Kurulunun 07 Mart 2011 gün ve 1491-1383-11/1539 sayılı etik onayı ile başlanmış, çalışma için gerekli olan kitler ise GATA Araştırma Bilimsel Kurulu'nun 21 Eylül 2011 gün ve 0830-93-11 sayılı proje onayı ile temin edilmiştir.

4.1.2. Araştırmaya Dâhil Olma ve Araştırmaya Dâhil Kalma Kriterleri

A. Araştırmaya dâhil olma kriterleri:

- 1- DSM-IV tanı kriterlerine göre majör depresyon tanısı konan, uygun doz ve sürede iki farklı antidepresan tedaviye yanıt vermeyen hastalar

- 2- 20-45 ya aralı nda olmak
- 3- Çalı maya katılmayı kabul etmek

B. Ara tırma dı ı kalma kriterleri:

- 1- Komorbid Eksen I tanısı olanlar (Bipolar Depresyon da dâhil olmak üzere)
- 2- Öykülerinde veya tetkiklerinde herhangi bir organik rahatsızlık saptananlar
- 3- Son 1 ay içerisinde psikoaktif madde kullanım öyküsü olanlar
- 4- Mental retardasyonu olanlar
- 5- Son bir ay içerisinde akut veya kronik bir enfeksiyon geçirilmesi
- 6- Son 6 hafta içinde non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve psikotrop ilaçlar da dâhil olmak üzere ilaç kullananlar
- 7- Kalbin veya beynin cerrahi ve infarkt durumlarını da içeren otoimmün, allerjik, neoplastik veya endokrin hastalık durumu tanımlayanlar
- 8- EKT için herhangi bir riskli durum saptanan hastalar
- 9- On iki seans EKT tedavisi sonunda yanıt alınamayan hastalar
- 10- ntiyar öyküsü ve ailesinde majör depresyon öyküsü olanlar (kontrol grubu için)
- 11- Çalı maya katılmak istememe

4.2. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik bilgi formu: Bu formda ara tırmaya katılan grupların ya , e itim durumu, medeni durum, alkol-madde kullanım öyküsünün olup olmadığı, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı, fiziksel veya psikiyatrik hastalık öyküsü, intihar girişimleri, antidepresan ve psikotrop ilaç öyküsü, atak sayısı ve son dönem hastalık süresi sorgulanmaktadır (Ek-1).

SCID-I (Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu): DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu (Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders-SCID-I), DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş ve yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçesidir. SCID-I'nin Türkiye için uyarlanma ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçio lu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (132). Tanısal sürecin standart

bir biçimde uygulanması ile tanının geçerli inin ve güvenilirli inin sa lanması amacıyla geli tirilmi tir.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçe i (HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale): Hamilton tarafından 1960'larda geli tirilmi olan bu ölçek kendi alanında ilktir. Tanı koydurucu bir ölçek de ildir. Depresyon tanısı konulmu olgularda hastalık iddetini ölçen, görü meci tarafından uygulanan bir ölçektir. Hamilton, depresyona ili kin 21 de i ken vermi tir. Ancak bunların sadece 17 maddesi klinik pratikte kullanılmaktadır. Ölçek 30 dakikadan kısa sürede uygulanabilir ve ek bilgiler hastayı tanıyan ki ilerden alınabilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53'tür. 23 puan ve üzeri çok iddetli depresyonu, 19-22 puan arası iddetli depresyonu, 14-18 puan arası orta iddetli depresyonu, 8-13 puan arası hafif iddetli depresyonu ve 7 puanın altı depresif olmayan ya da iyile mi ki ileri gösterir. Çalı mada ölçe in Akdemir ve arkada ları tarafından geçerli i ve güvenilirli i yapılmı Türkçe çevirisi kullanılmı tır (133) (Ek-2).

4.3. Uygulama ve Örnek Toplanması

SCID-I ile majör depresyon tanısı konan ve tedaviye dirençli oldu u tespit edilen, klinik ekip tarafından EKT tedavisi planlanan hastaların tam kan sayımı, rutin biyokimya incelemeleri (ALT, AST, Na, K, Üre, Kreatinin, Açlık glukoz düzeyleri, PTZ, Sedim vb.), viral hepatit belirteçleri, AC grafisi, EKG, beyin tomografisi ve EEG tetkikleri planlanmı tır. Ayrıca iç hastalıkları, nöroloji, anesteziyoloji ve reanimasyon klini ince konsültasyonları istenmi ve EKT tedavisi açısından riskli bir durum olup olmadı ı tespit edilmi tir. EKT tedavisi için herhangi bir riskli durumu olmayan ve çalı ma ölçütlerini kar ılayan hastalara EKT öncesi (tedaviden bir gün önce - T0), EKT'ye klinik yanıt (HAM-D ölçe inde ba langıç de erlerine göre %50 ya da daha fazla azalma olarak belirlenmi tir - T1) olu tu unda ve EKT tedavisinin sonunda (tedaviden bir gün sonra - T2) olmak üzere 3 farklı zamanda HAM-D ölçe i uygulanmı ve BDNF ile NGF ölçümleri için kan alınmı tır. Kontrol grubundan ise BDNF ve NGF ölçümü için sadece bir kez kan alınmı tır.

4.3.1. EKT Uygulaması

EKT uygulaması; GATF Psikiyatri Klini i'nde bulunan EKT odasında anestezi uzmanı, psikiyatri uzmanı, psikiyatri hem iresi ve anestezi teknisyeninden olu an bir ekip tarafından gerçekle tirilmi tir. Tüm hastalara rutin açlık süresini (8-12 saat) takiben standart anestezi monitorizasyonu yapıldıktan sonra sa el sırtından damar yolu aılmı ve maske ile 6lt/dk oksijen uygulanmı tır. Apne döneminde hastalar balon-valf-maske sistemi kullanılarak %100 oksijen ile solutulmu tur. Anestezi indüksiyonu için anestezi uzmanı tarafından hastaya özel belirlenmi dozlarda olmak üzere propofol (0.75-1mg/kg) ve kirpik refleksi kayboldu unda kas gev etici olarak süksinilkolin (1 mg/kg) intravenöz olarak uygulanmı tır. EKT sonrası tonik-klonik nöbetlerin gözlemlenmesi amacı ile kas gev etici uygulamasından önce infüzyon uygulanmayan kola tansiyon man onu sarılmı tır. Man on, sistolik kan basıncının 20-30 mmHg üzerinde iirilerek bu kolun dola ımı nlenmi tir. Depolarizan kas gev eticiye ba lı fasikülasyonlar bitti inde anestezi uzmanının onayı ile bilateral-bitemporal yöntemle Mecta Spectrum 5000Q marka EKT cihazı kullanılarak kısa atım (brief pulse), kare dalga (square wave) tipi 550-800 mA akım (uyaran geni li i 1-2 ms, frekans 40-90 Hz, süre 0,5-4 sn, arj maksimum 1172 mC) verilerek 25 saniye ve daha uzun süreli konvülziyon olu ması hedeflenmi tir. Gerekirse etkin süre konvülziyon olu umu için aynı seansta birden fazla akım uygulanmı olup konvülziyon süresi man on yöntemi ile belirlenmi tir. Uyanıklılı ı ve spontan solunum eforu geri dönen hastalar yeterli derlenmeyi müteakip refakatçileri e li inde odalarına alınmı tır.

EKT uygulama sayısı çalı mamızda haftada 3 kez olmak üzere toplam 5-12 arasında olup bu sayı hastanın klinik yanıtına göre azaltılabilmekte ya da artırılabilir. EKT'ye hiçbir yanıt ortaya çıkmazsa, sa altımın sonlandırılmasına dair yol gösterebilecek ara tırma kanıtları yoktur. APA 6-10, ngiltere'de Kraliyet Psikiyatristler Koleji (RCP) 6-12 uygulama sonrası yanıt alınamadı ında tanı ve endikasyonun yeniden de erlendirilmesini önermektedir (86). Ayrıca hedef semptomlarda remisyon sa landı ı ya da uygun teknikle yapılan 2-3 seans üzerine ilave iyile me olmadı ı durumlarda

da tedavinin sonlandırılabilmesi ifade edilmiştir (82). Çalışmamızda maksimum sayı 12 olmak üzere klinik yanıt oluştuktan sonra 2 seans içerisinde ilave iyileşme görülmeyen durumda EKT sonlandırılmıştır.

4.3.2. BDNF ve NGF Ölçümü:

Hasta ve kontrol grubundan 8-12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 saatleri arasında antekübital venden 5 ml kan örnekleri alınmıştır. BDNF ve NGF ölçümü için alınan örnekler antikoagülan içermeyen düz tüplere aktarılıp 4.0 C'de 4 saat bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüje edilmiştir. Elde edilen serumlar ependorf tüplere konup analiz zamanına kadar -80 C'de saklanmıştır. BDNF ve NGF ölçümleri, GATA Tıbbi Biyokimya AD laboratuvarlarında biyokimya uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. BDNF ölçümü; Phoenix Peptide Human BDNF Elisa kiti (EK-033-22, 96 test), NGF ölçümü ise Raybiotech Human NGF Elisa kiti (ELH-BNGF-001, 96 test) kullanılarak, Bio-Tek Synergy HT mikropate okuyucusu ile kit prospektüslerinde açıklandı. Ayrıca ELISA yöntemi ile yapılmıştır.

4.4. Statistiki Yöntem

Veri analizi için SPSS versiyon 15.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arasında kesikli değişkenler arasında fark olup olmadığı Pearson ki-kare testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı durumlarda çoklu grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi, post hoc (ileri ikili) karşılaştırmaları için ise Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için iki grup karşılaştırılmasında parametrik koolların sağlandığı durumlarda Student-t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların (ölçümler) karşılaştırılmasında Paired-sample t test (bağımlı örneklem t testi), değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. 0.05'in altında bir p değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Çalı mayı 30 tedaviye dirençli majör depresyon hastası tamamlamı tır. Hasta grubunun verileri, 30 sa lıklı gönüllüden olu an kontrol grubunun verileri ile kar ıla tırılmı tır. Çalı mayı tamamlayan hasta grubunun %36,7'si (n=11) erkek, %63,3'ü (n=19) kadın, kontrol grubunun ise %33,3'ü (n=10) erkek, %66,7'si (n=20) kadınlardan olu maktadır. Hasta grubunun ya ortalaması $33\pm 5,9$ yıl (min=22, maks=45), kontrol grubunun ise $31,2\pm 5,5$ yıl (min=23, maks=43) olarak bulunmu tur.

Hasta grubunun %43,3'ü (n=13) evli, %56,7'si (n=17) bekar, kontrol grubunda ise evli oranı %56,7 (n=17), bekar oranı ise %43,3 (n=13) olarak bulunmu tur. Çalı mada e itim durumu; ilkö retim, lise ve yüksekö retim mezunu olmak üzere üç farklı gruba ayrılmı tır. Hasta grubunun %23,3'ü (n=7) ilkö retim mezunu, %50'si (n=15) lise mezunu, %26,7'si (n=8) yüksekö retim mezunu, kontrol grubunun ise %16,7'si (n=5) ilkö retim mezunu, %56,7'si (n=17) lise mezunu, %26,7'si (n=8) yüksekö retim mezunu olarak saptanmı tır. Her iki grup arasında ya , cinsiyet, medeni durum ve e itim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamı tır.

Hasta grubunun %33,3'ü (n=10) ailesinde major depresyon öyküsü oldu unu bildirirken, kontrol grubunda major depresyon yönünden aile öyküsü bulunmamı tır. ntiyar öyküsü oranlarına baktı ımızda hasta grupta %40 (n=12) intihar öyküsü saptanırken, kontrol grubunda intihar öyküsü saptanmamı tır. Hasta grubunun ortalama depresif atak sayısı $2,9\pm 1,9$ (min=1, maks=8), son depresif atak süresi ise $6,1\pm 1,3$ ay (min=4, maks=9) olarak bulunmu tur.

Hasta grubuna uygulanan toplam EKT sayısı ortalaması $8,6\pm 1,7$ (min=5, maks=12), klinik yanıt olu ması için gereken (HAM-D ölçe inde %50 veya daha fazla azalma-T1) EKT sayısı ortalaması ise $5,06\pm 0,8$ (min=3, maks=7) olarak saptanmı tır (Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 4'de kar ıla tırmalı olarak verilmi tır).

Tablo 4. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

	Majör Depresyon (n=30)	Kontrol (n=30)	* t/ χ^2	p
Cinsiyet (n, %)				
Erkek	11 (36,7)	10 (33,3)	0,073	0,78
Kadın	19 (63,3)	20 (66,7)		
Ya ; ort±s.s ** (yıl)	33±5,9	31,2±5,5	1,203	0,23
E itim durumu (n,%)				
İkö retim	7 (23,3)	5 (16,7)	0,45	0,79
Lise	15 (50,0)	17 (56,7)		
Yüksekö retim	8 (26,7)	8 (26,7)		
Medeni durum (n,%)				
Evli	13 (43,3)	17 (56,7)	1,067	0,302
Bekar	17 (56,7)	13 (43,3)		
Aile öyküsü (n,%)		-		
Var	10 (33,3)			
Yok	20 (66,7)			
ntihar öyküsü (n,%)		-		
Var	12 (40)			
Yok	18 (60)			
Atak sayısı; ort±s.s (min-maks)	2,9±1,9 (1-8)	-		
Son atak süresi; ort±s.s (min-maks, ay)	6,1±1,3 (4-9)	-		
EKT sayısı; ort±s.s (min-maks)	8,6±1,7 (5-12)	-		
***T1 EKT sayısı; ort±s.s (min-maks)	5,06±0,8 (3-7)	-		

* t=Student t test, χ^2 = Pearson ki-kare testi, ** ort±s.s= Ortalama ± standart sapma, min=Minimum, maks=Maksimum, *** T1= Klinik yanıt olu ana kadar uygulanan EKT sayısı

Hastaların EKT tedavisi öncesindeki (T0) HAM-D skorları ortalaması 30,66±4,11, T1 dönemi HAM-D ortalaması 15,73±3,36, T2 dönemi HAM-D ortalaması ise 12,93±4.98 olarak saptanmıştır. EKT tedavisi ile T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 arası dönemdeki HAM-D skorlarında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5. Hastaların EKT Tedavisi Öncesi, Klinik Yanıt Sonrası ve Tedavi Sonu Klinik Ölçek Puanları

	T0 (n=30)	T1 (n=30)	T2 (n=30)
HAM-D (ort±s.s.)	30,66±4,11	15,73±3,36	12,93±4.98

T0= EKT tedavisi öncesi, T1= EKT tedavisine klinik yanıt olu tu unda, T2= EKT tedavisi sonrası, ort±s.s.= Ortalama ± standart sapma, HAM-D= Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçe i

Tablo 6. Hastaların EKT Tedavisi ile Klinik Ölçek Puanlarındaki De i im

	ort ± s.s.**	t	p
HAM-D T0-T1	14,93±2,11	38,65	0,001*
HAM-D T0-T2	17,73±4,48	21,64	0,001*
HAM-D T1-T2	2,8±3,69	4,14	0,001*

T0= EKT tedavisi öncesi, T1= EKT tedavisine klinik yanıt olu tu unda, T2= EKT tedavisi sonrası, HAM-D T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen HAM-D skorları arasındaki de i im, t= Ba ımlı gruplarda t testi, ** ort±s.s.= Ortalama ± standart sapma, *=p< 0,05

Hasta grupta HAM-D (T0) skorları ile uygulanan EKT sayısı (toplam: r=0,518, p=0,003 ve klinik yanıt olu ması için gereken EKT sayısı: r=0,702, p=0,001) arasında pozitif korelasyon oldu u anla ılmaktadır (r=pearson korelasyon katsayısı, p<0,05=istatistiksel olarak anlamlı).

5.2. BDNF ve NGF Ölçümleri

Tedaviye dirençli major depresyon tanısı alan 30 hastanın tedavi öncesi BDNF düzeyi ortalaması 1990,46±510,18 pq/ml, NGF düzeyi ortalaması 399,36±91,69 pq/ml, kontrol grubunun BDNF düzeyi ortalaması 3128,86±445,21 pq/ml, NGF düzeyi ortalaması ise 524,10±76,71 pq/ml olarak bulunmu tur. Tedavi öncesi hasta grubunun BDNF ve NGF düzeyleri kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük bulunmu tur (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi BDNF ve NGF Düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	t	p
BDNF (ort±s.s.)*	1990,46±510,18	3128,86±445,21	-9,208	0,000**
NGF (ort±s.s.)*	399,36±91,69	524,10±76,71	-5,714	0,000**

t= Student t test, *(pg/ml), **=p<0,05 , ort±s.s.= Ortalama ± standart sapma

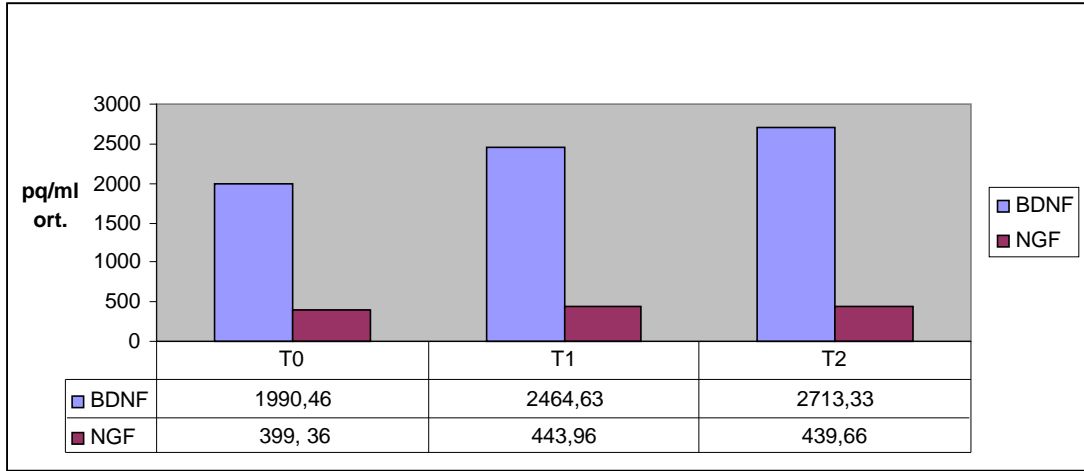
Hasta grubunun tedavi öncesi BDNF, NGF düzeyleri ile sosyodemografik ve klinik veriler (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, medeni durum, intihar öyküsü v.b) arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubunda tedavi öncesi HAM-D skorları ile BDNF ve NGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, BDNF ve NGF düzeylerinin kendi arasında pozitif korele olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise BDNF ve NGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi BDNF, NGF Düzeyleri ve HAM-D Skorları Arasındaki İlişki

Grup	BDNF-NGF		BDNF-HAM-D		NGF-HAM-D	
	r	p	r	p	r	p
Hasta (n=30)	0,869	0,001*	-0,118	0,534	-0,082	0,666
Kontrol (n=30)	0,074	0,698	-	-	-	-

r=Pearson korelasyon katsayısı, *=p<0.05, HAM-D= Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hasta grupta EKT tedavisi ile T0, T1, T2 dönemi BDNF ve NGF düzeyi ortalamaları ekil-2'de verilmiştir. Hasta grupta BDNF düzeyi ortalamaları T0=1990,46±431,72; T1=2464,63±431,72; T2=2713,33±382,89; NGF düzeyi ortalamaları ise T0=399,36±91,69; T1=443,96±83,93; T2=439,66±128,97 pg/ml ekinde saptanmıştır.



ekil.2 Tedavi ile BDNF ve NGF Düzeyleri

Hasta grupta ortalama BDNF düzeyleri EKT tedavisi ile tüm dönemlerde (T0-T1, T1-T2, T0-T2) artı göstermi , T0-T1, T1-T2, T0-T2 arası dönemlerdeki artı istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur. Hastaların ortalama BDNF de erlerindeki T0-T1 arası de i imle T1-T2 arası de i im incelendi inde; T0-T1 arası de i imin T1-T2 arası de i imden daha fazla oldu u, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılı ın olmadı ı de erlendirilmi tir. Aynı zamanda hem T1 hem de T2 dönemindeki BDNF de erleri kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük bulunmu tur (Tablo 9, Tablo 10).

Hasta grupta ortalama NGF düzeylerine baktı ımızda; EKT tedavisi ile NGF düzeylerinde T0-T1 ve T0-T2 arası dönemlerde artı görülmesine ra men, T1-T2 arasında hafif azalma saptanmı tır. T0-T1 ve T0-T2 arası dönemdeki artı ile T1-T2 arası dönemdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır. Hastaların ortalama NGF de erlerindeki T0-T1 arası de i imle T1-T2 arası de i im incelendi inde; T0-T1 arası de i imin T1-T2 arası de i imden daha fazla oldu u, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılı ın olmadı ı de erlendirilmi tir. Aynı zamanda hem T1 hem de T2 dönemindeki NGF de erleri kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük bulunmu tur (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 9. Hastaların EKT Tedavisi ile BDNF ve NGF Düzeylerindeki Değişim

	ort ± s.s***	t	p
BDNF T0-T1	-474,16±568,92	-4,56	0,000*
BDNF T1-T2	-248,70±495,37	-2,75	0,01*
BDNF T0-T2	-722,86±404,84	-9,78	0,000*
BDNF Değişim**	-225,46±987,42	-1,26	0,216
NGF T0-T1	-44,60±120,16	-2,03	0,051
NGF T1-T2	4,3±142,77	0,16	0,870
NGF T0-T2	-40,3±130,06	-1,69	0,1
NGF Değişim**	-48,9±213,06	-1,44	0,159

T0= EKT tedavisi öncesi, T1= EKT tedavisine klinik yanıt olu tu unda, T2= EKT tedavisi sonrası, BDNF T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen BDNF düzeyleri arasındaki değişim, NGF T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen NGF düzeyleri arasındaki değişim, t= Bağımlı gruplarda t testi, ort±s.s= Ortalama ± standart sapma, ** BDNF Değişim= T0-T1 arası BDNF düzeylerindeki değişim ile T1-T2 arası BDNF düzeylerindeki değişimin farkı, ***=pq/ml, *=p< 0,05

Tablo 10. Hasta Grubunda EKT Tedavisi Sonrası BDNF ve NGF Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	t	p
BDNF T1 (ort±s.s.)*	2464,63±431,72	3128,86±445,21	-5,86	0,000**
BDNF T2 (ort±s.s.)*	2713,33±382,89	3128,86±445,21	-3,87	0,000**
NGF T1 (ort±s.s.)*	443,96±83,93	524,10±76,71	-3,86	0,000**
NGF T2 (ort±s.s.)*	439,66±128,97	524,10±76,71	-3,08	0,003**

T1= EKT tedavisine klinik yanıt olu tu unda, T2= EKT tedavisi sonrası, t= Student t testi, ort±s.s= Ortalama ± standart sapma, *=pq/ml, **=p<0,05

Hasta grubunda EKT tedavisi sonrasında ortalama BDNF ve NGF düzeyleri (T1,T2) ile HAM-D skorları (T1,T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda BDNF ve NGF düzeylerindeki artışı ile HAM-D skorlarındaki azalma arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta Grupta EKT Tedavisi Sonrası BDNF ve NGF Düzeyleri ile HAM-D Skorları Arasındaki İlişki

	HAM-D T1	HAM-D T2	HAM-D T0-T1	HAM-D T1-T2	HAM-D T0-T2
BDNF T1	r=0,006, p=0,754	-	-	-	-
BDNF T2	-	r=-0,36 p=0,051	-	-	-
BDNF T0-T1	-	-	R=0,52 p=0,787	-	-
BDNF T1-T2	-	-	-	r=0,008 p=0,967	-
BDNF T0-T2	-	-	-	-	r=-0,129 p=0,496
NGF T1	r=0,129 p=0,498	-	-	-	-
NGF T2	-	r=0,168 p=0,375	-	-	-
NGF T0-T1	-	-	r=0,046 p=0,810	-	-
NGF T1-T2	-	-	-	r=-0,062 p=0,716	-
NGF T0-T2	-	-	-	-	r=-0,074 p=0,696

T0= EKT tedavisi öncesi, T1= EKT tedavisine klinik yanıt olu tu unda, T2= EKT tedavisi sonrası, BDNF T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen BDNF düzeyleri arasındaki de ğ i im, NGF T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen NGF düzeyleri arasındaki de ğ i im, HAM-D T0-T1= T0 ve T1'de ölçülen HAM-D skorları arasındaki de ğ i im, r= Pearson korelasyon katsayısı, p<0,05

6. TARTI MA

Bu alı ma, tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında EKT tedavisinin serum nörotrofik faktör düzeylerine olan etkisini inceleyen prospektif, randomize olmayan, kontrollü bir çalı madır. Çalı mada, tedaviye dirençli majör depresyon grubunda tedavi öncesi BDNF ve NGF düzeylerinin kontrol grubuna göre dü ük oldu u bulunmu tur. Tedavi ile BDNF ve NGF düzeylerinin arttı ı ancak sadece BDNF de erlerindeki artı ın istatistiksel olarak anlamlı oldu u saptanmı tır. Ayrıca EKT ile majör depresyon iddetinde azalma oldu u de erlendirilmi tir. Ancak EKT sonrasında majör depresyon iddetindeki azalma (HAM-D skorlarında azalma) ile BDNF ve NGF düzeylerindeki artı ı arasında anlamlı bir ili ki saptanmamı tır.

Depresif bozuklukların etyopatogenezi ile ilgili yapılan son çalı malar monoamin düzeylerinden çok nöroplastisitede rol oynadı ı dü ünülen nörotrofinler üzerine yo unla maktadır. Özellikle BDNF'nin depresyonun ciddiyeti ve tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalı bir biyolojik belirteç olabilece i, gelecekte tedavi hedeflerinde BDNF üzerinden etki eden ilaçların da kullanım alanına girebilece i tartı ılmaktadır.

6.1. Sosyodemografik ve Klinik De i kenler

Çalı mayı 30 tedaviye dirençli majör depresyon hastası tamamlamı tır. Hasta grubunun verileri, 30 sa lıklı gönüllüden olu an kontrol grubunun verileri ile kar ıla tırılmı tır. Hasta grubunun %36,7'si (n=11) erkek, %63,3'ü (n=19) kadın hastalardan olu maktadır. Bu oranlar literatürdeki, majör depresyonun kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görüldü ü bilgisi ile uyumlu bulunmu tur (23).

Hasta grubunun ya ortalaması $33\pm 5,9$ yıl olarak saptanmı tır. Majör depresyon için genel ba langıç ya ı 30-35'tir (23). Ayrıca 18-44 ya arasında olmak depresyon için bilinen bir risk faktörüdür (29). Çalı mamız cinsiyet ve ya açısından benzer çalı malar ile kar ıla tırıldı ında, cinsiyet oranlarının benzer oldu u ancak ya ortalaması olarak örnekleminizin daha genç oldu u de erlendirilmi tir (16, 17, 124, 134).

Cinsiyet ve ya faktörünün BDNF ve NGF düzeyleri üzerine etkisi olabilece i bazı çalı malarda belirtilmi tir. Ülkemizden Ozan E. ve ark.

(2010), 66 majör depresyon hastası (19 erkek, 47 kadın) ve 56 yaşlı kontrol grubunda (18 erkek, 38 kadın) yaptıkları bir çalışmada, yaş ortalamasını bizim çalışmamıza benzer şekilde 33,97 yıl olarak bulmuşlardır. Kadın hastalarda serum BDNF düzeylerinin erkeklere oranla daha düşük olduğu, cinsiyet haricinde yaş, menstrüel siklus (hormonal değişiklikler), egzersiz ve kilonun da BDNF düzeylerinde etkisi olabileceğini ifade etmişlerdir (135).

Huang ve ark. (2008) tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 111 majör depresyon hastası (91 kadın, 20 erkek) ve 107 yaşlı bireyden oluşan kontrol grubu (65 kadın, 42 erkek) BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada, kontrol grubuna göre kadın hastaların BDNF düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu ve tedavi ile belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır. Erkek hastalarda ise kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık tespit edilmediği ve tedavi ile de anlamlı bir artışın olmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca BDNF düzeylerinin hormonal siklusla değiştiği, kadınlarda östrojen seviyesi ile BDNF düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu, yaşın ise BDNF düzeyleri üzerinde herhangi etkisinin olmadığı belirtilmiştir (136).

Ziegenhorn ve ark. (2007) tarafından 516 hastada (70-103 yaş arası) yapılan bir çalışmada; kadın ve erkek alt gruplarında serum BDNF ve NGF düzeyleri yaşlı grupla karşılaştırılmış, depresif belirtilerin ve demansın etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak yazarlar; yaşın BDNF ile negatif korelasyonu ancak NGF ile ilişkisinin olmadığını, ayrıca BDNF ve NGF serum düzeylerinin kendi aralarında pozitif korelasyonu bulunduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında cinsiyetin serum BDNF ve NGF düzeyleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (137).

Bizim çalışmamızda her iki grupta da BDNF ve NGF düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ancak önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında örneklem sayımızın düşük olması, erkek olgu sayımızın yeterli olmaması ve yaş ortalamamızın daha genç olması nedeniyle bu verilerin güvenilirliği tartışmaya açık kalmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda evli olanların oranı %43,3 (n=13), bekar olanların oranı ise %56,7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, bekar

ya da dul olmanın depresyon için bir risk faktörü oldu u bilgisi ile uyumludur. Depresyon dü ük e itim düzeyi olanlarda daha sık görülen bir bozukluktur. Çalı mamızda ise farklı olarak hasta grubunun %50'sinin lise mezunu oldu u saptanmı tır. Bu bulgu tarafımızca hastanemizin hizmet verdi i özel hasta popülasyonunun sosyo-kültürel düzeyinden kaynaklanabilece i ekinde de erlendirilmektedir.

Çalı maya alınan hastalar ile kontrol grubu arasında ya , cinsiyet, medeni durum ve e itim düzeyi açısından fark bulunmamı tır. Dolayısıyla hasta ile kontrol grupları sosyodemografik açıdan benzerlik göstermektedir.

Bizim çalı mamızda hastaların ailelerinde majör depresyon öyküsü %33,3 olarak saptanmı tır. Evlat edinilmi olanlarda, ikizlerde ve aile çalı malarında bulunan sonuçlar de erlendirildi inde, depresyonun ailesel geçi gösterdi i görülmektedir. Bu sonuç, majör depresyon'un %36 (%31-42) oranında kalıtsal özellik gösterdi i bilgisiyle uyumludur (37).

Çalı mamızda intihar öyküsü oranları %40 olarak saptanmı tır. Literatürde majör depresyonda ya am boyu intihar giri imi insidansı %15-17 olarak belirtilmi tir (93). Çalı mamızda saptanan yüksek intihar öyküsü oranlarının EKT endikasyonu ile paralellik gösterdi i söylenebilir.

Çalı mamızda; ortalama EKT sayısı $8,6\pm 1,7$ (min=5, maks=12), son depresif atak süresi $6,1\pm 1,3$ ay (min=4, maks=9) ve depresif atak sayısı $2,9\pm 1,9$ (min=1, maks=8) olarak saptanmı tır. Piccinni ve ark. (2009) tarafından yapılan benzer bir çalı mada ortalama EKT sayısı $8,3\pm 1,2$, son atak süresi $7,4\pm 6,7$ ay olarak saptanmı tır. Bu bulgular bizim çalı mamızla benzerlik göstermektedir (128).

6.2. BDNF ve NGF Ölçümleri

Çalı mamızda, hasta grupta ba langıç serum BDNF ve NGF düzeyleri kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda belirgin olarak dü ük bulunmu tur. Bu sonuç, literatürde major depresyonda nörotrofin düzeylerini ara tıran hayvan çalı malarının sonuçları ile genel olarak uyumludur.

De i ik hayvan depresyon modelleri kullanılarak yapılan çalı malarda hipokampus ba ta olmak üzere beynin çe itli bölgelerinde BDNF ve NGF düzeyleri ara tırılmı tır. Angelucci ve ark. tarafından yapılan bir çalı mada

sıçanların frontal korteks, hipokampus ve oksipital kortekslerinde BDNF ve NGF düzeylerinin kontrollere oranla düşük olduğu gösterilmiştir (138).

Reus ve ark. (2011), maternal deprivasyona uğramış sıçanlara zorunlu yüzme testi uygulandı. Sonuç olarak, kontrol grubuna kıyasla maternal deprivasyona uğrayan sıçanlarda BDNF'nin amigdala, NGF'nin ise hem amigdala hem de hipokampusta düşük olduğu saptanmıştır (139). Hayvan deneylerinde olduğu gibi insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da düşük BDNF seviyelerinin major depresif bozukluk patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

İlk olarak Karage ve ark. (2002), 30 major depresyon hastasında serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu saptamışlar ve depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ters bir bağlantı olduğunu öne sürmüşlerdir (14). Shimizu ve ark. (2003), antidepresan tedavi almamış ve antidepresan tedavi altındaki hastaları, kontrol grubu ile serum BDNF yönünden karşılaştırmışlardır. Antidepresan tedavi almayan hastaların serum BDNF düzeylerinin diğer iki gruptan daha düşük olduğunu ve depresyon şiddeti ile (HAM-D skorları) serum BDNF düzeyleri arasında ters yönde bir bağlantı olduğunu saptamışlardır (140).

Sen ve ark. (2008) tarafından 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, major depresyonu olan hastaların serum BDNF düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca serum BDNF düzeyleri cinsiyet ve cinsiyet ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (141).

Aydemir ve ark. (2005, 2007), Gönül ve ark. (2005), Ba terzi ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmaları da içeren bir meta-analizde, major depresyon ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 15 çalışmada değerlendirilmiştir. On üç çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Ba terzi ve ark. (2009)'nın yaptığı çalışmada serum BDNF düzeylerinin majör depresyon hastalarında kontrol grubundan farklı olmadığı, Huang ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada ise anlamlı farklılığın sadece kadın hastalarda olduğu ifade edilmiştir (142).

Majör depresyonda serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olması anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Diğer taraftan serum NGF düzeyleri için aynı sonuçları söylemek elimizdeki bulgular ile şu an için zor görünmektedir.

2013 yılında yapılan bir çalışmada (30 majör depresyon hastası ve 32 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun alındığı) 12 hafta boyunca duloksetin tedavisinin NGF düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Başlangıç değerleri olarak hasta grubunun serum NGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (143). Benzer şekilde majör depresyonda serum NGF düzeylerinin, kontrol grubuna oranla düşük olduğunu gösteren çalışmaların yanında, yüksek olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur (144, 145).

Çalışmamızda EKT öncesinde tedaviye dirençli major depresyon grubunda, serum BDNF ve NGF değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Literatürde, BDNF ve NGF düzeylerini birlikte inceleyen çalışmaların sayısının az olması ve bunların genelde hayvan çalışmaları olması nedeni ile çok fazla veri bulunamamıştır. Sadece Ziegenhorn ve ark. (2007), yaptıkları bir çalışmada serum BDNF ve NGF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Ancak yazarlar bunun klinik olarak çok anlamlı olmadığını ve geniş örneklemli çalışmalar ile araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir (137).

6.2.1. Tedavi ile BDNF ve NGF Değişimi

EKT tedavisi ile serum BDNF düzeyleri tüm dönemlerde (T0-T1, T1-T2, T0-T2) artışı göstermiş ve bu artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanında T1 ve T2 dönemlerindeki serum BDNF değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Serum NGF düzeylerini incelediğimizde ise, T0-T1 ve T0-T2 arası dönemde artışı görülmesine rağmen T1-T2 arası hafif bir azalma saptanmıştır. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı zamanda T1 ve T2 dönemindeki serum NGF değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Literatürde, depresif hastalarda kontrollere kıyasla serum BDNF düzeyinin dü ük oldu u gösterilmi tir. Böylece tedavi ile BDNF düzeylerinin nasıl etkilendi i ilgi oda ı haline gelmi tir. İlk çalı malar antidepresan tedavilerin BDNF üzerindeki etkilerine yo unla mı tır.

Bu alandaki ilk çalı malardan birisi ölkemizde Gönül ve ark. (2005) tarafından 28 majör depresyon hastası ve 18 sa lıklı kontrol grubunda yapılmı tır. Bu çalı mada, 8 haftalık antidepresan tedavi sonucunda ba langıçta dü ük olan serum BDNF düzeylerinin kontrol grubu ile aynı düzeye geldi i ve depresyonun ciddiyetindeki azalmaya paralel olarak artı gösterdi i ifade edilmi tir (146). Aydemir ve ark. (2005), 10 majör depresyon hastası ve 10 sa lıklı kontrol grubunda venlafaksinın serum BDNF üzerindeki etkisini kar ıla tırmı tır. On iki haftalık tedavi sonucunda, hasta grupta kontrol grubuna göre tedavi öncesi dü ük olan serum BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artı oldu u saptanmı tır (147).

Bu çalı maları benzer yöntemle sahip pek çok çalı ma ve meta-analiz izlemi tir (141, 148, 149). Bu çalı maların sonuçları; antidepresan tedavi ile serum BDNF düzeylerinin yükseldi i, tedavi sonrasındaki klinik düzelmelerin nöroplastik de i im ile ili kili olabilece i, tedaviye cevap vermeyen hastalarda serum BDNF düzeyinin anlamlı de i iklik göstermemesinin serum BDNF'nin iyile medeki rolüne i aret etti i ekinde yorumlanabilir.

Antidepresan tedavinin serum NGF düzeylerine etkisini inceleyen çalı maların sonuçları ise çeli kilidir. Bazı çalı malar herhangi bir etkisinin olmadı ını ifade ederken, bazı çalı malarda ise serum NGF düzeylerinin antidepresan tedavi ile arttı ı belirtilmi tir (120, 143, 150, 151).

EKT'nin nörotrofik faktörler üzerindeki etkilerini inceleyen çalı ma sayısı ise oldukça azdır. Özellikle bizim çalı mamızda oldu u gibi EKT'nin hem BDNF hem de NGF düzeyleri üzerindeki etkisini birlikte inceleyen çalı maların, genelde hayvan depresyon modelleri üzerine dizayn edildi i ve çeli kili sonuçlar içerd i anla ılmaktadır (126, 130, 152, 153).

Literatürde, insanlar üzerinde yapılan az sayıda çalı manın oldu u ve sadece Grönli ve ark. (2009) tarafından yapılan çalı mada BDNF ve NGF düzeylerinin birlikte incelendi i görölmektedir. Bizim çalı mamızdan farklı

olarak Fernandes ve ark. (2009), Grönli ve ark. (2009), Gedge ve ark. (2012) tarafından yapılan üç çalı mada da EKT'nin BDNF veya NGF düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (17, 124, 127). Diğer çalı mlarda ise, çalı mamızla uyumlu olarak EKT'nin serum ya da plazma BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığı vurgulanmıştır (128, 134).

2013 yılında Haghghi ve ark. tarafından yapılan çalı mada 40 majör depresyon hastası çalı mayaya alınmıştır. Hastalar 2 hafta boyunca sitalopram 40 mg/gün tedavisinden sonra 3. haftada iki gruba randomize edilmiştir. Sadece sitalopram tedavisi alan 20 hasta kontrol grubunu oluştururken, diğer 20 hastaya 12 seans EKT ile birlikte sitalopram tedavisi uygulanmıştır. EKT başlangıcında ve 4. haftanın sonunda plazma BDNF düzeylerine bakılmıştır. Sonuç olarak; plazma BDNF düzeylerinin tedavi ile her iki grupta arttığı, ancak EKT ve sitalopram tedavisi alan gruptaki artışın kontrol grubuna göre daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir (154).

Gedge ve ark. (2012), 29 tedaviye dirençli majör depresyon hastasında EKT ve transkraniyal manyetik stimülasyonun serum BDNF üzerindeki etkisini araştırmışlardır. On bir hastaya EKT, 18 hastaya ise transkraniyal manyetik stimülasyon uygulanmıştır, serum BDNF değerleri tedaviden 1 hafta önce ve tedaviden 1 hafta sonra olmak üzere ölçülmüştür. EKT ile serum BDNF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu, diğer grupta ise tedavi ile herhangi bir değişimin olmadığı ifade edilmiştir (124).

Hu ve ark. (2010), 28 depresyon hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalı mada, hasta gruba 2 haftalık EKT tedavisi uygulamışlardır. Tedavi başlangıcından 1 gün önce ve tedavi bitiminden 1 gün sonra olmak üzere serum BDNF değerleri incelenmiştir. Sonuç olarak tedavi ile başlangıçta düşük olan serum BDNF değerlerinin kontrol grubu ile aynı seviyeye yükseldiği ifade edilmiştir (134).

Fernandes ve ark. (2009), 11 unipolar ve 4 bipolar depresyon hastasında, EKT tedavisinin başlangıcından 1 gün önce ve bitiminden 1 gün sonra serum BDNF düzeylerini incelemiştir. EKT tedavisi ile serum BDNF düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığını saptamışlardır (17).

Grönli ve ark. (2009), 2 bipolar ve 13 unipolar depresyon hastasında yaptıkları çalışmada 10 hastaya EKT, diğer 5 hastaya ise venlafaksin (150-225 mg/gün) ve/veya mirtazapin (30 mg/gün) tedavisi uygulamışlardır. Çalışmanın başında, 10 gün sonra ve hastane çıkışında (toplam EKT sayısı 8-12 arası) olmak üzere değerlendirilen serum BDNF ve NGF düzeylerinde EKT tedavisi ile herhangi bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (127).

Piccinni ve ark. (2009), 16 bipolar, 2 unipolar depresyon hastası ve 15 sağlıklı olguda EKT tedavisi öncesi, 3.EKT seansından 1 hafta sonra ve EKT tedavisinin bitiminden 1 hafta sonra olmak üzere plazma BDNF düzeylerini incelemiştir. Bu çalışmada, hastalar tedavi sonrası remisyona ulaşan ve ulaşmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır. Başlangıçta düşük olan plazma BDNF düzeylerinin, tedavi sonunda sadece remisyona ulaşan grupta kontrol grubu düzeyine ulaştığı, diğer grupta ise tedavi ile artış olsa da kontrol grubuna kıyasla daha düşük kaldığı saptanmıştır. (128).

Okamoto ve ark. (2008), 18 tedaviye dirençli depresyon hastasında EKT tedavisi öncesinde ve tedavi bitiminden 1 hafta sonra olmak üzere serum BDNF düzeylerini incelemiştir. Sonuç olarak sadece tedaviye cevap veren hastalarda anlamlı bir artış olduğunu ifade etmişlerdir (155).

Bocchio-Chiavetto ve ark. (2006), 23 tedaviye dirençli majör depresyon hastasında EKT tedavisi öncesinde, tedavi bitiminden 1 gün ve 1 ay sonra olmak üzere 3 farklı dönemde serum BDNF düzeylerini incelemiştir. İlginc olarak tedavi bitiminden 1 gün sonra serum BDNF düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, 1 ay sonra anlamlı bir artış olduğunu ifade etmişlerdir (16).

Bu çalışmalarda metodolojik olarak sonuçları etkileyebilecek önemli faktörler bulunmaktadır. Çoğu çalışmada bipolar depresyon hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Özellikle bipolar depresyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, çalışmaya katılan hasta sayılarının düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalarda kontrol grubu antidepresan alan hastalardan oluşurulmuştur, bazılarında ise kontrol grubu alınmamıştır. Sadece bir çalışma hariç tüm çalışmalarda, hastaların çalışmaya süresince antidepresan tedavilerine devam ettikleri görülmüştür. Yine çalışmaların bazılarında serum

bazılarında ise plazma BDNF de erleri ölçülmü tür. Nörotrofin düzeyleri ve klinik ölçek de erlendirilmelerinin yapıldı ı zamanlar farklılık göstermektedir. Aynı zamanda EKT uygulamasının ekli, kullanılan anestezi maddeler, alınan kan örneklerinin laboratuarda santrifüjü, saklanması, ölçümde kullanılan kitler v.b farklılıkların da sonuçları etkileyebilece i de erlendirilmektedir. Bu nedenle çalı mamızın sonuçları ile di er çalı maların bulguları arasında yöntemsel nedenlerden kaynaklanan farklılıklar olabilir.

Bu bilgiler ı ı nda çalı mamızın sonuçları di er çalı malar ile birlikte incelendi inde, EKT ile serum BDNF ve NGF de erlerindeki de i imin zamana ba lı olabilece i akla gelmektedir. E er EKT tedavisi BDNF ve NGF düzeylerini yükseltiyorsa bu yükselmenin ne zaman olu tu u hala net de ildir. Bizim çalı mamıza benzer ekilde Hu ve ark. (2010), serum BDNF de erlerini tedaviden 1 gün sonra ölçmü ler ve kontrol grubu ile aynı seviyeye yükseldi ini ifade etmi lerdir. Di er taraftan Fernandes ve ark. (2009), tedaviden 1 gün sonra ölçülen serum BDNF düzeylerinde herhangi bir farklılık saptamamı lardır. Bocchio-Chiavetto ve ark. (2006) ise tedavi bitiminden 1 gün sonra de i iklik saptamazken, anlamlı de i ikli in ancak 1 ay sonra olu tu unu ifade etmi lerdir.

Bizim çalı mamızda, serum BDNF düzeylerinde hem klinik yanıt olu tu unda hem de tedavi bitiminden 1 gün sonra anlamlı bir artı olmu tur. Serum NGF düzeylerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı olmayan bir artı mevcuttur. Bizim çalı mamızın sonuçlarına göre, Hu ve ark. (2010) tarafından yapılan çalı mada oldu u gibi serum BDNF de erlerinin kontrol grubu düzeyine yükselmesi veya serum NGF düzeylerinde anlamlı artı in olu ması için 1 hafta ya da 1 ay gibi bir süreye ihtiyaç oldu u öngörülebilir.

Serum BDNF ve NGF de erlerinde daha anlamlı bir artı ın, örneklem sayısı daha geni çalı malarda gözlenebilece i de erlendirilmi tir. Özellikle cinsiyet ve ya gibi faktörlerin serum BDNF ve NGF düzeyleri üzerine etkisi örneklem sayımız dü ük oldu u için tam olarak de erlendirilememi tir.

Çalı mamızın sonuçları, Piccinni ve ark. (2009) tarafından yapılan çalı manın sonuçları ile bir açıdan benzerlik göstermektedir. Burada önemli

nokta, Piccinni ve ark. sadece remisyona ula an grubun plazma BDNF de erlerinin kontrol grubu seviyesine yükseldi ini, remisyona ula mayan di er grupta ise bizim çalı mamızla uyumlu ekilde anlamlı bir artı n oldu unu ancak kontrol grubuna göre hala dü ük kaldı nı ifade etmi lerdir. Biz, klinik yanıt olu tu unda serum BDNF de erlerine baktık. Ancak tedavi sonunda hastaları remisyon düzeylerine göre gruplara ayırmadık. Bizim çalı mamızda da remisyona ula an ve ula mayan hasta grupları ayrı ayrı serum BDNF düzeyleri açısından de erlendirilmi olsaydı, Piccinni ve ark.'larının çalı ması ile uyumlu bir sonuca ula ılabilirdi.

Çalı ma sonuçlarını etkileyebilecek di er önemli bir nokta, bir çalı ma hariç (Hu ve ark. 2010) di er tüm çalı malarda hastaların antidepresan tedavi almaya devam etmi olmalarıdır. Antidepresan tedavi daha önce ifade edildi i üzere BDNF de erlerinde yükselmeye yol açmaktadır. Piccinni ve ark. (2009), remisyona ula an grubun ba langıç plazma BDNF de erlerinin remisyona ula amayan grupta kar ıla tırıldı ında daha yüksek oldu unu ifade etmi tir. Ancak onların çalı masında remisyona ula an gruptaki ba langıç plazma BDNF de erlerinde olu an bu yükseklik antidepresan tedavi ile ili kili olabilir. Bizim çalı mamızda ise hastalar antidepresan tedavi almadılar. Buna ra men kullanılan benzodiazepin ve hidrosizin gibi ilaçların da serum BDNF ve NGF de erleri üzerine etkisi olabilece i dü ünülebilir.

Tüm çalı malarda tartı ıldı ı üzere periferal (serum ya da plazma) BDNF ve NGF düzeylerinin santral düzeyleri ne kadar yansıttı ı halen net de ildir. Haghghi ve ark. (2013), santral düzeyler için beyin omurilik sıvısının en güvenilir yöntem oldu unu ancak bunun invaziv ve pratik olmadı nı ifade etmi lerdir (154). Bilindi i gibi kan BDNF düzeyinin %99'u trombositlerde depolanmakta ve buradan salınmaktadır. BDNF'nin trombositlerde sentezlenmekten çok trombositlerin içine ayrı tı ı bilinmektedir (112). Piccinni ve ark. (2009), plazmanın trombosit açısından fakir olması nedeni ile trombositlerde depolanan BDNF düzeylerinden daha az etkilenece ini ve santral düzeyleri yansıtmaya açısından daha duyarlı bir belirteç olabilece ini ifade etmi lerdir. Bununla birlikte BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildi i bu nedenle de serum ve plazma ölçümlerinin santral düzeyleri yansıtmada

güvenilir oldu u ileri sürülmektedir (156). BDNF ve NGF düzeylerinde herhangi bir de i ikli in ya da anlamlı yükselmenin olmadığı üç çalı manın da (Grönli ve ark., Gedde ve ark., Fernandes ve ark.) bizim çalı mamızda oldu u gibi serum ölçümleri üzerinden yapılmı olması ilginçtir. Bu çalı malarda hastaların kullandıkları antidepresan tedavilerin trombosit fonksiyonlarını etkileme ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Di er taraftan ise bizim çalı mamızda oldu u gibi serum ölçümleri üzerinde yapılan ve EKT tedavisi ile anlamlı de i ikli in görüldü ü çalı malar da mevcuttur (16, 134, 155).

6.3. Klinik Ölçekler ve Tedavi ile De i imi

Çalı mamızda depresyon iddetini ölçmek için 17 maddelik HAM-D ölçe i kullanılmı tır. Depresyon iddetini ölçmek için ba ka ölçeklerin (Bocchio–Chiavetto ve ark. - MADRS (Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçe i), Grönli ve ark. - MADRS ve HAM-D ölçe i) kullanıldı ı çalı malar da vardır. Çalı mamızdaki ba langıç HAM-D skorları ($30,66 \pm 4,11$) benzer çalı malar ile kar ıla tırıldı nda, Haghghi ve ark. (2013) tarafından yapılan çalı ma haricinde di er çalı malardan daha yüksek bulunmu tur.

Hasta grupta ba langıç HAM-D skorları ile uygulanan EKT sayısı (klinik yanıt olu ması için gereken ve toplam EKT sayısı) arasında pozitif korelasyon oldu u saptanmı tır. Daha uzun süre depresyon geçirenlerde, depresyon iddeti a ır olgularda, yanıt alınması için uygulanan EKT sayısının arttı ı bilgisi çalı mamızın sonucu ile uyumludur (157).

EKT tedavisi sonrasında depresyon ciddiyetinde (HAM-D skorlarında) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmı tır. Bu sonuç, literatürdeki benzer çalı maların bulguları ile uyumludur (134, 154, 155).

Hasta grupta T0, T1, T2 dönemi serum BDNF ve NGF düzeyleri ile HAM-D skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamı tır. Serum BDNF ve NGF düzeylerindeki artı ile depresyon ciddiyetindeki azalma arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki bulunmamı tır.

Literatürde benzer çalı maların sonuçları çeli kilidir. Bazı çalı malarda bizim çalı mamızın sonuçları ile uyumlu olarak herhangi bir korelasyon saptanmamı tır (124, 154). Di er taraftan serum ve plazma BDNF de erleri ile depresyon semptomlarındaki düzelme arasında pozitif korelasyon oldu unu ifade eden çalı malar da mevcuttur (128, 134, 155). Hu ve ark. (2010), serum BDNF düzeyindeki artı ile HAM-D ölçe inde kognitif disfonksiyon ve retardasyon alt gruplarındaki düzelme arasında pozitif korelasyon oldu unu ifade etmi lerdir. Piccinni ve ark. (2009) ise, plazma BDNF düzeylerinin antidepresan ya da EKT tedavisi sonrası remisyonu göstermede biyolojik ve durumsal bir belirteç olabilece ini belirtmi lerdir.

Tedavi sonrasında nörotrofik faktörlerdeki artı ile depresyon ciddiyetindeki azalma arasında ili ki saptanmayan çalı malarda sonuçlar; hastaların çalı ma ba lamadan önceki antidepresan tedavilerinin BDNF düzeylerini artırdı ı ve bu artı ın EKT tedavisi öncesinde henüz klinik iyile me gerçekte meden olu tu u ile açıklanmaya çalı ılmı tır. Çalı mamızdaki benzer sonuçlar ise, örneklem sayımızın dü üklü ü ve di er çalı malara kıyasla hastaların depresyon iddetinin daha a ır olması ile kısmen açıklanabilir.

Bununla birlikte, bizim çalı mamızda da tedavi sonrasında nörotrofik faktörlerdeki artı ile depresyon ciddiyetindeki azalma arasında tedaviden 1 hafta ya da 1 ay sonraki de erlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olabilece i öngörülebilir. Ayrıca EKT'nin kognitif fonksiyonlar ve uyku parametreleri üzerindeki etkisinin de sonuçlarımızı etkilemi olabilece i de erlendirilmektedir.

6.4. Çalı manın Kısıtlılıkları

1-) Çalı mamızın ana kısıtlılıklarından birisi örneklem sayımızın dü ük olmasıdır. Benzer çalı malar ile kıyaslandı ında örneklem sayımızın e de er ya da daha yüksek oldu u söylenebilir. Buna ra men EKT tedavisi ile serum BDNF ve NGF düzeylerinde daha anlamlı artı ve serum nörotrofin düzeylerinin depresyon ciddiyetindeki azalma ile arasındaki ili kinin anlamlılı ı daha geni katılımlı çalı malarda mümkün olabilir. Aynı zamanda

cinsiyet ve ya gibi faktörlerin serum nörotrofin düzeylerine etkisini de erlendirebilmek için örneklem sayımız yetersizdir.

2-) Bus ve ark. (2011); cinsiyet ile ya haricinde sigara ve alkol kullanımı, kan örneğinin alındığı zaman, örneğin çalışılmasına kadar geçen süre, kan örneğinin yemekten ne kadar süre sonra alındığı, egzersiz, menstrüel siklus, ve örneğin saklandığı ortamın özellikleri gibi faktörlerinde nörotrofin düzeylerini etkilediğini ifade etmişlerdir (158). Çalışmamızda, hastaların sigara kullanımının ve büyük çoğunluğu olan kadın hastaların menstrüel özelliklerinin de erlendirilmemesi bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

3-) Benzer çalışmaların hepsinde tartışıldığı üzere BDNF ve NGF gibi nörotrofinlerde, tedavi ile (antidepresan ya da EKT) anlamlı artışın gerçekleşmesi için gereken süre halen net değildir. Çalışmamızda serum nörotrofin düzeyleri ve klinik ölçek de erlendirmesi son olarak tedavi bitiminden 1 gün sonra gerçekleştirilmiştir. Bocchio-Chiavetto ve ark. (2006) ise anlamlı artışın tedavi bitiminden ancak 1 ay sonra gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda, tedavi sonrası daha uzun süreli takiplerin yapılması ile daha anlamlı sonuçların ortaya çıkabileceği de erlendirilmektedir.

4-) Literatürde; periferik BDNF ve NGF ölçümlerinin santral düzeyi ne kadar doğru oranda yansıttığı halen net değildir. Santral düzeyi en doğru oranda yansıtabilecek beyin omurilik sıvısı ölçümleri ise pratik olmayan invaziv bir yöntemdir. Tartışma kısmında belirtildiği üzere bazı yazarlar trombositten fakir olması nedeni ile plazma nörotrofin ölçümlerinin daha uygun olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda serum ölçümleri kullanılmıştır. Beraberinde plazma ölçümlerine bakılmaması bir kısıtlılık olarak de erlendirilebilir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda, serum ve plazma örneklerinin birlikte incelenmesi ve santral düzeylerle olan ilişkisinin daha net ortaya konması bu konudaki karmaşayı ortadan kaldırabilir.

5-) Çalışmamızda tedavi bitiminde hastalar remisyon kriterine göre ayrıca gruplandırılmamıştır. Bu yüzden tedavi sonunda remisyona giren ve girmeyen majör depresyon hastalarındaki BDNF ve NGF düzeylerinde olabilecek farklılıklar araştırılmamıştır. Piccinni ve ark. (2009), tedavi

sonrası kontrol grubu ile aynı düzeye gelen anlamlı artışı sadece remisyona ulaşan grupta gözlemlendiğini belirtmektedirler. Serum BDNF ve NGF düzeylerinde kontrol grubu ile aynı düzeye gelen anlamlı artışı ve serum nörotrofin düzeyleri ile depresyon ciddiyeti arasındaki negatif korelasyon, gelecekte remisyona ulaşan ve ulaşmayan hastaların sınıflandırıldığı çalışmalarda gösterilebilir.

6-) Beste ve ark. (2010), BDNF baskımlı genetik faktörlerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi olabileceğini ifade etmektedirler (159). BDNF geni ile ilgili en çok araştırılan polimorfizm, 196. nükleotidde 66. kodonda valin yerine metiyonin geçmesi ile karakterize Val66Met gen polimorfizmidir. Majör depresyon, davranış bozukluğu ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda Val66Met polimorfizmine sık rastlandığı gösterilmektedir. Ayrıca Val66Met polimorfizminin nöranal dendrit aktivitesinde azalmaya yol açtığı ve bunun sonucunda majör ve geriatrik depresyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. BDNF Met allel taşıyıcılarının Val taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında daha fazla anormal hipokampal aktivasyon ve hipokampal atrofi gösterdikleri ve depresyona daha yatkın oldukları ifade edilmiştir (119).

Ozan ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada BDNF Val66Met polimorfizminin serum BDNF üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 66 ilaç tedavisi almayan majör depresyon hastası ve 56 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Sonuç olarak, Val allel taşıyıcılarına oranla Met allel taşıyıcılarının HAM-D skorlarının daha yüksek olduğu (hasta grubunda), serum BDNF düzeylerinin ise daha düşük olduğu (hasta ve kontrol grubunda) saptanmıştır (135). Lee ve ark. (2013), Val allel taşıyıcılarına oranla Met allel taşıyıcılarında kronik depresyonun daha sık görüldüğünü ifade etmektedirler (160). 2013 yılında yapılan bir çalışmada, 119 tedaviye dirençli majör depresyon hastasında BDNF rs11030101 gen polimorfizminin EKT tedavisine cevap ile olan ilişkisi incelenmiştir. Sonuç olarak TT genotipine kıyasla TA genotipine sahip olanların EKT tedavisinden daha az faydalandığı saptanmıştır (161).

Bu bilgiler ışığında Haghghi ve ark. (2013), çalışmalarında plazma BDNF düzeyleri ile depresyon ciddiyetindeki düzelme arasında ilişki

bulunamamasının BDNF Val66Met gen polimorfizmi gibi genetik faktörlerle açıklanabileceğini belirtmektedirlerdir. Bizim çalışmamızda BDNF gen polimorfizmlerine (özellikle de Val66Met) bakılmaması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. EKT ya da antidepresan tedavilerin nörotrofin düzeylerine olan etkisinin belirlenmesinde genetik temelli çalışmalarla desteklenmesi önem arz etmektedir.

7-) Çalışmamızda nöbet süresi ve etkinliğinin EEG yerine manometry yöntemiyle de değerlendirilmesi bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ülkemizde EKT tedavisinin serum nörotrofin düzeyleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile önem arz etmektedir. Aynı zamanda BDNF'ye oranla önemini yitirmiş gibi görünen NGF düzeylerinin de incelenmesinin literatüre katkı yapacağı düşünülmektedir. Son yıllarda psikobiyolojide adı sıkça geçen nöroplastik kavramı ve BDNF ile ilgili olarak birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar BDNF'nin majör depresyon başta olmak üzere ruhsal bozuklukların patofizyolojilerinde önemli yer alıyor olabileceğini iddia etmektedir. BDNF'nin majör depresyon tanısında ve tedaviye cevabın izlenmesinde biyolojik bir belirteç olup olmayacağı halen araştırmacılar tarafından tartışılmaktadır. Majör depresyonda BDNF'nin serbest kontrollere düşük olması ve tedavi ile yükselmesi bununla birlikte tedaviye yanıt alınamayan hastalarda bu yükselmenin gözlemlenmemesi BDNF'yi bir belirteç durumuna sokmaktadır. Ancak stresle ilişkili birçok ruhsal ve tıbbi durumdan etkilenmesi BDNF'nin majör depresyon için özgüllüğünü azaltmaktadır. Şu ana kadar elde edilen bulgulara bakıldığında BDNF ve NGF'nin majör depresyon için özgül bir belirteç olduğunu söylemek zordur. Gelecekte nörotrofik faktörleri nöroendokrinolojik ve genetik süreçlerle birlikte değerlendirilen çalışmalar, başta majör depresyon olmak üzere ruhsal bozuklukların psikobiyolojik özelliklerinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 (6), 593-602, 2005.
2. Murray, C.J., Lopez, A.D., Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 24, 349 (9064), 1498-1504, 1997.
3. Rush, A.J., Kraemer, H.C., Sackeim, H.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Frank, E., Report by the ACNP task force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31 (9), 1841-1853, 2006.
4. Nierenberg, A.A., Amsterdam, J.D., Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J. Clin. Psychiatry*, Jun-51, Suppl. 39-47, discussion 8-50, 1990.
5. Tosun, M., Depresyon Tedavisinde Elektrokonvülfik Terapinin Yeri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 107-120, 1999.
6. Rosenbach, M.L., Hermann, R.C., Dorwart, R.A., Use of electroconvulsive therapy in the medicare population between 1987-1992. *Psychiatric Services*, 48 (12), 1537-1542, 1997.
7. Smith, W.E., Richman, A., Electroconvulsive therapy: a Canadian perspective. *Can. J. Psychiatry*, 29 (8), 693-699, 1984.
8. Manji, H.K., Moore, G.J., Rajkowska, G., Chen, G., Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol. Psychiatry*, 5 (6), 578-593, 2000.
9. Carvey, P.M, Drug Action in the Central Nervous System. Oxford University Press, New York, 123-150, 1998.
10. Lee, J., Duan, W., Mattson, M.P., Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates in part the

enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.*, 82 (6), 1367-1375, 2002.

11. Ernfors, P., Brahmam, C.R., The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci.*, 26 (4), 171-173, 2003.

12. Yulu , B., Ozan, E., Gönül, A.S., Kiliç, E., Brain derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. *Brain Res. Bull.*, 78 (6), 267-269, 2009.

13. 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.*, 22 (8), 3251-3261, 2002.

14. Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.M., Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.*, 109 (2), 143-148, 2002.

15. Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, 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.*, 105 (1-3), 279-283, 2008.

16. Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Bortolomasi, M., Abate, M., Segala, M., Giacomuzzi, M., Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 16 (8), 620-624, 2006.

17. Fernandes, B., Gama, C.S., Massuda, R., Torres, M., Camargo, D., Kunz, M., Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci. Lett.*, 10, 453 (3), 195-198, 2009.

18. Ilık, E., Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1.Baskı, Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 5-11, 2003.

19. Jeffrey, L.C., Nöropsikiyatri ve Davranı Nörobiyolojisi. Çevirenler: Akdal, G., Yener, G., 1. baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 1-18, 2003.

20. U uz, ., Turhan, N., Aydın, H., Yurdagül, E., Aydın, B., Farklı bir bakı la depresyon. Galenos Yayınları, 61, 43-52, 2002.
21. Ressler, K.J., Nemeroff, C.B., The molecular and genetic basic of neurology and psychiatric diseases. Department of Psyciatry and Behavioral Sciences. 3rd. Edition, Suite 4000, 1639 Pierce Dr. Emory University School of Medicine Atlanta, GA 30322. Edited by: R.N., Rosenberg, S.B., Prusiner, S., DiMaura, R.L., Barchi, E.L., Nestler, 2003.
22. Levi-Montalcini, R., The nerve growth factor 35 years later. Science, 4, 237 (4819), 1154-1162, 1987.
23. Sadock, B.J., Sadock, V.A., Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8.Baskı, 2.Cilt, Çeviren: Aydın, H., Bozkurt, A., Güne Yayınları, 1578-1579, 2007.
24. Amerikan Psikiyatri Birli i. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4.Baskı, Çeviren: Köro lu, E., Ankara, Hekimler Yayın Birli i, 1994.
25. Blazer, D., Mood Disorsers: Epidemiology. In Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6th. Edition, Ed(s): Kaplan, H., Sadock, J., Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
26. Küey, L., Güleç, C., Depresyonun Epidemiyolojisi. Depresyon Monografları Serisi, Ankara, Hekimler Yayın Birli i, 1993.
27. Kraemer, H.C., Kazdin, A.E., Offord, D.R., Kesler, R.C., Jensen, P.S., Kupfer, D.J., Coming to terms with the terms of risk. Arch. Gen. Psychiatry, 54 (4), 337-343, 1997.
28. Farmer, A.E., The genetics of depressive disorders. Int. Review Psychiatry, 8, 369-373, 1996.
29. Anthony, J.C., Petronis, K.R., Suspected risk factors for depression among adults 18-44 years old. Epidemiology, 2 (2), 123-132, 1991.
30. Bruce, M.L., Hoff, R.A., Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. Soc. Psychiatry Epidemiology, 29 (4), 165-171, 1994.

31. Öztürk, O., Ulu ahin, A., Ruh Sa lı ı ve Bozuklukları, 11.Baskı, 1.Cilt, Ankara, 387, 2008.
32. Ghaemi, S.N., Goodwin, F.K., Mood Disorders In Neurobiology of Mental Illness. 3rd. Edition, Ed(s): Charney, D.S., Nestler, E.J., Oxford University Press, Newyork, 351-359, 2009.
33. Fenichel, O., Nevrozların Psikoanalitik Teorisi, Çeviren: Tuncer, S., zmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 353-379, 1974.
34. Yemez, B., Alptekin, K., Depresyonun Etyolojisi. Psikiyatri Dünyası, 1, 21-25, 1998.
35. Wright, J.H., Beck, A.T., Cognitive therapy of depression: theory and practice. Hosp. Community Psychiatry, 34 (12), 1119-1127, 1983.
36. Abramson, L.Y., Seligman, M.E., Teasdale, J.D., Learned helplessness in humans: critique and reformulation. J. Abnorm. Psychol., 87 (1), 49-74, 1978.
37. Hebebrand, J., Scherag, A., Schimmelmann, B.G., Hinney, A., Child and adolescent psychiatric genetics. Eur. Child Adolesc. Psychiatry, 19 (3), 259-279, 2010.
38. Levinson, D.F., The genetics of depression: a review. Biol. Psychiatry, 15, 60 (2), 84-92, 2006.
39. Nordquist, N., Orelund, L., Serotonin, genetic variability, behaviour and psychiatric disorders: a review. Ups. J. Med. Sci., 115 (1), 2-10, 2010.
40. I ık, E., I ık, T.Y., Biyolojik Psikiyatri, Ankara, Sigma Yayıncılık, 111-132, 2012.
41. Moller, H.J., Rujescu, D., Pharmacogenetics-genomics and personalized psychiatry. Eur. Psychiatry, 25 (5), 291-293, 2010.
42. Perlis, R.H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate

response element binding protein in the STAR*D study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (6), 689-697, 2007.

43. Stahl, S.M., *Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd. Edition, Cambridge University Press, 2000.

44. Van Tol, M.J., van der Wee, N.J., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M., Demenescu, L.R., Aleman, A., Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67 (10), 1002-1011, 2010.

45. Lloyd, A.J., Ferrier, I.N., Barber, R., Gholkar, A., Young, A.H., O'Brien, J.T., Hippocampal volume change in depression: late and early onset illness compared. *Br. J. Psychiatry*, 184, 488-495, 2004.

46. Duman, R.S., *Neurochemical Theories of Depression: Preclinical Studies In Neurobiology of Mental Illness*. 3rd. Edition, Ed(s): Charney, D.S., Nestler, E.J., Oxford University Press, Newyork, 413-434, 2009.

47. Tamam, L., Zeren, T., Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Cilt.5, Ek.4, 11-18, 2002.

48. Meyer, J.H., McNeely, H.E., Sagrati, S., Boovariwala, A., Martin, K., Verhoeff, N.P., Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11C] raclopride positron emission tomography study. *Am. J. Psychiatry*, 163 (9), 1594-1602, 2006.

49. Sharpley, C.F., Pathways to depression. A review of the evidence. *Libertas Article Wiew*, 6: 213, 411, 2009.

50. Alt, A., Nisenbaum, E.S., Bleakman, D., Witkin, J.M., A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem. Pharmacology*, 28, 71 (9), 1273-1288, 2006.

51. Gold, B.I., Bowers, M.B., Roth, R.H., Sweeney, D.W., GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry*, 137 (3), 362-364, 1980.

52. Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., Drevets, W.C., Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-

- aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (2), 193-200, 2007.
53. Bermack, J.E., Debonnel, G., The role of sigma receptors in depression. *J. Pharmacol. Sci.*, 97 (3), 317-336, 2005.
54. Ilık, E., Uzbay, T., Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. İstanbul, Golden Medya, 2009.
55. Madaan, V., Wilson, D.R., Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect.*, 22 (6), 319-324, 2009.
56. Bondy, B., Baghai, T.C., Minov, C., Schule, C., Schwarz, M.J., Zwanzger, P., Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biol. Psychiatry*, 15, 53 (6), 538-542, 2003.
57. Capuron, L., Miller, A.H., Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther.*, 130 (2), 226-238, 2011.
58. Schiepers, O.J., Wichers, M.C., Maes, M., Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychophar. Biol. Psychiatry*, 29 (2), 201-217, 2005.
59. O'Brien, S.M., Scott, L.V., Dinan, T.G., Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum. Psychopharmacology*, 19 (6), 397-403, 2004.
60. Erel, E., Depresyonda Nöroendokrinolojik Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Cilt.5, Ek. 4, 35-50, 2002.
61. Liston, C., McEwen, B.S., Casey, B.J., Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 20, 106 (3), 912-917, 2009.
62. Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B., The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), 693-710, 2008.

63. Gillespie, C.F., Nemeroff, C.B., Hypercortisolemia and depression. *Psychosom. Med.*, 67 (1), 26-28, 2005.
64. Carroll, B.J., Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 43 (11), 44-50, 1982.
65. Hansen-Grant, S.M., Pariente, C.M., Kalin, N.H., Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric diseases, *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd. Edition, Ed(s): Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., Washington DC, American Psychiatric Press, 171-194, 1998.
66. Almeida, O.P., Alfonso, H., Flicker, L., Hankey, G., Chubb, S.A., Yeap, B.B., Thyroid hormones and depression: The Health In Men Study. *Am. J. Ger. Psychiatry*, 19 (9), 763-770, 2011.
67. Kastin, A.J., Ehrensing, R.H., Schalch, D.S., Anderson, M.S., Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of TRH. *Lancet*, 7, 2 (7780), 740-742, 1972.
68. Studd, J., Nappi, R.E., Reproductive depression. *Gynecol. Endocrinol.*, 28 (1), 42-45, 2012.
69. Fernandez-Guasti, A., Fiedler, J.L., Herrera, L., Handa, R.J., Sex, stress and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones. *Horm. Metab. Res.*, 44 (8), 607-618, 2012.
70. Lesch, K.P., Laux, G., Erb, A., Pfuller, H., Beckmann, H., Attenuated growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 22 (12), 1495-1499, 1987.
71. Köro lu, E., *Amerikan Psikiyatri Birli i: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR)*, Ankara, Hekimler Yayın Birli i, 2001.
72. Köro lu, E., Güleç, C., *Psikiyatri Temel Kitabı, 2.Baskı*, Ankara, Hekimler Yayın Birli i, 240-264, 2007.
73. Ünal, M., *Depresyon Mono rafları Serisi, No:8*, Ankara, Hekimler Yayın Birli i, 349-364, 1993.

74. Dilbaz, N., Yalçın, Ç.S., Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 20, 4-14, 2010.
75. Abrams, R., Electroconvulsive Therapy. 4th. Edition, Oxford University Press, 2002.
76. Erkoç, ., Elektrokonvülsif Tedavi. Popüler Psikiyatri, 28, 20-22, 2005.
77. Sadock, B.J, Sadock, V.A., Kaplan and Sadock Synapsis of Psychiatry Behavioral Sciens / Clinical Psychiatry, Mass Publishing, 1245-1252, 2007.
78. Tomruk, N.B., Kutlar, M.T., Menge , O.O., Canbek, Ö., Soysal, H., Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı, stanbul, Ece Matbaacılık, 2007.
79. American Psychiatric Association: Task Force on Electroconvulsive Therapy, The Practise Of Electroconvulsive Therapy; Recommendations For Treatment, Training and Privileging. Washington DC, 2001.
80. Fink, M., Convulsive therapy: a review of the first 55 years. J. Affect. Disord., 63 (1-3), 1-15, 2001.
81. Payne, N.A., Prudic, J., Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. J. Psychiatric Pract., 15 (5), 346-368, 2009.
82. Sadock, B.J., Sadock, V.A., Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8.Baskı, 3.Cilt, Çeviren: Aydın, H., Bozkurt, A., Güne Yayınları, 2968-2983, 2007.
83. Maxwell, R.D., Electrical factors in electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr. Scand., 44 (4), 436-448, 1968.
84. Weiner, R.D., ECT and seizure threshold: effects of stimulus wave form and electrode placement. Biol. Psychiatry, 15 (2), 225-241, 1980.
85. Petrides, G., Braga, R.J., Fink, M., Mueller, M., Knapp, R., Husain, M., Seizure threshold in a large sample: implications for stimulus dosing strategies in bilateral electroconvulsive therapy: a report from CORE. J. ECT, 25 (4), 232-237, 2009.

86. Evlice, Y.E.E., Elektrokonvülsif terapi. Psikiyatri Temel Kitabı, 2.Cilt, Güleç, C., Köro lu, E., (ed.) Ankara, 1019, 1998.
87. Nobler, M.S., Teneback, C.C., Nahas, Z., Bohning, D.E., Shastri, A., Kozel, F.A., Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*, 12 (3), 144-156, 2000.
88. Bolwig, T.G., Woldbye, D.P., Mikkelsen, J.D., Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: a possible role of neuropeptide Y (NPY). *J. ECT*, 15 (1), 93-101, 1999.
89. Yatham, L.N., Liddle, P.F., Lam, R.W., Zis, A.P., Stoessl, A.J., Sossi, V., Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT(2) receptors in major depression. *Br. J. Psychiatry*, 196 (6), 474-479, 2010.
90. Ishihara, K., Sasa, M., Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Jpn. J. Pharmacol.*, 80 (3), 185-189, 1999.
91. Green, A.R., Heal, D.J., Vincent, N.D., The effects of single and repeated electroconvulsive shock administration on the release of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline from cortical slices of rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 92 (1), 25-30, 1987.
92. Fink, M., Ottosson, J.O., A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. *Psychiatry Res.*, 2 (1), 49-61, 1980.
93. Aydemir, Ç., Temiz, H., Göka, E., Major Depresyon ve Özkıyımında Kognitif ve Emosyonel Faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13 (1), 33-39, 2002.
94. Wang, P.S., Lane, M., Olfson, M., Pincus, H.A., Wells, K.B., Kessler, R.C., Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 (6), 629-640, 2005.
95. Gaynes, B.N., Warden, D., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Fava, M., Rush, A.J., What did STAR*D teach us?. Results from a large-scale,

practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60 (11), 1439-1445, 2009.

96. Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*, 163 (11), 1905-1917, 2006.

97. Judd, L.L., Paulus, M.J., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Endicott, J., Leon, A.C., Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness?. *Am. J. Psychiatry*, 157 (9), 1501-1504, 2000.

98. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiatry*, 157 (4), 1-45, 2000.

99. Thase, M.E., Rush, A.J., When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (13), 23-29, 1997.

100. Sussman, N., Joffe, R.T., Introduction: augmentation of antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (5), 3-4, discussion 70-73, 1998.

101. Bird, D., Haddad, P.M., Dursun, S.M., Tedaviye dirençli depresyonun tanımı ve tedavisinin gözden geçirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 12, 92-101, 2002.

102. Stahl, S.M., *Temel Psikofarmakoloji: Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları*, 3.Baskı, Çeviren: Uzbay, T., İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2012.

103. Kotan, Z., Sarandöl, A., Saygın, E.S., Akkaya, C., Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, Current Approaches in Psychiatry*, 1, 22-35, 2009.

104. Sala, M., Perez, J., Soloff, P., Ucelli di Nemi, S., Caverzasi, E., Soares, J.C., Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 14 (5), 393-405, 2004.

105. Czeh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 23, 98 (22), 12796-12801, 2001.
106. Gönül, A.S., Akdeniz, F., Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri*, 4, 51–56, 2002.
107. Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., D'Sa, C., Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 15, 48 (8), 732-739, 2000.
108. Uzbay, T., Nöroplastisite ve Depresyon. 1.Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 39–42, 2005.
109. Schmidt, H.D., Duman, R.S., The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav. Pharmacol.*, 18 (5-6), 391-418, 2007.
110. Gürpınar, D., Erol, A., Mete, L., Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikiyatri Bülteni*, 17, 100–110, 2007.
111. Mossner, R., Mikova, O., Koutsilieri, E., Saoud, M., Ehli, A.C., Müller, N., Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J. Biol. Psychiatry*, 8 (3), 141-174, 2007.
112. Trajkovska, V., Marcussen, A.B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., Knudsen, G.M., Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res. Bull.*, 15, 73 (1-3), 143-149, 2007.
113. Katsuki, A., Yoshimura, R., Kishi, T., Hori, H., Umene-Nakano, W., Ikenouchi-Sugita, A., Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), BDNF gene Val66Met polymorphism, or plasma catecholamine metabolites and response to mirtazapine in Japanese patients with major depressive disorder (MDD). *CNS. Spectr.*, 17 (3), 155-163, 2012.
114. Deuschle, M., Gilles, M., Scharnholtz, B., Lederbogen, F., Lang, U.E., Hellweg, R., Changes of serum concentrations of Brain-Derived Neurotrophic

Factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: Role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry*, 46 (2), 54-58, 2013.

115. Wolkowitz, O.M., Wolf, J., Shelly, W., Rosser, R., Burke, H.M., Lerner, G.K., Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 15, 35 (7), 1623-1630, 2011.

116. Birkenhager, T.K., Geldermans, S., Van den Broek, W.W., van Beveren, N., Fekkes, D., Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. *J. Psychiatric Res.*, 46 (3), 285-289, 2012.

117. Jevtovic, S., Karlovic, D., Mihaljevic-Peles, A., Seric, V., Vrkic, N., Jaksic, N., Serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. *Psyc. Danub.*, 23 (4), 363-369, 2011.

118. Satomura, E., Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., Suzuki, T., Arai, H., Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J. Affect. Disord.*, 135 (1-3), 332-335, 2011.

119. Borroni, B., Archetti, S., Costanzi, C., Grassi, M., Ferrari, M., Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in Alzheimer's disease-related depression. *Neurobiol. Aging*, 30 (9), 1406-1412, 2009.

120. Hellweg, R., Ziegenhorn, A., Heuser, I., Deuschle, M., Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*, 41 (2), 66-71, 2008.

121. Shi, C.G., Wang, L.M., Wu, Y., Wang, P., Gan, Z.J., Lin, K., Intranasal administration of nerve growth factor produces antidepressant-like effects in animals. *Neurochem. Res.*, 35 (9), 1302-1314, 2010.

122. Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Machado-Vieira, R., Talib, L.L., Gattaz, W.F., Forlenza, O.V., Reduced Serum Nerve Growth Factor in Patients With Late-Life Depression. *Am. J. Ger. Psychiatry*, 2012.
123. Stelzhammer, V., Guest, P.C., Rothermundt, M., Sonderrmann, C., Michael, N., Schwarz, E., Electroconvulsive therapy exerts mainly acute molecular changes in serum of major depressive disorder patients. *Eur. Neuropsychopharmacology*, Nov 22, 2012.
124. Gedge, L., Beaudoin, A., Lazowski, L., du Toit, R., Jokic, R., Milev, R., Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Front Psychiatry*, 3, 12, 2012.
125. Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Umene-Nakano, W., Hayashi, K., Katsuki, A., Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 112 (10), 982-985, 2010.
126. Kim, J., Gale, K., Kondratyev, A., Effects of repeated minimal electroshock seizures on NGF, BDNF and FGF-2 protein in the rat brain during postnatal development. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 28 (3), 227-232, 2010.
127. Gronli, O., Stensland, G.O., Wynn, R., Olstad, R., Neurotrophic factors in serum following ECT: a pilot study. *World J. Biol. Psychiatry*, 10 (4), 295-301, 2009.
128. Piccinni, A., Del Debbio, A., Medda, P., Bianchi, C., Roncaglia, I., Veltri, A., Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving ECT. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 19 (5), 349-355, 2009.
129. Moksnes, K.M., Ilnes, S.O., Electroconvulsive therapy efficacy and side-effects. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 16, 130 (24), 2460-2464, 2010.
130. Angelucci, F., Aloe, L., Jimenez-Vasquez, P., Mathe, A.A., Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth

factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *J. ECT*, 18 (3), 138-143, 2002.

131. Duman, R.S., Vaidya, V.A., Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J. ECT*, 14 (3), 181-193, 1998.

132. Çorapçio lu, A., Yıldız, M., DSM-IV Eksen-1 Ruhsal Bozukluklarına göre Türkçe yapılandırılmış klinik değerlendirilmenin güvenilirliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12, 33-36, 1999.

133. Akdemir, A., Örsel, S., Dağdelen, N., Özbay, H., Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi*, 4, 251-259, 1996.

134. Hu, Y., Yu, X., Yang, F., Si, T., Wang, W., Tan, Y., The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *J. ECT*, 26 (2), 121-125, 2010.

135. Ozan, E., Okur, H., Eker, C., Eker, O.D., Gönül, A.S., Akarsu, N., The effect of depression, BDNF gene Val66Met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res. Bull.*, 15, 81 (1), 61-65, 2010.

136. Huang, T.L., Lee, C.T., Liu, Y.L., Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J. Psychiatric Res.*, 42 (7), 521-525, 2008.

137. Ziegenhorn, A.A., Schulte-Herbruggen, O., Danker-Hopfe, H., Malbranc, M., Hartung, H.D., Anders, D., Serum neurotrophins; a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol. Aging*, 28 (9), 1436-1445, 2007.

138. Angelucci, F., Aloe, L., Vasquez, P.J., Mathe, A.A., Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreport.*, 27, 11 (6), 1369-1373, 2000.

139. Reus, G.Z., Stringari, R.B., Ribeiro, K.F., Cipriano, A.L., Panizzutti, B.S., Stertz, L., Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and

alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochem. Res.*, 36 (3), 460-466, 2011.

140. 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*, 1, 54 (1), 70-75, 2003.

141. Sen, S., Duman, R., Sanacora, G., Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry*, 15, 64 (6), 527-532, 2008.

142. Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M.G., Placentino, A., Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J. Biol. Psychiatry*, 11 (6), 763-773, 2010.

143. Martino, M., Rocchi, G., Escelsior, A., Contini, P., Colicchio, S., de Berardis, D., NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroendocrinology*, Mar 15, 2013.

144. Xiong, P., Zeng, Y., Wan, J., Xiaohan, D.H., Tan, D., Lu, J., The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 30, 189 (1), 72-76, 2011.

145. Hadjiconstantinou, M., Mcguire, L., Duchemin, A.M., Laskowski, B., Kiecolt-Glaser, J., Glaser, R., Changes in plasma NGF levels in older adults associated with chronic stress. *J. Neuroimmunol.*, 116 (1), 102-106, 2001.

146. Gönül, A.S., 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. Psychi. Clin. Neurosci.*, 255 (6), 381-386, 2005.

147. Aydemir, O., Deveci, A., Taneli, F., The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29 (2), 261-265, 2005.

148. 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*, 30, 31 (5), 1034-1037, 2007.
149. Brunoni, A.R., Lopes, M., Frengi, 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. Neuropsychopharmacology*, 11 (8), 1169-1180, 2008.
150. Schulte-Herbruggen, O., Fuchs, E., Abumaria, N., Ziegler, A., Danker-Hopfe, H., Hiemke, C., Effects of escitalopram on the regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor protein levels in a rat model of chronic stress. *J. Neurosci. Res.*, 15, 87 (11), 2551-2560, 2009.
151. Hassanzadeh, P., Rahimpour, S., The cannabinergic system is implicated in the upregulation of central NGF protein by psychotropic drugs. *Psychopharmacology (Berl.)*, 215 (1), 129-141, 2011.
152. Atlar, C.A., Whitehead, R.E., Chen, R., Wortwein, G., Madsen, T.M., Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol. Psychiatry*, 1, 54 (7), 703-709, 2003.
153. Angelucci, F., Aloe, L., Jimenez-Vasquez, P., Mathe, A.A., Electroconvulsive stimuli alter nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor concentrations in brains of a rat model of depression. *Neuropeptides*, 37 (1), 51-56, 2003.
154. Haghghi, M., Salehi, I., Erfani, P., Jahangard, L., Bajoghli, H., Holsboer-Trachsler, E., Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. *J. Psychiatric Res.*, 47 (7), 908-915, 2013.
155. Okamoto, T., Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Umene-Nakano, W., Inoue, Y., Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived

neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1, 32 (5), 1185-1190, 2008.

156. Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.*, 16, 328 (3), 261-264, 2002.

157. Scott, A.I.F., *The ECT Handbook*, 2nd. Edition, The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. Royal College of Psychiatrists, London, 2004.

158. Bus, B.A., Molendijk, M.L., Penninx, B.J., Buitelaar, J.K., Kenis, G., Prickaerts, J., Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (2), 228-239, 2011.

159. Beste, C., Kolev, V., Yordanova, J., Domschke, K., Falkenstein, M., Baune, B.T., The role of the BDNF Val66Met polymorphism for the synchronization of error-specific neural networks. *J. Neurosci.*, 11, 30 (32), 10727-10733, 2010.

160. Lee, Y., Lim, S.W., Kim, S.Y., Chung, J.W., Kim, J., Myung, W., Association between the BDNF Val66Met Polymorphism and chronicity of depression. *Psychiatry Investig.*, 10 (1), 56-61, 2013.

161. Viikki, M.L., Jarventausta, K., Leinonen, E., Huuhka, M., Mononen, N., Lehtimäki, T., BDNF polymorphism rs11030101 is associated with the efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *Psychiatric Genetics*, 23 (3), 134-136, 2013.

9. EKLER

EK-1

Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Tarih:

Hastanın adı soyadı:

Adres ve telefon numarası:

Do um tarihi ve yeri:.....

Ö renim durumu:

İkö retim () Lise () Yüksekö retim ()

Medeni durum: Evli () Bekar ()

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

ntihar öyküsü: (varsa hangi yöntemle, kaç kez)

Fiziksel hastalık öyküsü: (Kronik hastalı ı var mı ?, sürekli kullandı ı ilaç var mı ?)....

Madde-Alkol kullanımı: (Varsa miktar ve süre ?)

Psikiyatrik öykü: (hangi ilaçlar, hangi dozda, ne kadar süre ile kullandı, kaç depresif dönem geçirdi, son depresif dönemin süresi).....

Özellik arz eden di er durumlar:

EK-2**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçe i (HAM-D)**

HAM LTON DEPRESYON DERECELEND RME ÖLÇE /HAM-D	TAR H					
Hasta adı soyadı:						
Görü meyi yapan hekim						
TÜM MADDELER Ç N BEL RT YOKSA "0" PUAN						
1. DEPRES F RUH HAL : 1. Yalnızca soruları cevaplar ken anla ılıyor. 2. Kendili inden söylüyor. 3. Yüz ifadesi, postür, sesinden, a lamasından anla ılıyor. 4. Konu ma sırasında spontan belirtiyor.						
2. SUÇLULUK: 1. Kendi kendini kınama, insanları üzdü ünü sanma. 2. Eski yaptıkları veya hatalarından suçluluk duyma. 3. Hastalı ı bir cezadır, suçluluk hezeyanları. 4. Görme-i itme (itham-ihbar eden) halüsinasyonları.						
3. NT HAR: 1. Hayatı ya amaya de er bulmuyor. 2. Ke ke ölmü olsaydım ekinde dü ünme. 3. ntihar dü üncesi olması veya belli eden jestler. 4. Giri imde bulunmu olma.						
4. UYKUYA DALAMAMAK: 1. Yarım saat kadar, 2. Gece boyunca						
5. GECE YARISI UYANMAK: 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız. 2. Gece yarısı uyanmak, nedensiz olarak yataktan kalkmak.						
6. SABAH ERKEN UYANMAK: 1. Erken uyanmak, sonra tekrar dalmak. 2. Erken uyanmak tekrar uyuyamayıp yataktan kalkmak.						
7. ÇALI MA VE AKT V TELER: 1. Kendini yetersiz hissetme 2. Igisini kaybetmi , kendi söylüyor veya ba kaları bildiriyor. 3. Harcadı ı süre ve üretim azalması. Yatan hastada 3 saatten az aktivite. 4. Çalı mayı tamamen bırakmı . Yatan hastada yardımsız hiç aktivite yoksa.						
8. RETARDASYON: 1. Hafif 2. Açık 3. Görü mek zor 4. Tam stupor						

<p>9. AJ TASYON:</p> <p>1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çeki tiriyor. 2. Elini ovu turuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.</p>									
<p>10. PS K ANKS YETE:</p> <p>1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük eylemlere üzülüyor. 3. Yüzünden-konu masından endişesi anlaşılıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.</p>									
<p>11.SOMAT K ANKS YETE: 1. Hafif 2. İlmli 3. iddetli 4.Çok iddetli</p>									
<p>12. GASTRO NTEST NAL SOMAT K SEMPTOMLAR:</p> <p>1. tahsız, ancak personelin ısrarı ile yiyor. Karnının i oldu unu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor, ikayetleri için ilaç istiyor.</p>									
<p>13. GENEL SOMAT K SEMPTOMLAR:</p> <p>1. Kol-bacak-sırt-ba ında a ırlık-a rı, kaslarda sızlama, enerji kaybı, yorgunluk. 2. Herhangi bir kesin ikayet.</p>									
<p>14. GEN TAL SEMPTOMLAR: 1. Hafif 2. iddetli 3. Belirlenemeyen</p>									
<p>15. H POKONDR AZ S:</p> <p>1. Kuruntulu. 2. Aklını sa lık konularına takmı . 3. Sık sık ikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriak hezeyanlar.</p>									
<p>16. ZAYIFLAMA:</p> <p>A. 1. Önceki hastal ına ba lı, 2. Kesin kilo kaybı B. 1. Haftada 0,5 kg' dan az, 2. Haftada 0,5 kg' dan fazla 3. Haftada 1 kg' dan fazla</p>									
<p>17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜ Ü:</p> <p>0. Hasta ve depresyonda oldu unu bilmektedir. 1. Hastal ını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı oldu una ba lıyor. 2. Hasta oldu unu kabul etmiyor.</p> <p style="text-align: center;">TOPLAM PUAN:</p> <hr/> <p>0-7: Depresyon yok, 8-13: Hafif iddetli Depresyon, 14-18: Orta iddetli Depresyon, 19-22: iddetli Depresyon, 23-53: Çok iddetli Depresyon</p>									