

**Türkiye Cumhuriyeti
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**



**YÜKSEK GENETİK RİSK TAŞIYAN, ERKEN
BAŞLANGIÇLI, YİNELEYİCİ MAJOR DEPRESİF
BOZUKLUK HASTALARI İLE SAĞLIKLI
KONTROLLERİN
HİPOKAMPÜS HACİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Gülşah DİNÇER**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL**

**İzmir
Temmuz 2018**

En başta, mesleki hayatımın ilk gününden itibaren her aşamada benden desteklerini esirgemediği ve klinik tecrübesiyle asistanlık dönemim boyunca eğitimime katkı sağladığı için; tez sürecimde bilgisi, deneyimi ve bilime bakış açısıyla yolumu aydınlatan, akademik başarısıyla bana örnek olan, çalışma şevki ve ilham veren, her konuda ve karşılaştığım her zorlukta anlayış, sevgi ve sabrıyla yanımda olan, tüm hayatım boyunca minnettar kalacağım, öğrencisi olmaktan her daim onur duyacağım saygıdeğer hocam

Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL'e,

Her zaman yardım ve desteklerini hissettiğim, birlikte çalışmaktan, öğrencisi olmaktan büyük keyif duyduğum, Ege Psikiyatri ailesi olarak huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, bizlere her zaman güler yüzle yaklaşan anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Şebnem PIRILDAR'a,**

Uzun süre birlikte çalışma fırsatı elde ettiğim için şanslı hissettiğim, sadece psikiyatri değil her konuda hayat tecrübeleriyle bizlere farklı bakış açıları kazandıran **Prof. Dr. Hayriye ELBİ'ye,**

En az mesleki gelişimimiz kadar kişisel gelişimimize de emek veren **Prof. Dr. M. Ayşın NOYAN'a**

Engin bilgisiyle bizlere her zaman yol gösteren **Prof. Dr. M. Çağdaş EKER'e ve**

İyi bir psikiyatrist olarak yetişmemde ellerinden gelen her türlü katkısı sağlayan tüm EÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim **Uzm. Dr. Özlem KUMAN TUNÇEL'e,**

Bana her daim samimiyetle ve yardımseverlikle yaklaştığı için minnettar olduğum **Uzm. Dr. Damla İŞMAN HAZNEDAROĞLU'na,**

Tez süreci boyunca birlikte yol aldığım, araştırmamda yoğun emekleri olan **Özgün ÖZALAY, Seda EROĞLU ve Yiğit ERDOĞAN'a,**

Tezimin MR çekimlerini yapan **Duran AÇIKEL'e** ve bizden hiçbir zaman yardım ve desteğini esirgemeyen, başımız sıkıştığında hemen kapısını çaldığımız **Seren TANÜLKÜ AÇIKEL'e**

Karşılaştığımız her zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, başarılarımızı birlikte kutladığımız ve bir parçası olmaktan gurur duyduğum tüm SoCAT ekibine,

Asistanlık dönemimi anlamlı kılan, tez sürecimde de yardım ve desteklerini, en önemlisi de dostluklarını esirgemeyen, güzel zamanlar paylaştığımız ve paylaşacağımıza da inandığım sevgili dostlarım **Dr. Tuğçe ÖZCAN, Dr. Gülser Karakoç, Dr. Hande YILDIRIM, Dr. İsa Alptuğ KIRIK** başta olmak üzere tüm asistan ya da uzman olmuş arkadaşlarıma,

Ege Psikiyatri çatısı altında geçirdiğim her günü değerli ve anlamlı hale getiren, mesai saatlerini paylaştığım çalışma arkadaşlarım tüm hemşire ve personellerimize,

Her zaman iyi ki var dediğim, tezimin her aşamasında bana destek olan, geleceğin doktoru, sevgili kardeşim **Göktuğ DİNÇER** başta olmak üzere canım aileme

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE
Dr. Gülşah DİNÇER

ÖZET

DINCER G. (2018), YÜKSEK GENETİK RİSK TAŞIYAN, ERKEN BAŞLANGIÇLI, YİNELEYİCİ MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERİN HİPOKAMPÜS HACİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

GİRİŞ: Major depresif bozukluk (MDB) toplumda en yaygın görülen affektif bozukluktur. Toplumda ciddi düzeyde morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan MDB'nin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Nörogörüntüleme çalışmalarında en çok hipokampus hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Başta hipokampus olmak üzere tüm beyinde oluşan değişiklikler aydınlatılırsa patofizyoloji ile ilgili daha net bilgilere ulaşılabileceği tahmin edilmektedir. Araştırma grubumuzun yaptığı bir çalışmada yüksek genetik risk taşıyan sağlıklı kadınlar ile kontrol grubunun hipokampus hacimleri karşılaştırılmış, toplam hipokampus hacmi açısından fark saptanmamış, subikulumda premorbid genetik yatkınlığı yansıttığı düşünülen değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise 19-25 yaş arasında olan ve bir tanesi 19 yaşından önce olmak üzere en az iki MDB epizodu geçirmiş yüksek ailesel riske sahip kadınlarla kontrol grubunun hipokampus ve hipokampus altbölüm hacimleri karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya 19-25 yaş arası, annelerinde depresyon öyküsü olan, kendileri de bir tanesi 19 yaş öncesinde olmak üzere en az 2 MDB epizodu geçiren 27 hasta ve hasta grubuna yaş ve eğitim düzeyi açısından eş 29 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış, ayrıntılı psikiyatrik muayene yapıldıktan sonra SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (STAI- State Trait Anxiety Inventory) ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire CTQ)

uygulanmıştır. Sonrasında 3 Tesla MR cihazı kullanılarak MR görüntüleri elde edilmiş ve 3D T1 ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler ilgi alanı analizleri için kullanılmıştır. FreeSurfer (v6.0) yazılım paketi ile hipokampus ve altbölümlerinin hacim ölçümleri yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmada depresyon ve kontrol grubu arasında sol ve sağ total hipokampus ve hipokampus proper hacmi anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ HPV hasta grubunda küçülme eğilimi göstermiştir. Tüm hacimler için yaş, eğitim düzeyi, total intrakraniyal volüm (TIV) ve grubun etkisi genel lineer model kullanılarak değerlendirilmiştir. Sağ CA1 bölgesinin gövdesi hacmi hastalarda kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($F(1,51)=7,160$ $p=0,010$). Sağ presubiculumun gövdesi ve toplamı hastalarda anlamlı düzeyde büyük bulunmuştur (**sırasıyla** $F(1,51)=5,222$ $p=0,026$; $F(1,51)=4,099$ $p=0,048$). Hasta grubunda sağ CA2/3 bölgesi toplam hacmi anlamlı düzeyde düşük ($F(1,51)= 4,190$ $p=0,046$); gövde kısmı ise azalma eğilimindedir ($F(1,51)=4,000$ $p=0,051$). Diğer altbölüm hacimlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fark olduğu saptanan bölgeler için etkili olabileceği düşünülen faktörlerle regresyon analizi yapılmış ve buna göre; sağ CA1 gövde hacmi üzerine HAM-D skoru ($p=0,012$; $r^2=0,131$) ve TIV ($p=0,016$; $r^2=0,97$); sağ presubiculum gövde hacmi için TIV ($p=0,004$; $r^2=0,117$) ve CTQ ($p=0,06$; $r^2=0,123$); CA3 toplam hacmi için ise TIV ($p<0,01$; $r^2=0,340$) ve yaş ($p=0,047$; $r^2=0,051$) anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızın oldukça yüksek düzeyde hastalık yüküne neden olan MDB ile ilgili bilgilerimizi arttırmak, patofizyolojisini aydınlatmak, hangi hastada hangi tedavinin işe yarayacağını öngördürebilecek yöntemler geliştirmek açısından literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir. Daha kesin bilgilere ulaşabilmek ve neden sonuç ilişkilerini açıklayabilmek, hatırlama faktörünün etkisini azaltabilmek için çok merkezli, daha geniş örneklemin dahil edildiği, uzun izlem çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Major Depresif Bozukluk, hipokampus, hipokampus altbölüm hacimleri

ABSTRACT

DINCER G. (2018), COMPARISON OF HIPPOCAMPUS VOLUMES BETWEEN EARLY ONSET RECURRENT MAJOR DEPRESSIVE DISORDER PATIENTS WITH HIGH GENETIC RISK AND HEALTHY CONTROLS

Disertation, Ege University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İZMİR

INTRODUCTION: MDD is the most common affective disorder in society which can cause severe morbidity and even mortality. It is known that both genetic and environmental factors play role in MDD but the whole pathophysiology has not been clarified yet. In neuroimaging studies it has been shown that the most volume reduction occurs in hippocampus. It is supposed that clear information about pathophysiology would be reached by clarifying the changes in the whole brain, especially in hippocampus. In a study done by our research group, comparison of hippocampus volume in control group and a group of women who have high genetic risk for MDD. As a result, it has been shown that there is no difference in total hippocampus volume but some differences attract attention which are thought to be related to premorbid genetic predisposition. In this study, comparisons of hippocampus volume and hippocampus subsection volume have been done in two groups, one of them is a group of women whose ages are between 19 and 25, who have high genetic risk for MDD and have at least two MDD episodes and one of these episodes must occur under age 19, and the second group is control group.

METHOD: 27 patients, with at least two MDD episodes, at least one episode under age of 19, with depressed mothers and 19-25 years of age and 29 healthy controls equal to the patient group in terms of age and education level have been included in this study. Informed consent form has been signed and detailed psychiatric examination has been done to the volunteers who agree with the criteria and agree to participate in the study. In addition to psychiatric examination, Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID-I), Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D-17), Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, State Trait Anxiety Inventory (STAI) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) have been conducted. Subsequently MR images have been obtained by using 3 Tesla MR devices and

images obtained with 3D T1 weighted MP-RAGE sequences have been used for region of interest analysis. Volumes of hippocampus and hippocampus subsection have been measured with FreeSurfer software package.

CONCLUSION: There has been no significant difference in left and right total hippocampus volume and hippocampus proper volume between depression group and control group. Right HPV has tended to shrink in depression group. Effects of age, education level, total intracranial volume and group on all volumes have been evaluated by using general linear model. The volume of the right CA1 body region has been found significantly lower in patient group comparing to control group ($F(1,51)=7,160$ $p=0,010$). Both total and body volumes of right presubiculum have been found significantly higher in patient group ($F(1,51)=5,222$ $p=0,026$; $F(1,51)=4,099$ $p=0,048$). Total volume of right CA2/3 region has been found significantly lower in patient group ($F(1,51)=4,190$ $p=0,046$), in addition to this body region has tended to shrink ($F(1,51)=4,000$ $p=0,051$). Other subsection volumes has not been significantly different between groups. Regression analysis has been performed with the factors thought to be effective for the regions determined to be different and according to analysis HAM-D score ($p = 0.012$, $r^2 = 0.131$) and TIV ($p = 0.016$, $r^2 = 0.97$) have been significantly effective on right CA1 body volume; TIV ($p = 0.004$; $r^2 = 0.1117$) and CTQ ($p = 0.06$; $r^2 = 0.123$) have been significantly effective for the right presubiculum body volume; TIV ($p < 0,01$, $r^2 = 0,340$) and age ($p = 0,047$, $r^2 = 0,051$) have been significantly effective for total volume of CA3.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It is believed that our study has contributed to literature not only by clarifying pathophysiology and improving our knowledge about MDD which has high disease burden, but also by developing methods which can predict which treatment work in which patient. Long-term follow-up studies with wider sampling in multiple centers should be done so as to get more precise information, explain cause-result relations and reduce the impact of recall factor.

KEY WORDS: Major Depressive Disorder, hippocampus, hippocampus subsection volumes

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Major Depresif Bozukluk	1
1.1.1. MDB ve Cinsiyet	2
1.1.2. MDB ve Genetik	2
1.1.3. MDB’de Nörogörüntüleme Çalışmaları	4
1.2. Hipokampus	5
1.2.1. MDB ve Hipokampus ile İlgili Nörogörüntüleme Çalışmaları	7
1.2.2. MDB ve Hipokampus Alt bölümleri ile İlgili Nörogörüntüleme Çalışmalar	11
1.3. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör	13
1.4. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks	14
1.4.1 HPA ve Hipokampus	15
2. AMAÇ	17
3. HİPOTEZLER	18
4. YÖNTEM	18
4.1. Örneklem	18
4.1.1. Alım ve Dışlama Kriterleri	18
4.2. Uygulama	19
4.2.1. Psikiyatrik Görüşme	19
4.2.2. Formlar ve Ölçekler	19
4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
4.2.4. Görüntülerin İşlenmesi	21
4.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	21
5. BULGULAR	23
5.1. Katılımın değerlendirilmesi	23
5.2. Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi	23
5.3. Hasta ve kontrollerin ölçek verileri	24
5.4. Hasta grubunun hastalıkla ilişkili özellikleri	26
5.5. Hasta ve kontrol grubunda toplam hipokampus hacimleri	27

5.6. Hasta ve kontrol grubunda altbölüm hacimleri	28
5.7. Altbölüm hacimlerini etkileyen faktörler	31
6. TARTIŞMA	33
6.1. Örneklem özelliklerinin değerlendirilmesi	33
6.2. Ölçüm tekniğinin değerlendirilmesi	36
6.3. Hipokampus hacim analizi sonuçlarının değerlendirilmesi	37
7. SONUÇ	45
8. KAYNAKLAR	46
9. EKLER	59

TABLolar, ŐEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş, eğitim süresi ve boy ortalamaları

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin ölçek puan ortalamaları ve istatistiksel farkları

Tablo 3: Sağ Hipokampus için THV ve HPV ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta (η^2) değerleri

Tablo 4: Sol Hipokampus için THV ve HPV ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta2 (η^2) değerleri

Tablo 5: Sağ Hipokampus altbölümlerinin hacim ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta2 (η^2) değerleri

Tablo 6: Sol Hipokampus altbölümlerinin hacim ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta2 (η^2) değerleri

Tablo 7: Sağ CA1 Gövde hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Tablo 8: Sağ Presubiculum Gövde hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Tablo 9: Sağ CA3 Total hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Resim 1: Hipokampus altbölüm MR görüntüleri ve segmentasyonu

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC: Anterior Singulat Korteks

ACTH: Adrenokortikotrop Hormon

BAE: Beck Anskiyete Envanteri

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BDNF: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

CA: Cornu Ammonis

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CTQ: Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire)

DG: Dentat Girus

DTI: Diffusion Tensor Imaging

EKT: Elektrokonvülsif Terapi

HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HATA: Hipokampus-Amigdala Arasındaki Geçiş Zonu

HPA: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal

HPV: Hipokampus Proper Hacmi

MDB: Major Depresif Bozukluk

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM IV

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STAI: Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (State Trait Anxiety Inventory)

THV: Total Hipokampus Hacmi

TIV: Total İntrakraniyal Hacim

1. GİRİŞ

1.1. Major Depresif Bozukluk

Major depresif bozukluk (MDB) %10-15 prevalansı ile toplumda en yaygın görülen affektif bozukluktur (1). Kişinin sosyal ilişkilerini, akademik başarısını, çalışma yaşamını etkileyerek yaşam kalitesini düşürmesinin yanında ciddi medikal morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (2). Ayrıca neden olduğu işgücü kaybı ve maddi sorunlar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı hastalık yükü sıralamasında 3. sırada yer almakta, 2030 yılında ise 1. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (3).

Depresif duygudurum, anhedoni, uyku ve iştah bozuklukları, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, enerji azlığı, suçluluk düşünceleri, konsantrasyon kaybı ve intihar düşünceleri ile karakterize olan, hastaların büyük kısmında yinelemeler ve kalıntı belirtilerle seyreden MDB genellikle 20'li yaşlarda başlamakta, yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (4). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2 kat daha fazladır (5). Yapılan aile çalışmalarında depresif hastaların ailelerinde kontrollere göre hastalığın 2-4 kat daha sık olduğu saptanmıştır (6).

MDB karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir ve genetik yatkınlıkla çevresel stresörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (7). Yapılan birçok çalışmaya rağmen kalıtsal sorumlu tek bir gen ya da kromozom bölgesi saptanmamıştır. Bunun yanı sıra patofizyolojide serotonin ve dopamin başta olmak üzere birçok nörotransmitterin rol oynadığı bilinmektedir (8). Bu sebeple hastalık her hastada farklı klinik tabloyla kendini göstermektedir.

MDB'ye yol açan nedenler henüz tam olarak bilinmemektedir ancak çocukluk çağında travmaya, erişkin yaşamda kronik strese maruz kalmanın MDB riskini arttırdığı bilinmektedir (9). Stresin yol açtığı hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks anomalileri glukokortikoid düzeylerini arttırarak hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks hacimlerinde değişikliklere neden olmaktadır (10).

MDB'nin karmaşık altyapısı, yineleme riski, sıklığı, ciddi yeti yitimine sebep olması ve suisid riski nedeniyle patofizyolojisi ve yeni tedavi yöntemleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte birçok yeni bilgi edinilmiş olmasına rağmen henüz yeterli düzeye ulaşılammıştır. Bunun ötesinde MDB hastalarının ancak %50'si antidepressan tedavisine yanıt vermekte ve yalnızca %30'u tam remisyona girmektedir (11,12). Bu nedenler ile klinik ve patofizyolojik özelliklerinin anlaşılması ve

daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için nörogörüntüleme ve genetik gibi alanlarda yapılacak multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.1.1. MDB ve Cinsiyet

MDB'nin yaşam boyu prevalansı %16.6 olarak saptanmıştır (13). Bu oran erkeklerde %13 kadınlarda ise %21 olarak hesaplanmıştır (14). Bu bilgiden de anlaşılacağı gibi kadınlarda MDB 2 kat daha sık görülmektedir (5).

Ergenlik dönemi ile birlikte adolesan kızların bilişsel yatkınlıkları ve stres verici yaşam olayları ile karşılaşma ihtimallerinin fazla oluşu sebebi ile MDB açısından dezavantajlı oldukları düşünülmektedir (15). Ayrıca kadınlarda erkeklerden farklı olarak kişilik özellikleri ve kişilerarası ilişki problemleri gibi risk faktörleri daha büyük rol oynamaktadır (16). Kadınlarda; strese verilen HPA aks yanıtları, erkeklere göre serotonin sentezlerinin, 5HT-1A ve 5HT-2 reseptör yoğunluklarının düşük olması ve östojen dalgalanmaları artmış MDB riskine sebep olduğu düşünülen mekanizmalardır (17,18). Ayrıca bazı genlerin de cinsiyet spesifik genetik yatkınlık oluşturdıkları gösterilmiştir (19). Dolayısı ile henüz altta yatan biyolojik, fizyolojik ya da genetik farklılıklar açıklığa kavuşturulamamış olsa da MDB'nin kadınlarda daha sık gözlemlendiği ve daha erken yaşlarda başlama eğiliminde olduğu açıktır.

1.1.2. MDB ve Genetik

Ailesel depresyon yatkınlığının ve stresörlerin ilk depresif epizodun ortaya çıkmasında oldukça etkili olduğu bilinmektedir (20). Genetik yüklülüğün psikososyal stresör olmasa bile MDB açısından büyük risk oluşturabildiği, stresörlerin ise MDB semptomlarını ağırlaştırdığı düşünülmektedir (21).

Bir meta-analizde MDB'nin kalıtılabilirliği %37, hastaların birinci derece akrabalarındaki rölatif risk ise 2,84 olarak hesaplanmıştır. Yine bu çalışmaya göre MDB'nin monozigotik ikizlerde konkordansı %23-67, dizigotik ikizlerde %14-43'tür (6).

Özellikle annede MDB öyküsünün olması MDB gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (22). Bir çalışmada anneden çocuklara MDB geçişinde kalıtımın, annenin olumsuz düşünce şemalarına, davranış ve affektlerine maruziyetin, stres verici yaşam olayları ve işlevsel olmayan nöroregülatör mekanizmaların etkili olduğu

gösterilmiştir (23). Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda genetik geçiş olduğu düşünülmektedir (24,25). ($K:E=\%40-42:\%30-29$) Ailesel MDB olgularında hastalığın giderek daha erken yaşlarda başladığı ve daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (26).

Direkt olarak MDB ile ilişkili olmasa da zarardan kaçınma, anksiyete, karamsarlık gibi MDB'ye sebep olabilen nörotik kişilik özellikleri de genetik geçiş gösterebilmektedir (27). Serotonin transporterı, 5HT1A reseptörü, MAO, BDNF, Glikojen sentaz kinaz 3 gibi proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin MDB etiyolojisinde önemi olduğu bilinmektedir.

MDB patogeneğinde etkili olduğu bilinen BDNF genindeki Val66Met polimorfizmi düşük hipokampus hacmi, bu bölgedeki nöronların dendritlerinde azalma, sinaptik plastisitenin bozulması ve yüksek depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur (28–30). Örneğin beyaz ırkta bu polimorfizmin homozigot varyantı çok nadir görülmektedir. Dolayısıyla görüntüleme çalışmalarının yapıldığı popülasyonun etnik özellikleri de taşıdıkları gen polimorfizmleri açısından önemlidir. (31).

BDNF met alleli ve homozigot 5HTTLPR kısa allelini birlikte taşıyan bireylerde çocukluk çağı istismarının MDB riskini arttırdığı gösterilmiştir (32).

Yapılan çalışmalarda genetik yapının beyin üzerine etkisini incelemek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Postmortem çalışmalarda nörogelişim, sinyal iletimi ve hücre iletişimi açısından önemli genlerin MDB olgularında ekspresyonlarının değiştiği saptanmıştır. Yapısal-fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise çeşitli varyantları taşıyan bireylerde gen, beyin ve davranış etkileşimlerini ortaya koymaktadır (33,34).

Kişilerin genetik zemini ya da maruz kaldıkları çevresel faktörler benzer dahi olsa hastalığın klinik görünümü oldukça farklı olabilmektedir. Epigenetik mekanizmaların farklılığı sebebi ile açıklanan bu kompleks ilişki hastalığın etiyoloji ve patogeneğini araştırmayı zorlaştırmaktadır (35). DNA sekanslarında herhangi bir değişiklik olmadan intrasellüler kaskadlar, nöronal aktivite ve transkripsiyon faktörlerindeki değişiklikler sonucu gen ekspresyonu değişmekte ve hastalıklara yatkınlık ortaya çıkabilmektedir. Ciddi stresin yatkınlığı olan bireylerde özellikle depresyonla ilgili olan limbik sistemde kalıcı değişikliklere sebep olduğu ve yineleyici depresyona zemin hazırladığı düşünülmektedir (36).

Rodentlerde yapılan bir çalışmada artmış maternal bakımın depresyonla ilişkili olduğu gösterilen glukokortikoid reseptör geninin promoterında epigenetik değişiklikler oluşturarak stresin etkilerini azalttığı gösterilmiştir (37). Çocukluk çağı travması yaşayan kişilerde

patofizyolojik mekanizmalar açısından önemli genlerde metilasyon farklılıkları saptanmıştır (38). Antenatal dönemde MDB'li annenin stresine maruz kalmanın da bebeğin epigenetik programlamasını değiştirerek psikobiyolojik gelişimini etkilediği ve çocuğun nöroregülasyon disfonksiyonlarla doğmasına sebep olduğu düşünülmektedir (39).

1.1.3. MDB'de Nörogörüntüleme Çalışmaları

Tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi MDB'de de semptomların beyindeki çeşitli devrelerde geniş çaplı anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Son yıllarda moleküler, fonksiyonel ve yapısal görüntüleme yöntemleriyle (SPECT, PET, MRI gibi) bu biyolojik işlemler gerçek zamanlı ve non-invaziv bir şekilde incelenerek MDB'de altta yatan nörobiyolojik mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

MDB ve diğer affektif bozukluklarda emasyon düzenlenmesiyle ilgili beyin bölgelerinde fonksiyonel ve yapısal bozukluklar olduğu gösterilmiştir (40). MDB hastalarında yapılan yapısal MRI çalışmalarında kortikal kalınlık, gri madde hacmi ve beyaz madde bütünlüğü ile ilgili bozukluklar olduğu saptanmıştır (41,42). Sosyal, emasyonel ve kognitif ağlarda görev alan, depresyon nörobiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen insulada, negatif emasyon ile ilişkili olan amigdala ve talamusta, karar verme, çalışan bellek ve dikkatin düzenlenmesinde görevli anterior singulat kortekste (ACC), bellek fonksiyonlarında önemli rolü olan hipokampüste, prefrontal korteks, nucleus caudatus ve putamende yapısal değişiklikler gösterilmiştir (43–46). Ayrıca beyaz madde bütünlüğünü değerlendirmeye olanak sağlayan diffusion tensor imaging (DTI) kullanılarak yapılan çalışmalarda da prefrontal kortekste, amigdala ve beyin sapı arasında, corpus callosumun bazı bölgelerinde defisitler olduğu ortaya konmuştur (47,48). Beynin çok sayıda bölgesine ilişkin birçok bulgu olmasına rağmen en tutarlı sonuçlar hipokampus ve amigdala üzerine yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak yapılan görüntüleme çalışmalarında sonuçları değiştiren birçok özellik olduğu bilinmektedir. Hastalık fazı, tedavi durumu ve genetik altyapı bu özelliklerden bazılarıdır (49).

Prefrontal korteks yürütücü işlevlerdeki görevlerinin yanı sıra limbik sistem üzerine inhibitör bir etkiye sahiptir. MDB'de prefrontal kortekste kanlanma ve aktivite azalması limbik sistem üzerine olan inhibitör etkiyi ortadan kaldırır. Bu durumun ise MDB'de görülen otonomik ve nöroendokrin bozukluklardan ve hastalığın klinik belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

MDB ile ilişkili yatkınlık yarattığı ya da hastalığın destrüktif etkisi sonucunda geliştiği düşünülen bulguların yanı sıra hastalığa direnç göstergesi olabilecek bulgular da

saptanmıştır. Örneğin yüksek ailesel risk taşıyan sağlıklı kişilerin bazılarında dorsomedial prefrontal korteks gibi bölgelerde kompensatuar olabileceği düşünülen büyümeler bildirilmiştir (50).

Klinik olarak oldukça heterojen bir grup olan depresif hastalarda var olan semptomlar elde edilen nöroanatomik değişiklikler üzerine etkilidir. Örneğin bir çalışmada suisid girişim öyküsü olan affektif bozukluk tanılı hastalarda, suisid girişimi olmayan hastalara göre beyaz maddede daha fazla hiperintensite alanları olduğu saptanmıştır (51). Bir başka çalışmada ise psikotik bulgulu MDB tanılı hastaların psikotik bulguları olmayanlara ve kontrollere göre ortalama amigdala hacimlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada psikotik bulgusu olmayan MDB hastalarının amigdala hacimleri ile sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamıştır (52).

1.2. Hipokampus

Hipokampus temporal lobun medial kısmında bulunan temel olarak hafıza, duygulanım, konumlama ve yön bulmada önemli role sahip 5-8 cm uzunluğunda bir yapıdır. Hipokampal formasyon dentat girus (DG), cornu ammonis (CA-hipocampus proper), subikular kompleks (subiculum, presubiculum, parasubiculum) ve entorinal korteksten oluşur.

Hipokampusun dış yüzü cornu ammonis olarak isimlendirilir ve hücre yapısındaki farklılıklara göre CA1, CA2, CA3 ve CA4 bölgelerine ayrılır. CA1; subikulum, entorinal korteks, amigdala, ventromediyal prefrontal korteks, talamus, hipotalamus ve striatumla ilişki kurarak duygudurum düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca CA1 uzaysal öğrenme ve bellekle ilişkilidir ve bu fonksiyonlarında CA3'ten gelen Schaffer kollateral lifleri önemlidir. CA1 ve CA3 bölgelerindeki hücre sayısı adolesan dönemde hızlı bir artış gösterir (53). Dentat girus ise hilusu çevreleyen moleküler, granüler ve polimorfik tabakalardan oluşur. CA ve DG'nin gövde ve kuyruk bölümleri görsel-uzaysal tasklar ile, baş bölümleri ise sözel tasklarla ilişkili bulunmuştur (54).

Hipokampusun Afferent Yolları

1. **Perforan Yollar:** Entorinal korteksten başlayıp CA4 hariç tüm hipokampüse yayılır.

2. **Yosunsu Lifler:** Dentat granüler hücrelerden CA3 piramidal hücrelere uzanır.
3. **Schaffer Kolateral Lifleri:** CA3 piramidal hücrelerden CA1 piramidal hücrelere uzanır ve bellek fonksiyonları açısından önemli bir role sahiptir.

Bu yolakların haricinde hipokampus; amigdala, klastrum, substantia innominata, Meynert'in bazal nukleusu, talamus, hipotalamus ve beyin sapından girdiler alır.

Hipokampüsün Efferent Yolları

Hipokampüsteki piramidal hücrelerin aksonlarından oluşan fimbria forniks hipokampüsün en büyük efferent yoludur. Buradan çıkan aksonlar önce talamusa, oradan da hipotalamusa uzanır. Bu yolak HPA aksı düzenleyerek emosyonel davranışın endokrin, otonom ve somatomotor modülasyonunda görev alır (55). Ayrıca hipokampüsün amigdala, singulat girus, prefrontal korteks, nukleus akumbens, entorinal korteks ve beyin sapına giden efferent bağlantıları bulunmaktadır.

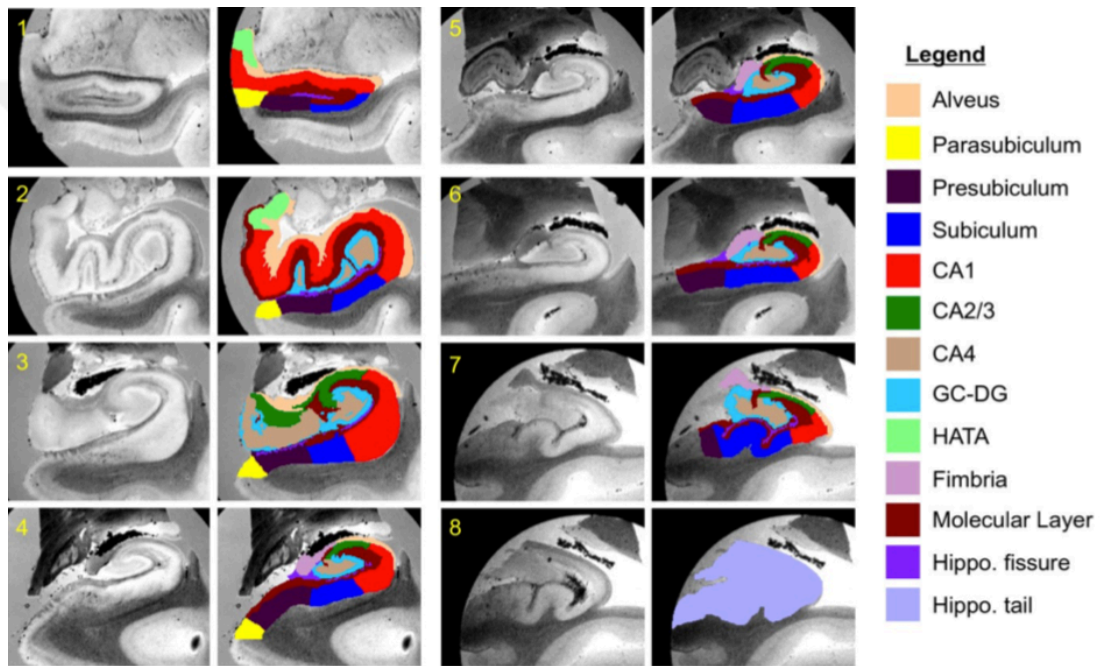
Hipokampüste glutamaterjik, aspartaterjik, monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik birçok nörotransmitter sistem yaygın olarak bulunmaktadır. Hipokampüs davranış şekillendirilmesi, kısa süreli bellek gibi fonksiyonlarını ve endokrin sistem üzerine olan etkilerini bu nörotransmitterler üzerinden göstermektedir.

Hipokampüs birçok önemli fonksiyonda görev almasının yanında erişkin dönemde nöroenez kapasitesini sürdürmesi sebebiyle de dikkat çekmektedir (56). Hipokampüste gerçekleşen nöroenez çevresel ve genetik faktörlerin etkisi altındadır (57). Hipokampüsteki subgranüler zonda bulunan progenitör hücreler uyarıldıklarında bellek ve öğrenme fonksiyonlarını sürdürmek amacıyla matür nöronları oluşturdıkları granüler tabakaya göç ederler (58).

Hipokampüs hacmi yaşam boyunca çok sayıda farklı faktörden etkilenecek şekilde değişim gösterir. Özellikle erkeklerde erişkinlik dönemine geçişte hipokampüs hacminin azaldığı gösterilmiştir (59). Hipokampüs hacminin çocukluk çağı ve adölesan dönemde artış gösterdiği, sonrasında azaldığı ortaya konmuş olup bu değişiklikler pubertedeki cinsiyet hormonu piklerinden etkilenebilir (60). Ayrıca bir çalışmada egzersizin DG kanlanması artırarak hipokampüste nöroenez hızlandırdığı gösterilmiştir (61).

Oldukça önemli fonksiyonları olması sebebiyle hipokampüs hacmi kişilerin epizodik belleklerini ve nöropsikolojik test sonuçlarını yordayabilmektedir. Bu, özellikle Alzheimer hastalığı, temporal lob epilepsisi gibi hastalıkları olan kişilerde açık bir şekilde gözlemlenmektedir (62).

MDB olgularında gerçekleştirilen pek çok nörogörüntüleme çalışmasında hipokampus hacminde minimal (yaklaşık %5) bir azalma saptanmıştır. Hipokampüsteki beyaz madde oranı oldukça düşük olduğundan nörogörüntüleme yöntemleriyle anlamlı bir hacimsel değişiklik saptanamamakta ve hipokampüsteki atrofi gri madde hacmindeki değişikliklere atfedilmektedir (50). MDB’de görülen bilişsel işlevlerle ilgili bozukluklarda hipokampüsteki gri madde hacmindeki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hatta remisyona giren hastalarda da bu bilişsel bozuklukların sürdüğü gösterilmiştir (63). Bunun ötesinde MDB’nin, demans için %50’nin üzerinde artmış riskle ilişkili olması da ilk epizodla birlikte başlayan ve diğer epizodlarla daha belirgin hale gelen hipokampal atrofının bir sonucu olabilir (64).



Resim 1: Hipokampus altbölüm MR görüntüleri ve segmentasyonu (Fotoğraf Iglesias ve ark’ın (2015) oluşturdukları atlasan alınmıştır. (65)

1.2.1 MDB ve Hipokampus ile İlgili Nörogörüntüleme Çalışmaları

MDB ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında en sık rastlanan nörogörüntüleme bulgularından birisi hipokampus volümündeki azalmadır. ENIGMA Konsorsiyumunun yakın zamanda yaptığı uluslararası bir çalışmada 1728 MDB tanılı hasta ile 7199 kontrol karşılaştırılmış ve MDB’de hipokampus hacminin anlamlı bir düzeyde azaldığı saptanmıştır (49). Ancak MDB hastalarında kontrollere göre hipokampus hacminde farklılık saptamayan çalışmalar da vardır. (66,67)

Hastalığın kronikleşmesi (2 yıldan uzun sürmesi), tedavi edilip edilmemesi, epizod sayısı ve süresinin yapısal bulguları değiştirebileceği düşünülmektedir (68). Bazı çalışmalarda yaş, cinsiyet ve hastalık süresini yapısal değişiklikler üzerine etkili bulunurken (69,70) bazılarında bu özellikler etkisiz bulunmuştur (71). Örneğin azalmış hipokampus hacmi hastalığın erken evrelerinde dahi saptanabilmektedir (72,73). Hatta bu bulgunun erken başlangıçla ilişkili olduğunu bulan çalışmalar (49) ve geç başlangıçlı MDB olgularında hipokampus hacmini değişmemiş bulan yalnızca hipokampus yüzeyinde kontraksiyonlar saptayan çalışmalar (74) da vardır.

Hipokampus hacim azalmasının ilaç almayan ve akut hastalık dönemindeki hastalarda olduğunu, remisyona giren hastalarda ise olmadığını saptayan bir çalışma bulunmaktadır (75). 3 yıllık bir izlem boyunca remisyona girmeyen MDB hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise hipokampus hacim azalmasının zamanla arttığı saptanmıştır (33).

Hipokampus hacmindeki değişikliklerin epizod yinelemesi (69), çocukluk çağı travması (76) ve bellek bozukluklarıyla (77) ilişkili olabileceği gösterilmiştir. MacQueen ve ark.ın ilk epizod MDB hastaları, yineleyici MDB hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir çalışmada ilk epizod ve yineleyici MDB hastalarında hipokampal fonksiyon bozuklukları saptanmışken, yalnızca yineleyen MDB hastalarında hipokampus hacminde hastalık süresiyle korele bir azalma olduğu bildirilmiştir (68). Saylam ve ark.ın yaptığı bir çalışmada ise sol hipokampus hacmindeki azalma hastalık süresi ve başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (78).

McKinnon ve ark.ın yaptığı bir metanaliz çalışmasında hastalık süresi orta olanlar ile kontrol grubu arasındaki hipokampus hacim farkı, hastalık süresi uzun olanlardan daha fazla bulunmuştur. Bu durumun uzun hastalık süresinin uzun antidepresan tedavi süresiyle bağlantılı olmasıyla açıklanabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada orta yaşlı hastalarla ileri yaşlı hastaların hipokampus hacimlerindeki azalma karşılaştırıldığında orta yaşlılarda yaşlılarına göre daha büyük oranda azalma saptanmış ve bu durum MDB'nin hipokampus hacmini azaltıcı etkisinin, yaşlanmanın etkisini hızlandırarak gerçekleştiği varsayımıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Hipokampus hacminin strese yani hiperkortizolemiye genç erişkin dönemde ilerleyen yaşlara göre daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (69).

Yüksek ailesel riske sahip, tedavi almamış 8-21 yaş arası çocuk ve gençlerde yapılan bir çalışmada hastaların bilateral hipokampus hacimleri kontrollerinkine göre düşük bulunmuştur (79). MDB olgularında hipokampus hacminin düşük bulunması MDB'nin nörogelişimsel modelini desteklemekte ve hipokampal yapının MDB için bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sayede yapılan erken müdahalelerle

tekrarlayan epizodlar engellenerek hastalık yükünün azaltılabileceği tahmin edilmektedir (80). Ne var ki MDB’de gösterilen bu yapısal değişikliklerin hastalığın patogenezi sonucunda mı ortaya çıktığı yoksa genetik açıdan yüksek riske sahip kişilerde yatkınlık yaratan özellikler mi olduğu tam olarak bilinmemektedir.

İkizlerde yapılan bir çalışmada ikiz eşlerinde MDB tanısı olanların hipokampus hacimleri olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu da hipokampus hacminin azalmasının MDB’ye yatkınlık yaratan, öngördürücü bir faktör olduğunu düşündürmektedir (81). Ancak düşük hipokampus hacminin çalışmaya alınan hastaların yaşlı ve kronik olmaları ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (82). Hipokampus hacmini hastalığın erken evrelerinde, kronisiteden, relaps sayısından ve tedaviden bağımsız olarak hem düşük bulan (72) hem de normal olarak bulan çalışmalar (83) bulunmaktadır.

Ailesel yüksek risk taşıyan sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalar depresyonun trait faktörleriyle ilgili bilgi sağlamaktadır. Örneğin bir çalışmada hipokampus hacmini etkileyen genetik değişikliklerin MDB’ye yatkınlık yaratan özellikler olduğu gösterilmiştir (76). Bu bulgular MDB’de hipokampus hacmindeki azalmanın depresif semptomlardan, başlangıç yaşından ve hastalık süresinden bağımsız olduğunu saptayan çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (84). Buna karşın hipokampus hacimlerinin antidepresan ya da EKT gibi tedavilerle artış göstermesi bu özelliklerin durumsal değişiklikler olduğunu düşündürmektedir (75). Yine de bu durum presemptomatik dönemde var olan trait benzeri hipokampus hacim değişikliklerinin tedavi ile gerilemesi sonucunda ortaya çıkıyor da olabilir. Gerçekten de stresörlere bağlı gelişen nöronal defisitlerin en azından bir kısmının antidepresan tedaviyle geri döndürülebildiği gösterilmiştir (85).

Bir çalışmada depresif annelerin kızlarında hipokampus hacminin yaşlılarına göre daha küçük olduğu (86,87), 193 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise yine MDB’li annelerin çocuklarında kognitif gerilikler olduğu, MDB, anksiyete bozuklukları, davranım bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların daha sık olarak gözlemlendiği, ayrıca çocukların pozitif affektleri daha az sergiledikleri, negatif davranım ve affektlere daha yatkın oldukları belirtilmiştir. Hatta bu davranış, emosyonel ve kognitif değişikliklerin 18 ay gibi erken dönemlerde bile gözlemlenebildiği saptanmıştır (88). Bu ve buna benzer endofenotip olarak düşünülebilecek bulgular saptanabilirse ve hastalık başlamadan önce alınabilecek önlemlerle MDB sıklığının ve dolayısı ile hastalık yükünün azaltılabileceği düşünülmektedir (89).

Hipokampal atrofinin derecesi tedavi yanıtını ve relaps riskini de öngördürebilmektedir (33,69). Bir çalışmada düşük hipokampus hacminin antidepresan tedavisine geç yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (73,90). Başka bir çalışmada ise 8 haftalık

fluoksetin tedavisine yanıt vermeyen kadın hastalarda sağ hipokampus hacmi daha düşük saptanmıştır (91). Antidepresan tedavisine yanıtın ACC hacmi ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (92). Bu nedenle ilk MDB epizodunda uygulanacak tedavi ilerleyen dönemlerde bu yapısal değişikliklerin geri döndürülmesi ya da devam etmesi açısından oldukça önemlidir. Bunun ötesinde antidepresan tedavinin volüm kaybını geri döndüren bir etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada antidepresan tedavi alan hastaların özellikle sağ hipokampuslerinin tedavi almamış hastalara göre daha büyük olduğu gösterilmiştir (93). Yalnızca aktif ilaç kullanımının değil antidepresanlarla tedavi öyküsünün de nöroanatomik değişikliklerde etkili olabileceğini düşündürmektedir (94). Ancak bu durumun kognitif fonksiyonlardaki iyileşmeyle ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır (95,96). Ayrıca elde edilen bu sonuçlar üzerinde depresyon ağırlığı daha fazla olan hastaların daha yüksek oranda antidepresan tedavisi alıyor olması da önemli bir karıştırıcı faktördür (49). Konu ile ilgili yapılacak çalışmalarla ilerleyen zamanlarda hipokampal atrofi gibi anatomik ve ya fonksiyonel değişikliklerin prognozunu öngörülmesinde ve tanı koymada yeni biyomarkerlar olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (80).

Glukokortikoidler glutamat düzeylerini arttırarak eksitotoksiteye sebep olurlar, nörogenezi azaltırlar ve nöronal ve glial kayıp oluşturlar. Bu etkileri sebebiyle hipokampus hacmini azalttıkları prelinik çalışmalarda gösterilmiştir (97). Psikotrop ilaçların da beyin üzerine akut ve uzun dönem etkileri henüz tam olarak bilinmese de antidepresanların hipokampusteki glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonlarını düzenleyerek nöroplastisiteyi arttırdıkları ve strese koruyucu bir etki yarattıkları ortaya konmuştur (55,98).

Hipokampus hacminin kontroller ve hastalarda farklı bulunmadığı bir çalışmada vücuttaki antioksidan seviyesinin de hipokampus hacmini ciddi seviyede etkilediği gösterilmiştir (99).

Beyindeki yapısal değişiklikler üzerine edebileceği düşünülen bir diğer önemli faktör de komorbid psikiyatrik bozukluklardır. Örneğin yüksek anksiyete skorlarının adolesanlarda sol hipokampus hacminde azalmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (100). Fakat böyle bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (101). Bu konuya ilişkin, yaşın ve komorbid anksiyetenin hipokampus üzerine etkisini incelemek amacıyla 168 gencin değerlendirildiği bir çalışmada yaşça büyük olanlar ile MDB tanı kriterlerini karşılayanlar kontrollerine göre daha düşük hipokampus hacmi sergilemiştir ve komorbid anksiyetenin hipokampus hacmi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (102). Tersine, 8-17 yaş arası MDB tanılı çocuklarda yapılmış bir başka çalışmada da anksiyetenin amigdala hacmini arttırdığı, hipokampus hacmini azalttığı bulunmuştur (103). Hem anksiyete hem MDB semptomları gösteren kişilerin kortizol seviyesinin tek bir tanısı olan kişilere göre daha yüksek olabileceği

düşünölmekte ve bu durumun beyindeki yapısal değışiklikler üzerinde etki gösterdiğö varsayılmaktadır (104). Bu konuyla ilgili bir metaanalizde; MDB'li olgularda komorbiditenin hipokampus hacmine etkisine ilişkin kesin bilgilere ulaşılammamasının bu alanda yapılan çalışmaların azlığı ve popölasyon seçimiyle ilgili sorunlar nedeni ile olduğu belirtilmiştir (69).

Şizofreni hastalarında ve onların ailelerindeki sağlıklı bireylerde de hipokampus hacim değışiklikleri görölebilmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu gibi başka psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olarak da buna benzer bulguların ortaya konulduğu çalışmalar da bulunmaktadır (105,106).

Sonuç olarak MDB'de hipokampus hacmi ile ilgili çok çeşitli veriler elde edilmiştir. Bu farklılıklar örneklem büyüklüğü, yaş grubu, geçirilmiş depresif epizodların sayısı, hastalık süresi, komorbid psikiyatrik bozukluklar (anksiyete bozuklukları gibi), hastanın kullandığı antidepresanlar, aile öyküsü, çocukluk çağı travması ve kullanılan MR cihazının özellikleri ile ilişkili olabilir (69,79,102). Bunun ötesinde çalışmalar hipokampüse dahil ettikleri alanlar açısından da farklılık göstermektedir. Örneğin bazı çalışmalar alveus ve fimbria gibi beyaz madde alanlarını dahil ederken (66) diğerleri bu alanları ölçüm dışında bırakabilmektedir.

1.2.2. MDB ve Hipokampus Alt bölümleri ile İlgili Nörogörüntölleme Çalışmaları

Birçok MRI çalışmasında MDB olgularında hipokampus hacminde global azalma gösterilmiştir (69). Ancak hipokampusün anatomik ve fonksiyonel alt bölümleri hastalıkta eşit bir şekilde etkilenmemektedir (107). Yapılan son çalışmalarda hipokampusün bazı bölgelerinin stresörlere ve antidepresan tedaviye farklı yanıtlar verdiği gösterilmiştir (108). MDB hastalarında hipokampusün özellikle cornu ammonis ve dentat girus bölgelerinde büyük olasılıkla stresle ve tekrarlayan nörotoksik etkilerle ilişkili olduğu düşünölen hacim azalması saptanmıştır (68,85,109).

Erişkinlerde kronik stres ve glukokortikoid maruziyetinin CA3 piramidal nöronlarda ve daha düşük oranda CA1 piramidal ve DG granüler nöronlarda dendritik budanmaya ve hatta öölme neden olduğu gösterilmiştir (110,111). Cushing hastalarında hipokampüste plazma kortizol düzeylerinin normale dönmesiyle gerileyen bir atrofi olduğu bulunmuştur

(112). Endojen hiperkortizolemi yaratan durumların haricinde terapötik amaçlı kortizol kullanımında da beyinde üçüncü haftadan itibaren benzer etkiler gözlenmektedir (113,114).

Düşük hipokampus hacminden sorumlu olan bir diğer mekanizma DG'de nöroenez hızının azalmasıdır (115). Nöroenez hızı yaşla birlikte azalır. Ayrıca çeşitli sebepler nöroenez üzerinde geçici bir supresyon oluşturabilirler. Çocukluk çağında travmaya maruz kalmak DG volümünde gelişimsel bir bozukluğa sebep olarak bu supresyonun yaşam boyu devam etmesine neden olur (116).

Hastaların kullandıkları antidepresanlarla hipokampus altbölüm hacimlerinin etkileşimi incelenmiş ve tedavinin subiculumda ve hipokampusün gövdesinde nöroplastiteyi olumlu etkilediği gösterilmiştir (117). Tedavi almamış kişilerde topografik olarak da posterior hipokampusün anterior hipokampüse göre daha fazla hacim kaybına uğradığı, uzun dönem antidepresan alan hastalarda bu bulguların olmadığı saptanmıştır (118). Yine daha önce psikotrop tedavi almamış 63 ilk epizod MDB hastasının 8 haftalık izlem çalışmasında da antidepresan tedaviye yanıt verenlerin posterior hipokampus hacimleri yanıt vermeyen kişilere göre daha büyük bulunmuştur (91).

Bir çalışmada tedavi almamış ilk epizod MDB hastaları incelenmiş ve CA1 ve subiculumdaki lokalize hacim artışları sayesinde total hipokampus hacminin kontrollere göre değişmediği saptanmıştır. Bu durum, hipokampus hacmindeki azalmanın MDB patogenezi sonucunda olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda MDB ağırlığının özellikle sol hipokampal atrofi ile, depresif epizod sayısının ise sağ hipokampus hacmi ilişkili olduğu, sol hipokampus hacminin epizod sayısından etkilenmediği gösterilmiştir (119).

Hastalık şiddeti de hipokampus altbölüm hacimlerini etkileyen bir özelliktir. MDB şiddeti ile sol hipokampus CA1 ve subiculum atrofi korele bulunmuştur (94). Bir başka çalışmada da hastaların hipokampusün büyük bir bölümü CA1 alt bölümünden oluşan kuyruk kısmında kontrollere göre anlamlı, MDB ağırlığı ile korele bir küçülme saptanmıştır (120). Yineleyici MDB'si olan hastalarda yapılan bir çalışmada hipokampus gövde ve kuyruk hacmi fazla olan olgularda 8. haftada daha iyi tedavi yanıtı alınmıştır (121). Geç başlangıçlı MDB hastalarında hipokampüste yüzeysel kontraksiyonlar saptanan bir çalışmada bu kontraksiyonlar özellikle subiculum anteriorunda ve CA1'in lateral posteriorunda daha belirgin olarak gözlenmiştir. Yine bu çalışmada yaşlı hastalarda bölgesel hipokampus hacimleriyle bellek testlerindeki performanslar karşılaştırılmış ve sözel bellek bozukluklarıyla sol CA1 ve subiculum hacimlerindeki azalma ilişkili bulunmuştur (74). Konuyla ilgili yapılan postmortem bir çalışmada MDB'si olan bireylerin subikulomlarında CA1 ve daha az oranda CA2 ve CA3 bölgelerinde değişiklikler saptanmıştır. CA1 ve CA2

bölgelerindeki bu değişikliklerin özellikle vasküler hasara duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu da küçük damarların iskemik tutulumunun ileri yaş depresyonunun patogenezindeki önemini desteklemektedir (122,123).

Konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada başlangıçta MDB'li bireylerle sağlıklı kontrolleri arasında hipokampus şekilleri benzer saptanmış, 5 yıllık izlem sonunda MDB grubunda kontrol grubunda saptanmayan heterojen gri madde değişiklikleri olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu MDB tanılı hastalarda beyinde süregelen bir nörodejeneratif sürecin varlığına işaret etmektedir (67).

Sonuç olarak son zamanlarda yapılan MRI çalışmalarında hipokampus hacmindeki global değişikliklerden ziyade lokal değişikliklerin ön planda olduğu ve hipokampusun altbölümlerinin strese ve tedaviye farklı yanıtlar verdikleri gösterilmiş ancak bu farklı yanıtların bölgesel değişikliklerden mi yoksa altbölümlerin beyin diğer kortikal ve subkortikal bölgeleriyle etkileşimindeki bozulmalardan mı kaynaklandığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (30).

1.3. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

Nörotrofinler nöronların hayatta kalmasını, gelişmesini ve fonksiyonlarını sürdürmesini sağlayan proteinlerdir. Başta beyin olmak üzere farklı dokularda da sentezlenirler. Limbik sistemdeki nöronal ağların plastisiteleri üzerinden duygudurumun düzenlenmesinde indirekt etkilidirler.

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) beyinde önemli fonksiyonlara sahip olduğu bilinen bir nörotrofindir (124). Depresyon patofizyolojisinde BDNF ile indüklenen sinyal yollarının etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Stresin BDNF düzeylerini düşürerek ve dolayısıyla BDNF ile başlayan sinyal yollarını inhibe ederek hipokampal atrofiye yol açtığı düşünülmektedir. Komorbiditesi olmayan ilk epizod MDB tanılı genç hastalar ve kontrollerinde yapılan bir çalışmada BDNF düzeyleri ile hipokampus hacmi arasındaki ilişki yalnızca MDB grubunda anlamlı bulunmuştur (66). Bir çalışmada psikososyal stresör yaşayan yüksek ailesel riskli kişilerle düşük ailesel riskli olanlar karşılaştırıldığında yüksek risk grubunda plazma BDNF düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (125). Gönül ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada da MDB'deki düşük serum BDNF düzeylerinin başarılı antidepresan tedavi sonrasında normal düzeylere yükseldiği gösterilmiştir (29). Santral sinir sistemine BDNF enjeksiyonunun nörotrofik etkiler sağlayarak depresyon

semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (126). Bunun yanında kronik antidepresan tedavisinin prefrontal korteks ve hipokampüste BDNF düzeylerini arttırmak yoluyla hipokampal atrofiyi engellediğini ve hatta geri döndürdüğünü öne süren çalışmalar bulunmaktadır (108). Hatta antidepresanlara cevabın en az iki hafta sonra ortaya çıkması yeni nöronların olgunlaşması için bu süreye ihtiyaç duyulması ile açıklanmaktadır (127).

BDNF polimorfizmlerinin tedavi yanıtıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar BDNF-Met alleli taşıyıcılarının lityum, sitalopram, essitalopram ve fluoksetin tedavilerine daha iyi yanıt verdiğini ortaya koymuştur (128,129). Val/Val homozigot taşıyıcılarının ise klozapin, olanzapin, risperidon ve keti yapin gibi antipsikotiklere daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (130). Aynı zamanda bu polimorfizmi taşıyan kişilerin strese daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (131).

Depresyon patogenezinde önemli bir diğer sistem de serotonerjik sistemdir. Beyindeki serotonerjik fonksiyonların düzenlenmesinde presinaptik 5HT taşıyıcısı rol alır. Serotoninin nöroenez üzerindeki etkileri ise DG'deki 5HT1A reseptörleri ile ilişkilidir. Sinapstan serotonin klirensini azaltarak serotonerjik uyarımın artışına neden olan 5HTTLPR polimorfizmi 5HT1A reseptörlerinde desensitizasyona sebep olur. BDNF polimorfizmleri tanıdan bağımsız olarak hipokampus hacmi ile ilişkili bulunmuşken bu polimorfizm ve hipokampus hacmi arasındaki ilişki yalnızca MDB hastalarına spesifiktir. Bu sonuçlar nörotrofin hipotezini desteklemekle birlikte 5HTTLPR polimorfizmi taşıyan bireyler gibi genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde stresle ilişkili nöroplastik değişikliklerin de varlığını ortaya koymaktadır. Ek olarak serotonin transporter ve 5HT1A reseptör genlerindeki polimorfizmler de amigdala aktivasyonunu arttırarak MDB geliştirme riskini daha da arttırabilmektedir (33).

1.4. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks

Homeostasis organizmanın stresörler karşısında iç değişkenlerini belli aralıklar içerisinde dengede tutma eğilimidir. Bu homeostasis durumunu bozan stresörlere karşı vücudun dengeyi yeniden sağlamak amacıyla gerçekleştirdiği tüm biyolojik ve davranışsal değişiklikler stres yanıtı olarak tanımlanır. Stres yanıtının oluşumunda hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks etkilidir. Bu sürecin doğru bir şekilde kontrol edilememesi başta MDB olmak üzere duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (132).

Organizmanın stres yanıtında en önemli mekanizma vücudun glukokortikoid düzeyini kontrol eden hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) akstır. Hipotalamus paraventriküler

nükleusundan salgılanan ve hipotalamo-hipofizer portal sistem ile ön hipofize taşınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) HPA aksını başlatır. CRH ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerde CRH-1 reseptörleri üzerinden adrenokortikotrop hormon (ACTH) salınmasını uyarır. ACTH ise periferik dolaşım ile adrenal kortekse ulaşır ve kortizol salınımını indükler. Glukokortikoidler organizmada stres yanıtını oluşturduktan sonra limbik sistem ve HPA aksındaki reseptörlerine bağlanarak negatif feedback oluştururlar. HPA aksındaki bu pulsatil aktivite organizmanın stres durumu ve sirkadiyen ritim gibi çeşitli etmenlerden etkilenir (132).

MDB tanılı hastalarda hipofiz hacmi, hipotalamustaki CRH nöron sayısı ve CRH mRNA miktarı, beyin omurilik sıvısında CRH düzeyi, CRH'ye bağımlı ACTH salınımı, kan ACTH düzeyi ve üriner kortizol ekskresyonu kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (133). Ayrıca MDB tanılı bireylerin %50'sinde ön hipofiz glukokortikoid reseptörlerinin negatif feedback kapasitesini ölçen deksametazon supresyon testiyle artmış glukokortikoid resistansı olduğu gösterilmiştir (134). Bu bulgular MDB olgularında HPA hiperaktivitesinin varlığını destekler niteliktedir.

MDB'li olgular glukokortikoid resistansı nedeniyle remisyonda dahi strese aşırı CRH sekresyonu ile yanıt verirler. Bu, stres altında anksiyete ve korkunun daha da artmasına neden olmaktadır. Hatta kortizol seviyesindeki bu değişikliklerin monoaminerjik sistemi etkilediği ve depresif semptomlara sebep olduğu düşünülmektedir (135).

1.4.1. HPA ve Hipokampus

Hipokampusteki nöroplastisiteyi çeşitli yönlerden etkileyen birçok sinyal sistemi bulunmaktadır. Örneğin glukokortikoidlerin stresle ilişkili dendritik budanma ve nörogenez supresyonu ile ilişkili olduğu, bu etkinin glukokortikoid reseptör antagonistleriyle gerilediği gösterilmiştir (54).

Hipokampus yüksek oranda glukokortikoid reseptörü barındırdığı ve postnatal dönemde de nörogenezin devam ettiği bir bölge olduğu için strese özellikle duyarlıdır (136). Glukokortikoid reseptör yoğunluğu yaşla birlikte değişim gösterdiği için erken yaşta yaşam olayına maruz kalan erişkinlerde MDB tanısı almamış olsalar da hipokampus volümü kontrollere göre daha düşük saptanmaktadır ve bu kişilerde ömür boyu MDB'ye yatkınlık oluşmaktadır (137). Ayrıca bu kişilerde MDB daha ağır ve yinelemelerle seyretmektedir (138). Çocukluk çağındaki tüm travma tipleri hipokampus üzerine benzer etki göstermiştir. Bu etki özellikle fiziksel ve seksüel istismara uğrayan çocuklarda daha belirgindir (139).

Çocukluk çağı travması, hipokampus hacmi ve MDB arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Çocukluk çağı travması ve MDB'nin hipokampus büyüklüğü aracılığı ile indirekt ilişkili olabileceği ya da çocukluk çağı travmasının ve düşük hipokampus hacminin depresyona yatkınlık yaratan özellikler olabileceği düşünülmektedir. Bir diğer açıklama da MDB ve çocukluk çağı travmasının aditif etkiyle hipokampüste atrofiye yol açıyor olmasıdır. Konuyla ilgili literatür henüz net değildir (69). Bunun ötesinde erken dönemde travmaya maruz kalan kişilerde anksiyete bozuklukları ve alkol madde kötüye kullanımı gibi komorbid hastalıkların yüksek oranda görülmesi de çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir (140). Bu konunun açıklığa kavuşturulması için hastalığın ilerleyişi boyunca hipokampus hacmindeki değişikliklerin takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağı travması ve küçük hipokampus hacmi dışında genetik polimorfizmler, HPA aks aktivitesi, baş etme mekanizmaları ve sosyal destek de MDB yatkınlığı açısından önemlidir (141). Genetik değişikliklerin hipokampusu çocukluk çağı travmalarına daha duyarlı yaptığı ve potansiyel olarak depresyon riskini arttırdığı söylenebilir (142). Örneğin MDB açısından yüksek risk altında olan ve serotonin transporterinin kısa allelini taşıyan bireylerin hipokampus hacimlerinin strese daha duyarlı olduğu saptanmıştır (76,86).

Cole ve ark.ın yaptığı bir metaanalizde azalmış hipokampus hacminin yalnızca yineleyici ve kronik depresyonda değil hastalığın ilk epizodunda da olduğu gösterilmiş; bu sonuçların aile öyküsü ya da çocukluk çağı travması olan yüksek riskli kişilerde benzer bulgular saptayan çalışmalarla ilişkili olabileceği ve MDB'nin yol açtığı bir skardan çok MDB riskinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (80).

Hipokampus ve amigdala psikojenik uyaran durumuna göre HPA aksının fonksiyonlarını etkilemektedir. HPA aksını inhibe eden GABAerjik nöronlar hipokampus tarafından aktive edilirken amigdala tarafından inhibe edilir (143). Subiculum, HPA ve hipokampus ilişkisinde önemli bir role sahiptir. Ventral subiculum strese verilen yanıtta (HPA aksının inhibisyonu) görevli iken, dorsal subiculum ise bazal sekretuar patern ile ilişkilidir (144).

Artmış glukokortikoid düzeyleri BDNF gibi büyüme faktörlerinin down regülasyonu ve bozulmuş remodeling üzerinden beyinde atrofi oluşturabilmektedir (145). Bu nörotoksik etkinin en belirgin olduğu bölgelerden biri hipokampüstür. Bunun ötesinde hipokampus atrofisi hipokampusün HPA aksı üzerindeki kendi inhibitör etkisini de azaltarak strese aşırı bir duyarlılık oluşturur. Çalışmalarda nöronal plastisitenin yüksek olduğu erken çocukluk döneminde karşılaşılan stresin limbik-hipotalamo-pitüiter-adrenal aksta persistan bir duyarlılığa sebep olduğu ve hafif düzeyde artmış streste dahi MDB oluşumuna yol açtığı

ortaya konmuştur (146,147). Hatta bu nedenle HPA aksını baskılayan ilaçlar MDB tedavisinde denenmiştir (148,149).

Araştırma grubumuzun yaptığı bir çalışmada 27 MDB öyküsü olan anne ve onların yüksek genetik risk taşıyan sağlıklı kızları ile 26 sağlıklı anne ve onların düşük riskli sağlıklı kızlarının hipokampus hacimleri karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli kızlarla düşük riskli olanlar arasında hipokampus hacmi açısından farklılık bulunmamış, subikulumda premorbid genetik yatkınlığı yansıttığı düşünülen değişiklikler ile sağ subiculum, CA1, CA2, CA3'te koruyucu olduğu düşünülen değişiklikler saptanmıştır. Bunun yanında MDB öyküsü olan anneler ve kızlarında sağ hipokampus subiculumlarında endofenotipik olabilecek ortak değişiklikler gösterilmiştir. Ayrıca MDB süreci ile ilişkili olarak MDB öyküsü olan annelerde sağ hipokampus CA2, CA3 bölgelerinde deformasyonlar görülmüştür. Son olarak MDB öyküsü olan anneler ve kontrolleri arasında hipokampus hacmi açısından farklılık bulunmazken tedavi, genetik alt yapı ve hastalık sebebi ile ortaya çıktığı düşünülen yapısal değişiklikler saptanmıştır. (150)

Bu çalışmada ise 19-25 yaş arasında olan ve bir tanesi 19 yaşından önce olmak üzere en az iki MDB epizodu geçirmiş yüksek ailesel riske sahip kadınlarla yaş ve eğitim durumu açısından eşit sağlıklı kontroller hipokampus ve hipokampal altbölüm hacimleri açısından karşılaştırılmıştır.

2. AMAÇ

Genetik risk taşıyan bireylerin bazıları erken dönemde hastalanırken diğerleri daha geç yaşlarda hastalanmakta veya hastalık belirtileri göstermemektedir. Ayrıca prognoz açısından hastalar arasında oldukça büyük farklılıklar bulunabilmektedir. Kliniğimizde daha önce yapılan genetik yüklülüğü olan ancak hastalanmamış bireyler kontrolleri ile karşılaştırılmış ve genetik risk taşıyan genç kadınlarda hipokampus hacminin küçük olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada ise genetik yüklülüğü olan ve erken dönemde MDB tanısı almış bireylerin, kontroller ile karşılaştırılması koruyucu ve yatkinlaştırıcı faktörlerin açıklığa kavuşturulmasında fayda sağlayacaktır. Bu bağlamda bakıldığında biz bu çalışmada; ailelerinde MDB öyküsü olan, genetik yüklülükleri nedeni ile erken dönemde MDB geçirmiş ve hastalığı tekrarlayan kadınlar ile kontrol grubu karşılaştırarak MDB nörogörüntüleme

çalışmalarında sıklıkla volum değişikliği saptanan hipokampüsün ve hipokampüs altbölümlerinin hastalığa yatkınlık yaratma ya da kompanzasyon sağlama açısından rolünü tespit etmeyi amaçladık.

3. HİPOTEZLER

1- Genetik açıdan yüksek riske sahip erken yaşta başlayan ve yineleyen MDB epizodu geçiren kadınların hipokampüs hacimlerinin kontrollere göre daha düşük olması beklenmektedir. (Yatkınlığa neden olan etki)

2- MDB'ye yakalanmamış sağlıklı kontrollerde hastalığa direnç sağlayan gri madde değişiklikleri beklenmektedir. (Hastalıktan koruyucu direnç sağlayan etki)

4. YÖNTEM

4.1. ÖRNEKLEM

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve alım kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Hem kontrol hem de hasta grubu çalışmaya katılmayı kabul eden, yaş dağılımları benzer kişiler arasından seçilmiştir. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili bilgilendirildikten sonra aydınlatılmış onam belgesi imzalatılmıştır.

Çalışma için E.Ü.T.F Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

4.1.1. Çalışmaya Alım Kriterleri

GRUP 1 (Aile öyküsü olan ve yineleyici MDB tanısı almış olan kadınlar)

- a) 19-25 yaşları arasında olmak
- b) DSM IV kriterlerine göre en az 2 kez major düzeyde depresyon atağı geçirmiş olmak (En az bir tanesi 19 yaş öncesinde)
- c) Annesinde MDB tanısı bulunması

GRUP 2 (Aile öyküsü ve hastalık tanısı olmayan kadınlar)

19-25 yaş grubu arasında olmak,
DSM IV kriterlerine göre major düzeyde depresyon atağı geçirmemiş olmak
Hamilton Depresyon Ölçeği < 8

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- a) Gebelik veya gebelik riski bulunması
- b) 3 dakikadan daha uzun süre bilinç kaybıyla giden kafa travması geçirmiş olmak
- c) Yapısal MRG görüntüsünde belirgin morfolojik anomali saptanması
- d) Diyabet, kontrol altına alınamamış hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık; aktif veya son 6 ayda geçirilmiş üst gastrointestinal kanama öyküsü olması
- e) Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı olması
- f) Birinci derece akrabalarda bipolar duygudurum bozukluğu veya şizofreni tanısı bulunması
- g) Çalışma sırasında psikiyatrik muayene ve SCID taraması ile tespit edilen geçirilmiş veya aktif klinik düzeyde MDB dışında eksen 1 hastalığı tanısı almış olmak.
- h) MRG çekimine engel teşkil edecek düzeyde klostrofobi bulunması
- i) 8 yıllık eğitimi tamamlayamamış olmak

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- a) Gönüllüler çalışmanın çalışmadan ayrılma isteklerinin olması
- b) Çalışma adımlarının herhangi birini tamamlamada sorun yaşanması

4.2. UYGULAMA

4.2.1. Psikiyatrik Görüşme

Çalışma grupları için belirlenen hasta ve kontrollere yüz yüze veya telefon ile ulaşılarak çalışma hakkında temel bilgiler verilmiş, alım kriterlerine genel olarak uyup uymadıkları değerlendirilmiştir. Kriterlere uyan hastalara randevu verilerek ikinci bir görüşme yapılmış, çalışma hakkında daha detaylı bilgi verilmiştir. Kabul eden katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış, ayrıntılı psikiyatrik muayene yapıldıktan sonra SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (STAI- State Trait Anxiety Inventory) ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire CTQ) uygulanmıştır.

4.2.2. Formlar ve Ölçekler

SCID – I (Structured Clinical Interview for the DSM- IV Axis Disorders): Major DSM- IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için

First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır (151).

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17): Hamilton ve Williams tarafından 1978 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe'ye çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış ölçek 17 sorudan oluşmaktadır (152).

Beck Depresyon Envanteri (BDE): Beck tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından 1989 yılında oluşturulmuştur. 21 likert tipi sorudan oluşan ölçek öz bildirime dayalıdır ve depresyonun şiddeti ve tedavi cevabı ile ilgili fikir vermektedir. (153)

Beck Anksiyete Envanteri (BAE): Bireylerin yaşadıkları anksiyete belirtilerinin sıklığının değerlendirilmesi için hazırlanmış öz bildirime dayalı 0-3 arasında puanlanan likert tipi 21 sorudan oluşmaktadır. Eren ve ark. tarafından 2006 yılında geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. (154)

Durumluk Sürekli Anksiyete Envanteri (STAI- State Trait Anxiety Inventory): Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilen ölçeğin; türkçeye çevrilmesi ve güvenilirlik ve geçerlik çalışmaları Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır. Bir kendini değerlendirme türü olan ölçek, kısa ifadelerden oluşan toplam 40 maddeyi içermektedir. 20 maddelik “durumluk kaygı formu” ve son yedi gündür hissedilenleri belirlemek amacıyla oluşturulan 20 maddelik “sürekli kaygı formu” olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (155)

Cocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire CTQ): Bernstein ve ark. tarafından geliştirilen, 20 yaş öncesi istismar ve ihmal yaşantılarını geriye dönük ve niceliksel olarak değerlendirmede yararlı olan bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Şar ve ark. tarafından yapılmıştır. Öz bildirime dayalı 28 sorudan oluşmaktadır.

4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Psikiyatrik muayeneleri tamamlanan ve ölçekleri uygulanan hastaların hastaların ve radyoloji biriminin uygunluğuna göre en geç 1 hafta içerisinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı' nda yapısal MRG çekimleri yapılmıştır. 3.0 Tesla gücünde ve 12 kanallı başlık bobini bulunan bir cihaz görüntüleme için kullanılmıştır (Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Germany).

MRG protokolü aksiyel kesitlerde BLADE tekniği ile elde edilen TSE T2 ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 2500/117 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit sayısı: 20, kesitler arası boşluk: 1.8 mm, vokselle büyüklüğü: 0.6x0.6x5 mm, FOV: 200, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2); koronal kesitlerde 3D SPACE Dark Fluid (FLAIR) sekanslar (TR/TE/TI: 5000/399/1800 ms, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 44, kesitler arası boşluk olmadan matriks: 258X256, vokselle büyüklüğü: 1X1X4 mm, FOV: 250, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) ve sagittal kesitlerde T1 ağırlıklı 3D MP-RAGE sekanslarını (TR/TE/TI: 1600/2.21/900 ms, FA: 9, kesit kalınlığı: 1 mm, kesit sayısı: 160, kesitler arası boşluk olmadan, matriks: 246X256, vokselle büyüklüğü: 1X1X1 mm, FOV: 256, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) içermektedir. T2 ağırlıklı TSE ve DARK Fluid (FLAIR) görüntüler herhangi bir beyin lezyonu saptayıp dışlamak için kullanılmıştır. 3D T1 ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler ilgi alanı analizleri için kullanılmıştır.

4.2.4. Görüntülerin İşlenmesi

Elde edilen görüntüler Nifti formatına çevirilenden sonra FreeSurfer (v6.0) yazılım paketinin önerilen segmentasyon pipeline ı olan "recon-all" scripti kullanarak ilk önce doku sınıflandırması yapılmış(GM/WM/CSF), ardından da atlas tabanlı segmentasyon araçları ve lineer/non-lineer registration sonucunda subkortikal yapıların sınırları belirlenmiştir. FreeSurfer programı standart segmentasyon algoritmaları dışında kortikal yüzey parsasyonu da yapmakta ve bu sonuçları subkortikal yapıların son kez ince düzenlenmesi ve hata gidermesinde kullanılmaktadır(156). Elde edilen hipokampus segmentasyon sonuçları yine FreeSurfer yazılım paketinin en yeni özelliklerinden biri olan Hipokampus Subfield programı kullanarak (quantify_HA_T1) alt alanlara ayrılmıştır. Bu program yüksek çözünürlüklü histolojik kesitlerden oluşturulan bir atlas ve gelişmiş algoritmalar kullanılmaktadır(65).

4.2.5. İstatistiksel Değerlendirme ve Güç Analizi

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science) paket programı ve FreeSurfer bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın bağımsız değişkenleri yaş, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, atak sayısı, hastalık süresi, genetik yük, Hamilton Depresyon Ölçeği skoru, Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri skoru ve total İntrakranial Volüm (TIV); bağımlı değişkenleri ise sağ ve sol hipokampus ve altbölüm hacimleridir.

Hipokampus ve altbölümlerinin hacimleri sağ ve sol için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra TIV ortalaması hesaplandıktan sonra; hipokampus hacmi üzerine etkisi olabilecek yaş, eğitim düzeyi, TIV, genetik yük, Hamilton Depresyon Ölçeği, Çocukluk Çağı Travmaları

Ölçeği ve Durumluluk- Sürekli Anksiyete Envanteri skorları gibi faktörlerin etkisi Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi (Multiple Linear Regression Analysis) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca depresif epizod sayısı ve hastalık başlangıcından itibaren geçen süre gibi faktörlerin hipokampus hacmi üzerine etkisine bakılmıştır. Gruplar arası sağ ve sol hipokampus hacim farkı Genel Lineer Model (Çok Değişkenli Kovaryans Analizi - Multivariate Analysis Of Covariance; MANCOVA) kullanılarak incelenmiş; analiz esnasında hastalık tanısı alama veya kontrol grubunda olma sabit faktör (fixed factor); yaş ve TIV ise eş değişken (covariate) olarak alınmıştır.

Fark saptanan alanlar için regresyon analizi ile farkın hangi faktörlerden kaynaklanıyor olduğu saptanmıştır. Regresyon analizine yaş, eğitim süresi, HAM-D, STAI, CTQ skorları ve TIV dahil edilmiştir.

Güç Analizi

İki grup arasındaki hipokampusların farkını $f=0.5$ ($\eta^2=0.83$ Orta büyüklük) etki değerinde, $\alpha=0,05$; Güç ($1-\beta$ err prob) = 0,8; $df=2$; grup sayısı= 2; Karıştırıcı faktör sayısı = 2 olarak hesaplandığında toplam örneklem sayısı 42 olarak elde edildi.

5. BULGULAR

5.1. Katılımın Değerlendirilmesi

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran veya hasta alımı için hazırlanan ilan yoluyla tarafımıza başvuru yapan gönüllüler dahil edilmiştir. Telefonla ya da yüz yüze yapılan ön görüşmede çalışma ile ilgili detaylı bilgi verildikten sonra, katılmasına engel durumu olmayan ve gönüllü olan kişilerle ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapılmıştır.

Bu amaçla yapılan hasta görüşmelerinin 1 tanesinde gönüllüye MDB dışında eksen 1 tanısının konduğu (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu), 4 kişi ise MR çekimi için randevusuna gelemediği için dışlanmıştır. Geriye kalan ve MR çekimi tamamlanan hastalardan 1 tanesinin MR görüntülerinde problem olması nedeni ile analizleri gerçekleştirilemediği için çalışmadan dışlanmıştır. Böylece hasta grubuna 27 adet annelerinde depresyon öyküsü olan, kendileri de en az bir tanesi 19 yaşından önce olmak üzere en az iki depresif epizod geçiren 19-25 yaş arası kadın dahil edilmiştir.

Çalışmanın kontrol grubuna ise hasta grubu ile yaş ve eğitim düzeyi açısından uyum gösteren ve yapılan psikiyatrik görüşmede DSM-4'e göre geçmişte ya da o anki hali ile herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı saptanmayan kişiler alınmıştır. Kontrol grubunun alım kriterleri önceki çalışmalar ile aynı olduğu için yaş ve eğitim düzeyi ve MR çekim özellikleri aynı 17 kontrol önceki çalışmalardan alınmıştır. 13 kişinin ise görüşmesi ve çekimi gerçekleştirilmiştir. 1 kişinin görüntülerinde problem olması nedeni ile analizler gerçekleştirilememiş ve toplam 29 kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Böylece 27 kişi hasta, 29 kişi kontrol olmak üzere toplam 56 kişi çalışmaya alınmıştır.

5.2. Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları depresyon grubu için $23,2 \pm 1,8$; kontrol grubu için ise $23,1 \pm 1,9$ olarak hesaplanmıştır. Veriler normal dağılıma uyduğu ve parametrik değişkenler olduğu için iki grup arasında fark olup olmadığı bağımsız gruplar t-testi ile değerlendirilmiş ve hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,81$)

Çalışmada katılımcıların eğitim düzeyleri toplam eğitim yılları ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların eğitim düzeyleri ortalamalarının depresyon grubu için $14,9 \pm 2,1$; kontrol grubu için ise $15,4 \pm 1,7$ olduğu saptanmıştır. İki grup arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için bağımsız gruplar t-testi uygulanmış ve anlamlı istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir. ($p=0,35$)

Katılımcıların gelir düzeyleri kendi beyanlarına göre düşük, orta, yüksek olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Depresyon grubunda 3 kişi (%11,1) düşük, 19 (%70,4) orta, 5 kişi (%18,5) ise yüksek; kontrol grubunda ise 5 kişi (%18,5) düşük, 16 kişi (%59,3) orta, 6 kişi (%22,2) de yüksek gelir düzeyine sahip olduğunu belirtmiştir. Yapılan ki-kare testinde ise depresyon ve kontrol grupları arasına anlamlı fark bulunmamıştır.

Katılımcıların boyları da santimetre cinsinden analizlere dahil edilmiştir. Depresyon grubunun boy ortalaması $165,6 \pm 5,3$; kontrol grubunun ise $164,5 \pm 6,4$ olarak hesaplanmıştır ve iki grup arasında bağımsız gruplar t-testine göre anlamlı fark bulunmamaktadır. ($p=0,48$)

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş, eğitim süresi ve boy ortalamaları

	Hasta	Kontrol	t	p Değeri
Yaş	$23,2 \pm 1,8$	$23,1 \pm 1,9$	0,235	$p=0,81$
Toplam Eğitim Süresi (Yıl)	$14,9 \pm 2,1$	$15,4 \pm 1,7$	-0,936	$p=0,35$
Boy	$165,6 \pm 5,3$	$164,5 \pm 6,4$	0,678	$p=0,48$

5.3. Hasta ve kontrollerin ölçek verilerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil olan hem depresyon hem de kontrol grubundaki gönüllülere ayrıntılı psikiyatrik muayene yapılmış, görüşme sırasında ek tıbbi hastalıklarının olup olmadığı, varsa kullanmakta oldukları ilaçlar, sigara, alkol ya da madde kullanımlarının olup olmadığı detaylı olarak sorgulanmıştır. Dışlama kriterlerini karşılamayan katılımcılar SCID-1, Hamilton Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon ve Anksiyete Envanteri Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri ile değerlendirilmiştir. Ek olarak depresyon grubunda olan katılımcıların geçirmiş oldukları epizodların zamanları, öncesinde psikososyal stresör olup olmadığı, ilaç tedavisi alıp almadıkları, epizodun ne kadar sürdüğü, yatışlarının olup olmadığı, özkıyım girişimi ya da düşüncelerinin eşlik edip etmediği değerlendirilmiş, annelerinin depresyon öyküsü detaylı olarak sorgulanmıştır.

Kontrol grubuna alınacak kişilerin kriterleri önceki çalışmalar ile aynı olduğundan yaş ve eğitim düzeyleri eşit 17 kontrol bahsedilen çalışmadan alınmıştır. Geri kalan 12 kontrol ise görüşmeleri yapılarak dahil edilmiştir. Eski çalışmalardan dahil edilen kontrollerin 3 tanesinin HAM-D, BDI, BAE, STAI1-2 skorlarına, 15 tanesinin ise BDI ve BAE skorlarına ulaşamamış, bu veriler kayıp veri olarak ele alınmıştır.

Hasta grubunda Hamilton Depresyon Ölçeği skor ortalaması $7,26\pm3,56$; Durumluluk Anksiyete Envanteri skor ortalaması $45,37\pm10,57$; Sürekli Anksiyete Envanteri skor ortalaması $56,52\pm11,92$; Beck Depresyon ölçeği skor ortalaması $28,74\pm15,42$; Beck Anksiyete Envanteri skor ortalaması $28,33\pm13,78$ olarak hesaplanmıştır. Hipokampus hacmi ile ilişkili olduğu düşünülen erken yaşlarda geçirilen travmaları değerlendirmek için yapılan Çocukluk Çağı Travma Ölçeği ortalaması $44,48\pm14,86$ olarak bulunmuş, alt ölçeklerin skor ortalamalarına göre detaylı olarak bakıldığında ise minimizasyon $0,37\pm0,74$; duygusal istismar $10,67\pm5,50$; fiziksel istismar $6,70\pm3,45$; fiziksel ihmal $6,96\pm2,39$; duygusal ihmal $13,44\pm5,47$; cinsel istismar $7,07\pm5,11$ olarak hesaplanmıştır.

Kontrol grubu ölçek puanları ortalamaları ise; Hamilton Depresyon Ölçeği $1,00\pm1,88$; Durumluluk Anksiyete Envanteri $29,04\pm7,75$; Sürekli Anksiyete Envanteri $35,83\pm8,12$; Beck Depresyon ölçeği $5,12\pm5,30$; Beck Anksiyete Envanteri $4,75\pm4,39$ olarak hesaplanmıştır. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği ortalaması $27,69\pm3,10$ olarak bulunmuş, alt ölçeklerin skor ortalamalarına göre detaylı olarak bakıldığında ise minimizasyon $1,52\pm1,18$; duygusal istismar $5,52\pm1,06$; fiziksel istismar $5,00\pm0,00$; fiziksel ihmal $5,59\pm1,21$; duygusal ihmal $6,41\pm1,45$; cinsel istismar $5,21\pm0,13$ olarak hesaplanmıştır.

Depresyon grubu ve kontrol grubunun ölçek puanları bağımsız gruplar t-testi ile karşılaştırılmıştır. HAM-D, BDI, BAE, STAI1-2, CTQ (toplam skor, duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal ihmal) puanları depresyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırası ile $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $p=0,016$, $p=0,011$, $P<0,001$). Çocukluk çağı ruhsal travmaları ölçeğindeki minimizasyon puanı travmanın inkarını ölçmekte ve toplam puanı etkilememektedir. Çalışmamızda kontrollerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Çocukluk çağı travmaları ölçeği alt ölçeklerinden cinsel istismar puanları ise hasta grubunda hafif düzeyde daha yüksek olmakla birlikte kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,071$).

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin ölçek puan ortalamaları ve istatistiksel farkları

	Hasta	Kontrol	t	p değeri
Hamilton Depresyon	7,26±3,56	1,00±1,88	7,965	P<0,001
Beck Depresyon	28,74±15,42	5,12±5,30	7,402	P<0,001
Beck Anksiyete	28,33±13,78	4,75±4,39	5,764	P<0,001
STAI				
State	45,37±10,57	29,04±7,75	6,225	P<0,001
Trait	56,52±11,92	35,83±8,12	7,151	P<0,001
Çocukluk Çağı Travma				
Minimizasyon	0,37±0,74	1,52±1,18	4,307	P<0,001
Duygusal İstismar	10,67±5,50	5,52±1,06	4,950	P<0,001
Fiziksel İstismar	6,70±3,45	5,00±0,00	2,660	p=0,016
Fiziksel İhmal	6,96±2,39	5,59±1,21	2,745	p=0,011
Duygusal İhmal	13,44±5,47	6,41±1,45	6,683	P<0,001
Cinsel İstismar	7,07±5,11	5,21±0,13	1,910	p=0,071
Total Skor	44,48±14,86	27,69±3,10	5,952	P<0,001

5.4. Hasta grubunda hastalık şiddeti ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi

Hasta grubundan 3 kişi (%11,1) psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüştü. Toplamda 13 kişi (%48,1) ise özkiyım girişiminde bulunmuştu. Hastaların 11 tanesi (%40,7) MR çekiminin gerçekleştirildiği sırada aktif olarak antidepresan tedavi almaktaydı. 12 kişi (%44,4) ise en az 3 ay boyunca düzenli antidepresan tedavi almış, ancak son dönemde ilaç tedavisi almıyordu. 4 hasta ise (%14,8) hayatlarının hiçbir döneminde antidepresan tedavi kullanmamıştı. Hastaların hiçbirinde yaşamları boyunca psikotik belirti düşündürebilecek bulguya rastlanmadı. Ancak antidepresan tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda güçlendirme amacı ile 6 hastada (%22,2) antipsikotik tedavi denenmişti. MR çekimleri sırasında hiçbir hasta antipsikotik tedavi almamaktaydı. Hasta grubunda 23 kişi (%85,2) sağ, 4 kişi (%14,8) sol elini kullanmaktaydı. Kişilerden alınan bilgiye göre 15 kişi (%55,6) sigara kullanmamakta, geri kalan 12 hasta (%44,4) ise değişken miktarda sigara kullanmaktaydı. Hem annesinde hem kendisinde depresyon tanısı olan hasta grubunun ulaşılabildiği zaman annelerinden ulaşamadığında ise kendilerinden annelerindeki depresyon ile ilgili bilgi alınmıştır. Buna göre 8 annenin (%29,6) geçirilmiş tek bir depresif epizodu varken, 12 hastanın annesi (%44,4) 2 ya da daha fazla epizod geçirmiştir. Geri kalan 5 hastanın ise alınan bilgiye göre annelerinde uzun zamandır devam eden kronik bir depresif süreçleri bulunmaktaydı.

5.5. Hasta ve kontrol grubunda toplam hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması:

Gruplar arasında total hipokampus hacimleri açısından fark olup olmadığı hem hipokampus proper (Cornu ammonis bölgelerinin toplamı) hem de toplam hipokampus hacmi açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hasta grubunun sağ total hipokampus hacimleri (THV) ortalaması $3503,77 \pm 229,71$; sağ hipokampus proper hacmi (HPV) ortalamaları ise $1143,14 \pm 89,71$ 'dir. Kontrol grubunda ise sağ THV ortalaması $3573,60 \pm 320,03$; sağ HPV ortalaması ise $1195,65 \pm 130,1$ olarak hesaplanmıştır. Sol taraf için ise THV ortalaması hastalarda $3398,94 \pm 222,03$; kontrollerde $3473,73 \pm 315,65$; HPV ise hastalarda $1086,84 \pm 104,68$; kontrollerde ise $1121,41 \pm 119,53$ 'tür.

THV ve HPV değerleri bağımlı değişken; yaş, eğitim düzeyi ve total intracranial volüm (TIV) eş değişken; depresyon grubunda ya da kontrol grubunda olma durumu da fixed factor olarak alınmış ve genel lineer model uygulanmıştır. Analizlerde depresyon ve kontrol grubu arasında hem sağ hem de sol hipokampus için TIV ve HPV açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ HPV hasta grubunda küçülme eğilimi göstermiştir. (Sağ THV: $F(1,51)=0,678$ $p=0,414$; Sağ HPV: $F(1,51)=3,900$ $p=0,054$; Sol THV: $F(1,51)=0,670$ $p=0,417$; Sol HPV $F(1,51)=1,018$ $p=0,318$) (Tablo 3 ve 4)

Tablo 3: Sağ Hipokampus için THV ve HPV ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta (η^2) değerleri

		Ortalama	SD	F	dF	p	H^2
Sağ THV	Hasta	3503,77	229,71	0,678	1,51	0,414	0,13
	Kontrol	3573,60	320,03				
Sağ HPV	Hasta	1143,14	89,71	3,900	1,51	0,054	0,71
	Kontrol	1195,65	130,09				

Tablo 4: Sol Hipokampus için THV ve HPV ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve eta (η^2) değerleri

		Ortalama	SD	F	dF	p	H^2
Sol THV	Hasta	3398,94	222,03	0,670	1,51	0,417	0,13
	Kontrol	3473,73	315,65				
Sol HPV	Hasta	1086,84	104,68	1,018	1,51	0,318	0,20
	Kontrol	1121,41	119,53				

5.6 Hasta ve kontrol grubunda hipokampus altbölümlerinin hacimlerinin karşılaştırılması

Hasta (n=27) ve kontrollerin (n=29) MR görüntüleri FreeSurfer programında segmente edilmiştir. Iglesias ve ark (2018)'in hazırladığı istatistiksel atlasa göre görüntüler segmente edilmiş ve her kişi için total intrakranial volüm (ICV) ve altbölüm hacimleri ile beraber hipokampal hacimler elde edilmiştir. Bu segmentasyon atlasına göre her bir hipokampus CA1 baş ve gövde, CA2/3 baş ve gövde, CA4 baş ve gövde, moleküler tabaka (subiculum ve CA bölgelerinin) baş ve gövde, dentat gyrus (granüler+moleküler tabaka) baş ve gövde, subiculum baş ve gövde, presubiculum baş ve gövde, parasubiculum, tail, fimbria, fissür ve HATA (hipokampus-amigdala arasındaki geçiş zonu) olmak üzere 19 bölüme ayrılmıştır.

Hasta ve kontrollerin saptanan sağ ve sol hipokampus altalanlarının ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 5 ve 6 da görülmektedir. Bu sonuçlar bağımlı değişken; yaş, eğitim düzeyi ve TIV eş değişken; depresyon grubunda ya da kontrol grubunda olma durumu da fixed factor olarak alınmış ve genel lineer model uygulanmıştır. Bu modele göre her bir hacim değeri için F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve η^2 (η^2) değerleri Tablo 5 ve 6 da gösterilmektedir.

Tablo 5: Sağ Hipokampus altbölümlerinin hacim ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve η^2 (η^2) değerleri

			Ortalama	SD	F	DF	P	H ²
Sağ Kuyruk		Hasta	537,67	55,76	0,119	1,51	0,732	0,002
		Kontrol	546,96	65,62				
Sağ Subiculum	Toplam	Hasta	438,98	30,39	0,206	1,51	0,652	0,004
		Kontrol	438,19	40,56				
	Baş	Hasta	201,71	16,22	0,160	1,51	0,691	0,003
		Kontrol	205,43	26,75				
	Gövde	Hasta	237,27	22,14	1,533	1,51	0,221	0,029
		Kontrol	232,77	20,85				
Sağ CA1	Toplam	Hasta	673,06	48,75	3,299	1,51	0,075	0,061
		Kontrol	703,23	77,27				
	Baş	Hasta	544,24	39,65	1,564	1,51	0,217	0,030
		Kontrol	564,04	67,66				
	Gövde	Hasta	128,82	13,36	7,160	1,51	0,010	0,123
		Kontrol	139,18	17,38				
Fissur		Hasta	156,05	19,06	1,681	1,51	0,201	0,032
		Kontrol	164,95	29,87				
Presubiculum	Toplam	Hasta	309,59	25,12	4,099	1,51	0,048	0,074
		Kontrol	297,07	33,05				
	Baş	Hasta	149,11	10,17	1,129	1,51	0,293	0,022
		Kontrol	146,24	14,78				
	Gövde	Hasta	160,48	19,48	5,222	1,51	0,026	0,093
		Kontrol	150,83	20,65				
Sağ CA3	Toplam	Hasta	219,77	26,87	4,190	1,51	0,046	0,076
		Kontrol	233,16	31,11				
	Baş	Hasta	131,08	16,98	2,935	1,51	0,093	0,054
		Kontrol	138,07	18,21				
	Gövde	Hasta	88,68	11,67	4,000	1,51	0,051	0,073
		Kontrol	95,09	15,17				
Sağ Parasubiculum		Hasta	64,94	9,88	0,165	1,51	0,686	0,003
		Kontrol	64,35	9,29				
Molecular Layer-HP	Toplam	Hasta	575,31	37,48	1,126	1,51	0,294	0,022
		Kontrol	589,71	55,92				
	Baş	Hasta	349,13	23,48	0,979	1,51	0,327	0,019
		Kontrol	358,61	38,49				
	Gövde	Hasta	226,18	17,93	0,760	1,51	0,388	0,015
		Kontrol	231,11	21,28				
Sağ GCMLDG	Toplam	Hasta	292,28	23,05	1,910	1,51	0,173	0,036
		Kontrol	301,34	30,89				
	Baş	Hasta	162,26	15,95	1,380	1,51	0,246	0,026
		Kontrol	167,50	19,69				
	Gövde	Hasta	130,02	9,98	1,743	1,51	0,193	0,033
		Kontrol	133,84	12,79				
Sağ CA4	Toplam	Hasta	250,31	19,50	2,402	1,51	0,127	0,045
		Kontrol	259,26	28,04				
	Baş	Hasta	134,36	12,66	2,221	1,51	0,142	0,042
		Kontrol	139,60	15,80				
	Gövde	Hasta	115,95	8,78	1,710	1,51	0,197	0,032
		Kontrol	119,66	13,61				
Sağ Fimbria		Hasta	77,00	13,06	0,467	1,51	0,498	0,009
		Kontrol	75,37	14,36				

Tablo 6: Sol Hipokampus altbölümlerinin hacim ortalamaları, standart sapmaları, F değerleri, serbestlik dereceleri (dF), p değerleri ve η^2 (η^2) değerleri

			Ortalama	SD	F	DF	P	H ²
Sol Kuyruk		Hasta	512,77	46,31	0,000	1,51	0,990	0,000
		Kontrol	519,27	69,10				
Sol Subiculum	Toplam	Hasta	436,91	24,76	0,676	1,51	0,415	0,013
		Kontrol	445,75	42,25				
	Baş	Hasta	202,29	17,78	0,480	1,51	0,491	0,009
		Kontrol	207,66	28,71				
	Gövde	Hasta	234,62	18,03	0,290	1,51	0,593	0,006
		Kontrol	238,09	21,47				
Sol CA1	Toplam	Hasta	640,63	58,81	0,720	1,51	0,400	0,014
		Kontrol	659,68	75,33				
	Baş	Hasta	518,40	46,87	0,317	1,51	0,576	0,006
		Kontrol	530,12	64,05				
	Gövde	Hasta	122,23	16,05	1,775	1,51	0,189	0,034
		Kontrol	129,57	18,07				
Fissur		Hasta	162,42	34,98	0,047	1,51	0,830	0,001
		Kontrol	164,31	30,08				
Presubiculum	Toplam	Hasta	314,72	19,38	0,004	1,51	0,950	0,000
		Kontrol	315,70	34,26				
	Baş	Hasta	149,15	10,00	1,082	1,51	0,303	0,021
		Kontrol	153,15	16,03				
	Gövde	Hasta	165,57	15,30	0,594	1,51	0,444	0,012
		Kontrol	162,55	21,67				
Sol CA3	Toplam	Hasta	204,08	28,56	1,169	1,51	0,285	0,022
		Kontrol	212,71	26,40				
	Baş	Hasta	123,77	18,85	0,722	1,51	0,399	0,014
		Kontrol	128,25	17,29				
	Gövde	Hasta	80,32	11,56	1,266	1,51	0,266	0,024
		Kontrol	84,46	12,08				
Sol Parasubiculum		Hasta	63,39	8,19	2,512	1,51	0,119	0,047
		Kontrol	67,63	10,19				
Molecular Layer- HP	Toplam	Hasta	557,83	38,46	0,904	1,51	0,346	0,017
		Kontrol	571,41	53,15				
	Baş	Hasta	338,70	27,40	0,579	1,51	0,450	0,011
		Kontrol	346,75	37,23				
	Gövde	Hasta	219,13	15,66	0,825	1,51	0,368	0,016
		Kontrol	224,66	21,03				
Sol GCMLDG	Toplam	Hasta	283,14	22,04	0,590	1,51	0,446	0,011
		Kontrol	289,38	28,34				
	Baş	Hasta	155,18	17,54	0,207	1,51	0,651	0,004
		Kontrol	158,36	18,92				
	Gövde	Hasta	127,96	8,86	0,796	1,51	0,377	0,015
		Kontrol	131,02	12,90				
Sol CA4	Toplam	Hasta	242,13	20,82	0,982	1,51	0,326	0,019
		Kontrol	249,02	25,00				
	Baş	Hasta	129,14	15,03	0,477	1,51	0,493	0,009
		Kontrol	132,64	15,37				
	Gövde	Hasta	112,99	8,24	1,089	1,51	0,302	0,021
		Kontrol	116,38	12,63				
Sol Fimbria		Hasta	81,61	16,25	0,000	1,51	0,993	0,000
		Kontrol	82,10	13,01				

Tüm hacimler için yaş, eğitim düzeyi, total intrakraniyal volüm (TIV) ve grubun etkisi Genel lineer model kullanılarak değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre; sağ hipokampus CA1 bölgesinin gövdesinde hastalarda kontrollere göre anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir ($F(1,51)=7,160$ $p=0,010$). Sağ hipokampus presubiculumun özellikle gövdesi ve toplamı hastalarda anlamlı düzeyde büyük bulunmuştur (sırasıyla $F(1,51)=5,222$ $p=0,026$; $F(1,51)=4,099$ $p=0,048$). Hasta grubunda sağ hipokampus CA2/3 bölgesi toplam hacmi anlamlı düzeyde düşük ($F(1,51)= 4,190$ $p=0,046$); gövde kısmı ise azalma eğilimindedir ($F(1,51)=4,000$ $p=0,051$). Diğer sağ hipokampus altbölüm hacimlerinde ve sol hipokampüste hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

5.7. Alt bölüm hacimlerini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubu arasında hacim açısından farklı olduğu saptanan sağ CA1 gövde, sağ presubiculum gövde ve total, sağ CA3 total ve gövde (eğilim) bölgeleri için farktan sorumlu olan özelliklerin belirlenmesi amacı ile Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi (Multipl Linear Regression Analysis) uygulanmıştır. Model uyumu gerekli uyum istatistikleri ile değerlendirilmiştir. Analize eski çalışmalara göre altbölüm hacimlerini etkileme ihtimali yüksek olan yaş, eğitim yılı, total intrakraniyal volüm (TIV), HAM-D ve CTQ toplam skorları bağımsız değişken olarak dahil edilmiştir.

Sağ CA1 gövde hacmi üzerine HAM-D skoru ($p=0,012$; $r^2=0,131$) ve TIV ($p=0,016$; $r^2=0,97$) etkili iken diğer bağımsız değişkenlerin (yaş, eğitim yılı, ve CTQ toplam skoru) etkisinin olmadığı görülmüştür. (Tablo 7)

Tablo 7: Sağ CA1 Gövde hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Sağ CA1 Gövde	Standart olmayan katsayılar		Standart Katsayılar		
	B	Std. Hata	Beta	t	p
HAM-D	-1,249	0,479	-0,327	-2,611	0,012
TIV	0,000046	0,000	0,313	2,500	0,016

Sağ presubiculum gövde hacmi için yapılan regresyon analizinde ise TIV ($p=0,004$; $r^2=0,117$) ve CTQ ($p=0,06$; $r^2=0,123$) etkili bulunmuştur. Yaş, eğitim yılı ve HAM-D skorunun ise anlamlı düzeyde etkili bulunmamıştır (Tablo 8). Benzer şekilde toplam

presubiculum hacminin de TIV ($p=0,05$; $r^2=0,122$) ve CTQ ($p=0,034$; $r^2=0,077$) ile etkilendiği saptanmıştır.

Tablo 8: Sağ Presubiculum Gövde hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Sağ Presubiculum Gövde	Standart olmayan katsayılar		Standart Katsayılar		
	B	Std. Hata	Beta	t	P
TIV	0,000070	0,000	0,369	2,987	<0,01
CTQ Total	0,542	0,190	0,352	2,847	<0,01

Regresyon analizi hasta ve kontroller arasında anlamlı düzeyde küçülme saptanan toplam CA3 hacmi ve küçülme eğilimi olduğu gösterilen CA3 gövde bölgesi için de uygulanmıştır. CA3 gövde için yalnızca TIV ($p<0,01$; $r^2=0,213$) etkili bulunurken CA3 toplam hacmi için TIV ($p<0,01$; $r^2=0,340$) ve yaş ($p=0,047$; $r^2=0,051$) etkili bulunmuştur.

(Tablo 9)

Tablo 9: Sağ CA3 Total hacminin ilişkili olabilecek faktörler için regresyon analizi sonuçları

Sağ CA3 Total	Standart olmayan katsayılar		Standart Katsayılar		
	B	Std. Hata	Beta	t	P
TIV	0,000	0,000	0,586	5,304	<0,01
Yaş	3,448	1,690	0,225	2,040	0,047

6. TARTIŞMA

MDB en sık görülen ve en fazla hastalık yüküne neden olan psikiyatrik hastalıklardan biridir (157,158). Yaşam boyu prevalansı %8-12 arasında değişmektedir (159). Kişilerde önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olur ve Dünya Sağlık Örgütüne göre 2030 yılında hastalık yükü sıralamasına göre birinci sırada olacağı düşünülmektedir (3). Genellikle ortalama başlangıç yaşı 25-32 arasında olmakta ancak ailesel depresyonun daha erken başladığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (160). MDB'nin gelişiminde genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi önemli rol oynamaktadır (6). Kadın ve erkek cinsiyet arasında farklı risk faktörleri farklı düzeyde etkili olmakta dolayısıyla kadın cinsiyette MDB 2 kat daha sık görülmektedir (5,16).

Depresyon açısından pozitif aile öyküsüne sahip olmanın dışında kadın olmak, çocukluk çağında travmaya, erişkin dönemde kronik strese maruz kalmak MDB'ye neden olabileceği düşünülen etkenlerden bazılarıdır (9). Bu risk faktörleri sonucunda gelişen başta serotonerjik ve dopaminerjik sistem olmak üzere bir çok nörotransmitter sistemdeki fonksiyon bozukluğunun ve stresle ilişkili glukokortikoid artışının kronik dönemde beyinde yarattığı değişikliklerin MDB'ye neden olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks strese bağlı yapısal değişikliklere özellikle duyarlıdır (10) MDB'nin klinik görünümü ve bulguları değişkenlik göstermektedir. Buna korale olarak nörogörüntüleme bulgularının da hastadan hastaya farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Görece en tutarlı sonuçlar hipokampus ve amigdala üzerine yapılan çalışmalarda bildirilse de görüntüleme çalışmalarında sonuçları etkileyen birçok özellik vardır (49).

Ailede özellikle annede depresyon öyküsünün olması da MDB ve bunun yanında diğer duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, intihar riski ve davranışı ve düşük işlevsellik ile ilişkilidir (161,162). Ailesel geçişin dört farklı mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bunlar: genetik kalıtım, bozulmuş düzenleyici mekanizmalar, annenin negatif affekt, biliş, emosyon ve davranışlarına maruz kalmak ve stres verici yaşam olaylarıdır (23).

6.1. Örneklem Özellikleri

Çalışmanın popülasyonu Grup 1= Depresyon grubu, Grup 2= kontrol grubu olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır. Depresyon grubu için işleme kriterleri yüksek genetik risk

taşımak, hastalığın erken yaşta başlaması ve yineleyici olmasıdır. Yüksek genetik risk taşımak annesinde depresyon öyküsünün olması, erken başlangıç ise ilk epizodun 19 yaş öncesinde olması olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında hasta grubu ayrıca en az iki kez epizod geçiren MDB hastalarından oluşturulmuştur. Kontrol grubuna ise hasta grubu ile yaş ve eğitim düzeyleri tamamen uyumlu, annelerinde ve kendilerinde MDB ya da başka diğer psikiyatrik hastalık ve psikotrop kullanım öyküsü olmayan kişiler dahil edilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark olmaması çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Depresyon grubuna ulaşmak için hastanemizin Psikiyatri ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde takip edilen hastaların dosyaları taranmış, telefonla ulaşılarak ön görüşmeleri gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında hazırlanan afişler yoluyla iletişime geçen kişilerle de telefonla ön görüşmeler yapılmış uygun olabileceği düşünülen gönüllüler psikiyatrik görüşme için davet edilmiştir. Görüşme sırasında tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam belgesi imzalatıldıktan sonra detaylı psikiyatrik görüşme yapılmış ve ölçekler uygulanmıştır. Hasta grubunun annelerindeki depresyon öyküsü ile ilgili bilgiler ulaşılabildiğinde kişinin annesinden alınmıştır. Ancak çeşitli sebeplerle gönüllünün annesine ulaşamadığı durumlarda hastanın kendisinden annesinin genel psikiyatrik öyküsü ile ilgili bilgi alınmaya çalışılmıştır. Kontrol grubunda da yine aynı şekilde gönüllülerin annelerine ulaşmaya çalışılmış, depresyon ve başka diğer psikiyatrik hastalıkların, şimdiye kadar psikiyatrik ilaç kullanımlarının olmadığı doğrulanmıştır.

Depresyon grubuna son dönemde en az 2 aydır remisyonda olan hastaların dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak hastaların bazılarında rezidüel bulguların devam ettiği görülmüştür. Psikiyatrik görüşmede hasta grubunun şikayetlerinin aktif olmadığı ve son dönemde var olan bulgularının DSM-5 e göre “Major Depresif Bozukluk” tanı kriterlerini karşılamadığı düşünülse de hastaların kendi doldurdıkları Beck Depresyon Ölçeği ortalama skorları $28,3 \pm 13$ olarak saptanmıştır. Hamilton ölçeği skor ortalamaları ise $7,26 \pm 3,5$ olduğu için hastaların genel olarak şikayetlerini daha fazla gösterme eğiliminde oldukları düşünülebilir. Ayrıca bahsedilen bu iki ölçeğin depresyonu farklı açıdan değerlendirmeleri sebebi ile skorlarda farklılık gözlenmiş olabilir.

Kişilerin anksiyete düzeylerini değerlendirmek amacıyla Beck Anksiyete Ölçeği ve Durumluluk ve Süreklilik Anksiyete Envanterleri kullanılmıştır. Beklendiği gibi hasta grubunun hem durumluluk hem de süreklilik anksiyete skorları kontrollere göre belirgin düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Depresyon grubu için MDB dışında herhangi bir eksen 1 bozukluğu tanısının olması dışlama kriteridir. Hasta muayeneleri sırasında hem detaylı

psikiyatrik görüşme ile hem de SCID ile primer bir anksiyete bozukluğu tanısı dışlanmıştır. Yalnızca bazı hastalarda depresyon epizodları sırasında bir semptom olarak anksiyetenin eşlik etmekte olduğu görülmüştür. Anksiyete, depresyonda da gözlenebilen bir bulgu olduğu için bu kişiler hasta grubundan dışlanmamıştır.

Çocukluk çağında travmalara özellikle de istismara maruz kalmak majör depresyona neden olduğu bilinen önemli etkenlerden bir tanesidir (163–165). Bizim çalışmamızda da çocukluk çağı travması ölçeği kullanılarak kişilerin 20 yaşından önce maruz kaldıkları duygusal, fiziksel, cinsel istismar ve duygusal ve fiziksel ihmal değerlendirilmiştir. Hasta grubumuzda beklediği gibi toplam CTQ puanı, duygusal ihmal ve istismar ve fiziksel ihmal ve istismar açısından kontrol grubuna göre daha yüksek skorlar vardır. Ancak MDB ile ilişkisi yüksek olan cinsel istismar skorları arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Bu durum cinsel istismar skorlarının yapısal değişikliklerle ve MDB ile oldukça yakın ilişkili olduğu düşünüldüğünde çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir.

Çalışmamıza eski çalışmalardan dahil edilen kontrollerin bazılarının CTQ ölçeklerine ulaşamadığı için kişilere tekrar ulaşılmaya çalışılmış ve çekim sonrasında ölçekler doldurtulmuştur. Bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ancak CTQ ölçeği kişilerin 20 yaş öncesinde yaşadıkları travmaları değerlendirmek için hazırlanmıştır ve bahsedilen kontrollerin hepsi MR çekimi sırasında 20 yaşını geçmiş olduğundan bu durumun sonucu etkilemesi beklenmemektedir.

Çalışmamızda depresyona yatkınlığa neden olan genetik özellikler taşıyan, bu nedenle muhtemelen MDB ye spesifik endofenotipik özellikleri olan ve bu sebeplerle de erken yaşta ve yineleyici şekilde hastalık dönemlerine maruz kalan kadınlar dahil edilmiştir. Bu sayede depresyonun hipokampus üzerinde yol açtığı dejeneratif değişiklikler saptanmaya çalışılmıştır. Dahil edilen hastalar çalışmaya alındıkları sırada aktif depresyon döneminde olmadıklarından yalnızca hastalık dönemlerinde olup remisyon dönemlerinde gerileyen muhtemel değişikliklerin bulgulara yansımayaacağı düşünülmelidir.

Araştırma grubumuzun yaptığı önceki bir çalışmada 27 yüksek ailesel riskli ama kendisi hastalanmamış kadın ile 26 sağlıklı kontrol kıyaslanmış ve hipokampus hacmi açısından fark saptanmamıştı. Şekil analizinde ise sağ hipokampus CA1 bölgesinde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmişti (150). Bu çalışmamızda alınan örneklem grubumuz da bir önceki çalışmanın örneklemi ile birlikte değerlendirilip ileri analizler de yapılmış ve MDB'nin özellikle hipokampus başta olmak üzere beyinde yol açtığı destrüktif değişiklikler aydınlatılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın örneklemini yalnızca 19-25 yaş arasında kadınlardan oluşmaktadır. MDB bu yaş grubunda kadınlarda daha sık görüldüğü için ve genetik geçişin daha yüksek olasılıkla olduğu düşünüldüğünden çalışmaya erkekler dahil edilmemiştir. Ayrıca alkol-madde kullanım bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları gibi eş tanılarının sıklığı ve MDB gidişi sırasında ajitasyon, antisosyal davranışlar, agresyon gibi semptomlar erkeklerde daha yüksek oranda gözlenmektedir (166). Bu semptomların da beyinde farklı nörogörüntüleme bulgularına neden olabileceği düşünüldüğünden çalışmaya yalnızca kadınlar dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçları yorumlanırken ya da topluma genellenirken bu durum bir kısıtlılık olarak düşünülebilir.

6.2. Ölçüm Tekniğinin Değerlendirilmesi

MDB ile ilgili şimdiye kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında en çok değişiklik saptanan alan hipokampüstür. Bu nedenle hipokampus üzerine yoğunlaşan nörogörüntüleme çalışmaları oldukça fazladır. Ancak örneklem seçimindeki, çekim ve analiz yöntemlerindeki değişiklikler nedeni ile hipokampus hacmindeki değişikliklerin sebepleri, yalnızca hastalık döneminde mi olduğu yoksa yaşam boyu yatkınlığa neden olan bir özellik mi olduğu ve tedavinin hipokampus üzerine etkisinin olup olmadığı ile ilgili net bilgiler bulunmamaktadır. Bu sebeplerle hipokampus ilgi alanı olarak seçilmiştir. Hipokampus farklı fonksiyonlara ve bağlantılara sahip çeşitli altbölümlerden oluşmaktadır. Dolayısı ile bu altbölümler hastalıklara, yaşla olan değişime ve tedaviye farklı yanıt vermektedir. Bu nedenle çalışmamızda ileri analiz yöntemleri kullanılarak yeni geliştirilen atlaslarla hipokampus altbölümlerinin hacimleri de incelenmiştir.

MR çekimleri yüksek rezolüsyonlu 3T MR cihazı kullanılarak yapılmıştır. 3D T1 ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler ilgi alanı analizleri için kullanılmıştır. İlgi analizi önceki çalışmalara göre hastalıkla ilişkili olduğu saptanmış, incelenmek istenen beyin bölgesinin hacminin özel segmentasyon yöntemleri kullanılarak ölçülmesi ve karşılaştırılmasıdır. Segmentasyon manuel ya da otomatik programlar yardımı ile gerçekleştirilebilir. Aslında manuel segmentasyon altın standart olarak kabul edilmektedir (82). Ancak Freesurfer gibi otomatik programlarla yapılan ölçümler tekrarlanabilir olması, deneyimli bir radyolog gerektirmemesi, sağ sol biasını yok etmesi, daha kısa sürede gerçekleştirilebilmesi gibi avantajlara sahiptir (167–169). Ayrıca geliştirilen yeni atlas programları sayesinde gerçeğe daha yakın segmentasyon yapılabilir. Bu çalışmada da elde edilen MR görüntüleri Nifti formatına çevirildikten sonra FreeSurfer

(v6.0) yazılım paketinin önerilen segmentasyon pipeline'ı olan "recon-all" scripti kullanarak ilk önce doku sınıflandırması yapılmış (GM/WM/CSF), ardından da atlas tabanlı segmentasyon araçları ve lineer/non-lineer registration sonucunda subkortikal yapıların sınırları belirlenmiştir. FreeSurfer programı standart segmentasyon algoritmaları dışında kortikal yüzey parselasyonu da yapmakta ve bu sonuçları subkortikal yapıların son kez ince düzenlenmesi ve hata gidermesinde kullanmaktadır (156). Elde edilen hipokampus segmentasyon sonuçları yine FreeSurfer yazılım paketinin en yeni özelliklerinden biri olan Hipokampus Subfield programı kullanarak (quantify_HA_T1) alt alanlara ayrılmıştır. Bu program yüksek çözünürlüklü histolojik kesitlerden oluşturulan bir atlas ve gelişmiş algoritmalar kullanmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalara göre eski atlaslara kıyasla daha doğru segmentasyon yapıyor olduğu gösterilmiştir (65)

Hipokampus hacmi ile ilgili yapılan eski çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin bir nedeni de hipokampüse dahil edilen alanlardaki farklılıklardır (72). Hipokampus genel olarak gri maddeden oluşan bir yapı olmakla birlikte alveus ve fimbria gibi beyaz madde alanları da bulunmaktadır. Bazı çalışmalar bu alanları dahil ederken bazıları dışarıda bırakmaktadır. Bizim çalışmamızda total hipokampus hacmine bu alanlar dahil edilmiş olup bu alt bölgelerin hacimleri de ayrıca hesaplanmış ve birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Son dönemde MDBnin ve hipokampal altbölgeler ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak çoğunda hipokampüsteki içe doğru yer değiştirmeleri ölçen ve altbölümleri buna göre hesaplayan "surface mapping" yöntemi kullanılmaktadır (71,74,94,170–172). Ancak bu yöntemle DG gibi daha iç kısımlardaki alanların değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada kullanılan yöntemle ise altbölümlerin gerçeğe çok daha yakın şekilde hesaplandığı gösterilmiştir (65).

Yapılan istatistiksel analizlere hipokampal hacmi etkileyebilecekleri düşünüldüğü için yaş, eğitim süresi ve total intrakranial volüm eş değişken olarak dahil edilmiştir. Total intrakranial volüm de FreeSurfer programı kullanılarak tam otomatik şekilde ölçülmüştür.

6.3. Hipokampus Hacim Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada depresyon grubu ve kontrol grubu arasında toplam hipokampus hacmi (THV) ve hipokampus proper hacmi (HPV) bakımından anlamlılık düzeyine ulaşan fark saptanmamıştır. Yalnızca sağ HPV'nin depresyon grubunda azalma eğiliminde ($p=0,054$)

olduğu gösterilmiştir. Hipokampus altbölüm hacimlerinin değerlendirilmesinde ise sağ CA1 gövde ve sağ CA3 toplam hacimlerinin depresyon grubunda anlamlı derecede düşük, sağ CA3 gövde hacminin ise azalma eğiliminde ($p=0,051$) olduğu bulunmuştur. Sağ presubiculum toplamı ve gövdesi ise depresyon grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bunlar dışında hipokampus altbölüm hacimleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ENİGMA konsorsiyumunun yaptığı 15 araştırmadan oluşan 1728 mdb hastası ve 7199 kontrolün dahil edildiği ve MDB de subkortikal beyin yapılarının değerlendirildiği metaanalizde hastalarda hipokampus hacimleri anlamlı derecede düşük saptanmış, bu bulgunun ilk epizod MDB hastalarında olmadığı ve daha çok erken başlangıç ve yineleyicilikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Yine hipokampal atrofinin kronik ve yineleyici MDB ile ilişkili olduğunu destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır (69,119,145). İlk epizod MDB ile ilgili ise azalmış hipokampus volumu gösteren çalışmalar (71,72) olduğu gibi herhangi bir fark saptamayanlar da bulunmaktadır (66,173). İşte bu nedenle ilk epizod MDB kritik bir dönemdir ve yapılacak efektif tedavilerle yapısal değişiklikleri durdurulması ya da geri döndürülmesi ve dolayısı ile uzun dönemde klinik gidişi iyileştirilmesi mümkün olabilir (80). Bizim çalışmamızdaki hastalar da genellikle ergenlik dönemindeki ilk epizodlarından itibaren takip edilen ve tedavi gören kişilerden oluşmaktadır. Bu sebeple beyinde oluşması olası bazı değişikliklerin tedavi ile geriletmiş ya da önlenmiş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi yanıtı ile hipokampus hacmini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Sonuçlarına göre hipokampal atrofi derecesinin tedavi yanıtı ile negatif yönde ve artmış relaps riski ile ise pozitif yönde ilişkili bir özellik olduğunu (95,174), antidepressanlarla (75), EKT ile (175), vagus sinir stimülasyonu ile (176), transkraniyal manyetik sinir stimülasyonu ile (177) etkin tedavi sonrası gerilediğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Hipokampus dışında MDB hastalarında olduğu gösterilen lateral ventrikül büyümesi, BOS artışı ve bazal ganglion, talamus, frontal lob, orbitofrontal korteks ve girus rectus atrofi gibi bulguların da remisyon döneminde gerilediği belirtilmiştir (178). Bu açıdan bakıldığında hipokampus atrofi, diğer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle birlikte gelecekte MDB tanısında, prognoz tahmininde ve tedavi seçiminde kullanılan önemli birer klinik parametre olabilir (80).

Genel olarak baktığımızda bizim depresyon grubumuzu oluşturan 27 hastanın da 11 (%40,7) i MR çekimleri sırasında aktif olarak antidepressan tedavi almakta iken 12 (%44,4) si çekimler sırasında antidepressan tedavi almıyor olsa da hayatı boyunca en az 3 ay düzenli

antidepresan tedavi almıştı. Hasta grubumuzdan yalnızca dördü (%14,8) hayatlarının hiçbir döneminde antidepresan tedavi almamıştı. Ayrıca hastalar görüşmelerde klinik olarak remisyonda olduklarını ve almakta/almış oldukları tedavilerle ya da 4 hasta kendiliğinden remisyona girdiklerini belirtmişlerdi. MDB hastalarında tedavi durumunun hipokampüste meydana gelen hacim değişikliklerini geri döndürücü yönde olduğu göz önüne alındığında (70,179–181) hastalarımızdaki remisyon oranının ve antidepresan tedavi görmüş olmalarının çalışmanın sonuçlarını etkileyen önemli bir faktör olduğu söylenebilir. Ancak ilaç tedavisi dışında MDB tedavisinde yeri olan EKT gibi diğer yöntemlerin uygulandığı hastamız bulunmamaktaydı.

Hipokampüste hacim azalması ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda bu bulgunun MDB açısından yüksek genetik risk taşımakla ya da çocukluk döneminde travmalara maruz kalmakla ilişkili olduğunu gösteren de çalışmalar bulunmaktadır. Eğer gerçekten böyle ise MDB de hipokampal hacim azalmasının yalnızca depresyonun neden olduğu bir skar değil, depresyona yatkınlık yaratan ya da riskin yüksekliğini gösteren bir özellik olduğu söylenebilir (86,87). Daha önceki çalışmalar özellikle sol taraftaki hacim azalmasının erişkinlik döneminde çocukluk çağında maruz kalınan travmalarla ilişkili olduğunu (76,182) ancak stresörlerin yol açtığı sinaptik değişikliklerin ergenlik dönemi sonlanana kadar oluşmadığı yani bu nedenle ortaya çıkan değişikliklerin çocukluk döneminde henüz oluşmamış olduğu (183–186) göstermiştir. Bunun yanında hipokampüsün çocukluk çağındaki travmalara en çok 3-5 yaşları arasında yatkın olduğu (187); 14 yaşındaki hipokampal volümün 4 yaşındaki parental bakım derecesi ile ilişkili olduğu ve 8 yaşındaki ile ise ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (188).

Çalışmamızdaki katılımcılar CTQ skorları açısından değerlendirildiğinde depresyon grubunda duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal ihmal ve total skor anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna karşılık kontrol grubunda minimizasyon değeri anlamlı yüksek bulunmuş, cinsel istismar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. MDB gelişimi açısından büyük risk faktörü oluşturan cinsel istismar bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmaması cinsel istismar sonucunda meydana gelebilecek değişimlerin saptanamamasına neden olmuş olabilir. Örneklemede duygusal istismar ve ihmal bakımından hastalarla kontroller arasında kuvvetli anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Örneğin bir çalışmada fiziksel ya da cinsel istismara maruz kalmanın nörovegetatif ya da psikotik semptomların ön planda olduğu MDB tablosuna daha sık neden olduğu gösterilmiştir (189,190). Travma alttipi ve görüldüğü yaş dışında cinsiyet de bu ilişkiyi etkileyebilmektedir. Erkeklerde 7 yaşına kadar olan ihmal daha etkili iken kadınlarda 10-16 yaş arası istismar daha etkili olmaktadır. Ayrıca erkeklerde CA1, kadınlarda CA3 travmaya daha duyarlıdır. Yani

cinsiyet, travma alt tipi ve şiddeti farklı semptomlara ve dolayısı ile beyinde farklı bölgelerin etkileneşine neden olabilmektedir (191). Bu sebeplerle sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır ve tümü kadınlardan oluşan katılımcılarımıza uyguladığımız CTQ, çocukluk çağı travmasına maruziyetini yaştan bağımsız olarak ölçtüğü için travma yaşının hipokampus ve altbölüm hacimleri üzerindeki olası etkisi çalışmamızda değeriendirilememiştir.

Hipokampus hacmini değeriendiren klinik çalışmaların pek çoğunda MDB hastalarında solda sınırlı ya da solda baskın hacim değerişiklikleri gösterilmiştir (192). Fakat bizim çalışmamızda sol hipokampus ve altbölüm hacimleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Saptanan farkların tümü sağ hipokampus ve altbölümlerinde gözlenmiştir. Bu durum literatürdeki bazı çalışmalarla tezat oluştursa da sağ tarafta fark olduğunu gösteren sonuçlara ulaşan insan (193,194) hayvan çalışmaları (Teicher 2011) da bulunmaktadır.

Tüm bu çalışmalara göre hipokampus atrofisinin MDB de sık görüldüğü söylenebilir. Ancak tüm hastalarda kesin olarak gözlenen bir bulgu olmadığı ve hastalığın yol açtığı bir skar mı olduğu yoksa yatkınlık yaratan bir özellik mi olduğu, bu değerişikliklerin ne zaman hangi faktörlerin etkisi ile başladığı remisyon döneminde gerileyip gerilemediğı henüz bilinmemektedir (69,195)

Son dönemde hipokampus toplam hacimlerinin ötesinde gelişmiş MR görüntüleme teknikleri ve analiz yöntemleriyle hipokampusün farklı fonksiyon ve bağlantılara sahip altbölümlerinin incelenmesi ön plana çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada 47 kişi 7 yıl boyunca izlenmiş, izlem sırasında bu kişilerden 13'ünün 1 kez 5'inin multipl MDB epizodu geçirdiğı saptanmıştır. 6,12,39 ve 84. aylarda 7 tesla MR çekilerek hipokampus altbölümleri manuel segmentasyonla incelenmiş, hastalık geçiren grubun geçirmeyenlere göre hipokampus hacimlerinin daha küçük olmadığı, ayrıca altbölüm hacimleri ve entorinal korteks hacmi açısından da farklılık göstermediğı saptanmıştır(196). Ancak hipokampüsteki hacim azalmasının bilinmediğinden remisyonadaki hastalarda hem devam ettiğini (197,198) hem de gerilediğini (199,200) söyleyen çalışmalar vardır. Bu izlem çalışmasında da MR çekimi sırasında yalnızca bir hastanın epizodda olduğu ve fark saptanmamasının bununla ilişkili olabileceğı belirtilmiştir. Yalnızca MDB epizod sayısı ile subiculumda hacim azalmasının ilişkili olduğu saptanmıştır (196).

MDB genetik ve çevresel etmenlerin birlikte ortaya çıkardığı bir hastalıktır. Çok çeşitli genetik etkenin MDB ile ilişkili olabileceğı düşünülmektedir. Dolayısıyla genetik yatkınlığa yol açan farklı polimorfizmler sonucunda gelişen MDB hastalarında farklı

semptomlar ön planda olabilmektedir. Bu da farklı klinik görünümünün oluşmasına sebep olmaktadır (36). Ayrıca çevresel faktörler de MDB gelişiminde oldukça önemlidir ve bunlar da altta yatan patofizyolojiyi değiştirerek farklı bulgulara ve farklı yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Sonuç olarak MDB gelişimi genetik ve çevresel pek çok farklı etkenin katkı sağladığı bir süreçtir ve bunun sonucunda oldukça heterojen bir klinik tablo gelişmektedir. Beyindeki farklı işlevler farklı bölgelerle ilişkilendirildiğinden semptomları açısından bu kadar heterojen olan bir popülasyonda beyin bölgelerinin etkilenmesi bakımından da önemli farklılıklar olması da aslında beklenen bir durumdur (35).

Hipokampus altbölümlerindeki atrofi bellek fonksiyonlarında bozukluklarla da ilişkili olabilir. Örneğin Ballmaier ve ark'ın yaptığı bir çalışmada hipokampus altbölümlerindeki hacim değişikliklerinin ve kognitif değişikliklerin geç başlangıçlı depresyon hastalarında daha sık gözlemlendiği, bölgesel hipokampal anomalilerin ve bunların kognitif fonksiyonlarla ilişkilerinin aydınlatılması risk profillerinin ve tedavi stratejilerinin araştırılmasında yardımcı olacağı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada şekil analizi yapılmış ve CA1-3 bölgelerinde ve subiculumda yapısal değişiklikler gösterilmiştir (74) Hipokampusun hangi bölgesinin MDB ile daha yakından ilişkili olduğu bulunursa MDB nin nöral altyapısının da açıklanmasının daha da kolaylaşacağı düşünülmektedir (196).

Literatürde CA1 hacminin depresyonla birlikte azaldığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (34,201). CA1 bölgesinin yüksek glukokortikoid düzeylerine duyarlı olduğu dolayısıyla HPA aksının etkilenmesi sonucunda hacminin azalabileceğini gösteren çalışmalar vardır (193) Ayrıca çocukluk çağı travması ile de düşük CA1 hacmi ilişkilendirilmiştir (192,201). Fakat yaptığımız regresyon analizi sonucunda CA1 hacminin CTQ toplam skoru ile ilişkili olmadığı, bu bölgenin TIV ve HAM-D skorundan etkilendiği ortaya konmuştur. Bunun nedeni olarak da erkeklerde çocukluk çağı travmasının CA1 hacmini etkileyen önemli bir faktör olması fakat kadınlarda bu ilişkinin zayıf olması gösterilebilir (191). CTQ ile CA1 hacmini ilişkili bulan çalışmalarda da örneklem her iki cinsiyetten bireylerden oluşurken bizim çalışmamıza yalnız kadınlar dahil edilmiştir (192,201). Yaptığımız regresyon analizinde sağ CA1 hacmi HAM-D skoru ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek depresif semptomlar ile düşük CA1 hacmini ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (202). Bu bakımdan çalışmamız literatür ile uyum göstermektedir. CA1 hacmindeki azalmanın antidepresan tedavi almamış hastalarda daha ağır olduğunu gösteren çalışmalar vardır(203).

Toplum tabanlı bir çalışmada 1936 gönüllünün o anki depresif semptomları Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR) ile değerlendirilmiş ve

orta ya da daha üstü depresif bulguları olan kişilerde hipokampus hacminin depresif semptomlarla ilişkili olduğu, düşük depresif skoru olanlarda ise bu ilişkinin sıfıra yaklaştığı gösterilmiş (204). Bu çalışma diğer çalışmalardan gönüllüleri MDB öyküsü var ya da yok şeklinde değil o anki depresif semptom şiddetine göre ayırması açısından farklılık göstermektedir. Bu çalışmada altbölüm analizi yapılmamıştır ancak bizim çalışmamızda da hastaların MR çekimi sırasındaki HAM-D skorları ile sağ CA1 gövde hacmi MDB öyküsü olup olmamasından bağımsız şekilde ilişkili bulunmuştur.

CA1 ve subiculum arasındaki fonksiyonel ilişki bulunmaktadır bu sebeple CA1 ve subiculum hacimlerinin birbiriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (205) Bizim çalışmamızda sağ CA1 hacimleri depresyon grubunda oldukça düşük olarak saptanırken sağ subiculum hacimleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat çalışmamızda CA1 ve subiculum hacimlerinin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda saptanan bir diğer bulgu da MDB grubunda görülen presubiculum büyümesidir. Teicher ve ark. (2011) yaptıkları 193 katılımcıyı kapsayan bir çalışmada genel popülasyonda yüksek CTQ skoru ile düşük presubiculum hacmini ilişkili bulmuştur. Bu durum presubiculumda CA bölgeleri ve DG ye göre daha fazla kortikosteroid reseptörü olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu bölge spasyal bellekle fonksiyonlarında görevlidir ve çocukluk çağı travmasına maruz kalan bireylerde spasyal belleğin etkilenmiş olduğu bilinmektedir (192). Bizim çalışmamızda depresyon grubunda sağ presubiculum hacimleri daha yüksek saptanmıştır. Regresyon analizinde bu fark üzerinde CTQ ve TIV etkili bulunmuştur. Fakat bahsedilen diğer çalışmada da bizim çalışmamızda da spasyal belleği değerlendiren herhangi bir test kullanılmamıştır. Sağ presubiculumdaki hacim artışı remisyonda olan hastaları çalışmaya dahil ettiğimiz için spasyal belleğin bozulmasına karşı bir kompensatuar değişiklik ya da bellek fonksiyonlarının kötüleşmesi sebebi ile oluşan bir bulgu olabilir. Diğer bir çalışmada da presubiculumda hacim azalmasının MDB de sık görülen genetik bir polimorfizmle (TESC geninde rs7294919 mutasyonu) ilişkili olabileceği saptanmıştır (206). Fakat bizim çalışmamızda herhangi bir genetik varyasyona ilişkin inceleme yapılmamıştır.

Şekil incelemesi yapılan çalışmalarda depresyonla birlikte CA3'ün morfolojik değişiklikler gösterdiği ortaya konmuştur (74). Bizim çalışmamızda da sağ CA3 hacminin depresyon grubunda anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. CTQ skoru yüksek olan ya da biyolojik ebeveynleri tarafından yetiştirilmemiş bireylerde CA3 hacminin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmasına karşın bizim yaptığımız regresyon analizinde CTQ skorunun sağ CA3 hacmi üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (192,201). Bir

çalışmada BDNF Val66Met genotipinin çocukluk çağı travmasıyla etkileşerek CA2/3 hacmini etkilediği ve MDB hastalarında CA2/3 hacminin daha düşük olduğu gösterilmiştir (203). Bizim çalışmamızda regresyon analizinde sağ CA3 hacmi üzerinde TIV ve yaş etkili bulunmuştur. Yaşın CA3 hacmi üzerine etkisinin CA3 bölgesinde erişkin dönemde nöroenezin görülmemesine bağlı olduğu ileri sürülebilir (116). Depresif epizod sayısı arttıkça CA2-3 hacminde anlamlıya yakın azalma gösteren çalışmalar olduğu gibi (207) depresif semptom şiddeti ile CA2-3 hacmi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da (202) vardır.

Bazı çalışmalarda stresin nöroplastisiteyi bozarak erişkin dönemde nöroenezin devam ettiği dentat gyrusta yapısal değişikliğe neden olduğu saptanmıştır (208). Bu bölgede BDNF azalması nöroenezini azaltır ve atrofiye neden olabilir. BDNF seviyesinin MDB epizodu ile ilişkili sinaptik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Bir çalışmada 9 tanesi hiç tedavi almamış 20 mdb hastası 27 kontrol ile karşılaştırılmış, CA 1-3 bölgelerinde hasta grubunun tümünde, dentat gyrusta ise yalnızca tedavi almamış kişilerde hacim azalması olduğu gösterilmiştir (209). Bizim çalışmamızda DG bölgesinde hastalar ve kontroller arasında fark saptanmamıştır. Bu durum hastalarımızdaki yüksek antidepresan kullanım oranı ile ilişkili olabilir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde MDB’de hipokampus ve altbölüm hacimleri bakımından çalışmalar arasında büyük farklılıklar olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızın bulguları da literatürdeki bazı çalışmaları destekler nitelikte iken bazı çalışmaların bulgularından ayrılmaktadır. Bu farklılığın nedeni örneklem seçimi, uygulanan testler, istatistiksel analiz, görüntüleme ve hesaplama yöntemleri gibi deney tasarımına ilişkin etmenler olabileceği gibi MDB’nin karmaşık ve heterojen bir hastalık olması da çalışmaların bulguları arasındaki tutarsızlıkların nedeni olabilir.

Bizim çalışmamızla aynı ölçüm metodunu kullanan yeni bir çalışmada 24 MDB hastası ile 15 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve gruplar arasında hipokampus altbölüm hacimlerinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. Daha sonra bu kişilere EKT uygulanmış ve tedaviye yanıt veren hastalarda anlamlı düzeyde bilateral granüler tabaka ve sağ CA3-4 ve moleküler tabaka volümlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu altbölüm hacim sonuçları ile birlikte makine öğrenme metodları kullanılmış ve hastaların EKT ye iyi yanıt verip vermeyecekleri %91 duyarlılıkla tahmin edilebilmiştir (210). İlerleyen dönemlerde konu ile ilgili yapılacak çalışmalarla EKT ve diğer tedavi seçenekleri için de benzer yöntemler kullanılması ve kişilerin cevap verecekleri tedaviyi önceden tahmin edilmesi söz konusu olabilecektir.

EKT ve hipokampus hacmini inceleyen başka bir çalışmada da birkaç EKT seansı sonrasında başlayan ve 6 ayda eski haline dönen bir volüm artışı olduğunu göstermektedir. Bu durum EKT etkisi ile gözlenen bu hipokampal hacim artışının EKT nin neden olduğu kognitif yan etkilerle ilişkili olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Volümetrik değişikliklerin özellikle hipokampüste gözlenmesi, Bu volüm değişiklikleri gibi kognitif bozuklukların da geçici olması ve yapılan bir DTI çalışmasında fraksiyonel anizotropide artış yani doku bütünlüğünde bozulma gözlenmesi bu hipotezi destekler niteliktedir (175).

Bazı genetik polimorfizmler ile hipokampus ve altbölüm hacimleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. BDNF, 5-HTTLPR, FKBP5 (211) ve TESC (206) genlerinin bazı polimorfizmlerini taşıyan bireylerin beyinlerinde çocukluk çağı travması ve stresörlerin daha ağır morfolojik değişimler oluşturduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda genetik özelliklere odaklanılmadığı için genetik analiz yapılmamıştır. Yine bunun yanında literatürde oksidatif stres ile hipokampus ve altbölüm hacimleri arasındaki ilişki de irdelenmiş ve yüksek oksidatif stres (düşük glutatyon peroksidaz düzeyi) ile düşük hacim ilişkili bulunmuştur (212) Buna karşılık oksidatif stresi değerlendiren farklı parametreleri (8-OHdG, F2-izoprostan) kullanan bazı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (213) Bizim çalışmamızda oksidatif stresle ilişkili herhangi bir parametre bulunmamaktadır.

Çalışmanın güçlü yanları; işleme kriterlerinin spesifik bir popülasyonu dahil etmesi ve homojen bir hasta grubunu almaya çalışması, yeterli örneklem sayısı, hasta ve kontrollerin yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından fark göstermemesi, genel anlamda literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslanacak olursa MR çekimlerinin yüksek rezolüsyonlu bir cihazla gerçekleştirilmesi, son çıkan ve altbölüm analizini oldukça iyi düzeyde gerçekleştirebilen analiz yöntemlerinin kullanılması olarak sıralanabilir.

Kısıtlılıkları ise; yalnızca kadın hastaların dahil edilmesi, kesitsel bir çalışma olması nedeni ile mekanizma, nedensellik ya da geridönüşlülük ile ilgili bilgi alınamaması, verilerin retrospektif şekilde toplanması, bazı durumlarda anne ile ilgili bilgilerin yalnızca kızından elde edilmiş olması, çocukluk çağını değerlendirdiğimiz ölçek olan CTQ nun travmaya maruz kalınan yaşı değerlendirmemesi ve hatırlama biasının söz konusu olmasıdır.

7. SONUÇ:

Çalışmamızda 27 erken başlangıçlı, yineleyici annesinde MDB öyküsü olan, 19-25 yaş arası kadın sağlıklı kontrollerle hipokampus hacmi ve alt bölümleri açısından karşılaştırılmış ve toplam hipokampal hacimler arasında fark bulunmazken, sağ hipokampus CA1, CA3 ve presubiculum bölgelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Sağ CA1 gövde kısmındaki küçülmenin TIV ve HAM-D skoru, Sağ CA3 hacmindeki küçülmenin TIV ve yaş ve son olarak sağ presubiculumdaki büyümenin ise TIV ve CTQ ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Elde edilen bulgularla oldukça yüksek düzeyde hastalık yüküne neden olan MDB ile ilgili bilgilerimizi arttırmak, patofizyolojisini aydınlatmak, hangi hastada hangi tedavinin işe yarayacağını öngördürebilecek yöntemler geliştirmek açısından literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir. Daha kesin bilgilere ulaşabilmek ve neden sonuç ilişkilerini açıklayabilmek, hatırlama faktörünün etkisini azaltabilmek için çok merkezli, daha geniş örneklemin dahil edildiği, uzun izlem çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Tsuang MT, Taylor L, Faraone S V. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2004. p. 3–15.
2. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *BMC Med Clin N Am Annu Rev Public Heal Author Manuser Annu Rev Public Heal*. 2011;9(34):901–14.
3. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. 2004 Updat [Internet]. 2008;146. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
4. Association AP. DSM 5 [Internet]. *American Journal of Psychiatry*. 2013. 991 p. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=158714%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:DSM-5#0>
5. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*. 2003.
6. Sullivan PF, Neale MC, Ph D, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000;157(10):1552–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007705>
7. Kendler KS, Gardner CO, Prescott C a. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):322–7.
8. Saveanu R V., Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012. p. 51–71.
9. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2009;301(23):2462–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2938776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):397–409.
11. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2011. p. 772–85.
12. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush a J. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2009;60(11):1439–45. Available from: <http://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2009.60.11.1439%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880458>
13. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-Month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617–27.
14. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1994;151(7):979–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8010383>
15. Oldehinkel AJ, Bouma EMC. Sensitivity to the depressogenic effect of stress and HPA-axis reactivity in adolescence: A review of gender differences. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011. p. 1757–70.
16. Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: A study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2014;

17. Costes N, Merlet I, Ostrowsky K, Faillenot I, Lavenne F, Zimmer L, et al. A 18F-MPPF PET normative database of 5-HT_{1A} receptor binding in men and women over aging. *J Nucl Med* [Internet]. 2005;46(12):1980–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330560>
18. Ryan J, Ancelin ML. Polymorphisms of estrogen receptors and risk of depression: Therapeutic implications. *Drugs*. 2012. p. 1725–38.
19. Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR, Scheftner WA, Weissman MM, et al. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1154–67.
20. Rice F, Harold GT, Shelton KH, Thapar A. Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2006;45(7):841–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000219834.08602.44>
21. Zimmermann P, Brückl T, Lieb R, Nocon A, Ising M, Beesdo K, et al. The Interplay of Familial Depression Liability and Adverse Events in Predicting the First Onset of Depression During a 10-Year Follow-up. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):406–14.
22. Garber J, Clarke GN, Weersing VR, Beardslee WR, Brent DA, Gladstone TRG, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2009;301(21):2215–24. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-66449100700&partnerID=tZOtx3y1>
23. Goodman SH, Gotlib IH. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: A developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol Rev* [Internet]. 1999;106(3):458–90. Available from: <http://psycnet.apa.org.laneproxy.stanford.edu/journals/rev/106/3/458.pdf>
24. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;
25. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: A replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;
26. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdelli H, Pilowsky DJ, et al. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005;62(1):29–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15630070
27. Bouchard TJ. Genes, environment, and personality. *Science*. 1994;264(5166):1700–1.
28. Chen Z-Y, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao C-J, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* [Internet]. 2006;314(5796):140–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023662> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1880880>
29. Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(2):110–8.
30. Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS, et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J Neurosci*. 2010;30(26):8866–70.
31. Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger K a, Fry B, Fan JB, Schaffner SF, et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2010;15(8):810–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2009.24>
32. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):673–80.

33. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008;65(10):1156–65. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com.myaccess.library.utoronto.ca/article.aspx?articleid=482848%5Cnfiles/2026/Frodl et al. - 2008 - Depression-Related Variation in Brain Morphology O.pdf>
34. Eker MC, Kitis O, Okur H, Eker OD, Ozan E, Isikli S, et al. Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients. *Neuropsychobiology*. 2010;63(1):22–8.
35. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu Rev Med* [Internet]. 2011;62:461–74. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79551613518&partnerID=tZ0tx3y1>
36. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2014;71(4):454–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499927>
37. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55–68.
38. Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012;69(7):722–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752237>
39. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene X environment interactions. *Child Development*. 2010. p. 41–79.
40. Cusi BSc AM, Nazarov BSc A, Holshausen BSc K, MacQueen MD, PhD GM, McKinnon PhD MC. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2012;37(3):154–69. Available from: http://search.proquest.com/docview/1010733522?accountid=28931%5Cnhttp://metaskalnik.izum.si:80/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ:sciencejournals&atitle=Systematic+review+of+the+neural+basis+of
41. Han KM, Choi S, Jung J, Na KS, Yoon HK, Lee MS, et al. Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and white matter integrity in patients with their first episode of major depression. *J Affect Disord*. 2014;155(1):42–8.
42. Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Matsubara T, Harada K, Egashira K, et al. Gray matter volume and rapid decision-making in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2014;48:51–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584613002005>
43. Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage*. 2011;55(1):8–23.
44. Lai C-H. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013;211(1):37–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146253>
45. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35:192–216. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.104>
46. Qiu L, Lui S, Kuang W, Huang X, Li J, Zhang J, et al. Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2014;4(February):e378. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4012282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Hori H, Sasayama D, et al. White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(6):360–8.
48. Song YJC, Korgaonkar MS, Armstrong L V., Eagles S, Williams LM, Grieve SM. Tractography of the brainstem in major depressive disorder using diffusion tensor imaging. *PLoS One*. 2014;9(1).

49. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015;(October 2014):1–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2015.69%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122586>
50. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, Reiser M, Möller H-J, Frodl T. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(1):15–22.
51. Pompili M, Ehrlich S, De Pisa E, Mann JJ, Innamorati M, Cittadini A, et al. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in patients with major affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(8):494–9.
52. Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A, et al. Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):872–80.
53. Songur A, Sarsilmaz M. Ahmet SONGUR*, Ođuz Aslan ÖZEN*, Mustafa SARSILMAZ** *. 2001;427–31.
54. Travis S, Coupland NJ, Silversone PH, Huang Y, Fujiwara E, Carter R, et al. Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2015;172:159–64.
55. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2007;33(1):88–109. Available from: <http://www.nature.com.myaccess.library.utoronto.ca/npp/journal/v33/n1/abs/1301574a.html%5Cnfiles/116/Pittenger and Duman - 2007 - Stress, Depression, and Neuroplasticity A Converg.pdf>
56. Li Y, Mu Y, Gage FH. Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Curr Top Dev Biol* [Internet]. 2009;87(09):149–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427519>
57. Covic M, Karaca E, Lie DC. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult hippocampus. *Heredity (Edinb)*. 2010;105(1):122–34.
58. Gould E. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 1999;3(5):186–92. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661399013108>
59. Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans a C. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*. 2001;21(1):194–200.
60. Hu S, Pruessner JC, Coup?? P, Collins DL. Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *Neuroimage*. 2013;74:276–87.
61. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007;104(13):5638–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374720>
62. Köhler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, et al. Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: An MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 1998;36(9):901–14.
63. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Kaur S, et al. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):47–58.
64. Reijnders JS a M, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2008;23(2):183–9; quiz 313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17987654>
65. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, et al. A

- computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*. 2015;
66. Eker C, Kitis O, Taneli F, Eker OD, Ozan E, Yucel K, et al. Correlation of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first episode, medication-free depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(7):527–33.
 67. Isikli S, Ugurlu O, Durmusoglu E, Kizilates G, Kitis O, Ozan E, et al. Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):50–5.
 68. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003;100(3):1387–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=298782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 69. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2009;34(1):41–54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2612082&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 70. van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, et al. Amygdala Volume Marks the Acute State in the Early Course of Depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):812–8.
 71. Cole J, Toga AW, Hojatkashani C, Thompson P, Costafreda SG, Cleare AJ, et al. Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1–2):272–7.
 72. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jäger M, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1112–8.
 73. Soriano-Mas C, Hernandez-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):318–25.
 74. Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, et al. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):229–37.
 75. Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhasz G, Thomas EJ, Downey D, et al. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013;18(12):1265–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128153>
 76. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Reiser M, Meisenzahl EM. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(13):799–807.
 77. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2012. p. 113–24.
 78. Saylam C, Üçerler H, Kitiş Ö, Ozand E, Gönül AS. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anat*. 2006;28(1):82–7.
 79. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, et al. Amygdala and Hippocampal Volumes in Familial Early Onset Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):385–90.
 80. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2011;134(1–3):483–7.
 81. Baare WF, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, et al. Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2010;44(10):655–62. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096419>
82. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2009. p. 699–771.
 83. C. E, A.S. G. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research [Internet]. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010. p. 19–35. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010108370>
 84. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(2):114–26.
 85. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006. p. 239–49.
 86. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Longitudinal Course of Adolescent Depression: Neuroendocrine and Psychosocial Predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;
 87. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;
 88. Goodman SH, Garber J. Evidence-based interventions for depressed mothers and their young children. *Child Dev*. 2017;
 89. Weissman MM, Berry OO, Warner V, Gameroff MJ, Skipper J, Talati A, et al. A 30-year study of 3 generations at high risk and low risk for depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;
 90. Sämann PG, Höhn D, Chechko N, Kloiber S, Lucae S, Ising M, et al. Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1503–15.
 91. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1087–90.
 92. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CHY, Merlo-Pich E, et al. Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):407–14.
 93. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009;34(11):2376–89. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/npp.2009.75>
 94. Bearden CE, Thompson PM, Avedissian C, Klunder AD, Nicoletti M, Dierschke N, et al. Altered hippocampal morphology in unmedicated patients with major depressive illness. *ASN Neuro* [Internet]. 2009;1(4):265–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2785515&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 95. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: A 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):423–30.
 96. Kaymak SU, Demir B, Şentürk S, Tatar I, Aldur MM, Uluğ B. Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(3):217–23.
 97. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925–35.
 98. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2011;16(7):738–50. Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3121947&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

99. Lindqvist D, Mueller S, Mellon SH, Su Y, Epel ES, Reus VI, et al. Peripheral antioxidant markers are associated with total hippocampal and CA3/dentate gyrus volume in MDD and healthy controls-preliminary findings. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2014;224(3):168–74.
100. Koolschijn PCMP, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Crone EA. Hippocampal volume and internalizing behavior problems in adolescence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(7):622–8.
101. Yap MBH, Whittle S, Yücel M, Sheeber L, Pantelis C, Simmons JG, et al. Interaction of parenting experiences and brain structure in the prediction of depressive symptoms in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008;65(12):1377–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047524>
102. Jaworska N, Yücel K, Courtwright A, Macmaster FP, Sembo M, Macqueen G. Subgenual anterior cingulate cortex and hippocampal volumes in depressed youth: The role of comorbidity and age. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier; 2016;190:726–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.064>
103. MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, et al. Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2003;13(1):65–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12804127
<http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/104454603321666207>
104. Pinna KLM, Johnson DM, Delahanty DL. PTSD, comorbid depression, and the cortisol waking response in victims of intimate partner violence: preliminary evidence. *Anxiety Stress Coping* [Internet]. 2014;27(3):253–69. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10615806.2013.852185?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%253Arid%253Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%253Dpubmed#.Vbz-OHMXGzc.mendeley
105. Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggernaes B, Langkilde AR, Paulson OB, et al. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(2):95–104.
106. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2005;10(2):160–84. Available from: https://www.researchgate.net/publication/8356689_Geuze_E_Vermetten_E_Bremner_JD_MR-based_in_vivo_hippocampal_volumetrics_2_Findings_in_neuropsychiatric_disorders_Mol_Psychiatry_10_160-184
107. Malykhin N V, Bouchard TP, Camicioli R, Coupland NJ. Aging hippocampus and amygdala. *Neuroreport*. 2008;19(5):543–7.
108. Malykhin N V., Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* [Internet]. IBRO; 2015;309:200–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.047>
109. Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, et al. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2014;9(7).
110. Alfarez DN, Joëls M, Krugers HJ. Chronic unpredictable stress impairs long-term potentiation in rat hippocampal CA1 area and dentate gyrus in vitro. *Eur J Neurosci*. 2003;17(9):1928–34.
111. Leuner B, Gould E. Structural plasticity and hippocampal function. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2010;61:111–40, C1-3. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3012424&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
112. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Schteingart DE. Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):233–8.
 113. Reagan LP, McEwen BS. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 1997. p. 149–67.
 114. Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*. 1990;531(1–2):225–31.
 115. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2000;5(3):262–9. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10889528&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/0CFF608B-3ECD-4444-8D0F-55703BFEE795>
 116. Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB, van der Beek EM, Wiegant VM, De Kloet ER, et al. Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2006;5(5):531–46.
 117. Malykhin N V., Carter R, Seres P, Coupland NJ. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: Contributions of disease and treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(5):337–43.
 118. Huang Y, Coupland NJ, Lebel RM, Carter R, Seres P, Wilman AH, et al. Structural changes in hippocampal subfields in major depressive disorder: a high-field magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;74(1):62–8. Available from: <papers://0b191a4d-4762-4eb0-ac8b-696f20b5bd78/Paper/p3624>
 119. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004;161(11):1957–66. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org>
 120. Maller JJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Hippocampal volumetrics in depression: The importance of the posterior tail. *Hippocampus*. 2007;17(11):1023–7.
 121. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior Hippocampal Volumes Are Associated with Remission Rates in Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(10):880–3.
 122. Lyness JM. The cerebrovascular model of depression in late life. *CNS Spectrums*. 2002.
 123. Rosoklija G, Toomayan G, Ellis SP, Keilp J, Mann JJ, Latov N, et al. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;
 124. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007.
 125. Trajkovska V, Vinberg M, Aznar S, Knudsen GM, Kessing L V. Whole blood BDNF levels in healthy twins discordant for affective disorder: Association to life events and neuroticism. *J Affect Disord*. 2008;
 126. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15(11):7539–47.
 127. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons - Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry*. 2003.
 128. Zou Y-F, Ye D-Q, Feng X-L, Su H, Pan F-M, Liao F-F. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;
 129. El-Hage W, Vourc'h P, Gaillard P, Léger J, Belzung C, Ibarguen-Vargas Y, et al. The BDNF Val66Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;

130. Grande I, Magalhães PVS, Chendo I, Stertz L, Fries GR, Cereser KM, et al. Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;
131. Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;
132. Van Praag HM. Can stress cause depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004.
133. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munaf?? MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;22(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.05.003>
134. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*. 2001.
135. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;
136. Banasr M, Duman R. Regulation of Neurogenesis and Gliogenesis by Stress and Antidepressant Treatment. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2007;
137. Woon FL, Hedges DW. Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*. 2008.
138. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;
139. Chaney A, Carballedo A, Amico F, Fagan A, Skokauskas N, Meaney J, et al. Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;
140. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;
141. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;
142. Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF, Madison D. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes Space use and social structure in meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;
143. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo- pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*. 1997;
144. O'Mara S. Controlling hippocampal output: The central role of subiculum in hippocampal information processing. *Behav Brain Res*. 2006;
145. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2004.
146. Espejo EP, Hammen CL, Connolly NP, Brennan PA, Najman JM, Bor W. Stress sensitization and adolescent depressive severity as a function of childhood adversity: A link to anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;
147. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;
148. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. Antigluocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
149. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety — Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 2008;
150. Durmusoglu E, Ugurlu O, Akan S, Simsek F, Kizilates G, Kitis O, et al. Hippocampal shape alterations in healthy young women with familial risk for unipolar depression.

- Compr Psychiatry. 2018;
151. Aydemir O. DSM-IV eksen 1 ruhsal bozukluklarına göre Türkçe yapılanidirlmiş değerlendirilenin güvenilirliğifile:///Users/Gulsah/Downloads/Hamilton_Depresyonu_Degerlendirme_Olcegi_Yapilandi.pdf. 1999;(January).
 152. Aydemir O, Bayar C, Deveci A, Bayar C. Hamilton Depresyonu De ğ erlendirme Ölçe ğ i Yapilandirilm i ş Görü ş me Kilavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozuklu ğ u Versiyonu ’ nun Güvenilirlik ve Geçerlili ğ i Hamilton Depresyonu De ğ erlendirme Ölçe ğ i Yap ı land ı r ı lm ı ş Görü ş me K ı lavuzu Mev. (June 2016).
 153. Beck A, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory. Arch Gen Psychiatry. 1961;
 154. I. E, M. S, S.E. T, E. C. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with behcet’s disease. Neurology Psychiatry and Brain Research. 2006.
 155. 044544.Pdf.
 156. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage. 1999;
 157. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. J Occup Environ Med. 2003;
 158. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;
 159. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011;
 160. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;
 161. Garber J. Depression in Children and Adolescents. Linking Risk Research and Prevention. American Journal of Preventive Medicine. 2006.
 162. Mars B, Collishaw S, Smith D, Thapar A, Potter R, Sellers R, et al. Offspring of parents with recurrent depression: Which features of parent depression index risk for offspring psychopathology? J Affect Disord. 2012;
 163. Frodl T, O’Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. Neurobiology of Disease. 2013.
 164. Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. Biological Psychiatry. 2016.
 165. Trotta A, Murray RM, David AS, Kolliakou A, O’Connor J, Forti M Di, et al. Impact of different childhood adversities on 1-year outcomes of psychotic disorder in the genetics and psychosis study. Schizophr Bull. 2016;
 166. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. Am J Psychiatry. 2000;
 167. Lucarelli RT, Peshock RM, McColl R, Hulsey K, Ayers C, Whittemore AR, et al. MR imaging of hippocampal asymmetry at 3T in a multiethnic, Population-based sample: Results from the dallas heart study. Am J Neuroradiol. 2013;
 168. Nugent AC, Luckenbaugh DA, Wood SE, Bogers W, Zarate CA, Drevets WC. Automated subcortical segmentation using FIRST: Test-retest reliability, interscanner reliability, and comparison to manual segmentation. Hum Brain Mapp. 2013;
 169. Maltbie E, Bhatt K, Paniagua B, Smith RG, Graves MM, Mosconi MW, et al. Asymmetric bias in user guided segmentations of brain structures. Neuroimage. 2012;
 170. Gold SM, O’Connor MF, Gill R, Kern KC, Shi Y, Henry RG, et al. Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling. Hum Brain Mapp. 2014;
 171. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, et al. High-

- dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry*. 2003;
172. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Choi JW, Park JI. Hippocampal shape deformation in female patients with unremitting major depressive disorder. *Am J Neuroradiol*. 2011;
173. Kronmüller KT, Schröder J, Köhler S, Götz B, Victor D, Unger J, et al. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2009;
174. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: Evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research. *Mol Psychiatry*. 2011;
175. Gbøl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;
176. Perini GI, Toffanin T, Pigato G, Ferri G, Follador H, Zonta F, et al. Hippocampal gray volumes increase in treatment-resistant depression responding to vagus nerve stimulation. *J ECT*. 2017;
177. Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, Izuno T, Saeki T, Iwanari H, et al. Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;
178. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;
179. Cobb JA, O'Neill K, Milner J, Mahajan GJ, Lawrence TJ, May WL, et al. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience*. 2016;
180. Frodl T, Janowitz D, Schmaal L, Tozzi L, Dobrowolny H, Stein DJ, et al. Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression. *J Psychiatr Res*. 2017;
181. Hamilton JP, Gotlib IH. Neural Substrates of Increased Memory Sensitivity for Negative Stimuli in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2008;
182. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - A preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997;
183. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, et al. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry*. 2002;
184. Carrion VG, Weems CF, Reiss AL. Stress Predicts Brain Changes in Children: A Pilot Longitudinal Study on Youth Stress, Posttraumatic Stress Disorder, and the Hippocampus. *Pediatrics*. 2007;
185. Tupler LA, De Bellis MD. Segmented hippocampal volume in children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;
186. Andersen SL, Teicher MH. Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*. 2004;
187. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary Evidence for Sensitive Periods in the Effect of Childhood Sexual Abuse on Regional Brain Development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;
188. Rao H, Betancourt L, Giannetta JM, Brodsky NL, Korczykowski M, Avants BB, et al. Early parental care is important for hippocampal maturation: Evidence from brain morphology in humans. *Neuroimage*. 2010;
189. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the national comorbidity survey classification, description, and consequences. *Archives of General Psychiatry*. 2003.
190. Gaudiano BA, Zimmerman M. Evaluation of evidence for the psychotic subtyping of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2010;

191. Teicher MH, Anderson CM, Ohashi K, Khan A, McGreenery CE, Bolger EA, et al. Differential effects of childhood neglect and abuse during sensitive exposure periods on male and female hippocampus. *Neuroimage*. 2018;
192. Teicher MH, Vitaliano GD. Witnessing violence toward siblings: An understudied but potent form of early adversity. *PLoS One*. 2011;
193. Travis SG, Coupland NJ, Hegadoren K, Silverstone PH, Huang Y, Carter R, et al. Effects of cortisol on hippocampal subfields volumes and memory performance in healthy control subjects and patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016;
194. Han KM, Won E, Sim Y, Tae WS. Hippocampal subfield analysis in medication-naïve female patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016;
195. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munaf?? MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012. p. 1–16.
196. Wisse LEM, Biessels GJ, Stegenga BT, Kooistra M, Van Der Veen PH, Zwanenburg JJM, et al. Major depressive episodes over the course of 7 years and hippocampal subfield volumes at 7 tesla MRI: The PREDICT-MR study. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier; 2015;175:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.052>
197. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;
198. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005;
199. Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, Sigurdsson T, et al. Associations of current and remitted major depressive disorder with brain atrophy: The AGES-Reykjavik Study. *Psychol Med*. 2013;
200. Gerritsen L, Comijs HC, Van Der Graaf Y, Knoops AJG, Penninx BWJH, Geerlings MI. Depression, hypothalamic pituitary adrenal axis, and hippocampal and entorhinal cortex volumes-the SMART Medea study. *Biol Psychiatry*. 2011;
201. Dahmen B, Puetz VB, Scharke W, Von Polier GG, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Effects of Early-Life Adversity on Hippocampal Structures and Associated HPA Axis Functions. *Dev Neurosci*. 2018;
202. Averill CL, Satodiya RM, Scott JC, Wrocklage KM, Schweinsburg B, Averill LA, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Depression Symptom Severities Are Differentially Associated With Hippocampal Subfield Volume Loss in Combat Veterans. *Chronic Stress*. 2017;
203. Frodl T, Skokauskas N, Frey EM, Morris D, Gill M, Carballedo A. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp*. 2014;
204. Brown ES, Hughes CW, McColl R, Peshock R, King KS, Rush AJ. Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;39(3):770–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.271>
205. Szymkowicz SM, McLaren ME, O'Shea A, Woods AJ, Anton SD, Dotson VM. Depressive symptoms modify age effects on hippocampal subfields in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;
206. Han KM, Won E, Kang J, Choi S, Kim A, Lee MS, et al. TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2017;
207. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2015;
208. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008.

209. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003;
210. Cao B, Luo Q, Fu Y, Du L, Qiu T, Yang X, et al. Predicting individual responses to the electroconvulsive therapy with hippocampal subfield volumes in major depression disorder. *Sci Rep* [Internet]. Springer US; 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23685-9>
211. Kim Y-K, Ham B-J, Han K-M. Interactive effects of genetic polymorphisms and childhood adversity on brain morphologic changes in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;
212. Manuscript A, Structures T. NIH Public Access. 2009;6(1):247–53.
213. van Velzen LS, Wijdeveld M, Black CN, van Tol M-J, van der Wee NJA, Veltman DJ, et al. Oxidative stress and brain morphology in individuals with depression, anxiety and healthy controls. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;



9. **EKLER**

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Ek 2: Olgu Rapor Formu



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada öncesinde en az 2 kez depresyon geçirmiş ve halen depresif nöbet geçiren olgular ile ruhsal açıdan sağlıklı olan bireylerde ödül öğrenmede etkili olabilecek beyin bölgelerini tespit edebilmektir. Bu veriler kullanılarak hastalık ve ödül sisteminin anlaşılmaya yönelik ileri araştırmalar yapılabilecektir.

Çalışmamızda günümüzdeki en önemli toplumsal sağlık sorunlarından biri olan major depresif bozuklukta duygusal uyarının, ödül sisteminde ipuçlarını öğrenmeye olan etkisini araştırmak planlanmıştır. Bu çerçevede tespit edilecek sonuçlarla depresyonun prognoz ve tedavisinde önemli aşamalar gelişmesini sağlayacağı düşünülmüştür.

Ana amacımız duygu yüklü ifadelerin depresyon hastalarında ipucuna bağlı ödül öğrenmesini nasıl etkilediğini, bu süreçte beyindeki nöral izdüşümün nasıl değiştiğini araştırmaktır.

Çalışmanın ikincil amacı ise depresyon hastalarında ödül ile ceza duyarlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için daha öncesinde en az 2 kez depresyon tanısı alıp halen depresif nöbet geçiriyor olmanız ya da kontrol grubu için ruhsal açıdan tamamen sağlıklı olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu araştırmada ayrıntılı bir psikiyatrik görüşme yapıp psikolojik değerlendirme için bazı ölçekler yapıldıktan sonra randevu tarihi belirlenip, o tarihte yaklaşık 45 dakika süren Manyetik Rezonans Görüntüleme çekimi yapılacaktır.

Çalışma grubu için belirlenen hastalara yüz yüze veya telefon ile ulaşılarak çalışma hakkında temel bilgiler verilir çalışmaya alım kriterlerine genel olarak uyup uymadıkları değerlendirilecektir.

Kriterlere uyan hastalara çalışma hakkında daha detaylı bilgi verilecektir. Kabul eden katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak psikiyatrik muayenede SCID-I (DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri , Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği, Fiziksel Anhedoni Ölçeği, Sosyal Anhedoni Ölçeği Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ) ve NEO Beş Faktör Envanteri uygulanacaktır.

Yineleyici depresyon tanısına ek olarak mevcut haliyle depresyon alan olgular hasta grubu olarak kabul edilecektir. Herhangi bir psikiyatrik tanı almayan kişiler ise kontrol grubuna dahil edilecektir. Ölçekler uygulandıktan sonra fMRG çekimi için randevu verilecektir.

Çekim öncesi kişilere ödev ile ilişkili bilgilendirme, motivasyon değerlendirmesi, duygu ve ipuçlarını tanımaya yönelik kısa testler uygulanacaktır. Görevi yapabilecek bilişsel düzeyde olan olgular çekime katılacaklardır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak araştırmacılar ile görüşme sırasında bilgi vermek ve sonrasında MRG sırasında mümkün olduğunca sabit durmak sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı hasta grubu olarak 30 kişi, sağlıklı birey olarak 30 kişidir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Yer alacağınız bu araştırmada öngörülen toplam süre yaklaşık 2 saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için doğrudan bir yarar gerçekleşmeyecektir. Ancak, zaman zaman rutin beyin taramalarında gizli kalmış olaylar (sessiz damar tıkanıklıkları, küçük tümörler) tespit edilebilmekte ve gerekirse tedaviye yönlendirilme söz konusu olmaktadır. Bu çalışmadan çıkacak major depresif bozukluk ile ilgili bilgilerimizin artmasına ve hastalığın tedavisinde rol oynayabilecek farklı tedavi yöntemleri geliştirmemiz konusunda bizlere yardımcı olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada yaklaşık 45 dk. süren MRG çekimine gireceksiniz. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında ağızda oluşabilecek metalik tad ve kaslarda hafif titreme sayılabilir. Bu etkiler geçicidir.

Bazı kişilerde kapalı alan korkusu olmaktadır. Bu kişiler MRG gibi tetkikler sırasında rahatsız olabileceği göz önüne alınarak MRG sırasında sizlere bir buton verilecek. Eğer çekim sırasında rahatsızlanırsanız lütfen bu butona basın, kısa süre içinde teknisyen arkadaşımız sizi MRG'den çıkaracak.

GEBELİK

MRG, gebeler için bir engel oluşturmamaktadır. Buna rağmen gebe veya gebelik şüphesi olan gönüllülerimiz bu çalışmaya katılamaz. Bu nedenle kadın gönüllülerimizden ticari kitlerin kullanıldığı bir idrar testi yapmasını isteyeceğiz.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur. Lütfen hekiminizin önerdiği ilaçlara devam edin.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe olmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Bu çalışma sırasında size her hangi bir zarar gelmesi beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0232 390 41 63 no.lu ve **0553 796 21 02 no.lu** telefondan Prof. Dr. Ali Saffet Gönül'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Destekleme Fonu'na başvurulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız halinde size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAşTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAřTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



OLGU RAPOR FORMU

Hasta Kodu:

A. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Ad-Soyad: _____

SPSS

Key: _____

Doğum Tarihi: __/__/____

Medeni Durum: ☐ Evli ☐ Bekâr ☐ Ayrılmış ☐ Dul

Adres: _____

Telefon: _____

Eğitimi: ☐ Okuryazar değil ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Yüksek Lisans

Toplam Eğitim Süresi (Yıl): ____

Aylık Gelir: ☐ Düşük ☐ Orta ☐ Yüksek

B. ÖYKÜ-ÖZGEÇMİŞ-SOYGEÇMİŞ

Depresyon öyküsü:

Toplam epizod sayısı:

Epizod	Epizod Tarihi	Psikososyal Stresör	İlaç Tedavisi	Epizod Süresi
1				
2				
3				
4				

Yatış öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

EKT öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Suicid girişim öyküsü: ☐ Yok ☐ Var

(_____)

Geçirdiği bedensel/ruhsal

hastalıklar: _____

Gebelik ve çocuk

sayısı: _____

Kullanmış/kullanıyor olduğu

ilaçlar: _____

El dominansı: ☐ Sağ ☐ Sol

Sigara: ☐ İçmiyor ☐ İçiyor (Miktar: _____)

Alkol: _____

Madde: _____

Son adet tarihi: __ / __ / ____

Siklus süresi: __ gün

SOYGEÇMİŞ

Ailede depresyon öyküsü:

Anne, _____

Annenin depresyon öyküsü:

Başlangıç yaşı: _____

Epizod sayısı: _____

Tedavi: _____

Yatış öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

EKT öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Suicid girişim öyküsü: ☐ Yok ☐ Var

(_____)

Ailede suicid girişim öyküsü: ☐ Yok ☐ Var

(_____)

C. DIŞLAMA KRİTERLERİ

	VAR	YOK
Gebelik veya gebelik olasılığı		
Üç dakikadan daha fazla süren bilinç kaybı ile giden kafa travması		
Yapısal MRI görüntüsünde belirgin morfolojik anomali		
Diyabet, kontrol altına alınamamış hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar		
Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu		
Birinci derece aile bireylerinde bipolar affektif bozukluk veya şizofreni tanısı olması		

D. VİZİTLER

VİZİT 1 Tarih: __ / __ / ____

TA: / mmHg Nb: /dk Ateş: °C Boy(cm): _____ Vücut

Ağırlığı(kg): _____

Gebelik Testi: ☐ Negatif ☐ Pozitif

Psikiyatrik Muayene:

- Genel

görünüm: _____

—

- Yönelim, bellek, dikkat,
algı:_____
- Konuşma:_____
- Duygudurum:_____
- Uyku/iştah/enerji:_____
- Düşünce akışı ve
içeriği:_____
- Diğer:_____

SCID Görüşmesi

Sonucu:_____

HDÖ Skoru:_____

CTQ Skoru:_____

Yapısal beyin MR görüntüleme

sonucu:_____

Tarih: __/__/____

Araştırmacıların adları: