



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MAJÖR DEPRESYONDA İLK VE REKÜRREN  
ATAKLARDA BEYİN PERFÜZYONU VE KORTİKAL  
KALINLIĞIN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZKAN KILINÇ

BOLU, 2018

**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESYONDA İLK VE REKÜRREN**  
**ATAKLARDA BEYİN PERFÜZYONU VE KORTİKAL**  
**KALINLIĞIN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖZKAN KILINÇ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ. MUSTAFA HIZAL**

**BOLU, 2018**

**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Tez Onay Belgesi**

**Adayın Adı Soyadı** : Özkan Kılınç

**Anabilim Dalı/Bilim Dalı** : Radyoloji ABD.

**Tezin Başlığı** : Majör depresyonda ilk ve rekürren ataklarda beyin perfüzyonu ve kortikal kalınlığın MRG ile değerlendirilmesi

**Tezin Danışmanı** : Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hızal

**Tezin Savunma Tarihi** :

**Jüri Başkanı** Prof. Dr. Safiye GÜREL

**Üye** Doç. Dr. Elif Nisa ÜNLÜ

**Üye** Dr.Öğr. Üyesi Zeliha COŞGUN

---

**DEKANLIK ONAYI**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet URAL

DEKAN V.

## **Etik İlkelere Uyulduğuna İlişkin Beyan**

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum, “Majör depresyonda ilk ve rekürren ataklarda beyin perfüzyon, difüzyon ve kortikal kalınlığın MRG ile değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

09/12/2018

**Dr. Özkan KILINÇ**

**Bolu, 2018**

## **Teşekkürler**

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kamil GÜREL 'e teşekkür ediyorum. Bu çalışma boyunca danışmanlığımı yürüten gerekli bilimsel zemini hazırlamasının yanısıra fikirleri ve kişiliğiyle bana her konuda yol gösteren değerli hocam sayın Öğr. Üyesi Dr. Mustafa HIZAL'a şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca yetişmemde ve bugünlere gelmemde fazlasıyla emek sarfeden Prof.Safiye GÜREL, Öğr. Üyesi Dr. Emine DAĞISTAN , Öğr. Üyesi Dr. Sıddıka HALICIOĞLU, Öğr. Üyesi Dr. Zeliha COŞGUN, Öğr. Üyesi Dr. Demet Ünal' a teşekkür ederim.*

*Tez hastalarımın çekiminde büyük özveri gösteren MRG teknisyenlerimiz Ali DURSUN, Bekir DİNÇER ve Esra KOÇER'e, veri personelimiz Selma ŞAHİN'e teşekkür ederim.*

*Birlikte çalıştığım, asistanlık sürecini paylaştığım asistan arkadaşlarıma , özveriyle çalışan teknisyen , hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.*

*Hayatımın her anında her türlü fedakarlığı gösteren annem, babam ve değerli eşim hayat arkadaşım Tuğba ile çocuklarım Yusuf Ali ve Muhammed Deniz başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.*

**Dr. Özkan KILINÇ**

**Bolu, 2018**

## ÖZET

### MAJÖR DEPRESYONDA İLK VE REKÜRREN ATAKLARDA BEYİN PERFÜZYONU VE KORTİKAL KALINLIĞIN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmadaki amacımız majör depresyon hastalarında ilk atak ve rekürren ataklar arasında beyin perfüzyonu ve korteks kalınlıkları arasında farklılık olup olmadığını ortaya koymak ve kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak beyin parankiminde ilgili alanlarda meydana gelen değişiklikleri perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ile saptamaktır.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi Psikiyatri ve Radyoloji ABD’de 01.03.2017-01.03.2018 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Psikiyatri ABD tarafından DSM 5’e göre depresyon tanısı konan 40 hasta (21 ilk atak ve 19 rekküren atak) ve 16 kontrol grubunun perfüzyon MRG ile beyin kanlanması ve korteks kalınlığı değerlendirildi.

İlk atak ve rekküren atak geçiren hastalarda sağ/sol parahipokampal, prefrontal, insular korteks beyin kan akımı (Cerebral blood flow-CBF) düzeylerinde anlamlı değişim saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sağ ve sol singulumdaki CBF değerleri rekürren ataklarda anlamlı düşük saptandı( $p<0.05$ ). Rekürren atak hastalarında ilk atak ve kontrol grubuna göre tüm noktalarda korteks kalınlıkları anlamlı düzeyde azalmıştı ( $p<0.05$ ). Her üç grubun, hiçbir lokalizasyonunda sağ ve sol loblar arasında hiçbir noktada farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, tekrarlayan depresyon ataklarında CBF’de ve korteks kalınlığında azalma saptanmıştır .

**Anahtar Kelimeler:** Perfüzyon, manyetik rezonans görüntüleme, kortikal kalınlık

## ABSTRACT

### MR STUDY OF PERFUSION AND CORTICAL THICKNESS IN MAJOR DEPRESSION WITH FIRST AND RECURRENT EPISODES

Our aim in this study is to determine whether there is any difference between cerebral perfusion and cortical thickness between first attack and recurrent in major depression patients and to determine changes in cerebral parenchyma due to changes in blood flow by perfusion weighted MR imaging.

Our study was conducted prospectively between 01.03.2017 - 03.03.2018 in Abant İzzet Baysal University Psychiatry USA. Forty patients (21 first episodes and 19 recurrent episodes) diagnosed with depression according to DSM 5 by the American Psychiatric Association and 16 healthy control groups were evaluated for cerebral blood flow and cortex thickness with Perfusion MRI.

There was no significant change in right / left parahippocampal, prefrontal, insular cortex cerebral blood flow (CBF) levels in patients with first episode and recurrent attack ( $p > 0.05$ ). CBF values in the right and left cingulum were significantly lower in recurrent attacks ( $p < 0.05$ ). The cortex thickness was significantly decreased in recurrent attacks compared to the first attack and control group ( $p < 0.05$ ). There was no difference between the right and left lobes at all of the three groups ( $p > 0.05$ ).

As a result, there was a decrease in CBF and cortical thickness in recurrent depression episodes.

**Key words:** Perfusion, magnetic resonance imaging, cortical thickness

## İÇİNDEKİLER

Tez Onay Belgesi.....	i
Etik İlkelere Uyulduğuna İlişkin Beyan.....	ii
Teşekkür.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ .....	10
2. GENEL BİLGİLER .....	11
2.1. Depresyon .....	11
2.1.1. Epidemiyoloji.....	11
2.1.2. Tanımlar .....	12
2.1.3. Depresyon İçin Risk Faktörleri .....	14
2.1.4. Hastalığın Presentasyonu, Doğal Öyküsü ve Seyri.....	14
2.1.5. Depresyonun Patofizyolojisi ve Fonksiyonel Nöroanatomi.....	15
2.2. Perfüzyon MRG .....	22
2.2.1. Perfüzyon MRG'nin Klinik Kullanımı .....	23
2.2.2. Teknik Konular .....	23
2.2.3. Perfüzyon MRG'de Güvenlik .....	27
2.3. Bazı Psikiyatrik Hastalıklarda Perfüzyon Görüntüleme .....	28
2.3.1. Şizofreni.....	28
2.3.2. Depresyon .....	29
2.3.3. Diğer Hastalıklar .....	30
3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1. Hasta Grubunun Seçimi .....	32
3.2. Ölçüm Yöntemleri .....	32
3.3. İstatistiksel yöntem .....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA .....	49
6. KISITLIKLAR.....	55
7. SONUÇLAR .....	56
8. KAYNAKLAR .....	57



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Depresyon belirtileri .....	13
Tablo 2. Depresyon için risk faktörleri .....	14
Tablo 3. Depresyondaki hastalarda hacmi düşük bulunan beyin bölgeleri .....	19
Tablo 4. Şizofrenide perfüzyon azlığı görülen bölgeler ve ilgili çalışmalar .....	29
Tablo 5. Depresyonda perfüzyon azlığı görülen bölgeler ve ilgili çalışmalar .....	30
Tablo 6. İlk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması .....	36
Tablo 7. Rekküren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması .....	38
Tablo 8. Kontrol grubunun sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması .....	41
Tablo 9. Grupların CBF değerlerinin karşılaştırması .....	41
Tablo 10. CBF ölçümünün yapıldığı lokasyonların, CBF değerleri açısından ilk atak ve rekküren atak grupları için ayrı ayrı karşılaştırılması .....	43
Tablo 11. Grupların maksimum CBF değerlerinin karşılaştırması .....	44
Tablo 12. Farklı lokasyonlardaki CBF ölçümleri ile ilk atak ve rekküren atak grubundaki hastaların ölçek puanları arasındaki korelasyon katsayıları .....	44
Tablo 13. Atak sayısına göre CBF değerlerinin karşılaştırılması .....	45
Tablo 14. Grupların korteks kalınlıklarının değerlerinin karşılaştırması .....	46
Tablo 15. Grupların korteks kalınlık değerlerinin ikili karşılaştırması .....	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. T1A MPR sagital ve aksiyel görüntülerden korteks kalınlığının, aksiyel perfüzyon görüntüsünden rCBF ölçülmesi .....	33
Şekil 2. Grupların CBF karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi .....	42
Şekil 3. CBF ölçümlerinin her bir lokasyonda gruplar arasında box-plot ile karşılaştırılması. ....	42
Şekil 4. Atak sayısına göre CBF değerlerinin karşılaştırılması .....	45
Şekil 5. Grupların korteks kalınlıkları karşılaştırmasının grafiksel gösterimi .....	48



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH:</b>	Adrenocorticotropic hormon
<b>ASL:</b>	Arteriyal spin labelin MR perfüzyon
<b>CBV:</b>	Serebral kan hacmi
<b>CBF:</b>	Serebral kan akımı
<b>CT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>DSC-MRG:</b>	Duyarlılık kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon MRG
<b>DCE-MRG:</b>	Dinamik kontrastlı perfüzyon MRG
<b>FDA:</b>	Food and drug administration
<b>GABA:</b>	Gama-aminobutirik asit
<b>MDD:</b>	Majör depresif bozuklukta
<b>MRG:</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NRD:</b>	Non refraktar depresif
<b>PET:</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>RDB:</b>	Refrakter depresif bozukluğu
<b>ROI:</b>	Region of interest
<b>SNR:</b>	Signal-to-noise ratio
<b>SPECT:</b>	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>DMN:</b>	Default Mode Network
<b>CEN:</b>	Central Executive Network

## 1. GİRİŞ

Depresyon tüm dünya da sık görülen, işlevselliği ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır (1, 2). Ülkemizde de majör depresyon nokta prevalansının kadınlarda %5-6, erkeklerde ise %2-3 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (2, 3).

Yapılan birçok çalışmada depresyonun patofizyolojik süreci değerlendirilmiş; beyinde gerek görüntüsel gerekse nörohormonal anormal yanıtlar gösterilmiştir. Bu çalışmalarda değişik görüntüleme yöntemleri kullanılmış, özellikle tedaviye yanıt alınamayan hastalarda farklı bazal aktiviteye sahip alanlar saptanmıştır (4-6).

Yapılan bazı çalışmalarda ise majör depresyon tanısı alan hastaların beyin kan akımında, normal bireylere göre değişiklikler saptanmıştır. Bazı alanlarda kan akımı artarken, bazı alanlarda azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu değişimlerin depresyon ataklarının değişimleri ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7, 8).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klinik kullanıma sunulduğu günden bu yana tümör, metastaz, enfeksiyon, vasküler ve dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli santral sinir sistemi (SSS) anomalilerinin değerlendirmektedir. Yapılan çoklu çalışmalarda yüksek kaliteli kontrastlı perfüzyon MRG görüntülemesi ile santral sinir sistemi hastalıklarının görüntüleme ve monitorizasyonunu sağlamıştır (9, 10).

Bu çalışmadaki amacımız majör depresyon hastalarında ilk atak ve rekürren ataklar geçirenler arasında beyin perfüzyon ve korteks kalınlıkları arasında farklılık olup olmadığını ortaya koymak ve kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak beyin parankiminde ilgili alanlarında meydana gelen değişiklikleri perfüzyon ağırlıklı MRG görüntüleme ile saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon

Depresyon majör bir halk sağlığı problemidir ve işlevsel engellilik ve mortalite ile ilişkisi bilinmektedir. ABD’de 2010 yılında yapılan bir araştırmada unipolar depresyonunun yıllık ekonomik sonuçlarının tıbbi maliyetler ve işyeri maliyetleri ile beraber değerlendirildiğinde toplam maliyetinin 200 milyar dolar olduğu saptanmıştır (11). Gerek bireyler arasındaki etkileşimleri etkilemesi, gerek sıklığının giderek artması, gerekse de maliyetin giderek yükselmesi bu sağlık sorununun bir an önce çözülmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlamıştır (11).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Depresyon dünya çapında prevalansı yüksek bir hastalıktır ve prevalansı gün geçtikçe de artmaktadır (12). Örnek olarak majör depresyonun nokta prevalansının Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 1991/1992 yılında ve 2001/2002 yıllarında yapılmış iki çalışmada %3’ten %7’ye çıktığı gösterilmiştir (13). Tabi ki bu artış, depresyon tanısı konarken kullanılan araçların yıllar içinde değişmesi ile de ilişkili olabilir. Major depresyon, persistant depresif bozukluktan (distimi) daha sık gelişmektedir. ABD’de 12 aylık majör depresyon ve distimi insidansı sırası ile % 6 ve % 2’ dir (18).

ABD’de yaşam boyu majör depresyon prevalansı %17 iken, distimi prevalansı %3 civarındadır (14, 15). Ulusal veya bölgesel olarak 14 ülkede yapılan toplumsal temsili araştırmalarda unipolar majör depresif bozukluk ve distiminin tahmin edilen yaşam boyu prevalansı yetişkinlerde %12 olarak bulunmuştur (14). Bu prevalans gelişmiş ülkelerde (ABD ve Avrupa) yaklaşık olarak %18 civarındadır. Gelişmekte olan ülkelerde (Çin Halk Cumhuriyeti, Meksika ve Brezilya) ise unipolar majör depresyon ve distiminin yaşam boyu prevalansı %9’dur (14). Gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş ülkelerdeki bu iki katlık fark depresyonun belirleyicilerindeki varyasyonları ortaya koyuyuyor olabilir. Bu farklar kültürel ve genetik faktörler, örnek seçmedeki önyargılar, kültürler arası değişimler ve tanı kriterlerinin uygulanma farklılıklarının kaynaklanabilir (16, 17).

Erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda depresyon prevalansı yaklaşık olarak iki kat fazladır (19). Toplumda ikamet eden erişkinler ile yapılan 15 ülkeyi

içeren bir çalışmada kadınlarda hem major depresyonun hem de distiminin yaşam boyu prevalansı erkekler ile karşılaştırıldığında 1.9 kat yüksek bulunmuştur (20). ABD’de ulusal temsili çalışmalarda toplumda yaşayan erişkinler erkeklerde depresyon prevalansının %9 bulurken, bu oran erişkin kadınlarda %17’dir (21). İnsidans ise kadınlarda %8, erkeklerde %4’tür (18). Erkek ve kadınlardaki bu prevalans farkı her cinsiyet için etiolojinin farklı olmasına bağlanmıştır (22).

Major depresyon toplumdaki yaşlılarda, gençlere nazaran daha az tespit edilmiştir (23, 24). 9000’nin üzerinde örnekleme olan ve ABD’deki erişkinlerin incelendiği bir çalışmada DSM-IV majör depresyon kriterleri kullanılmış ve 65 yaş üzerindeki hastalarda depresyon sıklığı %10 iken, altındaki hastalarda %19-23 arası bulunmuştur. Bu bulgu istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (25). 65 yaş üzerindeki hastalarda nokta prevalans da kayda değer ölçüde düşük saptanmış ve yaşlı erişkinlerde depresyon prevalansı yaş arttıkça azaldığı bildirilmiştir. 2600 hastayı kapsayan ABD’de yapılan bir çalışmada 55 yaş üzeri hastalar değerlendirilmiş ve yaş ile depresyon insidansını anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (26). Ek hastaları olan yaşlıların, genel toplumundaki yaşlılara göre depresyon sıklığının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu gruptaki yaşlılar; çoklu tıbbi hastalığı olan, yaşamında başkasına bağımlı olan, evde sağlık hizmeti alan ve hastalıkları daha ağır seyreden yaşlılardır (27-29).

### **2.1.2. Tanımlar**

Depresif sendromlar; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5’te Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition) tanımlanmıştır (30). Ardışık iki hafta boyunca neredeyse her gün, günün büyük kısmında ortaya çıkan aşağıdaki semptomlardan en az beş tanesinin bulunması gerekir. Semptomlardan biri depresif ruh hali veya ilgi/istek kaybı olmalıdır. DSM-5’e göre majör depresyon sınıflamasındaki belirtiler Tablo 1’de verilmiştir (31, 32).

Tablo 1. Depresyon belirtileri

Depresif ruh hali- üzüntü, çökkünlük, boşluk, çaresizlik hissi(hergün veya neredeyse hergün olmalı, sübjektif bir gözlemci tarafından da onaylanmalıdır.)
Hergün veya neredeyse hergün günlük aktivitelerin hepsine veya hemen hepsine olan ilgi ve zevk kaybı
Uykusuzluk veya aşırı uyuma (hemen hemen hergün)
İştah kaybı ya da kilo değişikliği
Psikomotor retardasyon veya ajitasyon(başkaları tarafından da gözlemlenmelidir)
Düşük enerji(hemen hemen hergün olmalıdır)
Konsantrasyon azlığı, kararsızlık, düşüncelerde yavaşlama
Değersizlik veya suçluluk düşünceleri
Tekrarlayan ölüm(sadece ölüm korkusu değil) veya intihar düşünceleri(planlı veya plansız olabilir.)

Buna ek olarak, bu belirtiler önemli sıkıntılara yol açabilir veya psikososyal işlevlerde bozukluğa sebep olabilir. Bu belirtiler madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Bu durumun ötesinde semptomlar kayda değer bir kayıp ile açıklanamamalı ve klinisyen yas sonrası semptomların normalin ötesinde uzaması durumunda depresyon olasılığını göz önünde bulundurulmalıdır. Major depresif episodun varlığı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrı bozukluğu ve diğer psikotik ve şizofreni spektrumundaki hastalık ile açıklanamaz olmalıdır. Hiçbir zaman manik veya hipomanik episod görülmemelidir.

Persistan depresif bozukluk olarak da tanımlanan distimi; en az iki yıl süren depresif semptomlar ile karakterizedir. Depresif duygudurum günün büyük kısmında vardır ve olduğu günler olmadığı günlerden fazladır. Depresif duygudurumuna;

1. Azalmış veya artmış iştah
2. İnsomina veya hipersomnia,
3. Düşük enerji,
4. Zayıf özgüven,
5. Konsantrasyon azlığı
6. Umutsuzluk semptomlarının iki veya daha fazlası eşlik eder.

### 2.1.3. Depresyon İçin Risk Faktörleri

Bazı özel durumların depresyon için risk faktörü yarattığı bildirilmiştir (33). Depresyon için risk faktörleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Depresyon için risk faktörleri

Ciddi tıbbi hastalıklar
Düşük sosyal destek
Stresli yaşam olayları
Çocukluk çağı travmaları
Çocuk doğurma
Kadın cinsiyet
Aile öyküsü
Daha önce geçirilmiş depresif episod
Demans
Uyuşturucu kullanım öyküsü

Risk faktörlerinin bilinmesi klinik olarak faydalı olsa da, klinik pratiğe katkısı son derece sınırlıdır.

### 2.1.4. Hastalığın Presentasyonu, Doğal Öyküsü ve Seyri

Depresyon sendromu duygudurum, bilişsel, nörovegetatif ve somatik semptomlar ile presente olabilirler. Duygudurum bozuklukları mutsuzluk, emosyonel distres, emosyonel uyuşukluk ve bazen aksiyete veya irritabiliteyi içerir. Nörovejetatif semptomlar ise; enerji kaybı, uyku değişimleri, iştah bozuklukları ve kilo dengesizlikleridir. Bazı hasta popülasyonlarında ise daha çok baş ağrısı, karın ağrısı, pelvik ağrı, sırt ağrısı ve diğer fiziksel şikayetler ön plana çıkmaktadır ve bu durum somatizasyon olarak isimlendirilmektedir. Bu gruptaki hastalara depresyon tanısı geç konulmakta ve bedensel şikayetler depresyonu baskılayabilmektedir. Bu popülasyon hamile kadınlar, yaşlı erişkinler, hükümlüler, bazı kültürel etnik gruplar, düşük gelirli hastalar ve komorbid hastalığı olan bireylerdir (34).

Depresif sendromu olan hastaların birçoğu eninde sonunda remisyona girer. Bir yıllık süre içinde depresyon remisyon oranı neredeyse %50’dir (35). Bu oran iki yıl içinde %75’lere varmaktadır (36). Depresyonun subsendromal semptomlarında



sıklıkla depresyonun tüm kriterleri mevcut olmasa bile az bir kısmı devam etmektedir. Remisyon sonrası en sık görülen kalıcı semptom insomnia iken, insomniayı üzgün duygudurum ve konsantrasyon azlığı takip etmektedir (37). Bu semptomların kalıcı hale gelmesi tüm depresif sendromun rekürensisi için risk yaratmaktadır.

Bir kere depresyon atağı geçiren bireylerde sıklıkla rekürens görülmektedir. Depresyon öyküsü olan hastaların %72'sinde birden çok episod geçirme öyküsü vardır (38). Klinik ortamlara başvuran hastalarda ortalama majör depresyon başlangıç yaşı üçüncü dekattır. Daha erken başlangıç yaşı daha çok negatif psikososyal sonlanım ile ilişkilidir (39).

Depresyon için etkin tedaviler farmakolojik ve psikoterapi olarak iki bölümden oluşur. Kronik depresyonun tedaviye cevabı daha kötüdür. Bu sebep ile depresyonun tanısı erken konmalı ve tedavisi erken başlanmalıdır (40).

#### **2.1.5. Depresyonun Patofizyolojisi ve Fonksiyonel Nöroanatomisi**

Depresyon veya eski ismi ile melankoli 2000 yıldır doktorlar tarafından bilinen bir bozukluktur ve günümüzde de neden geliştiğini anlamak için çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Batıda genellikle “depresif duygu durum veya anhedoninin uzamış varlığı, daha önce keyif alınan aktivitelerden kayda değer ölçüde keyif alınamaması veya o aktivitelere ilginin azalması” olarak tanımlanabilmektedir. Bu duygudurum değişimlerine “değersizlik” de sıklıkla eşlik etmektedir (41). Yapılan son çalışmalarda depresyonun görülen en sık psikiyatrik bozukluk olduğu ve 50 yaş altı erişkinlerde engelliliğin önde gelen nedeni olduğu ortaya konmuştur. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) depresyonun yıla göre engelliliğin en önemli sebeplerinden olduğunu bildirmiştir. Cleary'nin yaptığı bir diğer çalışmada ise tüm nüfusun yaklaşık %10-15'indeki engellilikten depresyonun sorumlu olduğu kaydedilmiştir (42, 43). Yüzyılın başında yapılan başka bir çalışmada ise tüm nüfusun %16,2'sinde önceki yıl içinde bir kere depresyon episodunu deneyimlediği ortaya konmuştur (44). Başarılı bir tedavi sonrasında bile hastaların %20-80'ninde 5 sene içinde en az bir kere depresyon alevlenmesi saptanmıştır (45). Akıl sağlığı bozukluklarının en sık görüleni olan depresyonun etyolojisi ise geniş ölçüde bilinmemektedir. Örnek olarak spesifik hiçbir beyin sahası veya nörotransmitter yolağı, tek bir kökene bağlanamamıştır (46). Esasında ağır depresyondaki hastalarda

sıklıkla görülen kortisol üretiminin otonomik inbalansı; hastalarda mevcut bulan kardiyak patolojiler, koroner arter hastalığı, tip 2 diyabet ve osteoporozun nedeni olabilir (42, 47). Depresyon olgularının yaklaşık olarak %30-40'ının kökeninin genetik olduğu düşünülse de, hangi genlerin depresyona yol açtığı tanımlanamamıştır (47).

Depresyonuna neden olan beyin sahasının lokalizasyonun belli olmasa bile, depresyonu olan ve olmayan hastaların beyinlerinde birkaç önemli morfolojik değişiklik izlenmektedir. Hangi beyin sahasının depresyonda değişime uğradığının daha kesin lokalizasyon tespiti, hastalığın karakteresistik özelliklerinden dolayı (başlangıç yaşı veya genetik etkilenim gibi) çok mümkün gözükmemektedir (42).

Öncelikle depresyonda hipokampal hacimin azaldığı bilinmektedir. Tedavi edilmemiş depresyon gün sayısı azalan hipokampal hacim ile direkt olarak alakalıdır ve depresyon için farmakolojik tedavi alan hastaların hipokampal volümünün daha az değişime uğradığı gösterilmiştir (45). Hipokampal hacim azalması ile ilgili yapılan ileri çalışmalarda sol hipokampüsün sağ hipokampüse göre daha çok etkilendiği bildirilmiştir (48). Bazı raporlarda hipokampal küçülmenin %8-19'a kadar ilerleyebildiği tespit edilmiştir (42, 49). Otörlerin bazıları bu küçülmeye gri madde dansitesinin de katıldığını belirtirken (48), bazıları ise nöronal ve glial dansitede artış raporlamıştır (45). Benzer hacim değişimleri remisyona giren ve girmeyen hastalarda da bulunmuştur (48). Ratlarda tekrarlanan stres, dendritlerde atrofiyle ve hipokampüste azalan glial hücre sayısı ile neticelenmektedir (43). Hipokampal küçülmenin nedeni olarak majör depresif bozuklukta (MDD) görülen kortizol salınımındaki artış, nötrofil sayısında azalma, su içeriğinde azalma ve beyin plastisitesindeki değişim olarak gösterilmiştir (49, 50).

Sağlıklı ve remisyonlu hastalar ile MDD hastaları karşılaştırıldığında bir çok beyin bölgesinin gri madde yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir. Spesifik olarak anterior singulat korteksin subgenual kısmı, perigenikülat anterior singulat korteks ve singulat korteksin sol subgenü kısmı ailesel MDD ile yakından ilişkilidir (43, 47). Birçok önemli çalışmada hacim anormalliklerinin en çok sol anterior ve sol subgenü singulat kortekste meydana gelen gri madde azalması ile ilişkilendirilmiştir (43, 47).

Striatum lezyonları, dejeneratif bazal ganglia hastalığı ve prefrontal korteksin orbital ve medial korteksleri MDD epizotlarından etkilenmektedir (43).

Beynin bu atrofiye uğramış yapılarında bir takım nörodevreler de anormal çalışmaktadır. Bu devrelerden birisi orbital ve medial prefrontal korteks olup; talamus, temporal korteks, striatum ve limbik sistem ilişkili sahalar (43). Depresyonun semptomlarına eşlik eden ve otonomik/ nöroendokrin bozukluklar ile ilişkili diğer bir anomali ise medial ağ ve ilişkili limbik yapılardaki anomalilerdir (43). Bu yollardaki sinaptik geçişleri değiştiren defisitlerin MDD'de görülen duygudurum değişimlerinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (43). Depresyondaki hastalar genellikle uyarımları, olumsuz bir yönde algırlar. Bu durum onların hafıza testlerinde olumsuz anıları hatırlamalarına neden olmakta, affektif dikkat değişim görevlerinde üzücü kelimelere daha hızlı cevap vermelerine ve her iki yöne çekilebilecek kelime grubu veya durumları daha olumsuz yorumlamalarına neden olmaktadır (43).

Nöroendokrin otonomik nörotransmitter yolağını bu ihtilaflar ile ilişkilendiren bir diğer nöral model de; medial prefrontal ağ ve bazolateral amigdalanın, santral amigloid çekirdek ve stria aracığı ile beyin kökü ve hipotalamusa effent sinyal taşımalarının anormal olduğu gösterilmiştir (43). Amigdala kortikotropin salınım faktörünü düzenlemekte ve ventral anterior singulat kortekste glukokortikoid reseptörleri uyararak glukokortikoid salınımını azaltmaktadır. Bu sebep ile rodentlerde beynin bu bölümü lezyona uğratıldığında, kandaki adrenokortikotropik hormon seviyesinin stres anlarında arttığı görülmüştür (43). Ağır depresyon durumlarında aşırı salınım pituituer bez ve adrenal bez büyümesi, serebrosipinal sıvıda kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) seviyelerinin artmasına yol açmaktadır (43). Depresyon ve strese cevap olarak, hipotalopituituar aksında anormal genişlediğine inanılmaktadır. Bu cevap CRF ve Adrenocorticotropik hormon (ACTH) seviyelerinin yüksek olmasına sekonderdir (43). Depresyondaki hastalarda ACTH salınımına cevap olarak, CRF seviyelerinde azalma rapor edilmiş, bu durum prefrontal korteksteki CRF reseptör yoğunluğunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Reseptör yoğunluğunun azalması ile sistemin kronik olarak aktive edildiğinin bir göstergesidir (43). Bu sistem ile ilgili yapılan çalışma ve tedavi denemeleri henüz yeterli değildir (47).

Depresyondaki bireylerin beyindeki nörodevrelerin tekrar düzenlemesi sebebiyle, beyin hipokampus bölgesindeki anatomide mikrodeğişikliklere neden olacağı düşünülmektedir (45). Fronto-limbik bölgedeki hücre plastisitesi de etkilenmiştir (50). Ağır depresyon deneyimleyen hastalar üzerinde yapılan postmortem çalışmalarda, yüksek glukortikoid salınımına ve glutamerjik geçişlere sekonder olarak sinaptik reorganizasyonunun değiştiği ve astrosit ile mikroglialın sayısının azaldığı gösterilmiştir (43, 50). Nöronal dansitedeki değişim subkorteksi de kapsamaktadır (50). Daha spesifik olarak açıklamak gerekirse, kortikal kalınlık, nöron boyutu ve dansite rostraorbitofrontal bölgenin II-IV'üncü tabakalarında değişime uğramıştır (51). MDD hastalarında ek olarak kaudoorbitofrontal korteksin alt kortikal tabakalarında glial dansite azalmış fakat nöronal boyutu daha az değişime uğramıştır (51). Benzer değişimler dorsolateral prefrontal korteksin supra ve infra granular tabakalarında da tespit edilmiştir (51). Depresyondan müzdarip hastalarda pregenual anterior singulat korteks, dorsal anterolateral, dorsal, orbital ve subfenular prefrontal korteks ve amigdala da sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında glial hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir (43, 47). Bu hastaların ortalama nöron boyutu dorsal anterolateral prefrontal kortekste azalmıştır (43). MDD hastalarında orta temporal kortekste aksonal büyüme ve sinaptik iletişimi sağlayan birtakım gen ekspresyonunun da azaldığı rapor edilmiştir (43). Orta temporal girus, frontal polar korteks ve dorsolateral prefrontal korteks'te miyelinizasyonda azalma görülmüştür. Korpus kallosumun genu ve splenial bölgelerinde ise beyaz madde oranı azalmıştır. Bütün bu değişimler MDD hastalarında miyelinizasyonunun azaldığına delil olarak sunulmaktadır (43). Hücre iletişimini ve sinyal transdüksiyonunu sağlayan bazı diğer genlerin de depresyon hastalarında olmayabileceği gösterilmiştir (52). Bu yapısal değişimlerin bahsedilen beyin bölgelerinde sinaptik iletişimi bozacağı düşünülmüş ve bazı genetik varyantlarda sinyal transdüksiyonunun da olumsuz etkileyebileceği öngörülmüştür (52). MDD hastalarında görülen diğer sitolojik değişimlerden biri ise dentat girus, piramidal nöronlar ve hipokampal alt sahalarda granül hücre yoğunluğunun artışıdır (49). Bu hastalarda piramidal hücrelerdeki ortalama soma hacmi ise önemli oranda gerilemiştir (49). Depresyon ile ilişkili en çok çalışılan sahalardan birisi de hastalığa neden olan patofizyolojik değişimlerdir. Bu yolların

açıklığı kavuşturulması bozukluğa yönelik daha spesifik ve hedef odaklı farmakolojik tedavilerin geliştirilmesine zemin hazırlayabilecektir (Tablo 3).

Tablo 3. Depresyondaki hastalarda hacmi düşük bulunan beyin bölgeleri

---

Sol anterior singulum <sup>1,2</sup>
Sol Amigdala <sup>1</sup>
Sağ ve Sol prefrontal korteks
Dorsolateral, Dorsomedial, ve Ventrolateral Prefrontal Korteks
Superior ve Medial Orbitofrontal Korteks
Superior ve Medial Frontal Korteks
Temporal Korteksler (Özellikle sağ temporal ve supratemporal loblar)
Fusiform Gyrus
Parahippocampal Gyrus
Serebellum (Sol biraz daha fazla etkilenmektedir)
Cuneus
Lingual Gyrus
Sol Precuneus
Superior ve Orta Oksipital Korteks
Infralimbik korteksin prefrontal korteks bölgelerinin subgenu kısımları (BA 25)
Anterior singulat korteksin subgenu kısmı
Frontal Polar veya Dorsal Anterolateral Prefrontal Korteks
Temporopolar Korteks
BA 45
Putamen (Özellikle sağ kısmı)
Caudate Nucleus
Posterior Orbital Korteks
Ventral Striatum <sup>2</sup>
Pars Opercularis
Nucleus Accumbens (Özellikle sol kısmı)
Sol ve Sağ eksternal Pallidum

---

1 Oligodentrositlerde de azalma olduğunu göstermektedir, 2 Bilgiler şüphelidir.

Beyinde meydana gelen bir takım işlevsel değişimlerin yanı sıra, belli etkinliklerde kan akımında tespit edilen değişimler bazı sınırları açığa çıkarabilir. Farmakolojik tedaviye dirençli depresyon hastalarında singulat girusun, subgenus kısmında kan akımı artışı saptanmış, orta oksipital girus, cuneus, orta temporal girus, sol frontal girus, sol inferior parietal lobül, medial frontal girus, parahippokampal girus, serebellum, sağ parahippokampal girus ve culmen bölgelerinde ise depresyon

epizodlarında artmış aktivasyon gözlemlenmiştir (46, 53). Bu alanlar ve benzeri bölgelerde kan akımı artışı bipolar tip 1 bozukluktan müzdarip hastalarda da gözlemlenmiştir (53). Depresyonlu hastalarda serebellum, bazal ganglia, prefrontal, premotor, temporal ve frontal korteksler, dorsal anterior singulate girus ve anterior insulanın belli başlı bölgelerinde kan akımının azaldığı tespit edilmiştir (46, 54).

Sözel akışkanlığı düşük olan MDD hastalarında prefrontal ve temporal bölgelerde daha az hemodinamik değişim gözlemlenmektedir (55). Özellikle suicidal niyeti olan hastalarda sağ dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve sağ frontopolar korteks bölgelerinde kan akımında benzer yavaşlamalar bildirilmiştir (55). Anterior singulat korteksin subgenü kısmındaki kan akımının üzgünlük hissiyatında arttığı deneysel olarak gösterilmiştir (43). Farmakolojik olarak vagus sinir uyarımı ve derin beyin uyarımı gibi depresyon tedavileri ile beynin bazı kısımlarında tedavi sonrası kan akımı ve metabolizmanın beklenmedik ölçüde düzeldiği gösterilmiştir (43). Harici duyuşal sitimülasyon kullanılarak yapılan bir çalışmada MDD'li hastalarda kontrole göre pregenual anterior singulat korteks, ventromedial prefrontal korteks ve dorsal posterior singulat korteks bölgelerinde düşük negatif kan oksijenizasyon seviye bağımlı cevap görülmüştür (56). Kanın bu bölgelerdeki benzer aktiviteleri depresyon ağırlığı ve ümitsizlik hissiyatı ile paralel bulunmuştur (56). Bu tür sonuçlar kortikal orta hat bölgesi üzerindeki düşük negatif kan oksijenizasyon seviyesinin, anormal negatif duyuşal süreçleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (56). Benzer biçimde depresyondan müzdarip hastalar, depresyonda olmayan kontrollerden belli etkinlikleri uygularken özellikle sağ frontal temporal bölgedeki ortalama oksijen-Hb değişimlerinin farklı olması yönüyle de ayrılır. Depresyonda bu bölgede azalmış aktivite görülmektedir (57, 58). Verbal akışkanlık görevlerinde depresyonlu hastalar kontrollere göre düşük ortalama Oksi-Hb değişimleri sergilemiştir (57). Bipolar bozukluktan müzdarip hastalar ise, sağlıklı hastalardan benzer aktiviteleri frontotemporal kortikal ve sol temporal bölgede göstererek ayrılmaktadırlar. Sol temporal bölgedeki oksijen-Hb değişimleri semptomların ağırlığı ile korele bulunmuştur (59). Bir çalışmada ise, düşük kan akımı ile Hamilton Depresyon skalası sonuçları arasında ilişki saptanmıştır (60). Bu çalışmada MDD olması durumunda lateral ve alt prefrontal kortekste kan akımı azalmış ve özellikle prefrontal ve anteromedial prefrontal kortekste oksijen-Hb konsantrasyonları düşük bulunmuştur (60).

Beyinde gama-Aminobutirik asit (GABA) başta olmak üzere birçok nöromodülatör sistem de depresyon ile alakalıdır. Bu sistemlerden başında GABA'erjik yolak gelmektedir (50). Bazı çalışmalarda depresyondaki hastalarda özellikle dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal korteks ve oksipital korteksteki serebral GABA seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu duruma ek olarak "Glx" piki de azalmıştır. Glx piki glutamat ve glutaminin konsantrasyonlarını temsil etmektedir (43). MDD'li hastalarda GABA nörotransmisyonu ayrıca oksipital kortekste de bozulmaya uğramıştır (53). Bir glutamat N metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan ketaminin tek bir doz uygulanması bile bu hasta grubundaki semptomların hızlıca gerilemesine yol açmıştır (47). Glukoz metabolizması da depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermektedir (43). Depresyonlu hastalarda remisyonda olanlara göre yapısal veya özellikle sol ve sağ lateral orbital korteks ile posterior singulat kortekste olmak üzere kan akımı açısından anormaldir. Bu anormalliliğin glutamerjik iletim (hipermetabolizmaya sekonder aminoasit transmisyonunun bozulması) ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Daha kısa ve öz olarak mesiotemporal ve prefrontal korteksin limbik ve paralimbik yapılarındaki metabolik anomaliler MDD ile ilişkili bulunmuştur (61).

Kanser hastaların depresyona ait semptomların klinik olarak ortaya çıkmadan önce, beyinde metabolik olarak değişim gösterdiğine dair kanıtlardan elde edilmiştir (43). Bu metabolik ve yapısal değişimlerim birçoğu uygulanan antidepresan, elektrokonvülsif tedavi ve derin beyin stimülasyonu tedavileri sonucu ya geilemiş yada ilerlemesi yavaşlamıştır. Bu yavaşlama klinik olarak semptomların gelişmesinde yavaşlama veya kaybolma şeklindedir (43, 62).

Son dönemde yapılan bir meta analizde MDD hastalarındaki en tutarlı bulgu istirahat halinde lateral frontal korteks, temporal korteks, insula ve serebellumda tespit edilen azalmış beyin aktivitesidir. Bu aktivite, tedavi sonrası ventromedial frontal alan ve striatumda artış göstermiştir (47). Tüm bunlara ek olarak birçok makale MDD semptomlarının ağırlığı ile subgenal anterior singulat korteks ve akkumbes/ventral internal kapsüldeki metabolizma seviyeleri arasındaki korelasyonu ortaya koymuştur (43, 61).

Depresyonda farmakolojik olarak en sık hedeflenen ve en iyi bilinen nörotransmitter serotoninidir (47). Düşük serotonin seviyeleri triptofan azalması ve depresyon semptomları ile ilişkilidir (47). MDD hastalarında triptofan yetmezliğinin uyarılması ile belli bölgelerde serebral glikoz işlenmesi artmakta ve depresif semptomlar görülebilmektedir (63). Benzer etkiler katekolamin depresyonunun indüklendiği MDD hastalarında da özellikle limbik, kortikal, striatal, pallidal, talamik devrelerde gözlemlenmiştir (64). Belli başlı olarak bazı serotonin 1A reseptörü gibi serotonin reseptörlerinin anormallikleri depresyon ile ilişkilidir (47).

Depresyon derinliği, dopamin salınımı ile negatif yönlü korele gibi gözükmektedir. Depresyonlu hastalarda ödüllendirmeye dopamin sekresyon yanıtı azalmıştır (43). Depresyonlu hastalarda serebrospinal sıvı ve jugular vende, dopamin metabolit seviyeleri düşük saptanmıştır (47). Nukleus akkumbensdeki düşük dopamin seviyeleri anhedonik semptomlar ile bağlantılıdır (47).

Serotonin, noradrenalin ve dopaminin hücreler arası transmisyonunda işlenmesinde görev alan birçok nöron orta beyin ve beyin kökü nukleusunda bulunmakta ve iletişimi beynin diğer bölgelerine aktarmaktadır. Bu durum monoaminlerin duygu durum, ödül işleme, uyku ve diğer beyin aktivitelerini düzenlenmesindeki önemine dikkat çekmekte ve eksikliklerinde depresyonun etkilerinin ortaya çıkmasını açıklayabilmektedir (47). Bu inanışla beraber bazı otorler monoamin konsantrasyonları artıran hemen her ilacın antidepresan özelliği olduğunu düşünmektedir (47). Bir diğer olasılık ise sirkadyan ritmin bozulmasıdır. Bu görüşe delil olarak ise depresyonunun bazı semptomlarının gün içinde halsizlik ve uyku bozuklukları olması sunulmaktadır (47). Genel olarak ne yazık ki bu fizyolojik değişiklik paternlerinin çok az bir kısmı depresyondaki bütün hastalarda görülmektedir. Bu depresyonun açıklanmasında mikro ve makro düzeyde çok yol olduğunu düşündürmektedir (47).

## **2.2. Perfüzyon MRG**

MRG, klinik kullanıma sunulduğu günden bu yana tümör, metastaz, enfeksiyon, vasküler ve dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli SSS anomalilerini değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Çalışmalar beynin morfolojik karakteristik özelliklerinin görüntülenmesi ve detayının artırılması üzerine yoğunlaşmaktadır. Son



yıllarda ise MRG protokollerinde, daha çok işlevsel karakteristiklerin ortaya koyması üzerine odaklanılmaktadır. Bu işlevler ise perfüzyon ve metabolizmadır. Bu işlevsel görüntüleme tekniklerinin kullanımı SSS hastalıklarının ayırıcı tanısının konmasını, tedavi yönetimini ve tedaviye cevabın takibini kolaylaştırmıştır. Yapılan çoklu çalışmalarda, yüksek kaliteli kontrastlı perfüzyon MRG'nin SSS hastalıklarını görüntüleme ve monitorizasyonunu geliştirdiği gösterilmiştir (9, 10).

Perfüzyon en önemli fizyolojik ve patofizyolojik parametrelerden biri olup, MRG ile noninvaziv olarak yapılabilmektedir. Günümüzde perfüzyon ve ona bağlı parametreleri gösteren endojen ve eksojen yöntemler mevcuttur. En sık olarak kullanılanı ise eksojen gadolinium bazlı kontrast ajan verilen dinamik yöntemlerdir (65).

### **2.2.1. Perfüzyon MRG'nin Klinik Kullanımı**

Akademik merkezlerde özellikle akut inme veya intrakraniyal tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çok sayıda makalede dinamik MRG görüntüleme tekniği ile noninvaziv perfüzyon değerlendirilmesinin nasıl yapıldığı gösterilmiştir. Bu teknikler çok uzun süredir bilinmesine rağmen, rutin klinik pratikte geniş kullanımı modern MRG tarama platformlarına taşınması gecikmiştir (66, 67).

### **2.2.2. Teknik Konular**

Perfüzyon fizyolojik olarak dokuya kanın zamanla değişim göstermeden taşınmasıdır. Perfüzyon terimi, doku veya diğer bir deyiş ile kapiller kan akımı ile temasının vurgulanması için de kullanılabilir. Perfüzyon MRG sinyalini etkileyebilecek kan hacmi, kan hızı ve kan oksijenizasyonu gibi farklı fizyolojik parametreler için de kullanılabilir.

Son yıllarda MRG ile noninvaziv perfüzyon değerlendirilmesi için birçok yöntem tanımlanmıştır. En çok çalışma ise beynin MRG perfüzyon görüntülenmesi kısmındadır (67). MRG ile serebral perfüzyonun ölçülmesi için sıklıkla iki majör yaklaşım kullanılmaktadır. İlk yöntem eksojen, intravasküler genellikle gadolinium bazlı kontrast madde ile sinyal ekosundaki değişimlerin değerlendirilmesidir. Bunlar gadolinium bazlı kontrast maddenin sinyal ekosu üzerine duyarlılık veya relaksasyon etkisidir. Duyarlılık etkisi, dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon MRG (DSC-MRG), rahatlama etkisi ise dinamik kontrastlı perfüzyon MRG (DCE-MRG)

olarak da isimlendirilmektedir. İkinci uygulama ise manyetik olarak işaretlenmiş endojen kontrast madde kullanılarak akım takip yöntemi ile arteriyal spin perfüzyon MRG çekilmesidir.

### **Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı (Dynamic Susceptibility Contrast) Perfüzyon MRG (DSC-MRG)**

DSC-MRG, bolus verilen gadolinum tabanlı kontrast maddenin beyin dokusundan ilk geçişinin T2 ve T2\* ağırlıklı MRG görüntüleri ile monitörize edildiği tekniktir. Parametrik kontrast maddenin duyarlılık etkisi sinyal yoğunluğu-zaman eğrisinde sinyal kaybına neden olmaktadır. İndikatör dilüsyon teorisinin sunduğu prensipler kullanılarak, sinyallerden gelen bilgiler piksel piksel işlenmekte, kontrast ortam konsantrasyonu-zaman eğrisine çevrilebilmektedir. Bu verilerden yola çıkılarak serebral kan hacmi (CBV) ve serebral kan akımının (CBF) parametrik haritası türetilmektedir. Bölgesel CBF ve CBV değerleri ilgili bölge analizleri ile elde edilebilir. Ostergaard ve ark. yaptığı çalışmada DSC-MRG perfüzyonun fiziki temelleri derinlemesine ortaya koymuştur (68). Nöroonkolojide CBV en sık kullanılan ve güvenilir bir parametre olduğunu ifade etmiştir (69).

DSC-MRG teknikleri MRG ile beyin perfüzyon görüntülemesi için en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu teknik ile elde edilen verileri işleyecek yazılımlar kolaylıkla bulunabilmekte ve kullanılabilir. DSC-MRG'den elde edilen göreceli CBV, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Bu yöntemin dezavantajı kesin nesnellik sağlamaması, artefaktların çokluğunun değerlendirmeyi etkilemesi (kan ürünleri, kalsifikasyon, metal, hava ve kemik artefaktları gibi...) ve kullanıcı bağımlılığıdır.

### **Dinamik Kontrastlı (Dynamic Contrast Enhanced) Perfüzyon MRG (DCE-MRG)**

DCE-MRG sıklıkla “geçirgenlik” MRG görüntüleme olarak da tanınan bu yöntem; ekstraselüler düşük ağırlıklı kontrast maddenin uygulanmasından önce, sırasında ve sonrasında elde edilen seri T1-ağırlıklı görüntülerin işlenmesi esasına dayanır. Kullanılan kontrast madde sıklıkla gadolinium bazlıdır. Sonuçta elde edilen sinyal yoğunluğu-zaman eğrisi doku perfüzyonu, damar geçirgenliği ve ekstraselüler-ekstraselüler boşluk hakkında fikir vermektedir (70, 71). Statik

kontrastlı T1 ağırlıklı MRG sadece tek bir noktada kontrast tutarken, DCE-MRG ile perfüzyon görüntüleme yapılmakta kontrastın ilk geliş yikanması, plato fazı ve çıkışı ile dokunun kinetik özellikleri görüntülenebilmektedir. Böylelikle mikrovasküler seviyede kitle dokunun özellikleri ortaya konabilmektedir. Sıklıkla DCE-MRG perfüzyon görüntüleme iki kompartmanın (ekstravasküler ve ekstraselüler boşluk) farmakokinetik modeline dayanmaktadır. DCE-MRG genel basamaklar sırası ile; taban T1 haritalandırma, DCE-MRG perfüzyon görüntülerinin elde edilmesi, sinyal yoğunluk verisinin gadoliniumun konsantrasyonunua göre çevrilmesi, vasküler input işlevinin tanımlanması ve farmakokinetik modellemedir. DCE-MRG perfüzyon verisinin farmakokinetik modellemesi ile beraber transfer sabiti ( $K_{trans}$ ), ektravasküler ve ekstraselüler boşluğun fraksiyonel hacmi ( $V_e$ ), hız sabiti ( $K_{ep}$ ) ve plazma hacminin fraksiyonel hacmi ( $V_p$ ) gibi ölçümler yapılabilmektedir (72, 73).

DCE-MRG perfüzyonda en sık kullanılan metrik değer  $K_{trans}$ 'tır. Kan akımı ve permeabiliteye bağlı olarak farklı yorumlanabilmektedir. Yüksek permeabilite olması durumunda gadolinium bazlı kontrast maddenin akışı sadece akım ile sınırlanır ve  $K_{trans}$  temelde kan akımını yansıtır. Çok düşük permeabilite olduğu durumlarda gadolinium bazlı kontrast madde ekstravasküler-ekstraselüler boşluğa kolaylıkla kaçamaz ve  $K_{trans}$  temel olarak permeabiliteyi yansıtır (74). Bu karmaşıklığa rağmen  $K_{trans}$  glioma hastalarında tekrar edilebilir bir test olarak kabul edilmektedir (75).

DCE-MRG teknikleri kullanıcıya, DSC-MRG görüntülerine göre beynin mikrovasküler yapısını değerlendirme konusunda farklı perspektifler sunmaktadır. DCE-MRG ile kan beyin bariyeri ve mikrovasküler permeabilite kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. DCE-MRG'nin değerlendirilmesinde; görüntü edinimi ve farmakolojik olarak işlenmiş görüntünün karmaşık olması, kullanıcı bağımlılığı, erişilebilirliğinin kısıtlı olması ve işleme yazılımının kullanma zorluğu gibi durumlar güçlük yaratmaktadır.

### **Arteriyal Spin Labeling MRG Perfüzyon (ASL)**

ASL, perfüzyon yöntemi manyetik olarak işaretlenmiş kanın endojen izleyici olarak kullanıldığı yöntemdir. ASL, teknikleri devamlı ve nabızlı (pulsed) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (76, 77). Sürekli ASL'de uzamış radyofrekans pulsu, arteriyal kanda bulunan suyu sürekli olarak görüntüleme levhasının altında, sabit durum doku

manyetizasyonuna ulaşıncaya kadar işaretler. Bu uzamış radyofrekans pulsunun bir sonucu da, manyetizasyon transfer etkisine yol açar (78). Manyetizasyon etkileri sadece etiketleme şeması yaratılırken mevcut ise; makromoleküler havuzun saturasyon etkisi, serbest su havuzundan gelecek sinyali düşürmesine bağlı olarak perfüzyon durumunun fazla tahmin edilmesini sağlayabilir (79). Sürekli ASL yüksek oranda perfüzyon kontrastı sağlasa da, pulsed ASL uygulaması daha kolaydır (80, 81).

Nabızlı (Pulsed) ASL’de kısa radyofrekans nabızı tek bir nokta zamanda kalın bir arteriyel kan levhasını işaretlemek için kullanılır ve görüntüleme ilgili dokuya dağılım gerçekleşmesi için bir süre tanınarak gerçekleştirilir (82). Nabızlı ASL tekniğinin iki kategorisi vardır. Bu kategoriler işaretlemenin görüntüle hacmine oranla simetrik veya asimetrik yapılmasına göre ayrılmaktadır (80).

Yeni bir teknik olan yalancı-devamlı ASL; nabızlı ve devamlı ASL arasında bir tekniktir. Bu teknik ile işaretleme etkinliği ile sinyal paraziti arasında konvansiyonel ASL yöntemleri ile karşılaştırıldığında denge sağlanabilir (83).

Bahsedilen eksojen kontrast ajan kullanılan yöntemlerin, ASL ile karşılaştırıldığında bazı avantajları bulunmaktadır. Genel olarak DSC-MRG ve DCE-MRG perfüzyonu görel olarak yüksek Signal-to-noise ratio (SNR) sunar. Bu SNR ile beraber yüksek temporal ve uzaysal çözünürlük artırılır. Örneğin DSC-MRG perfüzyon 1-2 dakika içinde bütün beynin görseelliğini sunabilir. Bu süre ASL ile için 10 dakikaya kadar çıkabilmektedir. Zamanın uzaması hareket artefaktlarını artırmaktadır. Bu artefaktlar özellikle akut inme ve nörodejeneratif hastalıklı hastalarda daha yoğun olmaktadır. Ek olarak ASL’nin bilinen bir dezavantajı da ağır iskemi durumunda görülen uzamış arteriyel geçiş zamanlarının, spin etiketlemesinin gevşemesini uzatmasına bağlı olarak CBF’nin olduğundan daha az ölçülmesidir (84). Bunun ötesinde ASL sadece CBF’yi göstermekte, CBV hakkında bilgi sunmamaktadır. CBV üzerine çalışmalar devam etmektedir (85).

Birçok beyin tümörü görüntülemesi eksojen kontrast maddeler ile yapılmış olsa da, ASL bu konuda bazı avantajlar sunmaktadır. En önemli avantaj ise gadolinium bazlı kontrast kullanılmamasıdır. Bu sebep ile ASL tamamen noninvaziv olarak kabul edilmektedir. Bu durum kolaylıkla tekrar edilebilirliği getirmektedir (86). ASL damar içi yolun tespitinin zor olduğu pediatrik hastalarda da avantajlıdır. ASL, CBF’nin kesin

kantitatif değerini gösterebilmektedir. DSC-MRG perfüzyon kesin kantifikasyonu görmeye izin vermemektedir. Bunun nedeni ise kontrast konsantrasyonu ile sinyal değişimlerinin arasında doğrudan lineer ilişki olmamasıdır. ASL'nin operatör bağımsız olma potansiyeli mevcuttur (87).

### 2.2.3. Perfüzyon MRG'de Güvenlik

Genellikle hem DSC-MRG hem de DCE-MRG güvenli kabul edilmektedir. Her iki teknikte de gadolinium bazlı kontrast madde kullanımı hızlı bolus olarak yapılmaktadır.

Perfüzyon MRG teknikleri arasında güvenlik konusunda farklılıklar bulunmamaktadır (88).

MRG perfüzyon ile ilgili en önemli güvenlik konusu gadolinium bazlı ajanların intravenöz enjeksiyonudur. Yüksek enjeksiyon hızları özellikle perfüzyon sekanslarının görüntülenebilmesi amacı ile otomatik enjeksiyon cihazlarının kullanılması önerilmektedir. Perfüzyon MRG için enjeksiyon hızının her endikasyonda ayrı ayrı tanımlanması gerekmekte gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda net bir hız tanımlanmamıştır. Enjeksiyon yeri ağrısı ve reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır (89).

Gadolinium bazlı kontrast maddeler genellikle güvenli kabul edilmektedir. Çalışmalarda %1'den az hastada akut yan etki görülmüş, iyonize ajanlarda sık görülen nefrotoksisite tespit edilmemiştir (90). Bulantı hissi, tat algısında değişiklik ve kaşıntı, kabarıklık gibi minör yan etkiler ise sıklıkla görülmektedir. Genel olarak farklı maddelerin hepsi orta ağırlıklı yan etkiler açısından güvenli görülse de, spesifik ajanların yan etki profilleri birbirinden farklıdır.

Abujudeh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (91), 32,659 enjeksiyon birbiri ile karşılaştırılmış ve akut yan etki gadopentetate dimeglumine için %0.14, gadobenate dimeglumine için ise %0,28 olarak tespit edilmiştir. Anafilaksi sadece gadobenate dimeglumine ile ilişkili olarak bulunmuştur. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise Prince ve ark. gadolinium bazlı kontrast maddelerin kullanımı sonucu daha ağır yan etkiler tespit etmiş ve noniyonik lineer gadolinium tabanlı kontrast maddeler ve gadopentat dimeglumininin, gadobenate dimeglumine'e göre daha az ağır akut yan etki ile ilişkili olarak bulmuşlardır (92).

Akut reaksiyonlardan başka gadolinium bazlı kontrast maddeler şelat stabilitesi açısından da birbirinden ayrılmaktadır ve klinik laboratuvar anomalileri daha az stabil ajanlar için gösterilmiştir. Gadolinium bazlı kontrast maddeler moleküler yapılarına göre lineer ve makrosiklik grup olarak ikiye ayrılmaktadır. Makrosiklik yapıdaki gadobutrol, gadoterate dimeglumine, gadoteridol lineer gruptaki ajanlar ile karşılaştırıldığında daha stabildir. Bu ajanlar ayrıca renal bozukluğu taklit eden prelinik çalışma deneylerinde, gadolinium iyonlarını kolayca serbest bırakmamaktadır (93). Gadolinium iyonlarının MRG kontrast materyali şelasyon maddelerinden ayrılması, bazı kontrast maddelerde ağır böbrek yetmezliğinde görülen nadir bir durum olan nefrojenik sistemik fibrozise yol açabilmektedir. Food and Drug Administration (FDA) her gadolinium bazlı ajanının bu hastalık riskini taşıdığını belirtmekte ve makrosiklik ajanları düşük risk grubunda kabul etmektedir (94).

### **2.3. Bazı Psikiyatrik Hastalıklarda Perfüzyon Görüntüleme**

Birçok psikiyatrik rahatsızlıkta, hastaların beyin dokularında perfüzyon değişimleri olduğu gösterilmiştir.

#### **2.3.1. Şizofreni**

Şizofreni halüsinasyon, sanrı, katatoni, motivasyon azlığı, künt affekt, asosyallik ve dikkat, hafıza bozuklukları ile seyreden ağır bir psikiyatrik bozukluktur ve hastalığın mekanizması ve nedeni net olarak ortaya konmamıştır. Şizofreninin nörogörüntüleme çalışmaları prefrontal, temporal, parietel, singulat, retrosplenial kortekste, talamus, serebellumda yapısal, işlevsel ve kimyasal anormallikler gösterilmiştir (95).

Mikrovasküler durum CBF ve CBV'nin indirekt yollarla ölçülmesi ile araştırılabilmektedir. Serebral perfüzyonun bu parametreleri şizofreni hastalarında pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile incelendiğinde özellikle frontal lobda kan akımının azaldığı bulunmuştur ve bu şizofrenide görülen hipofrontaliteyi açıklamaktadır. MRG bazlı perfüzyon görüntülemeler incelendiğinde literatürde iki gözden geçirme göze çarpmaktadır (96, 97). Bu literatür özetlerinde mevcut bulgular ise genelde yetersizdir ve şizofreni hastaları ile mikrovasküler anomaliler arasındaki ilişki ortaya net olarak konamamıştır. MRG bazlı perfüzyon çalışmaları şizofrenide

daha çok yapılmalı ve ileri gelişmeler şiofrenin klinik tanısını koymaya odaklanmalıdır. Günümüzde MRG perfüzyon çalışmaları ile psikozun neoplazm ve inme gibi diğer nedenlerden ayrımı yapılabilmektedir (96, 97) (Tablo 4).

Tablo 4. Şizofrenide perfüzyon azlığı görülen bölgeler ve ilgili çalışmalar

	Yöntem	Sonuç
Brambilla ve ark. (98)	DSC-MRG	Hemisferik CBV lateralitesi azalmıştır.
Fabene ve ark. (99)	DSC-MRG	Kaudat bölgede tüm beyne göre azalmış perfüzyon
Mu ve ark. (100)	DSC-MRG	Dihidroksidin indüklenmesine prefrontal perfüzyonda aşikar artış cevabı
Bellani ve ark. (101)	DSC-MRG	Sol temporoparietal lobda CBV azalmış ve oksipital lobda artması
Brambilla ve ark. (102)	DSC-MRG	Hemisferik CBV lateralitesi azalmıştır.
Brambilla ve ark. (103)	DSC-MRG	Beyin perfüzyonunda azalma ve inverse asimetre
Risterucci ve ark. (104)	ASL	Nükleus akkübens, basolateral amigdala, ventral pallidum, entorhinal priform korteks, orbital prefrontalde CBF artışı
Loeber ve ark. (105)	DSC-MRG	Şizofrenide CBV artmıştır
Cohen ve ark. (106)	DSC-MRG	CBV oksipital korteks, basal ganglia ve serebellumda artmıştır
Renshaw ve ark. (107)	DSC-MRG	Oksipital lobda CBV artmıştır.

### 2.3.2. Depresyon

Daha önce detaylı sunulan depresyonun nörogörüntüleme çalışmaları genellikle nükleer tıp teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmalar serotonerjik bağlama potansiyeli üzerine yoğunlaşmış ve bağlanmanın aşırı olmasının daha ağır bulgular ile paralel seyrettiği gösterilmiştir. Yani yüksek ekstraselüler serotonin ağır bulgular ile ilişkilidir. Normalin üzerinde dopamin bağlanma potansiyeli motor yavaşlaması olan depresif episodlardaki hastalarda görülmektedir. Depresyonun motor yönünde önemli rol oynamaktadır. Serotonin ve dopaminin bu bağlanma özellikleri düşük ekstraselüler konsantrasyonları ile ilişkilidir. Depresyonun bu sebep ile genellikle düşük serotonin ve dopamin seviyelerini ekstraselüler alanda yükseltmeye yarayan medikasyonlar ile tedavi edilebilmektedir (108).

Depresyonda CBF üzerine yapılan çalışmalar genellikle PET ve SPECT kullanılarak yapılmıştır. Yapılan birçok nükleer tıp çalışmasında beynin çok farklı

bölgelerinde kan akım anomalileri tespit edilebilmiştir. En çok raporlanan anomaliler limbik ve prefrontal bölgededir ve remisyon safhasında bu bölgede kan akımı normalleşmektedir. Kan akımı anomalileri subgenual prefrontal, pregenual anterior singulat korteks, orbital ve anterior insular korteksler, dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal, dorsolateral prefrontal ve dorsal anterior singulat korteks ile amigdala, striatum ve sol medial talamusta sıklıkla görülmektedir. MR görüntülemenin depresyonda perfüzyonu gösterdiği çalışmalar literatürde nadirdir (Tablo 5).

Tablo 5. Depresyonda perfüzyon azlığı görülen bölgeler ve ilgili çalışmalar

	Yöntem	Sonuç
Kyomen ve ark. (109)	DSC-MRG	Sol-sağ temporoparietal CBV oranları depresif semptomların varlığında azalmıştır
Rao ve ark. (110)	ASL	Semptomatik hastalarda amigdalada istirahat CBF'si artmıştır ve ventromedial prefrontalde azalmıştır
Clark ve ark. (111)	ASL	Uykusuzluk tedavisine cevap verenlerde baseline amigdala perfüzyonu yüksektir.
Clark ve ark. (112)	ASL	Baseline sol ventral anterior singulat perfüzyonu uykusuzluk tedavisine yanıt verenlerde daha yüksektir.
Clark ve ark. (113)	ASL	Uykusuzluğa cevap verenlerde ventral anterior singulat lobda perfüzyon artmıştır.
Henry ve ark. (114)	DSC-MRG	Depresyon tedavisine cevap verenlerde sol medial superior frontal bölgede ve sol kaudat nükleus CBV'si artmıştır
Doraiswamy ve ark. (115)	ASL	Depresyondaki hastalarda parietel bölgede, sol periventriküler bölgede CBF azalmıştır.

### 2.3.3. Diğer Hastalıklar

Postravmatik stres bozukluğu, otizm, Asperger, Tourette Sendromu, Huntington Hastalığı, bulimia nervosa ve anoreksia nervosada da CBF bozuklukları görülmüş ve bunlar sadece nükleer yöntemler ile araştırılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu üzerine yapılan bir araştırmada medial prefrontal ve corpus collosum bölgesinde yüksek CBF tespit edilmiştir (116). Dikkat eksikliği hiperaktivitede CBF değerlendirilmesi genellikle nükleer tıp yöntemleri kullanılarak



yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu tanı konmuş çocuklarda kontroller ile karşılaştırıldığında frontal lob ve kaudat çekirdekte beyaz maddede hipoperfüzyon görülmüştür (117).

Obsesif kompulsif bozukta da MRG perfüzyon çalışması nadirdir. Yapılan bir çalışmada (4) provakasyon sonrasında orbitofrontal ve subkortikal devrelerde CBF'nin artışı görülmüştür.



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu onayı (Ek 1) alındıktan sonra, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Psikiyatri ABD’de 01.03.2017-01.03.2018 tarihleri arasında DSM 5’e göre depresyon tanısı alan ve görüntülemesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi Radyoloji ABD’de yapılan 18-49 yaş arası 40 hasta (21 ilk atak ve 19 rekküren atak) ve 20-36 yaş arası 16 kontrol grubu ile prospektif olarak gerçekleştirildi.

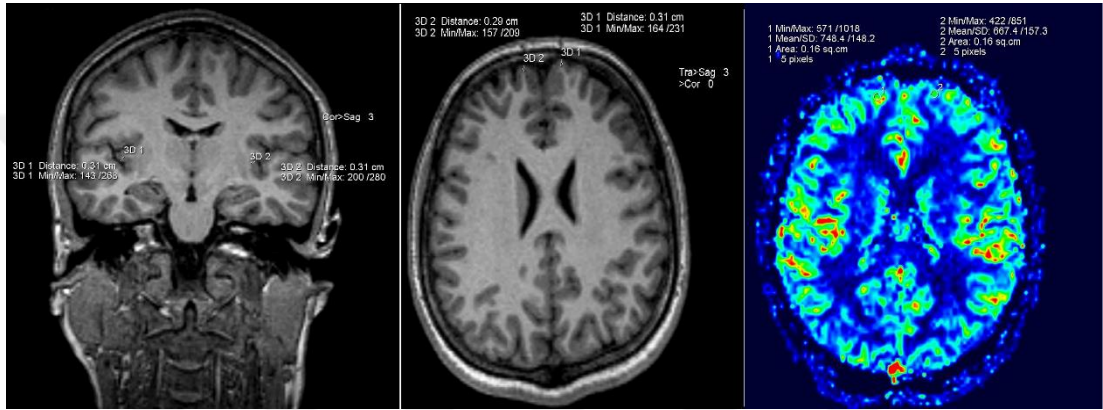
#### 3.1. Hasta Grubunun Seçimi

Hasta grubunda; DSM 5’e göre depresyon tanısı alan hastalar, doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve bilişsel işleve sahip olan, onam vermeye kabul eden 18-60 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda DSM 5’e göre depresyon veya diğer psikiyatrik rahatsızlıkları olmayan bireyler, doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve bilişsel işleve sahip olan, onam vermeye kabul eden 18-60 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi. DSM 5’e göre depresyon tanısı olmayan, onam vermeyen, doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve bilişsel işleve sahip olmayan, uyku sorunu olan hastalar, aktif madde, alkol veya kokain kötüye kullanımı veya bağımlılığı geçmişi, beyin akımını ve kalınlığını etkileyen (intrakranyal enfeksiyonlar, neoplazm, travmatik beyin zedelenmesi, demiyelinizan hastalıklar, HT, inme, vakülit, DM) tanılı hastalar, beyin akımını etkileyebilebilecek ilaç kullanan, MRG çekimine engel durumu (kalp pili, metal implant, cihazda yatamayacak kadar fiziksel deformasyon, vs.) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.2. Ölçüm Yöntemleri

Psikiyatri ABD tarafından depresyon tanısı DSM 5’e göre konarak, depresyon şiddeti ise Hamilton Depresyon Ölçeğine göre değerlendirildi. Depresyon tanısı alan hasta perfüzyon MRG görüntüleme yapıp, beyin kanlanması ve korteks kalınlığı hesaplaması yapılmak amacıyla 1.5 Tesla MRG cihazı (Siemens Magnetom Symphony, Erlangen, Almanya) masasına alındı. Sinyallerin alınması amacıyla 6 kanallı head coil kullanıldı. İlk aşamada sagittal düzlemde kontrastsız izovolumetrik, 3D T1 MPRAGE ( TR : 2400 TE: 3.61 FOV: 240X100, Kesit kalınlığı: 1.2mm) yapıldı. Testin ikinci aşamasında kontrastlı çekimler yapıldı. Bu amaçla hızı 3 ml/sn

olacak şekilde önce kontrast madde (0,15 mmol/kg; Gadovist 15 ml), sonrasında aynı hızda 20 ml salin infüzyonu uygulandı. Bu süreç zarfında perfüzyon sekansları aksiyel (TR:2410, TE: 47, FOV: 230x100, kesit kalınlığı: 5 mm) alındı. Görüntüler Leonardo Software versiyon 2.0 iş istasyonuna gönderilip burada değerlendirildi. Parahipokampal, prefrontal korteks, insüler korteks ve singulum bölgelerinden Region of interest (ROI) değerleri 1,5 cm<sup>3</sup>'den küçük olacak şekilde ölçüm bilateral ölçümler yapıldı (Şekil 1). Belirlenen ölçümler depresyon varlığı, atak sıklığı ve depresyon ölçüğü skorları ile kıyaslandı.



Şekil 1. T1A MPR sagittal ve aksiyel görüntülerden korteks kalınlığının, aksiyel perfüzyon görüntüsünden rCBF ölçülmesi

### 3.3. İstatistiksel yöntem

CBF ve KK veri setlerinin her bir lokasyondaki ölçümlerinin farklı gruplar için normalliği Shapiro –Wilk normallik testi ile test edilmiş ve test sonucunda veri setinin Normal dağılım varsayımını sağladığı görülmüştür. Bu nedenle CBF ve KK ölçümlerinin karşılaştırılmasında üç grup arasından herhangi iki grup arasında fark olup olmaması tek yönlü ANOVA ile test edilmiştir. ANOVA testinin anlamlı çıktığı durumlarda, ikili grup karşılaştırmaları için Tukey HSD testi kullanılmıştır. Nonparametrik verilerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir. Ayrıca gruplar arasındaki farklar boxplotlar ile özetlenmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların parahipokampal alanda CBF değerleri; sağ parahipokampal alan için ortalama değer  $129.1 \pm 70.6$  ml/dk, sol parahipokampal alan için ortalama değer  $13.17 \pm 5.95$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması  $13.04 \pm 6.17$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ parahipokampal alan için ortalama değer  $3.93 \pm 4.58$  ml/dk ml/dk, sol parahipokampal alan için ortalama değer  $4.71 \pm 4.36$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması  $43.2 \pm 36.1$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ parahipokampal alan için ortalama değer  $25.63 \pm 14.35$  ml/dk, sol parahipokampal alan için ortalama değer  $26.13 \pm 12$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması  $25.88 \pm 12.38$  ml/dk olarak saptandı. Parahipokampal korteks kalınlığı değerleri için; sağ parahipokampal korteks kalınlığı ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm, sol parahipokampal korteks kalınlığı ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm ve parahipokampal alanların korteks kalınlığı ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol parahipokampal alanlardaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların prefrontal kortekste CBF değerleri; sağ prefrontal korteks için ortalama değer  $22.05 \pm 12.26$  ml/dk, sol prefrontal korteks için ortalama değer  $25.15 \pm 15.7$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $23.6 \pm 13.6$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ prefrontal korteks için ortalama değer  $10.34 \pm 11.3$  ml/dk, sol prefrontal korteks ortalama değer  $11.43 \pm 8.98$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $10.88 \pm 9.14$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ prefrontal korteks alan ortalama değer  $38.18 \pm 15.48$  ml/dk, sol prefrontal korteks alan ortalama değer  $41.35 \pm 22.91$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $39.76 \pm 17.68$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların prefrontal alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ prefrontal korteks kalınlığı için ortalaması  $0.31 \pm 0.02$  mm, sol prefrontal korteks kalınlığı için ortalaması  $0.31 \pm 0.02$  mm ve prefrontal korteks alanların ortalaması  $0.31 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol prefrontal korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların insüler korteksteki CBF değerleri; sağ insüler korteks için ortalama değer  $23.87 \pm 14$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $21.58 \pm 11.32$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $22.72 \pm 12.56$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ insüler korteks için ortalama değer  $12.66 \pm 7.83$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $11.08 \pm 8.85$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $11.87 \pm 7.55$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ insüler korteks alan için ortalama değer  $38.31 \pm 25.3$  ml/dk, sol insüler korteks alan için ortalama değer  $33.88 \pm 17.17$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $36.1 \pm 20$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların insüler alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ insüler korteks kalınlığı için ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm, sol insüler korteks kalınlığı için ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm ve insüler korteks alanların ortalaması  $0.32 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol insüler korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların singulumdaki CBF değerleri; sağ singulum için ortalama değer  $21.2 \pm 12.5$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $21.6 \pm 11.9$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $21.39 \pm 12.06$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ singulum için ortalama değer  $9.5 \pm 9.19$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $7.95 \pm 7.38$  ml/dk ve singulumalanların ortalaması için ortalama değer  $8.72 \pm 7.09$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ singulum ortalaması  $35.22 \pm 17.39$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $38.47 \pm 20.52$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $36.85 \pm 18$  ml/dk olarak saptandı. Singulum korteks kalınlığı için; sağ singulum korteks kalınlığı ortalaması  $0.3 \pm 0.03$  mm, sol singulum korteks kalınlığı ortalaması  $0.3 \pm 0.02$  mm ve singulumalanların korteks kalınlığı ortalaması  $0.3 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda ilk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol singulum alanlarının ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. İlk atak ile başvuran hastaların sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması

		Ortalama	Sağ	Sol	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Paraahipokampal	Ortalama (ml/dk)	13,04±6,17	12,91±7,06	13,17±5,95	0,715
	Min (ml/dk)	4,32±3,61	3,93±4,58	4,71±4,36	0,772
	Max (ml/dk)	25,88±12,38	25,63±14,35	26,13±12	0,554
	Korteks (mm)	0,32±0,02	0,32±0,03	0,32±0,02	0,879
Prefrontal korteks	Ortalama (ml/dk)	23,6±13,6	22,05±12,26	25,15±15,7	0,678
	Min (ml/dk)	10,88±9,14	10,34±11,3	11,43±8,98	0,392
	Max (ml/dk)	39,76±176,8	38,18±15,48	41,35±22,91	0,990
	Korteks (mm)	0,31±0,02	0,31±0,02	0,31±0,02	0,970
Insuler korteks	Ortalama (ml/dk)	22,72±125,6	23,87±140	21,58±11,32	0,660
	Min (ml/dk)	11,87±7,55	12,66±7,83	11,08±8,85	0,365
	Max (ml/dk)	36,1±20	38,31±25,3	33,88±17,17	0,772
	Korteks (mm)	0,32±0,02	0,32±0,02	0,32±0,02	0,878
Singulum	Ortalama (ml/dk)	21,39±120,6	21,2±12,5	21,6±11,9	0,900
	Min (ml/dk)	8,72±7,09	9,5±9,19	7,95±7,38	0,588
	Max (ml/dk)	36,85±18	35,22±17,39	38,47±20,52	0,792
	Korteks (mm)	0,3±0,02	0,3±0,03	0,3±0,02	0,740

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda reküüren atak ile başvuran hastaların parahipokampal alanda CBF değerleri; sağ parahipokampal alan için ortalama değer 14.24±7.01 ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer 15.09±6.66 ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer 13.04±6.17 ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ parahipokampal için ortalama değer 5.74±4.93 ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer 6.15±4.83 ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer 5.94±4.39 ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ parahipokampal için ortalama değer 27.53±14.15 ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer 27.59±12.51 ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer 27.56±12.59 ml/dk olarak saptandı. Parahipokampal korteks kalınlığı değerleri için; sağ parahipokampal korteks kalınlığı için ortalama değer 0.29±0.03 mm, sol parahipokampal korteks kalınlığı için ortalama değer 0.3±0.02 mm ve parahipokampal alanların korteks kalınlığı için ortalama değer 0.29±0.02 mm olarak saptandı. Çalışmamızda reküüren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol parahipokampal alanlardaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Çalışmamızda reküürren atak ile başvuran hastaların prefrontal kortekste CBF değerleri; sağ prefrontal korteks için ortalama değer 17.52±8.9 ml/dk, sol prefrontal korteks için için ortalama değer 17.95±7.55 ml/dk ve prefrontal korteks alanların

ortalaması için ortalama değer  $17.74 \pm 8.09$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ prefrontal korteks için için ortalama değer  $9.89 \pm 7.75$  ml/dk, sol prefrontal korteks için ortalama değer  $7.72 \pm 6.41$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $8.81 \pm 6.64$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ prefrontal korteks alan için ortalama değer  $28.61 \pm 15.75$  ml/dk, sol prefrontal korteks alan için ortalama değer  $30.33 \pm 13.46$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $29.47 \pm 14.02$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların prefrontal alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ prefrontal korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.3 \pm 0.01$  mm, sol prefrontal korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.3 \pm 0.02$  mm ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $0.3 \pm 0.01$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol prefrontal korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların insüler korteksteki CBF değerleri; sağ insüler korteks için ortalama değer  $19.64 \pm 8.24$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $18.62 \pm 7.49$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $19.13 \pm 7.65$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ insüler korteks için için ortalama değer  $10.14 \pm 6.33$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $10.12 \pm 5.96$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $10.13 \pm 5.4$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ insüler korteks alan için ortalama değer  $29.22 \pm 12.52$  ml/dk, sol insüler korteks alan için ortalama değer  $29.11 \pm 11.48$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $29.16 \pm 10.76$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların insüler alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ insüler korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.3 \pm 0.02$  mm, sol insüler korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.29 \pm 0.02$  mm ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $0.3 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol insüler korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların singulumdaki CBF değerleri; sağ singulum için ortalama değer  $13.62 \pm 5.03$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $13.73 \pm 5.93$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $13.67 \pm 5.18$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ singulum için ortalama değer  $4.32 \pm 3.11$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $5.09 \pm 3.85$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $4.71 \pm 2.51$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ singulum için ortalama değer  $25.57 \pm 13.45$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $23.79 \pm 10.28$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $24.68 \pm 11.21$  ml/dk olarak saptandı. Singulum korteks kalınlığı için; sağ singulum korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.29 \pm 0.02$  mm, sol singulum korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.29 \pm 0.02$  mm ve singulum alanların korteks kalınlığının ortalaması için ortalama değer  $0.29 \pm 0.01$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda rekürren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol singulum alanlarının ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Rekürren atak ile başvuran hastaların sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması

		Ortalama Ortalama $\pm$ SS	Sağ Ortalama $\pm$ SS	Sol Ortalama $\pm$ SS	P
Paraahipokampal	Ortalama (ml/dk)	14.67 $\pm$ 6.43	14.24 $\pm$ 7.01	15.09 $\pm$ 6.66	0.708
	Min (ml/dk)	5.94 $\pm$ 4.39	5.74 $\pm$ 4.93	6.15 $\pm$ 4.83	0.817
	Max (ml/dk)	27.56 $\pm$ 12.59	27.53 $\pm$ 14.15	27.59 $\pm$ 12.51	0.977
	Korteks (mm)	0.29 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.03	0.3 $\pm$ 0.02	0.354
Prefrontal korteks	Ortalama (ml/dk)	17.74 $\pm$ 8.09	17.52 $\pm$ 8.9	17.95 $\pm$ 7.55	0.708
	Min (ml/dk)	8.81 $\pm$ 6.64	9.89 $\pm$ 7.75	7.72 $\pm$ 6.41	0.172
	Max (ml/dk)	29.47 $\pm$ 14.02	28.61 $\pm$ 15.75	30.33 $\pm$ 13.46	0.563
	Korteks (mm)	0.3 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.02	0.885
Insuler korteks	Ortalama (ml/dk)	19.13 $\pm$ 7.65	19.64 $\pm$ 8.24	18.62 $\pm$ 7.49	0.563
	Min (ml/dk)	10.13 $\pm$ 5.4	10.14 $\pm$ 6.33	10.12 $\pm$ 5.96	0.988
	Max (ml/dk)	29.16 $\pm$ 10.76	29.22 $\pm$ 12.52	29.11 $\pm$ 11.48	0.977
	Korteks (mm)	0.3 $\pm$ 0.02	0.3 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.02	0.402
Singulum	Ortalama (ml/dk)	13.67 $\pm$ 5.18	13.62 $\pm$ 5.03	13.73 $\pm$ 5.93	0.931
	Min (ml/dk)	4.71 $\pm$ 2.51	4.32 $\pm$ 3.11	5.09 $\pm$ 3.85	0.603
	Max (ml/dk)	24.68 $\pm$ 11.21	25.57 $\pm$ 13.45	23.79 $\pm$ 10.28	0.863
	Korteks (mm)	0.29 $\pm$ 0.01	0.29 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.02	0.354

Mann Whitney U testi



Çalışmamızda kontrol grubunun parahipokampal alanda CBF değerleri; sağ parahipokampal için ortalama değer  $9.9 \pm 5.92$  ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer  $9.81 \pm 5.41$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer  $9.86 \pm 5.6$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ parahipokampal için ortalama değer  $3.56 \pm 2.99$  ml/dk ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer  $3.24 \pm 3.6$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer  $3.4 \pm 3.02$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ parahipokampal için ortalama değer  $17.62 \pm 9.79$  ml/dk, sol parahipokampal için ortalama değer  $21.14 \pm 14.35$  ml/dk ve parahipokampal alanların ortalaması için ortalama değer  $19.38 \pm 11.57$  ml/dk olarak saptandı. Parahipokampal korteks kalınlığı değerleri için; sağ parahipokampal korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.32 \pm 0.03$  mm, sol parahipokampal korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.32 \pm 0.02$  mm ve parahipokampal alanların korteks kalınlığının ortalaması için ortalama değer  $0.32 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol gruplarının sağ ve sol parahipokampal alanlardaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 8).

Çalışmamızda kontrol grubunun prefrontal kortekste CBF değerleri; sağ prefrontal korteks için ortalama değer  $13.86 \pm 8.97$  ml/dk, sol prefrontal korteks için ortalama değer  $13.71 \pm 7.45$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $13.79 \pm 8.04$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ prefrontal korteks için için ortalama değer  $4.19 \pm 4.38$  ml/dk, sol prefrontal korteks için ortalama değer  $4.87 \pm 4.87$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $4.53 \pm 4.16$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ prefrontal korteks alan için ortalama değer  $27.81 \pm 19.79$  ml/dk, sol prefrontal korteks alan için ortalama değer  $26.29 \pm 17.02$  ml/dk ve prefrontal korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $27.05 \pm 17.43$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol grubu hastaların prefrontal alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ prefrontal korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.32 \pm 0.02$  mm, sol prefrontal korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.32 \pm 0.02$  mm ve prefrontal korteks alanlarının ortalaması için ortalama değer  $0.32 \pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol gruplarının sağ ve sol prefrontal korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks

kalınlıklarının değerleri arasında istatitkisel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Çalışmamızda kontrol grubunun insüler korteksteki CBF değerleri; sağ insüler korteks için için ortalama değer  $12.61\pm 8.53$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $12.78\pm 8.5$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $12.7\pm 8.41$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ insüler korteks için için ortalama değer  $5.25\pm 4.44$  ml/dk, sol insüler korteks için ortalama değer  $4.51\pm 3.4$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $4.88\pm 3.83$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ insüler korteks alan için ortalama değer  $20.52\pm 14.04$  ml/dk, sol insüler korteks alan için ortalama değer  $23.01\pm 13.64$  ml/dk ve insüler korteks alanların ortalaması için ortalama değer  $21.76\pm 13.48$  ml/dk olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol grubu hastaların insüler alan korteks kalınlığı değerleri için; sağ insüler korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.31\pm 0.02$  mm, sol insüler korteks kalınlığı için için ortalama değer  $0.31\pm 0.02$  mm ve insüler korteks alanlarının ortalaması için ortalama değer  $0.31\pm 0.02$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol gruplarının sağ ve sol insüler korteks alanlarındaki ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatitkisel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Çalışmamızda kontrol grubunun singulumdaki CBF değerleri; sağ singulum için ortalama değer  $10.02\pm 7$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $8.74\pm 5.69$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $9.38\pm 6.28$  ml/dk olarak saptandı. Minimum değerleri için; sağ singulum için ortalama değer  $2.82\pm 2.61$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $2.36\pm 2.2$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $2.59\pm 2.02$  ml/dk olarak saptandı. Maksimum değerleri için; sağ singulum için ortalama değer  $20.19\pm 17.91$  ml/dk, sol singulum için ortalama değer  $17.91\pm 13.05$  ml/dk ve singulum alanların ortalaması için ortalama değer  $19.05\pm 15.15$  ml/dk olarak saptandı. Singulum korteks kalınlığı için; sağ singulum korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.31\pm 0.02$  mm, sol singulum korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.31\pm 0.02$  mm ve singulum alanlarının ortalaması korteks kalınlığı için ortalama değer  $0.31\pm 0.01$  mm olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol gruplarının sağ ve sol singulum alanlarının ortalama, minimum, maksimum ve korteks kalınlıklarının değerleri arasında istatitkisel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunun sağ ve sol bölgelerin CBF değerlerinin karşılaştırması

		Ortalama	Sağ	Sol	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Parahipokampal	Ortalama (ml/dk)	9.86±5.6	9.9±5.92	9.81±5.41	0,973
	Min (ml/dk)	3.4±3.02	3.56±2.99	3.24±3.6	0,563
	Max (ml/dk)	19.38±11.57	17.62±9.79	21.14±14.35	0,812
	Korteks (mm)	0.32±0.02	0.32±0.03	0.32±0.02	0,760
Prefrontal korteks	Ortalama (ml/dk)	13.79±80.4	13.86±89.7	13.71±7.45	0,838
	Min (ml/dk)	4.53±4.16	4.19±4.38	4.87±4.87	0,433
	Max (ml/dk)	27.05±17.43	27.81±19.79	26.29±17.02	0,892
	Korteks (mm)	0.32±0.02	0.32±0.02	0.32±0.02	0,986
İnsuler korteks	Ortalama (ml/dk)	12.7±8.41	12.61±8.53	12.78±8.5	0,865
	Min (ml/dk)	4.88±3.83	5.25±4.44	4.51±3.4	0,786
	Max (ml/dk)	21.76±13.48	20.52±14.04	23.01±13.64	0,454
	Korteks (mm)	0.31±0.02	0.31±0.02	0.31±0.02	0,838
Singulum	Ortalama (ml/dk)	9.38±6.28	10.02±7	8.74±5.69	0,634
	Min (ml/dk)	2.59±2.02	2.82±2.61	2.36±2.2	0,658
	Max (ml/dk)	19.05±15.15	20.19±17.91	17.91±13.05	0,734
	Korteks (mm)	0.31±0.01	0.31±0.02	0.31±0.02	0,838

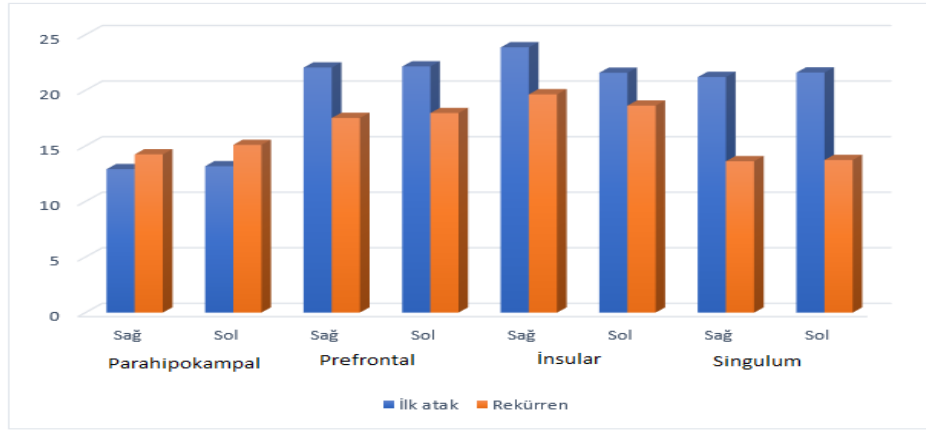
Mann Whitney U testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)

Çalışmamızda ilk ve rekürren atak hastaları arasında sağ/sol parahipokampal, sağ/sol prefrontal korteks ve sağ/sol insüler kortekste CBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak sağ ve sol singulumdaki CBF değerleri rekürren atak ile başvuran hastalarda ilk atak hastalarına göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 9, Şekil 2).

Tablo 9. Grupların CBF değerlerinin karşılaştırması

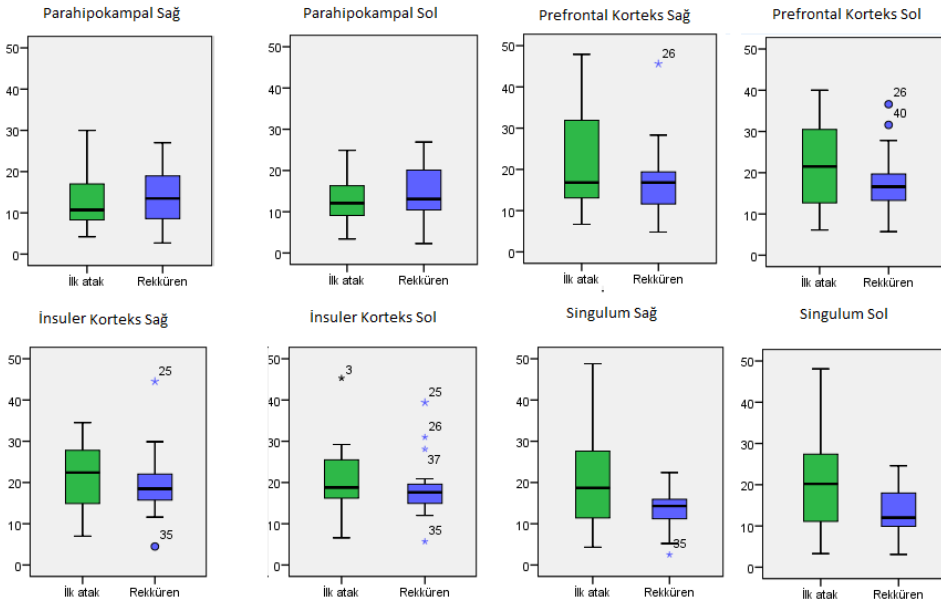
CBF ölçümünün yapıldığı lokasyon	İlk atak (n:21) Ortalama±SS (Min-Max)	Rekürren atak (n:19) Ortalama±SS (Min-Max)	p
Parahipokampal (sağ) (ml/dk)	12.90±7.06 (4.18-30.02)	14.24±7.00 (2.7-26.95)	0.503
Parahipokampal (sol) (ml/dk)	13.17±5.95 (3.42-24.86)	15.09±6.66 (2.3-26.88)	0.347
Prefrontal Korteks (sağ) (ml/dk)	22.05±12.26 (6.72-47.9)	17.52±8.9 (4.8-45.61)	0.294
Prefrontal Korteks (sol) (ml/dk)	25.15±15.70 (6.08-66.6)	17.95±7.55 (5.69-36.64)	0.236
İnsuler korteks (sağ) (ml/dk)	23.87±14 (6.99-63.6)	19.64±8.24 (4.48-44.45)	0.361
İnsuler korteks (sol) (ml/dk)	21.58±11.32 (6.63-55.3)	18.62±7.49 (5.66-39.4)	0.405
Singulum (sağ) (ml/dk)	21.19±12.5 (4.26-48.8)	13.62±5.03 (2.5-22.36)	0.027*
Singulum (sol) (ml/dk)	21.60±11.9 (3.26-48.1)	13.73±5.93 (3.1-24.62)	0.029*

Mann Whitney U testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)



Şekil 2. Grupların CBF karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi

Çalışmamızda her lokasyon için en düşük rCBF değerleri kontrol grubunda elde edildi. İlk atak ve rekürren atak ile başvuran hastaların rCBF değerleri arasındaki fark lokasyona göre değişiklik göstermekteydi. Sağ ve sol parahipokampal ölçümlerinde rCBF değerleri rekürren grubunda daha yüksek saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağ ve sol prefrontal korteks, sağ ve sol insuler korteks ve sağ ve sol singulum ölçümlerinde rekürren grubundaki hastaların rCBF değerlerinin ilk atak grubuna göre düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark sadece sağ ve sol singulumdaydı. Genel olarak ortalama en düşük rCBF ölçümleri sağ parahipokampal alanda, en yüksek ölçümler de sol prefrontal korteks alanında gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 3. CBF ölçümlerinin her bir lokasyonda gruplar arasında box-plot ile karşılaştırılması.

Çalışmamızda ilk atak hastalarında parahipokampal alanın akım miktarının diğer bölgelerden düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Rekürren ataklarda bölgeler arasında kan akımı arasında farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. CBF ölçümünün yapıldığı lokasyonların, CBF değerleri açısından ilk atak ve rekküren atak grupları için ayrı ayrı karşılaştırılması

	Parahipokampal Ortalama±SS (Min-Max)	Prefrontal Korteks Ortalama±SS (Min-Max)	İnsuler Korteks Ortalama±SS (Min-Max)	Singulum Ortalama±SS (Min-Max)	p
İlk atak	13.03±6.17 (4.27-24.97)	23.60±13.59 (6.67-57.25)	22.72±12.55 (6.81-59.45)	21.39±12.06 (3.76-48.45)	0.007*
Rekküren atak	14.66±6.42 (2.50-26.92)	17.73±8.08 (5.25-41.13)	19.12±7.65 (5.07-41.93)	13.67±5.17 (2.80-23.44)	0.059

Kruskal-Wallis testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)

İlk atak grubunda ortalama en düşük CBF değeri parahipokampalda (13.03±6.17), en yüksek CBF değeri ise prefrontal kortekste (23.60±13.59) gözlemlendi. Rekürren atak grubunda ise, ortalama en düşük CBF değeri singulumda (13.67±5.17), en yüksek CBF değeri ise insuler kortekste (19.12±7.65) gözlemlendi. İstatistiksel test sonuçlarına göre, ilk atak grubu için en az iki lokasyon arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.007$ ). Lokasyonlar ikili olarak karşılaştırıldığında ise, ilk atak grubunda parahipokampaldaki CBF ölçümlerinin, prefrontal korteks ve insuler korteks lokasyonlarındaki ölçümlerden daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır ( $p$  değerleri sırasıyla; 0.003, 0.002). Prefrontal Kortekste ölçümlerin ise parahipokampaldaki ölçümlerden daha büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p=0.003$ ), ancak insuler korteks ve singulum ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Rekküren atak grubunda ise farklı lokasyonlardaki CBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.059$ ).

İlk atak ve rekküren ataklarda; sağ/sol parahipokampal, sol prefrontal korteks, sağ/sol insüler korteks ve sağ singulum bölgelerinde CBF oranları benzerdi ( $p>0.05$ ). İlk atakta sağ prefrontal kortekste ve sol singulumdaki CBF düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların maksimum CBF değerlerinin karşılaştırması

CBF ölçümünün yapıldığı lokasyon	İlk atak (n:21) Ortalama±SS (Min-Max)	Rekürren atak (n:19) Ortalama±SS (Min-Max)	p
Parahipokampal (sağ) (ml/dk)	25.69±14.34 (7.2-49.3)	27.53±14.15 (4.5-59.6)	0.555
Parahipokampal (sol) (ml/dk)	26.13±12.00 (7.5-6.6)	27.59±12.51 (3.5-51.1)	0.611
Prefrontal Korteks (sağ) (ml/dk)	38.18±15.48 (14.4-65.3)	28.61±15.74 (7.5-84.2)	0.022*
Prefrontal Korteks (sol) (ml/dk)	41.34±22.91 (11.5-103.3)	30.32±13.45 (14.0-68.1)	0.138
İnsuler korteks (sağ) (ml/dk)	38.31±25.30 (11.5-110.5)	29.21±12.51 (9.2-60.2)	0.145
İnsuler korteks (sol) (ml/dk)	33.87±17.16 (12.1-83.9)	29.11±11.47 (7.6-54.0)	0.452
Singulum (sağ) (ml/dk)	35.22±17.39 (5.4-69.7)	25.57±13.44 (3.7-61.0)	0.061
Singulum (sol) (ml/dk)	38.46±20.52 (4.7-79.4)	23.78±10.27 (5.2-44.2)	0.016*

Mann Whitney U testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)

Çalışmamızda ilk atak grubunda sağ prefrontal kortekste ölçülen CBF değerleri ile hastaların ölçek puanları arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Rekürren atak grubundaki hastalar için ise, sol insuler kortekste elde edilen CBF ölçümleri ile ölçek puanları arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p=0.040$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Farklı lokasyonlardaki CBF ölçümleri ile ilk atak ve rekürren atak grubundaki hastaların ölçek puanları arasındaki korelasyon katsayıları.

CBF ölçümünün yapıldığı lokasyon	İlk atak (n:21)		Rekürren atak (n:19)	
	r	p	r	p
Parahipokampal (sağ) (ml/dk)	0.345	0.125	-0.244	0.314
Parahipokampal (sol) (ml/dk)	0.247	0.280	-0.176	0.470
Prefrontal Korteks (sağ) (ml/dk)	0.434*	0.049	-0.113	0.646
Prefrontal Korteks (sol) (ml/dk)	0.361	0.108	-0.046	0.853
İnsuler korteks (sağ) (ml/dk)	0.325	0.151	-0.423	0.072
İnsuler korteks (sol) (ml/dk)	0.331	0.143	-0.474*	0.040
Singulum (sağ) (ml/dk)	0.248	0.279	-0.074	0.762
Singulum (sol) (ml/dk)	0.123	0.596	-0.062	0.802

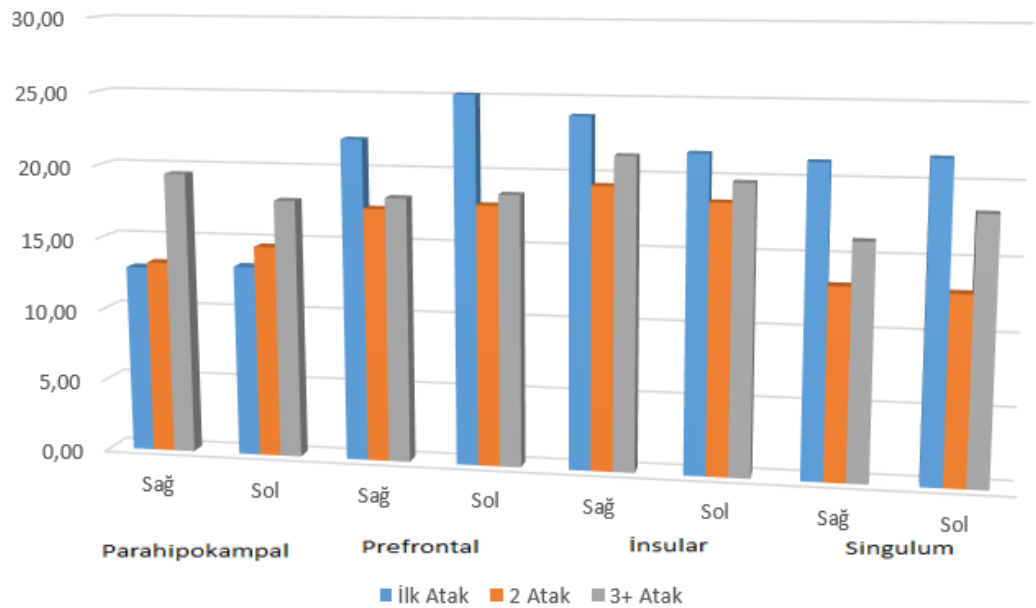
t-testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan korelasyon katsayıları)

Çalışmamızda atak sıklıklarına göre CBF değerleri kıyaslandığında; atak sıklıklarının sağ/sol parahipokampal, sağ/sol prefrontal korteks, sağ/sol insüler korteks ve sağ singulum bölgelerinde CBF oranlarının benzer olduğu saptandı ( $p>0.05$ ). Sol singulum 2 atak geçiren hastaların sol singulum CBF düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 13, Şekil 4).

Tablo 13. Atak sayısına göre CBF değerlerinin karşılaştırılması.

CBF ölçümünün yapıldığı lokasyon	1 (n:21) Ortalama±SS (Min-Max)	2 (n:16) Ortalama±SS (Min-Max)	3 (n:3) Ortalama±SS (Min-Max)	p
Parahipokampal (sağ) (ml/dk)	12.90±7.06 (4.18-30.02)	13.26±6.79 (2.70-26.95)	19.44±6.87 (12.99-26.67)	0.331
Parahipokampal (sol) (ml/dk)	13.17±5.95 (3.42-24.86)	14.58±7.16 (2.30-26.88)	17.79±0.98 (16.73-18.67)	0.355
Prefrontal Korteks (sağ) (ml/dk)	22.05±12.26 (6.72-47.9)	17.40±9.53 (4.80-45.61)	18.16±5.48 (13.00-23.92)	0.517
Prefrontal Korteks (sol) (ml/dk)	25.15±15.70 (6.08-66.6)	17.83±8.22 (5.69-36.64)	18.57±2.16 (16.33-20.65)	0.424
İnsüler korteks (sağ) (ml/dk)	23.87±14 (6.99-63.6)	19.32±8.85 (4.48-44.45)	21.32±4.31 (16.93-25.56)	0.488
İnsüler korteks (sol) (ml/dk)	21.58±11.32 (6.63-55.3)	18.41±8.17 (5.66-39.40)	19.74±1.20 (18.48-20.87)	0.408
Singulum (sağ) (ml/dk)	21.19±12.5 (4.26-48.8)	13.15±5.32 (2.50-22.36)	16.11±1.92 (14.34-18.16)	0.122
Singulum (sol) (ml/dk)	21.60±11.9 (3.26-48.1)	12.90±6.11 (3.10-24.62)	18.12±1.54 (16.43-19.47)	0.048*

Kruskal Wallis testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)



Şekil 4. Atak sayısına göre CBF değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda sağ ve sol bölgelerdeki parahipokampal, prefrontal korteks, insuler korteks ve singulum alanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların korteks kalınlıklarının değerlerinin karşılaştırması

Korteks kalınlıkları ölçümleri	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum	P
Parahipokampal (sağ) (mm)	Kontrol	17	0.318	0.026	0.270	0.003*
	İlk atak	21	0.317	0.027	0.260	
	Rekürren	19	0.290	0.026	0.260	
Parahipokampal (sol) (mm)	Kontrol	17	0.320	0.017	0.290	<0.001*
	İlk atak	21	0.319	0.021	0.270	
	Rekürren	19	0.297	0.019	0.270	
Prefrontal Korteks (sağ) (mm)	Kontrol	17	0.317	0.024	0.280	0.010*
	İlk atak	21	0.314	0.019	0.270	
	Rekürren	19	0.298	0.014	0.270	
Prefrontal Korteks (sol) (mm)	Kontrol	17	0.318	0.016	0.290	0.010*
	İlk atak	21	0.314	0.021	0.280	
	Rekürren	19	0.299	0.017	0.270	
İnsuler korteks (sağ) (mm)	Kontrol	17	0.309	0.017	0.280	0.028*
	İlk atak	21	0.316	0.022	0.280	
	Rekürren	19	0.298	0.019	0.260	
İnsuler korteks (sol) (mm)	Kontrol	17	0.311	0.018	0.290	0.002*
	İlk atak	21	0.317	0.021	0.280	
	Rekürren	19	0.294	0.021	0.260	
Singulum (sağ) (mm)	Kontrol	17	0.311	0.016	0.290	0.008*
	İlk atak	21	0.299	0.025	0.260	
	Rekürren	19	0.288	0.018	0.260	
Singulum (sol) (mm)	Kontrol	17	0.309	0.016	0.290	0.025*
	İlk atak	21	0.300	0.018	0.270	
	Rekürren	19	0.293	0.017	0.260	

ANOVA testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)

Çalışmamızda sağ ve sol parahipokampal alanda rekürren atak ile başvuran hastaların korteks kalınlıkları, ilk atak ile başvuran hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Sağ ve sol prefrontal kortekste alanında rekürren atak ile başvuran hastaların korteks kalınlıkları, ilk atak ile başvuran



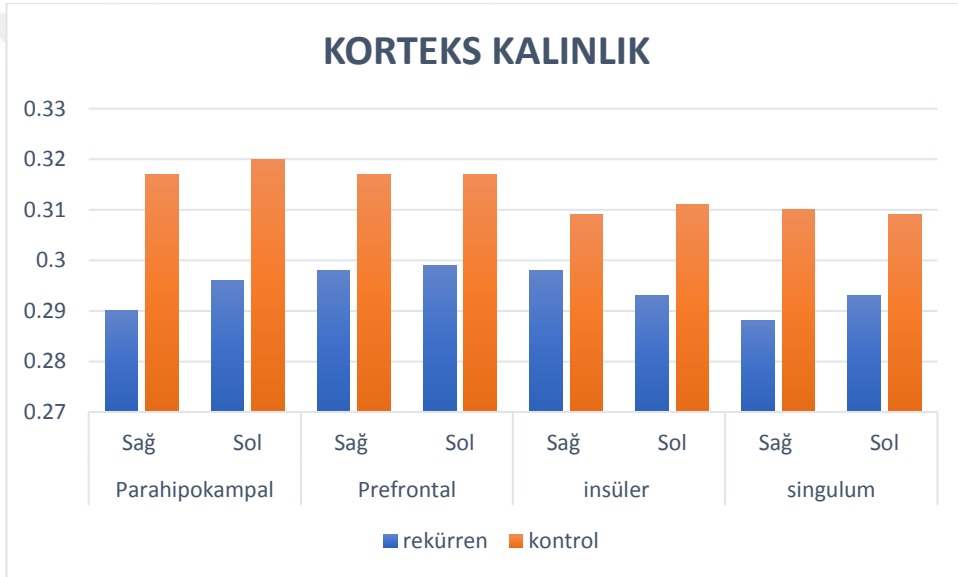
hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Sağ ve sol insuler korteks alanında rekürren atak ile başvuran hastaların korteks kalınlıkları, ilk atak ile başvuran hastalardan; aynı zamanda sol insuler kortekste alanında rekürren atak ile başvuran hastaların korteks kalınlıkları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Sağ ve sol singulumda rekürren atak ile başvuran hastaların korteks kalınlıkları, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların korteks kalınlık değerlerinin ikili karşılaştırması

Lokasyon	Gruplar (I, J)		Ortalamalar	Standart Hata	p-değeri
			arasındaki fark (J-I)		
Parahipokampal (sağ) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,001	0,009	0,993
	Kontrol	Rekürren	-0,028	0,009	0,008*
	İlk atak	Rekürren	-0,027	0,008	0,007*
Parahipokampal (sol) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,001	0,006	0,971
	Kontrol	Rekürren	-0,023	0,006	0,002*
	İlk atak	Rekürren	-0,022	0,006	0,002*
Prefrontal Korteks (sağ) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,003	0,006	0,863
	Kontrol	Rekürren	-0,019	0,006	0,014*
	İlk atak	Rekürren	-0,015	0,006	0,037*
Prefrontal Korteks (sol) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,004	0,006	0,799
	Kontrol	Rekürren	-0,018	0,006	0,013*
	İlk atak	Rekürren	-0,014	0,006	0,044*
İnsuler korteks (sağ) (mm)	Kontrol	İlk atak	0,006	0,006	0,597
	Kontrol	Rekürren	-0,011	0,007	0,230
	İlk atak	Rekürren	-0,017	0,006	0,022*
İnsuler korteks (sol) (mm)	Kontrol	İlk atak	0,005	0,007	0,685
	Kontrol	Rekürren	-0,017	0,007	0,032*
	İlk atak	Rekürren	-0,023	0,006	0,002*
Singulum (sağ) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,012	0,007	0,203
	Kontrol	Rekürren	-0,022	0,007	0,006*
	İlk atak	Rekürren	-0,011	0,006	0,237
Singulum (sol) (mm)	Kontrol	İlk atak	-0,009	0,006	0,262
	Kontrol	Rekürren	-0,016	0,006	0,019*
	İlk atak	Rekürren	-0,007	0,005	0,383

Tukey HSD testi (\*  $\alpha=0.05$  düzeyinde anlamlı bulunan farklar)

Çalışmamızda en düşük korteks kalınlıkları rekürren grubunda elde edildi. Kontrol ve ilk atak grubundaki korteks kalınlığı değerleri arasındaki farkın lokasyona göre değişiklik gösterdiği saptandı. Sağ ve sol parahipokampal ve insuler korteks ölçümlerinde korteks kalınlıkları, ilk atak grubunda kontrole göre daha yüksek saptandı. Bununla birlikte sağ ve sol prefrontal korteks ve singulum ölçümlerinde ilk atak geçiren hastaların korteks kalınlıkları, kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Lokasyonlar karşılaştırıldığında ise en yüksek korteks kalınlığı ortalaması, sol parahipokampal alanda en düşük korteks kalınlığı ortalaması ise sol singulumda gözlemlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların korteks kalınlıkları karşılaştırmasının grafiksel gösterimi

## 5. TARTIŞMA

Major depresif bozukluk, % 5-17 arasındaki sıklığıyla dünyada en sık görülen rahatsızlıklar arasında yer almaktadır (118, 119). Bu hastalığın yüksek sıklıkta görülmesi daha çok araştırılmasını gerektirmektedir. MRG beyin araştırmalarında in vivo bilgiler sağlayabilen ve herhangi bir girişim gerektirmeyen bir yöntemdir (120).

Bu çalışmadaki amacımız majör depresyon hastalarında ilk atak ve rekürren ataklar arasında beyin perfüzyon ve korteks kalınlıkları arasında farklılık olup olmadığını ortaya koymak ve kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak beyin parankiminde ilgili alanlarında meydana gelen değişiklikleri perfüzyon ağırlıklı MRG ile saptamaktır.

Çalışmamızda rCBF değerlerinin rekürren gruplarda, ilk ataklara kıyasla azaldığı saptandı. Parahipokampal, prefrontal ve insuler kortekste rekürren atak ve ilk atak arasında ilişki yoktu. Singulumda ise rekürren ataktaki rCBF değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Genel olarak ortalama en düşük rCBF ölçümleri sağ parahipokampal alanda, en yüksek ölçümler de sol prefrontal kortekste gözlemlendi. Çalışmamızda en düşük korteks kalınlıkları rekürren grubunda elde edildi. Kontrol ve ilk atak grubundaki korteks kalınlığı değerleri arasındaki farkın lokasyona göre değişiklik gösterdiği saptandı.

Depresyona sebep olan mekanizmalar içinde rCBF'nin azalmasının sorumlu olabileceği söylenmektedir (121). Rotterdam çalışmasında geniş bir toplum örneklemini alınmış ve ortalama 4 yıllık izlemin yapıldığı bir çalışmada serebral kan akım hızının düşük olduğu ve düşük kan akım hızının depresif semptomların sıklığının görülmesini belirlediği bildirilmiştir (122). İskemik alanda anatomik bütünlüğün kaybolması beraberinde infarkt alanında dolaşımın bozulması geliştiği, bu duruma bağlı olarak hipoperfüzyon nedeniyle nörokimyasal dengenin ortadan kalkması sonucu depresyonun geliştiği gösterilmiştir (123-125).

Refrakter veya yatarak tedavi edilen majör depresyonlu gruplarda; sağlıklı gönüllülere göre anormal derecede azalmış rCBF ve metabolizma gözlemlenmiştir (126-128). Lui ve ark. yaptığı çalışmada refrakter depresif bozukluğu (RDB) olan hastalarda, bilateral frontal bölgelerde ve bilateral talamik bölgelerde; non refrakter depresif (NRD) bozukluğu olan hastalarda ise sol prefrontal kortekste perfüzyonda

azalma olduğunu belirtmişlerdir (7). Liotti ve ark. yaptıkları çalışmada ilk atak depresyon oluşturulan hastalarda beyin kan akımının birçok bölgede değiştiğini göstermiştir (8). Ogura ve ark. yaptıkları bir çalışmada depresif hastaların kontrollere göre sol superior frontal, bilateral parietal ve sağ lateral temporal bölgelerde rCBF oranlarının düşük olduğunu, tedavi sonrası bu alanlarda rCBF oranlarının arttığını saptamışlardır (129). Kyomen ve ark. yaptıkları çalışmada depresyonda MRG ile rCBV'yi ölçmüş ve sol-sağ temporoparietal rCBV'nin depresif semptomların varlığında azaldığını belirtmişlerdir (130). Rao ve ark. çalışmasında depresif semptomatik hastalarda amigdala rCBF'nin arttığını belirtmiştir (110). Sheline ve ark. rekürren depresif hastalarda yaptıkları bir çalışmada sağ ve sol hipokampal volümün kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük çıktığını, amigdala gri cevher volümünün sağ, sol çekirdeğinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıktığını belirtmişlerdir. Total serebral volümde ise anlamlı bir fark saptamamışlardır (131). Depresyonda görülen duygu küntleşmesinin frontal nöronal boyutta azalma, glial hücre yoğunluğunda azalma ve ICAM-1'in yol açtığı anormal vasküler yanıt sonucu meydana gelen hipoperfüzyon ile ilişkilendirilmiştir (132-134). Ayrıca yapılan çalışmalarda tedavi sonrası bu hipoperfüzyon alanlarının düzeldiği gösterilmiştir (135, 136). Mayberg ve ark. yaptıkları çalışmada depresif hastalarda kontrol grubuna göre serebral bölgesel kan akımında azalma olduğunu; üst frontal korteks, striatum ve talamusta önemli değişiklikler olmasına rağmen, en fazla azalmanın paralimbik kortekste (inferior frontal korteks, anterior singulat girus ve anterior temporal korteks) olduğunu belirtmişlerdir (126). Ebinç ve ark. yaptıkları bir çalışmada depresyon hastalarının sağ anterior temporal bölgedeki kan akımı oranının hastalarda kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu; sağ oksipital bölgede ise daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada uyku bozukluğuna cevap veren depresif hastalarda kontrollere göre, depresyon öncesi bölgesel rCBF'nin sağ anterior temporal bölgede anlamlı derecede daha yüksek; sağ / sol oksipital ve sol talamus bölgelerinde ise anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (137). Bench ve ark. yaptıkları bir çalışmada depresif grupta, sol anterior singulatta ve sol dorsolateral prefrontal kortekste rCBF'de azalma saptamışlardır. Depresyonla ilişkili hastalar ve bu hastalarda bilişsel bozukluğu olan ve olmayan olarak iki grup karşılaştırılmış, bozulmuş grupta, sol medial frontal girusta rCBF'de belirgin azalma ve serebellar

vermisten artma olduğu belirlenmiştir (121). Hasler ve ark. depresyonda frontal bölgede hipoperfüzyon geliştiğinden bahsetmiştir (138). Peng ve ark. depresyonda olan hastalarda yaptıkları çalışmada uyku sorunu çeken hastaların amigdala / hipokampal / parahipokampal alanlarında aktivite azalması olduğunu, tedavi sonrası bu alanlardaki aktivitenin arttığını bildirmişlerdir (139). Çalışmamızda parahipokampal, prefrontal ve insuler kortekste rekürren atak ve ilk atak arasında fark yoktu. En düşük rCBF değerleri gerek ilk atak grubunda gerekse rekürren grupta parahipokampal alanda saptanmıştır. Singulumda ise rekürren atak grubundaki rCBF değerleri, ilk atak grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. İlk atak grubunda parahipokampal alanın etkilendiği, rekürren grupta ise parahipokampal alanın yanı sıra singulumunda etkilendiği anlaşılmaktadır.

Depresyonda ğrenme ve bellek fonksiyonları açısından belirgin öneme sahip ve nöroplastisitenin en yoğun olarak izlendiği bölge olan hipokampusta küçülme saptanmıştır (140, 141). Limbik sistem, anksiyete ve depresif durumlarda kritik bir rol oynar (142). Limbik alanların aşırı aktivitesi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini uyatarak; glukokortikoid salınımında artışa, dolayısıyla serotonin reseptör sayısında azalmaya ve frontal alanda bütünlüğün bozulmasına yol açabilir. Bu durum limbik sistem içerisinde hipoperfüzyona yol açabilir (143, 144). Clark ve ark. yaptıkları iki çalışmada bireylerin uyku sorunlarının singulumunda hipoperfzyonla ilişkili olduğunu ifade etmiştir (111, 112). Singulat kortekste kan akımının azalması ile emsyon regülasyonunda bozulma olur ve hasta motivasyonunda azalma, depresyonda şiddetlenme gözlenir. Aynı zamanda rekürren atak sayısının giderek artmasına yol açabilir. Çalışmamızda da singuler kortekste rCBF değerleri rekürren ataklarda ilk atak grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Depresyonda gerek bozulan metabolik yapının (serotonin, dopamin, vb.) doğrudan etkisi, gerekse vasküler yatakta meydana gelen bozulmaların ve kan akımındaki azalmaların beynin o bölgesinin işlevini bozarak depresyon oluşumuna katkısı olduğu kanısındayız.

Deprese hastalarda hipokampal volümde küçülme olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Subkortikal beyin yapıları ile bilişsel fonksiyonlarda önemli rolü olan anterior singulat korteksi ve prefrotal korteksi içeren kortikal yapılarda hacim azalması olduğu gösterilmiştir (140, 141). Coffey ve ark. frontal lobun tamamının ölçüldüğü tek bir çalışma olduğu gözlenmiş, bu çalışmada depresyon hastalarında

frontal lobun sağlıklı kontrollere göre %7.2 daha küçük olduğu belirlenmiştir (145). Koolschijn ve ark. yaptığı iki çalışmada depresyon hastalarında yapılan yapısal MRG araştırmalarını gözden geçirmişler ve prefrontal, ön singulat ve orbitofrontal kortekste izlenen küçülmenin hipokampustakinden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgu frontal lob yapılarının ve singulat korteksin, depresyon patofizyolojisinde hipokampus kadar rol oynayabileceğini düşündürmüştür (146, 147). Wu ve Baney (148) ve Gillin (149) yaptıkları bir çalışmada uyku bozukluğuna cevap veren depresyon hastalarında singulat kortekste daha yüksek aktivite olduğunu belirtmişlerdir. Genel olarak ortalama en düşük rCBF ölçümleri sağ parahipokampal alanda, en yüksek ölçümler de sol prefrontal korteks alanında gözlemlendi. Çalışmamızda parahipokampal alanda kan akımının ilk ataklarda anlamlı farklılık olmamakla birlikte rekürren ataklara göre daha azalması, kognitif bozulmaların ilk ataktan itibaren gözlemlenmesiyle, sağ prefrontal kortekste rekürren ataklarda daha azalması kognitif işlevlerin rekürren atak hastalarında daha bozuk olmasıyla uyumludur.

Mayberg ve ark. çalışmalarında depresyon hastalarında üst frontal korteks, striatum, talamus ve paralimbik kortekste rCBF değişikliği saptamış, ancak bu değişimin sağ ve sol hemisferlerde benzer olduğunu, tek bir serebral hemisfere lokalize olmadığını belirtmişlerdir (126). Wu ve ark. yaptıkları çalışmada psikiyatrik bozukluklarda sağ frontal bazal ve sağ total frontal lob kan akımında sola göre azalma olduğu, ve bunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir (148). Bilgi ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada ilk ataklarını yaşayan depresyon hastalarında frontal gri madde hacminin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu ve bu bulgunun her iki hemisferde de olduğunu belirtmiştir (152). Çalışmamızda üç grupta ölçüm yapılan tüm noktaların sağ ve sol lobları arasında, hem rCBF değerlerinde hem de kortikal kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan çalışmalardaki bulgular, ilk atakta hipokampusta bazı değişikliklerin olduğunu ancak hacim değişikliğine yansımadığını, atakların yinelenmesiyle bu şekil bozukluğunun daha geniş boyutlara ulaşarak küçülme gelişebileceği şeklinde yorumlanmıştır (150, 151). Clark ve ark. yaptıkları çalışmada depresif hastalarda korteks kalınlıklarının değişiklik gösterdiğini ifade etmişlerdir (111). Frodl ve ark. biri iki yıllık diğeri üç yıllık iki izlem çalışmasında hastalık sürecinde hipokampusun

giderek küçüldüğü ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların hipokampuslarının iyi yanıt veren hastalarinkine oranla üçüncü yılın sonunda daha küçük olduğu sonucu çıkmıştır (48). Eker ve ark. ise 40 yaş altında ya da ağır olmayan hastalar alındığında hipokampal hacim farkı saptamamıştır (153). Bilgi ve ark. yaptıkları bir çalışmada ilk ataklarını yaşayan depresyon hastalarının frontal gri madde hacminin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu ve beyaz madde hacminde ise gruplar arasında fark olmadığını belirtmiştir (152). Schatzberg yaptığı çalışmada hipokampal volümdeki küçülmenin genetik özellikli olduğuna ilişkin veriler bildirilmekte, ancak "küçük hipokampus" verisinin anlamlı olması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmektedir (154). Peterson ve ark. üç nesil takip ettikleri depresyon açısından yüksek risk taşıyan bireylerde özellikle sağ frontal alanlarda kortikal kalınlıkta azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada depresyon hastaları olsa da bulguların depresyona girmekten çok, taşınan risk ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (155). Peng ve ark. nın yaptığı bir çalışmada majör depresyonu olan ve ilk atak geçiren hastalarda sağ hemisferde inferior parietal, parasentral, transfers temporal, posterior singulat bölelerinde, sol hemisferde süperior ve inferior parietal ve lateral oksipital bölgelerde korteks kalınlığının kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek çıktığını belirtmiştir. Korteks kalınlığı kontrol grubuna göre azalmış olanların sağ orta temporal bölgede, sağ pars opercularis, sol pars opercularis bölgesi, sol rostral-orta frontal bölge ve sol presentral bölgede yer aldığını belirtmişlerdir (139). Lui ve ark. yaptığı çalışmada frontal hipoperfüzyon glutamat, glutamin ve gama aminobütirik asit düzeylerinde bildirilen azalma nedeniyle olduğunu, bu frontal hipoperfüzyonun da, frontal nöronal boyutun ve glial hücre yoğunluğunun azalmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ilk atak ile kortikal kalınlıkta azalma olmazken, rekürren ataklarda korteks kalınlığında azalma saptanmıştır. Bu durumun tekrarlayan ataklar ile sürekli/aralıklı değişen rCBF değerlerinin katkısı bulunmaktadır. Ayrıca metabolik olarak ise depresyon ve kronik stress hipotalamik-pituiter adrenal eksenini aktivasyonu yoluyla da proinflamatuvar sitokinler, nörotrofin desteği ve monoamin transmisyonunu azaltarak, nöronal apoptozis ve glial hasara yol açması (157) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör azalması bir faktördür (158). Antidepresan tedavisi ile bu faktörlerin önüne geçilip rekürren ataklar ile kortikal incelmeyi engelleyebiliriz.

Literatürde depresyon hastalarındaki bölgesel kan akımlarının karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmadı. Bununla birlikte farklı semptomlara neden olan bölgelerde farklı semptomların ön plana çıktığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ilk ataklarda en düşük kan akımlarının parahipokampal alanda olduğu, rekürren ataklarda ise fark olmadığı saptandı. Bu durum bize hastalarda bellek ve bilişsel fonksiyonlarının ön planda olduğunu düşündürmektedir. Rekürren ataklarda ise en düşük CBF değerleri singulumda olup istatistiksel anlamlıdır .

Çalışmamızda ilk ataklarda sağ prefrontal kortekste ölçülen CBF değerleri ile hastaların toplam ölçek puanları arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Prefrontal kortekste CBF değerleri yüksek olup ilk atak hastalarının ölçek puan değerleri de yüksektir. Rekürren ataklarda ise; sol insuler kortekste elde edilen CBF ölçümleri ile toplam ölçek puanları arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. İnsuler kortekste ise CBF değerleri düşük olup ölçek değerleri yüksektir. İlk atakta sağ prefrontal kortekste nöronları koruma amacıyla kan akımının arttığını düşünmekteyiz. Default mode network ( DMN ) ve central executive network ( CEN ) kognitif fonksiyonlarda, geçmiş düşünmede, özbakımda, özdeğerde, dış uyaranlara yanıtta antikorele çalışan yerlerdir. Bu antikorele çalışmayı düzenleyen, aradaki bağlantıları kuran insüler korteks ve singulumdur (159). Çalışmamızda rekürren ataklarda sağ ve sol singulumda rCBF değerlerinde, sağ ve sol singulum ve insula korteks kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Sağ ve sol insulada anlamlı olmamakla birlikte rCBF değerlerinde düşüş saptanmıştır. Anlamlı olmayan bu düşüşün hasta sayısının az olması nedeniyle kaynaklandığını düşünmekteyiz. İnsular ve singuler kan akımlarındaki ve korteks kalınlıklarındaki azalma nedeni ile DMN'nin aktif kalması ve uyarıların CEN'ye geçmemesiyle hastalarda dış uyaranlara yanıtlara azalmış yanıt, özdeğerlerinin azalması, geçmiş üzerine düşünmenin artması gibi etkilerin belirginleştiğini, depresyonun daha dirençli ve ağır hale geldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 2 atak geçiren hastaların sol singulum CBF düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. 3 veya daha fazla atak geçirenler hasta sayısının az olması bazı sonuçların anlamsız çıkmasına yol açmış olabilir. 2. atağı geçiren hastalarda sol singulumda kan akımı azaldıkça ve hastanın emosyon regülasyonu bozuldukça atak sayısında artma eğiliminde olduğu kanısındayız.



## 6. KISITLIKLAR

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık hasta sayısının azlığıdır. Bu nedenle gruplar arasında farklılıklar olsa dahi, istatistiksel anlamlılık çıkmamıştır. Olgulardaki depresyon dışında beyin akımını bozan patolojilerin kesin ayrımları yapılamamış, hastaların anamnezleri doğrultusunda dışlanmıştır. Çalışmamız dönemsel olması sebebiyle, ilk atak ile gelen hastaların ilerleyen dönemlerde tekrar atağa girip girmeyeceği, bu dönemlerdeki kan akımları ve kortikal kalınları değerlendirilemeyecektir. Ayrıca çalışmamızda yeterli zaman olmadığından volüm hesabının yapılmaması da kısıtlılıklardan bir tanesidir.



## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızdaki depresif hastaların beyin akımında değışikler saptanmıştır. Bu değışimler farklı lokalizasyonlarda farklılıklar göstermektedir.

İlk atak ve rekürren ataklar arasında rCBF değeri istatistiksel olarak farklılar çıkmamış olsa da ilk atak grubunda parahipokampal alanda izlenmiştir. Rekürren grubunda ise sağ ve sol singulumdaki rCBF değeri ilk atak hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Kortikal kalınlıklar ilk ataklarda anlamlı olarak değışim göstermemekle birlikte, rekürren ataklı hastalarda anlamlı olarak azalmıştır.



## 8. KAYNAKLAR

1. Aydemir Ö, Ergün H, Soygür H, Kesebir S, Tulunay C. Major Depresif Bozuklukta Yaşam Kalitesi: Kesitsel Bir Çalışma. Turk Psikiyatri Dergisi. 2009;20(3):205-12.
2. Asik EA, Çöldür EÖ, Aydemir Ö. DSM-5 Düzey 2 Depresyon Eriskin Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği/Reliability and validity of Turkish version of DSM-5 Level 2 Depression Adult Scale. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2017;18:57.
3. Yazıcı O, Oral TE, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2008, s.13-8.
4. Chen XL, Xie JX, Han HB, Cui YH, Zhang BQ. MR perfusionYweighted imaging and quantitative analysis of cerebral hemodynamics with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. Neurosci Lett. 2004;370(2-3):206-11.
5. Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, Tu P-C, Bai Y-M, et al. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study. Journal of affective disorders. 2018;225:709-14.
6. Clark CP, Brown GG, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Braun DR, Thomas LS, et al. Does amygdalar perfusion correlate with antidepressant response to partial sleep deprivation in major depression? Psychiatry Research: Neuroimaging. 2006;146(1):43-51.
7. Lui S, Parkes LM, Huang X, Zou K, Chan RC, Yang H, et al. Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging. Radiology. 2009;251(2):476-84.

8. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(11):1830-40.
9. Essig M, Lodemann KP, Le-Huu M, Brüning R, Kirchin M, Reith W. Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T. *Invest Radiol*. 2006; 41:256–63. .
10. Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dörfler À, Lee SK, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR*. 2012; 33(5):803–17. .
11. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015; 76:155-62.
12. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):3-21.
13. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2141.
14. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(1):90-100.
15. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):593-602.
16. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276:293-9.

17. Gureje O, Kola L, Afolabi E. Epidemiology of major depressive disorder in elderly Nigerians in the Ibadan Study of Ageing: a community-based survey. *Lancet* 2007; 370:957-64.
18. Karg RS, Bose J, Batts KR, Forman-Hoffman VL, Liao D, Hirsch E, et al. Past Year Mental Disorders among Adults in the United States: Results from the 2008–2012 Mental Health Surveillance Study. *CBHSQ Data Review*. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2012.
19. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:573-81.
20. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:785-95.
21. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1097.
22. Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2014; 171:426.
23. Williams DR, González HM, Neighbors H, Nesse R, Abelson JM, Sweetman J, et al. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:305-15.

24. Blazer, DG. The epidemiology of depressive disorders in late life. In: Late-Life Depression, Roose, SP, Sackeim, HA (Eds), Oxford University Press, New York 2004. p.3.
25. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 2010; 40(2):225-37.
26. Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5):489-96.
27. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Bruce ML et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA* 1997; 278:1186-90.
28. Charney DS, Reynolds CF 3rd, Lewis L, Lebowitz BD, Sunderland T, Alexopoulos GS, et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):664-72.
29. Katz, IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons. Lessons from depression and medical comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4:1.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
31. Aslan M, Hoccoğlu Ç. Yaşlanma ve Yaşlanma Dönemiyle İlişkili Psikiyatrik Sorunlar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;1(1):53-62.
32. Dikici DS, Aşçıbası K, Aydemir Ö. DSM-5 Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği/Reliability and validity of Turkish Version of DSM-5 Depression Scale. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18:51.

33. Yildirim E, Tan MN. Depresyonda Risk Faktörleri, Belirti ve Bulgular. *Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2017;8(1):15-20.
34. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:167.
35. Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2013; 43:1569-85.
36. Grilo CM, Sanislow CA, Shea MT, Skodol AE, Stout RL, Gunderson JG, et al. Two-year prospective naturalistic study of remission from major depressive disorder as a function of personality disorder comorbidity. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:78-85.
37. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:180-6.
38. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997; 45:19-30.
39. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1539-46.
40. Fournier JC, DeRubeis RJ, Shelton RC, Hollon SD, Amsterdam JD, Gallop R. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. *J Consult Clin Psychol* 2009; 77(4):775-87.
41. Gotlib IH, Hammen CL. 2010. *Handbook of Depression, Second Edition*. New York: The Guilford Press. p 364.

42. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus* 2015;38:E2.
43. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35: 192-216.
44. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush J, Walters EE, Wang PS. 2003. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA* 289: 3095-05.
45. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psych* 2003;160: 1516-8.
46. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Clement Hamani. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-60.
47. Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psych* 2010;9: 155- 161.
48. 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 Psych* 2008;65:1156-65.
49. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psych* 2004;56: 640-50.
50. Hercher C, Turecki G, Mechawar N. Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *J Psych Res* 2009;43: 947-961.
51. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psych* 1999;45: 1085-98.



52. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psych* 2005;10: 309-322.
53. Cerullo MA, Eliassen JC, Smith CT, Fleck DE, Nelson EB, Strawn JR, et al, Strakowski SM. Bipolar I disorder and major depressive disorder show similar brain activation during depression. *Bipolar Disord* 2014;16: 703-712.
54. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Map* 2008;29: 683-695.
55. Pu S, Nakagome K, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Yamada S, et al. Suicidal ideation is associated with reduced prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;181: 9-17.
56. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, et al. Altered negative BOLD responses in the defaultmode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 2009;34: 932-43.
57. Akashi H, Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. 2015. Prefrontal cortex activation is associated with a discrepancy between self- and observed depression severities of major depressive disorder: a multichannel nearinfrared spectroscopy study. *J Affect Disord* 174: 165-172.
58. Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, et al. Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *J Psych Res* 2012;46: 905-12.
59. Mikawa W, Tsujii N, Akashi H, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. Left temporal activation associated with depression severity during a verbal fluency task in patients with bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord* 2015;173: 193-200.

60. Liu X, Sun G, Zhang X, Xu B, Shen C, Shi L, et al. Relationship between the prefrontal function and the severity of the emotional symptoms during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder: a multi-channel NIRS study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2014;54: 114-21.
61. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:527-544.
62. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1649-60.
63. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psych* 2004;61: 765- 773.
64. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, Luckenbaugh DA, Waldeck T, Geraci M, et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psych* 2008;65: 521-31.
65. Giesel FL, Mehndiratta A, Risse F, Rius M, Zechmann CM, von Tengg-Koblogk H, et al. Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. *Acta Radiol.* 2009; 50(5):521–30.
66. Sorensen AG. Perfusion MR imaging: moving forward. *Radiology.* 2008; 249:416–7.
67. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, , Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med.* 1988; 6:164–74. 3367774.
68. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging.* 2005; 22:710–17. .

69. Cha S Perfusion MR imaging of brain tumors *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:279–289 [PubMed: 15627003].
70. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15:621–8. .
71. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991; 17:357–67. .
72. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009; 17:277–89. .
73. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10:223–32. .
74. Miller JC, Pien HH, Sahani D, Sorensen AG, Thrall JH. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:172–87. .
75. Jackson A, Jayson GC, Li KL, Zhu XP, Checkley DR, Tessier JJ, et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol*. 2003; 76(903):153–62. .
76. Edelman RR, Siewert B, Adamis M, Gaa J, Laub G, Wielopolski P. Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography. *Magn Reson Med*. 1994; 31:233–8. .
77. Kim HS, Kim SY. A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. *AJNR*. 2007; 28:1693–9. .

78. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 1989; 10:135–44. .
79. Henkelman RM, Huang X, Xiang QS, Stanisz GJ, Swanson SD, Bronskill MJ. Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magn Reson Med.* 1993; 29:759–66.
80. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging.* 2004; 15:10–27. .
81. Wang J, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, et al. Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med.* 2002; 48:242–54. .
82. Thompson G, Mills SJ, Stivaros SM, Jackson A. Imaging of brain tumors: perfusion/permeability. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010; 20:337–53.
83. Wu WC, Jiang SF, Yang SC, Lien SH. Pseudocontinuous arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging: a normative study of reproducibility in the human brain. *Neuroimage.* 2011; 56:1244–50. .
84. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:346–59. .
85. van Westen D, Petersen ET, Wirestam R, Siemund R, Bloch KM, Ståhlberg F, et al. Correlation between arterial blood volume obtained by arterial spin labelling and cerebral blood volume in intracranial tumours. *MAGMA.* 2011; 24:211–23. .
86. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1104–8.
87. Petersen ET, Zimine I, Ho YC, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol.* 2006; 79:688–701. .

88. Talagala SL, Ye FQ, Ledden PJ, Chesnick S. Whole-brain 3D perfusion MRI at 3.0 T using CASL with a separate labeling coil. *Magn Reson Med.* 2004; 52:131–40. .
89. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med.* 1991; 22:222–8.
90. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR.* 1996; 167:847–9.
91. Abujudeh HH, Kosaraju VK, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections. *AJR.* 2010; 194:430–434.
92. Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR.* 2011; 196:402. [web]W138–43.
93. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol.* 2008; 43:817–28. .
94. U.S. Food and Drug Administration Website. FDA news release. New warnings required on use of gadolinium-based contrast agents: enhanced screening recommended to detect kidney dysfunction. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm). erişim tarihi: 3 Ocak 2018.
95. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 2005;6:7.
96. Renshaw PF, Levin JM, Kaufman MJ, Ross H, Lewis RF, Harris J. Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in neuropsychiatry: present utility and future promise. *Eur Radiol.* 1997;7(suppl 5):216-21.

97. Levin JM, Ross MH, Harris G, Renshaw PF. Applications of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in neuropsychiatry. *Neuroimage*. 1996;4(3 Pt 3):S147-62.
98. Brambilla P, Cerini R, Fabene PF, Andreone N, Rambaldelli G, Farace P, et al. Assessment of cerebral blood volume in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res*. 2007;41:502 - 10.
99. Fabene PF, Farace P, Brambilla P, Andreone N, Cerini R, Pelizza L, et al. Three-dimensional MRI perfusion maps: a step beyond volumetric analysis in mental disorders. *J Anat*. 2007;210(1):122-8.
100. Mu Q, Johnson K, Morgan PS, Grenesko EL, Molnar CE, Anderson B, et al. A single 20 mg dose of the full D1 dopamine agonist dihydrexidine (DAR-0100) increases prefrontal perfusion in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 94:332-41.
101. Bellani M, Tansella M, Perlini C, Cerini R, Rambaldelli G, et al. Assessment of cortical lobe perfusion in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(suppl 4):S560.
102. Brambilla P, Bellani M, Tansella M, Perlini C, Cerini R, Rambaldelli G, et al. Assessment of cortical lobe perfusion in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(suppl 1):S282.
103. Brambilla P, Andreone N, Pelizza L, Bellani M, Cerini R, Farace P et al. Assessment of cerebral perfusion in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:175S.
104. Risterucci C, Jeanneau K, Schoppenthau S, Bielser T, Künnrcke B, Kienlin MV et al. Functional magnetic resonance imaging reveals similar brain activity changes in two different animal models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180:724-34.

105. Loeber RT, Sherwood AR, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA. Differences in cerebellar blood volume in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1999;37(1):81-9.
106. Cohen BM, Yurgelun-Todd D, English CD, Renshaw PF. Abnormalities of regional distribution of cerebral vasculature in schizophrenia detected by dynamic susceptibility contrast MRI. *Am J Psychiatry.* 1995;152(12):1801-3.
107. Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Perils and pitfalls of fMRI: photic stimulation in subjects with schizophrenia. *Proc Int Soc Magn Reson Med.* 1994;2:698.
108. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry.* 2007;52:146-57.
109. Kyomen HH, Hennen J, Whitfield TH, Renshaw PF, Gottlieb GL, Gorman JM. Greater depression severity in elderly patients with memory complaints is associated with decreased left temporal-parietal dominance indicated by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging cerebral blood volume measures. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(7):60-10.
110. Rao H, Gillihan SJ, Wang J, Korczykowski M, Sankoorikal GM, Kaercher KA, et al. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol Psychiatry.* 2007;62:600-6.
111. Clark CP, Brown GG, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Braun DR, Thomas LS, et al. Does amygdalar perfusion correlate with antidepressant response to partial sleep deprivation in major depression? *Psychiatry Res.* 2006;146:43-51.
112. Clark CP, Brown GG, Frank L, Thomas L, Sutherland AN, Gillin JC.. Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psychiatry Res.* 2006;146:213-22.

113. Clark CP, Frank LR, Brown GG. Sleep deprivation, EEG, and functional MRI in depression: preliminary results. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(suppl 5):79-84.
114. Henry ME, Kaufman MJ, Hennen J, Michelson D, Schmidt ME, Stoddard E, et al. Cerebral blood volume and clinical changes on the third day of placebo substitution for SSRI treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;53:100-5.
115. Doraiswamy PM, MacFall J, Krishnan KR, O'Connor C, Wan X, Benaur M, Lewandowski M, et al. Magnetic resonance assessment of cerebral perfusion in depressed cardiac patients: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1641-3.
116. Danker JF, Duong TQ. Quantitative regional cerebral blood flow MRI of animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res*. 2007;1150:217-24.
117. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol*. 1984;41:825-9.
118. Wong M-L, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2(5):343.
119. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. Kaplan & Saddock's comprehensive textbook of psychiatry. (Ed. ler: Saddock B, Saddock VA). Lippincott Williams & Williams, 2005: 1575-81. .
120. Eker MÇ, Eker ÖD. Depresyon Patofizyolojisiinde Hippokampusun Rolü/The Role of Hippocampus in the Pathophysiology of Depression. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*. 2009;1(1):11-3.
121. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia—focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological medicine*. 1992;22(3):607-15.



122. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biological psychiatry*. 2012;72(4):318-23.
123. Özpoyraz N. Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5(Supp: 4):68-72.
124. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*. 2008;213(1-2):93-118.
125. Narushima K, Kosier J, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra-and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2003;15(4):422-30.
126. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine*. 1994;35(6):929-34.
127. Brannan S, Mayberg H, McGinnis S, Silva J, Tekell J, Mahurin R, et al. 355. Cingulate metabolism predicts treatment response: a replication. *Biological psychiatry*. 2000;47(8):S107.
128. Smith K, Morris J, Friston K. Brain Mechanisms Associated With Depressive Relapse and Associated Cognitive Impairment Following Acute Tryptophan Depletion. *Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health*. 2000;2000(1):334-5.
129. Ogura A, Morinobu S, Kawakatsu S, Totsuka S, Komatani A. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1998;98(1):54-9. PubMed PMID: 9696515.
130. Kyomen HH, Hennen J, Whitfield TH, Renshaw PF, Gottlieb GL, Gorman JM. Greater depression severity in elderly patients with memory complaints is associated with decreased left temporal-parietal dominance indicated by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging cerebral blood volume measures. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2007;15(7):604-10.

131. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(12):5034-43.
132. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral cortex*. 2002;12(4):386-94.
133. Matsuo K, Onodera Y, Hamamoto T, Muraki K, Kato N, Kato T. Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2005;26(1):234-42.
134. Herting B, Beuthien- Baumann B, Pöttrich K, Donix M, Triemer A, Lampe JB, et al. Prefrontal cortex dysfunction and depression in atypical parkinsonian syndromes. *Movement disorders*. 2007;22(4):490-7.
135. Fregni F, Ono C, Santos C, Bermpohl F, Buchpiguel C, Barbosa E, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology*. 2006;66(11):1629-37.
136. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1999;11(4):426-35.
137. Ebrinç S, Başoğlu C, Yılmaz V, Çetin M, Narin Y, Ağargün MY. Majör depresif bozukluklu hastalarda geç parsiyel uyku deprivasyonu ve antidepressif ilaç tedavisinin bölgesel serebral kan akımına etkileri: Bir SPECT çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2001;11(4):242-50.
138. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(2):193-200.

139. Peng D, Shi F, Li G, Fralick D, Shen T, Qiu M, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120704.
140. Berktaş F, Kıroğlu O, Aksu F. Antidepresan İlaçların Öğrenme ve Bellek Mekanizmasına Etkileri. 2017.
141. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(3):305-13.
142. Fountoulakis KN, Iacovides A, Gerasimou G, Fotiou F, Ioannidou C, Bascialla F, et al. The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(3):537-46.
143. Gold SM, Dziobek I, Rogers K, Bayoumy A, McHugh PF, Convit A. Hypertension and hypothalamo-pituitary-adrenal axis hyperactivity affect frontal lobe integrity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3262-7.
144. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, et al. Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(2):174-80.
145. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(1):7-16.
146. Koolschijn PCM, van Haren NE, Pol HEH, Kahn RS. Hypothalamus volume in twin pairs discordant for schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(4):312-5.
147. Koolschijn P, van Haren NE, Lensvelt- Mulders GJ, Pol H, Hilleke E, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta- analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*. 2009;30(11):3719-35.

148. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *The American journal of psychiatry*. 1990;147(1):14.
149. Gillin J, Buchsbaum M, Dupont R, Wu J, editors. Localized cerebral metabolism in man: effects of sleep and sleep deprivation. 10th Congress of the European Sleep Research Society Abstract Book, strasborg May; 1990.
150. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(1):83-9.
151. 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. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2003;100(3):1387-92.
152. Bilgi MM, Özalay Ö, Eker MÇ, Kitiş Ö, Ozan E, Eker Ö, et al. İlk Atak Depresyon Hastalarında Azalmış Frontal Korteks Hacimleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010;21(3):185-94.
153. Eker C, Gonul AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: meanings of inconsistency and directions for future research. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010. p. 19-35.
154. Schatzberg AF. Major depression: causes or effects? *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(7):1077-9.
155. Peterson BS, Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J, et al. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(15):6273-8.
156. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;48:813-29.
157. Işık E., Işık U., Taner Y.(2013), Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara.

158. Pan W, Banks WA., Fasold MB., Blunth J, Kasten AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 1998; 37, 1553– 1561.

159. Chand GB, Wu J, Hajjar I and Qiu D (2017) Interactions of Insula Subdivisions Based Networks with Default-Mode and Central-Executive Networks in Mild Cognitive Impairment. *Front. Aging Neurosci.* 9:367

