

T.C

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı



**GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON
HASTALARININ “DEFAULT MODE NETWORK”
AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Melis ERCAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL

İzmir
Ekim 2015

*Başta
Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden, deneyiminden çok Şey
Öğrendiğim
Prof. Dr. Ali Saffet Gönül' e*

*Ekip ruhunu hissettiğim ve içinde olmaktan gurur duyduğum Socat
ekibine,*

*Tezimin en zor aşamasında birlikte çalıştığım, her sorumu sabırla
cevaplayan sayın Kaya Oğuz' a,*

Tezimin MR çekimlerini yapan Duran Açıkel' e,

*Tezimin her aşamasında yanımda olan, desteğini ve dostluğunu hiç
eksik etmeyen Seren Tanlk Açıkel' e,*

*Asistanlık sürem boyunca bana yol gösteren ve yardımcı olan eski
anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Hakan Coşkunol' a ve yeni anabilim
dalı başkanım Prof. Dr. Őebnem Pırıldar' a,*

*ğrenim sürecimde emeği geçen tüm Ege Üniversitesi Psikiyatri
Anabilim Dalı ğretim üyelerine,*

*Çalışma ortamımı keyifli hale getiren tüm çalışma arkadaşlarıma, tüm
hemşire ve personellerimize,*

*Her türlü maddi ve manevi desteklerini hissettiğim, bana sonsuz sabır
ve anlayış gösteren sevgili aileme ve eşime*

Sonsuz teşekkürlerimle

ÖZET

ERCAN M. (2015), GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARININ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psikiyatrik hastalıklarda bölgesel işlev bozukluğunun ötesinde farklı alanların beraber çalışmasındaki sorunların hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak, bu bölgeler arası bozulmanın net olarak tanımı yapılamadığı gibi hastalığın hangi aşamasında (prodrom veya sendrom) ortaya çıktığı da bilinmemektedir. Kırk beş yaş sonrasında başlayan geç başlangıçlı depresyonun (GBD), erken başlangıçlı depresyona göre genetik etkilerin daha az olduğu ve nörodejeneratif sürecin daha önde olduğu bir depresyon alt tipi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla sendromdan hemen önce oluşan edimsel patofizyolojinin klinik belirtilere yol açtığı düşünülmektedir. Beynin odaklanmadığı zamanda aktif hale geçen ve nörodejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde bozulduğu bildirilen Default Mode Network (DMN) aktivitesi geç başlangıçlı depresyonda araştırma alanı olarak seçilmiştir.

AMAÇ: Bu çalışmada GBD hastalarının ve sağlıklı bireylerin DMN' lerinin fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile karşılaştırılarak hastalıkla ilgili farklılıkların ve dolayısıyla GBD patofizyolojisi hakkında bulguların gösterilmesi amaçlanmıştır. Eğer ileri yaşta ve sonradan ortaya çıkan depresyonda hangi beyin bölgeleri arasındaki işlevsel ilişkinin bozulduğu ortaya çıkarılabilirse, bu bilgi hastalığın patofizyolojisini anlama, tedavi geliştirme ve tedavi prognozunu öngörmede kullanılabilir.

HİPOTEZ: GBD' de beyindeki DMN' yi oluşturan beyin bölgelerinin birbiri ile ilişkisi bozulmaktadır. Bu bozulma özellikle yaş ile beraber izlenen nörodejeneratif alanlarda olmaktadır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya 15 GBD hastası ile 14 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Katılımcıların ayrıntılı psikiyatrik muayenesi yapıldıktan sonra DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17), Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (KDEÖ), Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulanmış ve 3 Tesla MR cihazı ile yapısal ve fonksiyonel görüntülemeleri tamamlanmıştır. Hasta ve sağlıklı

kontrol grubunun DMN aktiviteleri bireylerin zihinsel olarak dinlenme durumunda değerlendirilmiştir. Bu tam dinlenme durumunu belirleyebilmek için de öncelikle kişilerin fMRG ödevi aracılığıyla zihinsel bir aktivite göstermeleri amaçlanmıştır; ardından gelen 5 dakikalık dinlenme durumundaki çekilen görüntüleri analize alınmıştır. fMRG-CONN-FC programı aracılığıyla fonksiyonel MR görüntülerinde DMN' nin işlevsel bağlantıları hasta ve kontrol grubu arasında t testi ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Bulgularımız, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre medial prefrontal korteks (mPFC) ile parahipokampal girus-sağ posterior (PaHg-sp) arasında artmış işlevsel bağlantı göstermiştir ($B=0.24$, $t=5.57$, $p\text{-FDR}<0.000921$). Ek olarak DMN alt bölgeleri arasındaki bağlantıları hasta grubunun kendi içinde değerlendirdiğimizde mPFC ile PaHg-sp, mPFC ile posterior singulat korteks (PCC), mPFC ile sol lateral parietal lob (LLP), mPFC ile sağ lateral parietal lob (RLP) arasında artmış işlevsel bağlantı olduğunu saptadık.

SONUÇ: Bu çalışmada kısmen ya da tam remisyondaki GBD hastalarında kontrol grubundan farklı olarak DMN' nin alt bölgelerinde işlevsel bağlantı değişiklikleri gözledik. Bu *trait* özellik kendisini emosyonel işleme ve bellek kayıt/geri çağırımından sorumlu olan mPFC ve PaHg-sp arasındaki bağlantıda artış olarak göstermiştir. Bu bulgu geç başlangıçlı depresyonda bellek performanslarını devam ettirmek için ilgili alanların ilişkisini artırmaya yönelik olarak yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Default Mode Network (DMN), fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), Geç Başlangıçlı Depresyon (GBD), major depresyon

ABSTRACT

ERCAN M. (2015), COMPARISON OF “DEFAULT MODE NETWORK” ACTIVITY OF LATE ONSET DEPRESSION PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS

Dissertation, Ege University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Izmir, Turkey

INTRODUCTION: Recent studies have shown that, problems regarding cooperation of different brain regions play important role instead of regional dysfunctions. However, neither the disease is clearly defined, nor the occurrence period (syndrome or prodrome) of the deterioration is fully understood. In late onset depression, which starts after age of 45, it is thought that genetic effects are less pronounced and neurodegenerative process is more dominant in contrast to early onset depression. Thereby, it is thought that acquired pathophysiology, which starts shortly before syndrome, causes clinical symptoms. Recent studies present the evaluation of the relation of different brain regions in order to investigate the pathology. Default mode network (DMN) activity, which is disrupted in early stages of neurodegenerative diseases and activated when brain is not focused, was investigated in late onset depression.

AIM: The aim of this study is to present findings of pathophysiology of the LOD by comparing functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) images taken from LOD and healthy individuals. Determination of brain regions, in which disruption occurs during LOD, can lead us to understand the pathology of the disease, develop treatment and predict the treatment prognosis

HYPOTHESIS: In this study it is hypothesized that in late onset depression, the relations of DMN regions is disrupted. This disruption can be visualized using fMRI and can be used to better understand neurobiology of the disease.

METHOD: 15 LOD patients and 14 healthy volunteers as control group are included in this study. Following detailed psychiatric assessment, Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-1), Mini Mental State Examination (MMSE), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), Clinical Dementia Rating (CDR) is performed then participants underwent structural

and functional MRI scanning. DMN activities of patients and healthy controls were evaluated during the resting state. In order to determine the resting state, first, patients were asked to perform mental activity through an fMRI task. fMRI scans that are taken during the 5-minutes resting period were analyzed. Functional connections of DMN were evaluated with t-test, using fMRI-CONN-FC software. In functional MR images, functional connections of DMN were compared in between patient and control groups using fMRG-CONN-FC software and t-tests.

RESULTS: Compared to healthy control subjects, functional connectivities between medial prefrontal cortex (mPFC) and parahippocampal gyrus-posteriorright (PaHg-pr) of the LOD patients were significantly stronger during resting period ($B=0.24$, $t=5.57$, $p\text{-FDR}<0.000921$). Additionally, we determined increased functional connection of mPFC with PaHg-pr, Posterior cingulate cortex (PCC), left lateral parietal lobe (LLP), right lateral parietal lobe (RLP) in the evaluation of connections between DMN subregions in patient group.

CONCLUSION: In the present study, we have shown that differences in functional connectivity of DMN sub-regions, which is similar to previous studies. Moreover, best of our knowledge, for the first time we have shown increased connectivity of mPFC and PaHg-sp, which are responsible for memory encoding/recall and emotional processing. These neural changes which, are common in euthymic and symptomatic depressive patients, could be considered as a valid diagnostic criteria in neurobiology based diagnostic systems in the future.

Key Words: Default Mode Network (DMN), functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Late Onset Depression (LOD), major depression

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Major Depresif Bozukluk	1
1.2. Geç Başlangıçlı Depresyon	1
1.2.1. Geç Başlangıçlı Depresyon- Erken Başlangıçlı Depresyon Ayrımı ve Önemi	2
1.3. Depresyon ve Geç Başlangıçlı Depresyonda Nöral Devreler	4
1.3.1. Default Mode Network	5
1.3.2. Depresyonda DMN ile Yapılan Nörogörüntüleme Bulguları	8
1.3.2.1. DMN Görüntülenmesi	8
1.3.2.2. Depresyonda DMN	9
2. AMAÇ	13
2.1. Varsayımlar	14
2.2. Hipotez	14
3. YÖNTEM	14
3.1. Örneklem	14
3.1.1. Çalışmaya Alım Kriterleri	14
3.1.2. Dışlama Kriterleri	15
3.2. Veri Toplama Araçları	15
3.3. Uygulama	17
3.3.1. Deney Öncesi Aşamalar	17
3.3.2. Deney Günü Yapılanlar	17
3.3.2.1. fMRG Ödevi	18
3.3.3. Görüntülerin Elde Edilmesi	20
3.4. İstatistiksel Analiz	21
3.4.1. Örneklem Sosyodemografik Verilerinin İstatistiksel Analizi	21
3.4.2. Örneklem Nörogörüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi	21
4. BULGULAR	22
4.1. Örneklem Sosyodemografik Verileri	22
4.2. Örneklem Nörogörüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması	23
5. TARTIŞMA	26
5.1. Örneklem Özellikleri	26
5.2. fMRG ile Elde Edilen Sonuçların Tartışılması	27
5.3. Çalışmanın Güçlü Yanları	29
5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7. TABLOLAR, ŞEKİLLER VE EKLER	31
8. KAYNAKLAR	32

1. GİRİŞ

1.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Duygudurum bozuklukları içerisinde ele alınan “Major Depresif Bozukluk” (MDB) %4-24 yaşam boyu prevalansı ile toplumda en yaygın görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir (**Wong ve ark. 2001; Rhimer ve ark. 2005**). Depresyon tipik olarak depresif mizaç, hayattan zevk alamama, irritabilite, iştah ve uyku problemleri, konsantrasyon kaybı, suçluluk duyguları ve özkıyım düşünceleri, mental ve fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren komplike klinik bir tablodur. MDB’ de görülen yaşam boyu özkıyım riski %10-15’ tir ve özkıyım girişiminde bulunan hastaların önemli bir kısmı tekrarlayan denemeler sonucunda hayatını kaybetmektedir (**Sadock ve ark. 2005; Doğan, 2011**).

MDB günlük işlevsellikte kayba sebep olan hastalıklar arasında en üst sıralarda yer almakta ve 2030’ da birinci sıraya çıkması beklenmektedir (**Mathers ve ark. 2006**). MDB’ nin bireylerin hayat kalitesini azaltmasının ve işgücü kaybına yol açmasının yanında sosyal güvenlik sistemine her geçen gün artarak getirdiği mali yük ile birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiği görülmektedir. Hastalığın mevcut tedavilere yanıt oranlarına bakıldığında hastaların %42-46 kadarında remisyon sağlanabildiği (**Casacalenda ve ark. 2002; Smith ve ark. 2002**), %30-50 hastanın uygun standart tedavilere yeterli cevabı veremediği (**Bauer ve ark. 2007**), %30 hastada ise çoklu tedavi denemelerine rağmen remisyon sağlanamadığı (**Rush ve ark. 2006**) görülmektedir. Tüm bunlar göz önünde tutulduğunda hastalığın nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılacak, hastalığı tedavi edici ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

1.2. GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON

Epidemiyolojik çalışmalar MDB’ nin genellikle erken erişkinlik döneminde başladığı ve insidansının 45-55 yaş arasında en yüksek noktaya ulaştığını göstermiştir. Altmış yaşından sonra ise ilk atak depresyon daha az görülmektedir (**Blazer, 2003**). Kırk beş yaş sonrasında başlayan depresyonun, daha önce başlayan depresyona göre genetik etkilerin daha az olduğu ve nörodejeneratif sürecin daha önde olduğuna dair verilerin elde edilmesi, hastalığın geneline uymayan bir alt tipinin olabileceği fikrini vermiştir. Bu düşüncüyü doğrulayan verilerden bazıları ise kırk beş yaş sonrası gelişen depresyondaki tamamlanmış özkıyım insidansının 45 yaş öncesine

göre daha yüksek olması **(Bellini ve Matteucci 2001)** ve nöropsikolojik yıkımın daha fazla olmasıyla birlikte daha kötü prognoz özellikleri taşımasıdır **(Baldwin ve ark. 2004)**.

Geç başlangıçlı depresyon (GBD) genellikle ilk depresyon epizodunun 45-65 yaş arasında görülmesi olarak tanımlanır **(Hermann ve ark. 2007; Panza ve ark. 2010)** ve prevalansı %6.5 ile 9 arasında değişmektedir **(Lyness ve ark. 2002; Butters ve ark. 2008)**. Pek çok çalışmada ise yaşlılıktaki depresyonlarda prevalans oranları değişik bildirilmesine karşın, 5 Avrupa ülkesinde depresyon prevalansının araştırıldığı çok merkezli ODIN **(Ayuso-Mateos ve ark. 2001)** çalışmasında kırk beş yaş altı ve üstü yaş gruplarında prevalans farkı gösterilmemiştir. Erken ve geç başlangıçlı depresyon hastalarının klinik farklılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada 75 yaşlı depresyon hastasının 59' unun (%80) depresyon başlangıç yaşının 60 yaş sonrası olduğu bildirilmiştir **(Holroyd ve ark. 1997)**. Erken ve geç başlangıçlı depresyon ayırımı yapabilmek için belirli bir yaş üstünde görüş birliği bulunmamaktadır. İngiltere' de alt tipleri ayırabilmek için kullanılan kesme değeri 60 yaş olarak kullanılırken, ABD ve diğer ülkelerde genellikle 45-50 yaş sınır olarak alınmaktadır. Genellikle 45 yaş üstünde ilk kez depresyon epizodu geçiren hastalar, GBD ile tanımlanırken, 45 yaş altında depresyon geçiren hastalarda, Erken Başlangıçlı Depresyon (EBD) tanımı kullanılmaktadır¹.

1.2.1. Geç Başlangıçlı Depresyon-Erken Başlangıçlı Depresyon Ayırımı ve Önemi

Çok eskiden beri depresyon olarak tanımlanan bozukluğun farklı ve heterojen klinik tablolar içerdiği bilinmektedir. Alt tiplene çabalarından bir tanesi de hastalığın başlangıç yaşı ve aile yükünü dikkate alarak yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu alt tiplene, alt tipler arasındaki biyolojik farklılıkların olduğunun gösterilmesi ile desteklenmesine rağmen klinikte yaygın olarak kullanılamamıştır. Bunun nedenleri arasında hastaların ilk epizod tarihlerini hatırlayamaması, klinisyenlerin ilk depresif epizodu yanlış tanımlaması (eşik altı belirtilerin depresif epizod olarak değerlendirilmesi) olarak sayılabilir. Literatürde GBD ile ilgili bulgular daha çok geriatrik depresyon hastalarında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Araştırmalar GBD ortaya çıkışını, vasküler patoloji, sürekli ve tekrarlayan stresli yaşam olaylarının yol açtığı bir sürecin sonucunda ortaya çıkması nedeniyle yatkınlık dışı edimsel patofizyolojik faktörlerle

¹ Genel olarak erken başlangıçlı depresyon 18 veya 21 yaş öncesi başlayan depresyon için kullanılmaktadır. Erken erişkinlik döneminde başlayan depresyon için özel bir terim kullanılmamaktadır. Bu tezde okunma sırasında kolaylık sağlamak amacı ile erken başlangıç terimini 45 yaş altı başlangıçlı depresyonları tanımlamak amacı ile kullanacağız. Bu terimin 45 yaş öncesi ve sonrası başlayan depresyon için yeterli olmadığını farkında olmakla beraber, geç başlangıçlı terimine en iyi kontrastı sağlaması nedeniyle seçtik.

bağlamaktadırlar. Bu nedenle nörogelişimsel bakış açısından nörodeğişimsel (belirgin dejenerasyon olmadan disfonksiyonel değişikliklerin olması) sürecin ön planda olduğu bir bakış açısı öne çıkmaktadır. Bu bakış açısı, doğuştan gelen yatkınlıktan daha fazla sonradan eklenen etmenlerin etkisini dikkate almaktadır.

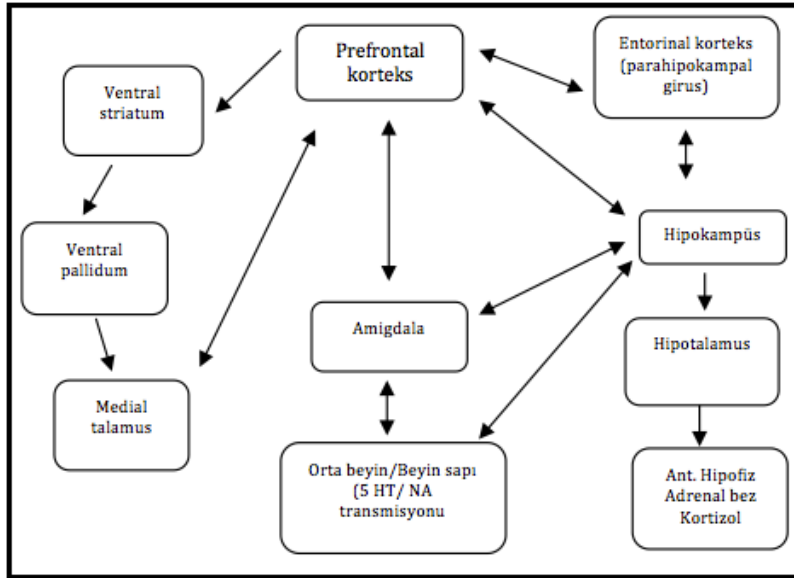
Klinik görünümüne bakıldığında çoğu zaman ayırt edilemese de EBD' de daha çok depresif içerikli düşüncelerin görüldüğü, özellikle özkıyım düşünceleri, değersizlik düşünceleri **(Reinhard ve ark. 2000; Janssen ve ark. 2006)**, nörotisizmin **(Baldwin ve ark., 1995; Van den Berg ve ark. 2001)** daha yaygın olduğu bilinmektedir. Klinik tablonun daha uzun hastalık süresi, daha uzun epizodlar, fazla sayıda epizod, daha şiddetli belirtilerle seyreden bir görünüm sergilediği ve eksen 1 bozukluklarının daha fazla eşlik ettiği, atipik belirtilerin daha sık görüldüğü pek çok çalışmada saptanan ortak bulgulardır **(Gollan ve ark. 2005; Gournellis ve ark. 2011; Parker ve ark. 2003; Schramm ve ark. 2011; Voshaar ve ark. 2011; Zisook ve ark. 2004)**.

GBD grubunda ise daha çok psikomotor değişiklikler, anhedoni **(Meyers ve ark. 2002)**, apati **(Krishnan ve ark. 1995)**, bilişsel bozukluklar (özellikle yürütücü işlevler ve işleme hızında) **(Hickie ve ark. 2001; Rapp ve ark. 2005)** ve kilo kaybı **(Janssen ve ark. 2006)** ile birlikte daha az sıklıkla suçluluk düşünceleri **(Conwell ve ark. 1989)**, ilk antidepresanlara yanıtızlık görülmektedir **(Alexopoulos, 2005; Baldwin, 2005; Brodaty ve ark. 2001; Fiske ve ark. 2009; Voshaar ve ark. 2011)**. GBD' de, bunun yanısıra daha yüksek anksiyete **(Meyers ve ark. 2002)**, hipokondriasis **(Brodaty ve ark. 2005)** bildirilmiştir. Altmış yaşından sonra ilk kez depresif bir epizod geçiren hastaların yaklaşık yarısında nihilistik, somatik sanrılar, perseküsyon ve kıskançlık sanrıları da saptanmıştır **(Alexopoulos ve ark. 2000)**. GBD'de ayrıca depresif bozukluk açısından daha düşük aile yüklülüğü, daha az premorbid kişilik bozuklukları, daha az psikiyatrik ek tanı, daha çok vasküler risk faktörleri ve artmış demans-serebrovasküler olay riski yer almaktadır. Bazı araştırmacılar GBD hastalarının ileri dönemlerde demans geliştirmeleri nedeni ile ileri yaşlarda başlayan depresyonun demansın prodrom dönemi olabileceğini ileri sürmüşlerdir **(Alexopoulos ve ark. 2005; Baldwin ve ark. 2005; Brodaty ve ark. 2001; Fiske ve ark. 2009; Voshaar ve ark. 2011)**. Bu dönemin vasküler demansın mı yoksa Alzheimer tipi demansın mı prodrom dönemi olduğu konusunda net bir fikir birliği oluşmamıştır. Görüntüleme çalışmalarında ise GBD' de lateral ventriküllerde genişleme, beyaz madde hiperintensitesinde artış görülürken, EBD' de ise tekrarlayıcı depresyonlar sebebiyle hipokampus hacim kaybı ön plandadır **(Işıklı ve ark. 2013)**. Bu bulgulardan farklı olarak her iki depresyon grubunun da benzer klinik belirtileri ve şiddeti gösterdiği, nöropsikolojik performanslarının da benzer olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır **(Brodaty ve ark. 2001; Krishnan ve ark. 1995; Heun ve ark. 2000)**.

Bu çalışmaya daha önce herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 45 yaş sonrası ilk belirtileri gösteren GBD hastaları alındı. Bu hastaların belirtilerinin sonradan oluşması hastalığın nörogelişimsel bir süreç ile daha az ilişkili olması ile EBD' den ayrılmaktadır. Sonradan eklenen (edimsel) patoloji ile oluşması, gelişimsel (aile etkisi, ergenlikte yaşanan stres) süreçlerden bağımsız ve doğrudan depresyona ilerleyici bir süreci bize vermektedir. Dolayısıyla, bu hastaların zihinsel işlevlerini anlamak, önleyici yöntemler geliştirilmesi açısından önemlidir.

1.3. DEPRESYON VE GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYONDA NÖRAL DEVRELER

Beyinde kortikal-striatal-pallidal-talamik-limbik devreler emosyonel ve bilişsel dengenin sağlanarak uyarılara uygun yanıtların verilmesinden sorumludur. Hipokampus de dahil olmak üzere bu devrelerdeki yapıların kendi içerisinde ve beynin diğer bölgeleriyle çok sayıda, karmaşık yapıda bağlantıları bulunmaktadır (**Şekil 1**) (Miller ve ark. 2010).



Şekil 1: Kortikal-striatal-pallidal-talamik-limbik devreler

Depresyonda nöral devrelerdeki dengenin Prefrontal Korteks (PFK) aktivitesinde azalma yönünde bozulduğu düşünülmektedir. PFK' de kanlanma ve aktivite azalması unipolar depresyon ve bipolar bozuklukta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında en tutarlı bulgulardandır (**Cohen ve ark. 1989; W.C Drevets ve Raichle, 1998; Wayne C Drevets, 2001; Ketter ve ark. 2001; Brooks ve ark. 2009; Tutuş ve ark. 1998**). PFK' nin limbik sistem üzerindeki inhibitör etkisinin azalması sonucu ortaya çıkan artmış limbik sistem aktivitesinin depresyonun klinik belirtilerinden ve ilgili otonomik, nöroendokrin ve visseral değişikliklerden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (**Price ve Drevets, 2010**).

MDB hastalarında yapılan postmortem ve nörogörüntüleme çalışmalarında; orbitofrontal korteks (OFC), dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC) ve anterior singulat kortekste (ACC) büyük oranda **(Ongur ve ark. 1998; Cotter ve ark. 2002; Ballmaier, 2004; Pezawas ve ark. 2005; Wayne C Drevets ve ark. 2008)**; hipokampus, putamen ve kaudat nükleusta ise daha az oranda **(Harrison, 2002; Sheline, 2003; Wayne C Drevets ve ark. 2008; Koolschijn ve ark. 2009)** hacim azalması gösterilmiştir.

Son yıllarda bahsedilen bölgesel işlev bozukluğunun ötesinde farklı alanların beraber çalışmasındaki sorunların ve beyin işlevsel devrelerindeki bozuklukların depresyonun ortaya çıkışında rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle fronto-subkortikal nöral bağlantıları etkileyen dejeneratif süreçlerin, hemen ardından gelişen klinik semptomları tetikleyerek ilk kez 45 yaş sonrası başlayan depresyona sebep olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu bölgeler arası bozulmanın net olarak tanımlanamadığı gibi hastalığın hangi aşamasında (prodrom veya sendrom) ortaya çıktığı da bilinmemektedir. Bu çalışma GBD patofizyolojisini araştırmak üzere farklı beyin bölgelerinin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu amaçla nörodejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde bozulduğu bildirilen Default Mode Network (DMN) aktivitesi araştırma alanı olarak seçilmiştir.

1.3.1. Default Mode Network (DMN):

Uykunun veya dinlenme halinin tıpkı diğer organlarda olduğu gibi beyinde de işlevselliğinde azalma ile gittiği düşünülmektedir. Ancak, özellikle beyin görüntüleme araçları ile yapılan araştırmalarda bu düşüncenin yanlış olduğu anlaşıldı **(Greicius ve ark. 2003)**. Beyin dinlenme halinde, sonraki zamanlarda gerçekleştireceği eylemler için hazırlanma ve hayal kurma, çağrışımlar arası bağlantı kurma veya bellek kayıtlarını tamamlama gibi farklı işlevleri yerine getirmektedir. Yapılan çalışmalarda her seferinde bire bir aynı olmasa da belirli bir ağın aktif olduğu tespit edilmiş ve bu ağ Default Mode Network (DMN) - Beynin Varsayılan Durum Ağı olarak adlandırılmıştır **(Raichle ve ark. 2001; Raichle, 2010; Eichele ve ark. 2008)**.

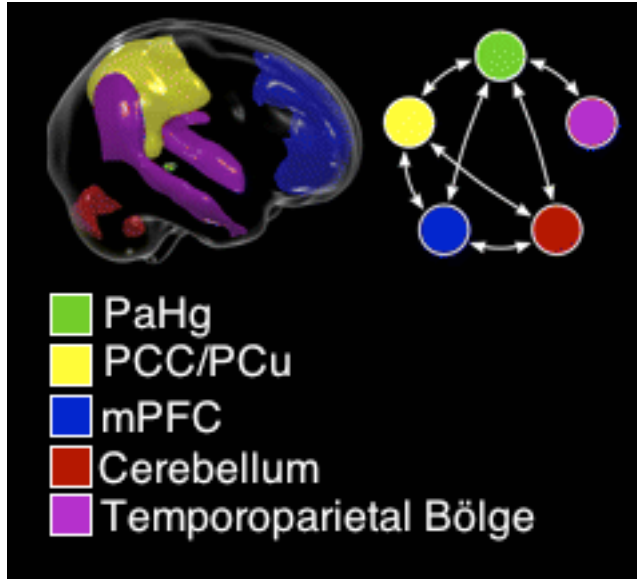
DMN son yıllarda en fazla araştırılan nörobilim konusu olmasına rağmen, işlevleri net olarak keşfedilememiştir. Ancak en önemli işlevinin gerçekleştirilecek fiziksel veya düşünce eylemine hazırlık olarak sistemleri hazırlaması olduğu düşünülmektedir. DMN çalışmaları bu hazırlık işlemlerinin bizim beklediğimizden çok daha karmaşık ve yaygın olduğunu göstermektedir. Bu karmaşık durum en iyi şekilde beynin tükettiği enerjinin takibi ile anlaşılabilir. Beyin enerji tüketiminin dinlenme haline göre %5' lik bir artış gösterdiği ortaya koyulmuştur. Beyindeki toplam etkinliğin, beynin kullandığı tüm enerjinin %60-%80' ine karşılık gelen büyük bir kısmının herhangi

bir çevresel olaya bağlı olmaksızın gerçekleştiği anlaşılmıştır. Beynin bu içsel etkinliği için de “beynin karanlık enerjisi” kavramı ortaya atılmıştır.

Raichle ve ekibi DMN’ yi tanımlarken, bir insan belirli bir eylemde bulunduğu bazı beyin bölgelerindeki etkinliğin dinlenme durumuna göre düşüş gösterdiğini gözlemişlerdir (**Raichle ve ark. 2001**). Bu düşüş özellikle medial parietal korteks deneni bölgenin (kişisel olayları hatırlamaya yarayan bir bölge) bir kısmında görülmüştür. Diğer bölgelerinse belirli bir eylemi gerçekleştirmek üzere etkin durumda olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu ve daha başka bölgelerin, beyin belli bir işe odaklanana kadar (dinlenme durumunda) sürekli etkin durumda olduğu, işe odaklanma sırasında ise bazı bölgelerde etkinliğin azaldığı gösterilmiştir. Bu bölge için bulunan bulguların benzeri, medial prefrontal korteks (duygusal durumumuzda ve başkalarının ne düşündüğünü hayal etmemizde etkili) için de bulunmuştur. Böylece bu iki bölge DMN’ nin başlıca iki merkezi olarak kabul edilmiştir.

Bu **Varsayılan Durum Ağı (Default Mode Network = DMN)**, birbiriyle ilişkili olan koordine aktivite paterni gösteren beyin bölgelerinin birleşiminden oluşmaktadır; medial prefrontal korteks (ventral/dorsal) (mPFC), posterior singulat korteks (PCC) / precuneus (PCu), medial temporal lob, ventral anterior singulat korteks (vACC), inferior ve lateral parietal lob, parahipokampal girus (PaHg) bu ağda yer almaktadır (**Yeo ve ark. 2011; Buckner ve ark. 2008; Greicius ve ark. 2003, Zhang ve ark. 2010; Wu ve ark. 2013**) (**Şekil 2**). Ayrıca farklı yazarlar tarafından başka DMN bölgeleri de tanımlanmıştır. Örneğin Franco ve ark. ACC’ yi, dorsolateral ve superior frontal girusu, inferior frontal korteksi, posterior parietal lobulü, inferior temporal girusu da DMN’ ye dahil etmişlerdir (**Franco ve ark. 2009**). DMN’ yi oluşturan bu bölgeler özellikle belli işlevlerde özelleşmektedir. Örneğin PCC bireyin kendiyile ilgili anılarını hatırlamasında; yani epizodik bellek işlevleri sırasında, mPFC dış dünyadan duysal bilgiyi alıp amigdala ve hipotalamusa aktarma (ventral mPFC: emosyonel uyararı algılama, işleme ve hipotalamusa aktarma, dorsal mPFC: bireyin kendiyile ilgili emosyonel işlemlerinde), sosyal bilişte ve kendini merkez alan işlemlerde, subgenual ACC emosyonel işlemlerde (**Bush ve ark. 2000; Johansen-Berg ve ark. 2008; Sheline ve ark. 2010**), medial temporal loblar ise epizodik bellek işlevleri sırasında aktifleşmektedir.

Dolayısıyla bilişsel faaliyetlerde DMN alt sistemleri de kendi içinde farklı aktivasyonlar göstermektedir (**Andrews-Hanna ve ark. 2010; Buckner ve ark. 2008**). Genel olarak bakacak olursak; anterior DMN bölgeleri daha çok kendini merkez alan işlemlerden sorumluyken (**Gusnard ve ark. 2001**), posterior DMN bölgeleri ise genellikle epizodik bellek işlevleri ile ilişkilidir (**Buckner ve ark. 2005; Maddock ve ark. 2001; Maguire ve Mummery 1999**).



Şekil 2: DMN bağlantıları

Özet olarak DMN, odaklanarak yapılan ödevler arasında yani dinlenme durumunda aktive olmaktadır, çevresel uyaranlar varlığında ya da belli bir amaca yönelik yapılan görevlerde ise baskılanmaktadır (Fox ve ark. 2007; Raichle ve ark. 2001; Mevel ve ark. 2011; Wu ve ark. 2013). Dinlenme esnasında fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile beyinde yavaş, birbiriyle korele aktivasyonların olduğu gösterilmiştir (Biswal ve ark. 1995; Fox ve Raichle, 2007). DMN, çevresel uyaranları fark etme, geçmiş bilgiyi gözden geçirme, epizodik bellek, öğrenme, gelecekle ilgili planlar yapabilme, kendini merkez alan işlemler, sosyal biliş gibi pek çok işlevi yerine getirmektedir (Uddin ve ark., 2009; D' Argembeau ve ark. 2005; Buckner ve ark. 2008; Raichle ve Snyder 2007). Sağlıklı bireylerde DMN' nin maksimum baskılanması maksimum bellek işlevleri demektir; çünkü bu esnada DMN baskılanarak bireyin dikkat, bellek gerektiren bilişsel faaliyetlerine hazırlığı en üst düzeye ulaşmaktadır (Daselaar ve ark., 2004,2009).

Bu kadar temel görevleri yerine getiren DMN beklendiği gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta normallerden farklılık göstermektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda başlıca Alzheimer (Greicius ve ark. 2004), hafif bilişsel bozukluk (Zhang ve ark. 2012) gibi nörodejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde görülmekle birlikte, şizofreni (Bluhm ve ark. 2007; Calhoun ve ark. 2008), otizm spektrum bozuklukları (Cherkassky ve ark. 2006), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (Tian ve ark. 2006), epilepsi (Laufs ve ark. 2007), anksiyete bozuklukları (Zhao ve ark. 2007), depresyon (Greicius ve ark. 2007) gibi hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır.

DMN yanısıra bilişsel kontrol ağı, affektif/frontolimbik ağ, kortikostriatal ağ olarak tanımlanan devreler de bulunmaktadır. Bu devreler anatomik olarak ayrı bölgelerde yer

almalarına karşın, spesifik beyin görevlerinde yüksek düzeyde korele BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) sinyalleri ile birbiriyle bağlantıları vardır. Tüm bu devreler beyindeki farklı bilişsel işlevlerden sorumludur. Başka bir deyişle dış uyaranlara dikkat, belli bir işlevi yerine getirme gibi aktif görevler sırasında bu sayılan diğer ağlar aktive olurken, DMN baskılanmaktadır. Bu baskılanma sebebiyle DMN genellikle "Task Negative Network" olarak; diğer ağlar ise "Task Positive Network" olarak adlandırılmaktadır (Fox ve ark. 2005).

DMN dışındaki ağlar ve işlevleri kısaca şöyle özetlenebilir:

Bilişsel kontrol ağı: Dorsal anterior singulat korteks (dACC), dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC), posterior parietal korteksten oluşmaktadır; karar verme, dikkat, işleyen bellek gibi işlevleri düzenlemekle birlikte depresyondaki bilişsel bozukluklara da sebep olmaktadır.

Affektif/frontolimbik ağı: Amigdala, subgenual ACC, hipotalamus, orbitofrontal korteks (OFC), nucleus accumbens' ten oluşmaktadır; emosyonel işleme, motivasyona dayalı davranışları düzenlemede işlev görmektedir.

Kortikostriatal ağı: Frontal bölgeleri bazal ganglia ve talamusa bağlayan bir devredir. Dorsolateral kaudat nukleus, dlPFC, globus pallidus, talamus, lateral OFC, ventral striatumdan oluşmaktadır. Yürütücü işlevler, ödül işleme ve depresyonda sıkça görülen anhedoni ve apati gibi belirtilerden sorumludur.

1.3.2. Depresyonda DMN ile Yapılan Nörogörüntüleme Bulguları:

1.3.2.1. DMN Görüntülenmesi:

Modern nörogörüntüleme yöntemleri yapısal ve işlevsel olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal teknikler beyin yapılarının büyüklük ve diğer morfolojik özellikleri hakkında; işlevsel teknikler ise hemodinamik, metabolik ve diğer fizyolojik parametrelerdeki fizyolojik değişiklikler hakkında bilgi vermektedir. İşlevsel tekniklerden bir tanesi fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) olup, resting state (dinlenme durumu) ve task aracılı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hem yapısal hem de işlevsel teknikler, GBD tanısı alan bireylerdeki değişikliklerin sağlıklı bireylerden farklı olduğunu göstermiştir.

Genel olarak fMRG; dinlenme durumu veya bir görev ile aktif haldeki beyni izlemede kullanılan bir MR görüntüleme tekniğidir. fMRG beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (BOLD) dayalı ölçüm yapar. Beynin dinlenme halinde veya bir görev halinde farklı bölgeleri aktiftir ve aktif olan bu bölgeler diğer bölgelere göre daha çok oksijene ihtiyaç duyar. Bu

oksijen ihtiyacı, aktif olan bölgelere daha çok kan akımının ve kan miktarının gitmesiyle karşılanır. Bu sayede beynin aktif bölgelerindeki deoksihemoglobin artışı sinyal değişikliklerine neden olarak beynin fonksiyonel haritalamasına imkan sağlar.

Dinlenme-hali fMRG' de, beynin dinlenme halinde diğer bir deyişle spesifik olarak belirli bir görevle meşgul olmadığı anda aktif olan ağları incelenir. Bireylerden gözlerini kapatmaları ve mümkün olduğunca hiçbir şey yapmamaları, hareketsiz kalmaları ve düşünmemeleri istenir. Bu esnada spontan düşük frekanslı (0.01-0.1 Hz) sinyaller elde edilir. Dinlenme hali fMRG bu dalgalanmalara odaklanır.

Özellikle son yıllarda yapılan literatür çalışmaları ortaya koymuştur ki; dinlenme halinde aktif olan beyin ağları farklı rahatsızlıklarda (Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Alzheimer hastalığı, madde bağımlılığı, şizofreni, epilepsi) sağlıklı bireylere göre farklı özellikler göstermektedir (**Holtbernd ve ark. 2012; Li ve ark. 2012; Venkataraman ve ark. 2012; Wurina ve ark. 2012**).

İşlevsel bağlantı (functional connectivity): Beynin farklı anatomik yerleşimli bölgelerindeki zamansal olarak beraber çalışan ve birbiriyle korele BOLD sinyalleri gösteren bölümleri arasındaki ilişkidir (**Greicius ve ark. 2004**). Depresyondaki beynin dinlenme halindeki DMN ve diğer ağlardaki işlevsel bağlantı paternini ortaya çıkarmak depresyonun patofizyolojisi ile ilgili literatüre katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada bu ağların başında gelen DMN' nin işlevsel bağlantı paterninin araştırılması hedeflenmiştir.

1.3.2.2. Depresyonda DMN:

Beyin görüntüleme çalışmaları depresyon gibi beyin hastalıklarının patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Her ne kadar ilk veriler beyindeki bölgesel değişikliklerin hastalıklara neden olduğuna işaret etmişlerse de, son dönemde erişkin ve yaşlılık dönemi depresyonunda beyin nöral devrelerinde işlevsel bozukluk hipotezi öne çıkmaktadır. Pek çok klinik semptom farklı nöral devrelerin kendi içinde ve birbiriyle ilişkisindeki aksamalar sebebiyle oluşmaktadır. Depresyonda bu nöral devrelerin başında gelen DMN' nin dinlenme durumu fMRG sırasında gösterilmesi ve analizi ile altta yatan patofizyoloji hakkında bilgilerimiz artmıştır.

Depresyonda DMN işlevsel bağlantılarının araştırıldığı ilk çalışma 2007 yılında Greicius ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 28 tedavi altındaki depresyon hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubu dinlenme esnasında fMRG ile DMN' leri açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundan farklı olarak depresyon hastalarında subgenual singulat, talamus, OFC ve precuneusta artmış işlevsel bağlantı olduğu, subgenual singulattaki bağlantı artışı ile depresif epizod süresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Dolayısıyla subgenual singulattaki fMRG sinyalinin tedaviye direnci

öngören spesifik bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (**Greicius ve ark. 2007**).

DMN ile ilgili yapılan depresyon çalışmalarında task aracılı fMRG çekimi sırasında DMN' nin anterior ve posterior bölümlerinde aktivasyon artışı (azalmış supresyon) pek çok çalışmada saptanan ortak bulgudur (**Grimm ve ark. 2009, 2011; Sheline ve ark. 2009, 2010**). Grimm ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada depresyon hastaları sağlıklı kontrol grubu ile emosyon taskı aracılığıyla karşılaştırılmıştır. Depresyondaki kişilerde emosyon algılama ve değerlendirme sırasında azalmış DMN supresyonu (posterior ACC, PCC, vmPFC' de) gösterilmiştir (**Grimm ve ark. 2009; 2011**). Benzer şekilde Sheline ve ark.' nın yaptığı başka bir çalışmada depresyondaki kişilerin negatif affektlerini yeniden değerlendirme (reappraisal) aşamasında azalmış DMN supresyonu (vmPFC, ACC, lateral parietal lob, lateral temporal korteks, PaHg) görülmüştür (**Sheline ve ark. 2009**). Her iki çalışmada da gözlenen DMN anormalliklerinin, depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu ve emosyon kontrolünün patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Sheline ve ekibinin yaptığı başka bir çalışmada ise DMN yanısıra affektif ağ, bilişsel kontrol ağı da işlevsel bağlantı analizi yöntemi ile dinlenme esnasında fMRG ile araştırılmıştır ve depresyon grubunda her 3 ağın da bilateral dorsal mPFC (dorsal nexus) ile bağlantısında artış olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla bu dorsal nexusun ağlar arasındaki bağlantıyı sağladığı ve farklı beyin bölgelerinden kaynaklanan depresyon semptomlarından sorumlu olabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak depresyondaki artmış bağlantıları azaltmak potansiyel tedavi hedefi olabilecektir (**Sheline ve ark. 2010**).

Bluhm ve arkadaşları ilaçsız ilk kez psikiyatriye başvuran depresyon hastalarında yaptığı çalışmada precuneus/PCC ile bilateral kaudat arasında azalmış işlevsel bağlantı tespit etmiş, bu DMN ile ilgili bulgunun depresyon için erken bir klinik gösterge olabileceği bildirilmiştir (**Bluhm ve ark. 2009**).

Yapılan diğer çalışmalarda DMN alt bölgeleri olan ventral ve subgenual ACC' de, mPFC' de, OFC' de, hipokampus ve talamusta artmış bağlantı öne çıkmaktadır (**Greicius ve ark. 2007; Li ve ark. 2013; Guo ve ark. 2013a; Sambataro ve ark. 2013; Berman ve ark. 2011**). Li ve ark. yaptıkları çalışmada bu bulgu yanısıra antidepresan tedavi ardından DMN' deki bağlantı artışının normale döndüğünü göstermişlerdir (**Li ve ark. 2013**). Bunun aksine DMN' de (PCC/precuneusta, ACC' de, vmPFC' de, OFC' de, hipokampüste, inf. parietal lobulde) azalmış bağlantının bildirildiği çalışmalar da vardır (**Anand ve ark. 2005; 2007; 2009; Liu ve ark. 2012b; Guo ve ark. 2013b; Zhou ve ark. 2010; Lui ve ark. 2011; Zhu ve ark. 2012**). Zhu ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise DMN' nin içinde hem artmış hem de azalmış bağlantı gösterilmiştir (**Zhu ve ark. 2012**). Çalışmalar arasındaki sonuçlar farklı örneklem büyüklükleri içermesi ve yöntem farklılıkları sebebiyle değişkenlik göstermektedir. DMN sadece bağlantı artışı ya da azalışı olarak açıklanamayacak kompleks bir sistemdir (**Broyd ve**

ark. 2009; Northoff ve ark. 2006).

Depresyonda görülen bazı belirtiler ve klinik değişkenlerle DMN bağlantıları arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir. Örneğin; depresyonda ruminasyonla DMN işlevsel bağlantıları arasında pozitif korelasyon olduğu Berman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada görülmüştür **(Berman ve ark. 2011)**. Benzer olarak DMN dominansı arttıkça (DMN aktivitesinin task pozitif ağ aktivitesinden yüksek olması) maladaptif ve depresif ruminasyonların arttığı başka bir çalışmada da tekrarlanmıştır **(Hamilton ve ark. 2011)**. Ayrıca Guo ve ark.'nın yaptığı tedaviye dirençli ve tedaviye uyumlu depresyon hastalarında yaptıkları dinlenme durumu fMRG çalışmasında serebellum ile inferior parietal lobul ve precuneus arasındaki azalmış bağlantının tedaviye dirençli grubu diğer gruptan ayırabileceği ileri sürülmüştür **(Guo ve ark. 2013d)**. Benzer şekilde başka çalışmalarda da DMN' deki işlevsel bağlantı anormalliklerinin tedaviye direnç öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir **(Anand ve ark. 2007; Guo ve ark. 2012b; Guo ve ark. 2013c; 2013b; Lai ve Wu 2012; Li ve ark. 2013)**.

İlk epizod tedavisiz depresyon hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun DMN bağlantıları açısından karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada da PCC ile mPFC arasında ve PCC ile sağ inferior parietal girus arasında azalmış işlevsel bağlantı bildirilmiştir. Bu çalışma da depresyon patofizyolojisi yanısıra emosyon disregülasyonu ve bilişsel işlev bozukluklarında DMN' nin rolünü desteklemektedir **(Chen ve ark. 2015)**. Peng ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada da precuneus işlevsel bağlantısı ile depresif semptom şiddetinin ilişkisi karşılaştırılmıştır. Depresyon şiddeti ile precuneus ve mPFC arasındaki işlevsel bağlantı arasında pozitif korelasyon bulunurken, precuneus ile DMN dışındaki beyin bölgeleri (motor sistem: suplementer motor bölge ve prefrontal girus: hareketin hazırlanması ve başlatılması) arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir. Depresyonda DMN bölgeleri ile precuneus arasındaki pozitif korelasyon depresyon hastalarının içe kapanıklıklarıyla ve dış dünyadan gelen uyarılara daha kapalı olmasıyla açıklandığı ifade edilmiştir. Ayrıca precuneus ve motor sistem arasındaki negatif korelasyonun ise uzamış reaksiyon süresi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Sonuç olarak; bu bağlantıların depresif semptomların patofizyolojisini anlamada ve tedavi geliştirmede yol göstereceği bildirilmiştir **(Peng ve ark. 2015)**.

İleri yaş depresyonunda DMN' nin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında ise daha az sayıda olduğu görülmüştür. Yaşlılık depresyonunda DMN' deki işlevsel bağlantıların değerlendirildiği ilk çalışma Aizenstein ve arkadaşlarının yaptığı fMRG çalışmasıdır **(Wu ve ark. 2011)**. Paroksetin tedavisi altındaki 12 yaşlı depresyon hastası ile 12 sağlıklı kontrol grubu gönüllü ile yaptıkları bu çalışmada kontrol grubundan farklı olarak yaşlı depresyon hastalarında paroksetin tedavisi öncesi azalmış bağlantı ve mPFC ve OFC' de artmış işlevsel bağlantı görülmüştür. İzlem sonunda tedaviye yanıt veren hastalarda, tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında işlevsel bağlantıda normale dönme olduğu bildirilmiştir **(Wu ve ark. 2011)**. Benzer olarak Alexopoulos ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada ilaçsız yaşlı depresyon hastaları sağlıklı kontrol grubu ile DMN farklılıkları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yaşlı depresyon hastalarında dinlenme esnasında çekilen fMRG ile sağlıklı kontrollere kıyasla sol precuneus ve diğer DMN bölgeleri arasında işlevsel bağlantıda artış olduğu gösterilmiştir **(Alexopoulos ve ark. 2013)**.

Andreescu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ek anksiyetesi olan yaşlı depresyon hastaları ile ek psikiyatrik hastalığı olmayan yaşlı depresyon hastaları DMN işlevsel bağlantı örüntüleri açısından karşılaştırıldıklarında ek anksiyetenin eşlik ettiği depresyon hastalarında DMN' nin posterior bölümlerinde (precuneus) işlevsel bağlantıda artma, DMN' nin anterior bölümlerinde (mPFC, rostral ACC, OFC) bu bağlantıda azalma gösterilmiştir **(Andreescu ve ark. 2011)**.

Andreescu ve ekibi tarafından yapılan bir başka çalışmada 47 ilaçsız yaşlı depresyon hastası ile 47 sağlıklı kontrol grubu dinlenme esnasında çekilen fMRG ile DMN bölgelerindeki farklılıklar açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada posterior DMN bölgelerinde (sağ ve sol precuneusta, sol insula ve sol hipokampüste) artmış işlevsel bağlantı gösterilmiştir. On iki haftalık antidepressan tedavi sonrası ise bu kişilere tekrar fonksiyonel görüntüleme yapıldığında DMN anterior, frontal bölgelerinde (sağ ve sol medial frontal girus, dACC) işlevsel bağlantının arttığı görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca depresyon grubunda tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli olan depresyon hastaları da karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıt veren depresyon grubunda tedavi öncesi PCC ile mPFC ve precuneus arasında artmış bağlantı gösterilmişken tedavi sonrasında, artmış bağlantı sadece sol dIPFC' de gösterilmiştir. Tedaviye dirençli depresyon grubunda ise tedavi öncesi PCC ile cuneus ve dorsal ACC arasında artmış bağlantı bildirilmişken, tedavi sonrasında, sol striatumda artmış bağlantı bildirilmiştir **(Andreescu ve ark. 2013)**.

Bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak Sexton ve arkadaşlarının 36 asemptomatik yaşlı depresyon hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubunu dinlenme esnasında fMRG ile karşılaştırdıkları çalışmada iki grup arasında işlevsel bağlantıda anlamlı farklılık gösterilememiştir **(Sexton ve ark. 2012)**.

Bu tezin konusu da olan ileri yaş dönemlerinde başlayan depresyon ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü ilk depresyon epizodunu geçirmiş ve halen remisyonda olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile DMN bağlantıları ve epizodik bellek işlevleri arasındaki ilişkiyi göstermek ve iki grup arasındaki farklılıklarını saptamak amacıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada dinlenme esnasında ve epizodik belleği aktive eden bir task esnasında fMRG çekimleri yapılmıştır. Dinlenme esnasında remisyondaki depresyon hastalarında PCC ile sağ medial temporal lob arasında artmış bağlantı gösterilmişken, ödev esnasında ise

azalmış bağlantı gösterilmiştir (**Wu ve ark. 2013**). Literatürde erken evre Alzheimer hastalarında da bu alanlarda bağlantı bozukluğu olduğuna dair verilerden yola çıkarak GBD' nin Alzheimer hastalığı gelişimi için öngörücü olabileceği savı ortaya atılmıştır. Ayrıca dinlenme esnasındaki ve task esnasındaki bağlantılar karşılaştırıldığında remisyonadaki depresyon hastalarında dinlenme esnasında, işlevsel bağlantı artışının antidepresan tedavi sonrası epizodik bellekteki bozukluğun kompensasyonu ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (**Wu ve ark. 2013**).

Chen ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada tedavisiz, ilk epizod 15 GBD hastası ve aynı koşulları sağlayan 15 EBD hastası ile 30 sağlıklı kontrol grubu birey beyin nöral aktivitelerindeki farklılıklar açısından dinlenme esnasındaki fMRG ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada işlevsel bağlantı yerine bölgesel BOLD sinyallerinin homojenitesine bakılmıştır. GBD grubunda kontrol grubundan farklı olarak sağ precuneusta bölgesel homojenitede azalma ve sol superior temporal girusta homojenitede artma görülmüştür. Bu homojenite artışının depresyonda çevresel uyaranlara duyarlaşmayı artıran bir kompensasyon olduğu iddia edilmiştir. EBD grubunda, GBD grubuyla karşılaştırıldığında sağ precuneusta ve bilateral superior frontal girusta homojenitede artma ve sol superior temporal girusta homojenitede azalma bildirilmiştir. DMN' yi de kapsayan bu nöral aktivite farklılıklarının erken ve geç başlangıçlı depresyonu birbirinden ayırt etmede gösterge olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (**Chen ve ark. 2012**).

Literatürde GBD' de yapılmış diğer çalışmaların sonuçları da dolaylı olarak DMN alt bölgeleriyle diğer beyin bölgeleri arasındaki bozulmuş bağlantıların olduğunu bildirmiştir. GBD' de bilişsel yıkım ve depresif semptomların şiddeti ile kortiko-serebellar bağlantıların ilişkisini araştıran bir çalışmada serebellum ile vmPFC ve ACC arasındaki artmış işlevsel bağlantı HAM-D skorlarıyla pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma ile kortiko-serebellar bağlantıdaki değişikliklerin GBD' de görülen bilişsel yıkımı ve patofizyolojiyi yansıtabileceği bildirilmiştir (**Yin ve ark. 2015**). Benzer olarak Wang ve arkadaşlarının remisyonadaki GBD hastalarıyla yaptığı bir çalışmada hipokampus alt bölümlerinin işlevsel bağlantı örüntüleri araştırılmıştır. Depresyon grubunda hipokampusun cornu ammonis bölümü ile bilateral PCC/PCu arasında azalmış bağlantı ve sağ hipokampus ile bilateral mPFC, ACC arasında artmış bağlantı bildirilmiştir. Bu çalışmada depresyon grubunda hipokampus cornu ammonis ve bilateral PCC/PCu arasındaki azalmış bağlantının bilişsel testler ile pozitif ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak GBD' de bilişsel yıkımın altında yatan nörobiyolojik mekanizmanın aydınlatılabileceği iddia edilmiştir (**Wang ve ark. 2015**).

2. AMAÇ

Bu çalışmanın temel amacı GBD hastalarının ve sağlıklı bireylerin DMN' lerinin fMRG ile karşılaştırılarak hastalıkla ilgili farklılıkları araştırmak ve dolayısıyla GBD patofizyolojisi hakkında

bulgular saptamaktır. Eğer ileri yaşta ve sonradan ortaya çıkan depresyonda hangi beyin bölgeleri arasındaki işlevsel ilişkinin bozulduğu ortaya çıkarılabilirse, bu bilgi hastalığın patofizyolojisini anlama, tedavi geliştirme ve tedavi prognozunu öngörmede kullanılabilir. DMN' nin aktif işlevler arasında ortaya çıktığı bilindiği için iki aktif dev arasındaki işlev aralığını test edecek bir dev kullanılmıştır.

2.1. Varsayımlar

1. Depresyon olarak adlandırılan klinik tablo bir beyin işlev bozukluğu sonucu meydana gelmektedir.
2. Bu işlev bozukluğu birden çok alanın birbiri ile ilişkili olarak işlev görememesi sonucunda olmaktadır.
3. İşlevsel beyin görüntüleme yöntemleri bu bozukluğu gösterebilir.

2.2. Hipotez

GBD' de beyindeki DMN' yi oluşturan beyin bölgelerinin birbiri ile ilişkisi bozulmaktadır ve bu bozukluk fMRG ile gösterilerek hastalığın nörobiyolojisini anlamada kullanılabilir.

3. YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu alışmaya Ege Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı' nda ayaktan polikliniklere başvuranlar içerisinden alım kriterlerini karşılayan 15 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise; çalışmaya katılmayı kabul eden hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak, sağlıklı kişiler arasından 14 kişi olarak seçilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcı sayısı power analizi ile belirlenmiştir. Çalışma için E..T.F Araştırma Etik Kurulu' ndan onay alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Alım Kriterleri

GRUP 1 (Geç Başlangıçlı Depresyon Grubu)

- a) 45-75 yaş arasında olmak
- b) DSM-V kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısının olması ve depresyon başlangıç yaşının 45 yaş üstü olması
- c) Hastaların antidepresan tedaviden %50 ve üzeri yanıt aldıklarını belirtmesi
- d) Gönüllüde demans ya da nörodejeneratif bir hastalık belirtisi ya da öyküsünün olmaması

- e) En az beş yıllık eğitim almış olmak ve ilkokulda sınıfta kalmamış olmak
- f) Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği skorunun 0 olması
- g) Standardize Mini Mental Test > 24
- h) Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği <16

GRUP 2 (Sağlıklı Kontrol Grubu)

- a) 45-75 yaş arasında olmak
- b) DSM-V kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısının olmaması
- c) Gönüllüde demans ya da nörodejeneratif bir hastalık belirtisi ya da öyküsünün olmaması
- d) En az 5 yıllık eğitim almış olmak ve ilkokulda sınıfta kalmamış olmak
- e) Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği skorunun 0 puan olması
- f) Standardize Mini Mental Test > 24
- g) Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği < 7

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- a) Üç dakikadan daha fazla süren bilinç kaybı ile giden kafa travması
- b) Yapısal ve fonksiyonel MRG görüntülerinde belirgin işlevsel anomali
- c) Kontrol altına alınamamış diyabet, hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar
- d) Major depresif bozukluk dışındaki diğer eksen I bozukları (alkol ve madde bağımlılığı dahil)
- e) MRG çekimine engel olabilecek durumlar (klostrofobi, protez, kalp pili, görme ve duyma kusurları vb)

Tüm gönüllüler için çalışmaya katılım gönüllük esasına dayalı olmuştur ve bütün gönüllüler bilgilendirilmiş onam formunu imzalamıştır.

3.2. Veri Toplama Araçları

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

sistemik olarak araştırılması için First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (**Çorapçioğlu ve ark. 1999; First ve ark. 1997**).

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

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Mini Mental Test (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (1975). MMT, normal nöropsikiyatrik değerlendirmelerin 30 dakikayı aşması ve bilişsel performansı ölçen testlerin çok fazla soru içermesi nedeniyle 10 dakika gibi bir sürede kolayca uygulanabilecek bir test olarak oluşturulmuştur (**Güngen, 2002**). Test poliklinik koşullarında uygulanabilecek bir testtir. Uygulayıcılar arası geçerliliği ve güvenilirliği sağlamak için Molloy ve Standish (1997) sorunun nasıl sorulması gerektiği, yanıt alınmadığı veya anlaşılmadığı durumlarda kaç kez tekrar edilmesi gerektiği ve yanıt için en fazla ne kadar beklenmesi gerektiği gibi maddelerin yer aldığı uygulama kurallarını içeren bir uygulama kılavuzu oluşturarak serbest kullanıma göre standardize kullanımda uygulayıcılar arası tutarlılığın daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. SMMT, pratik olarak klinikte demans ön tanısında sık kullanılır. Alınabilecek en yüksek puanın 30 olduğu testte; 10 puan zaman ve mekân oryantasyonu, 3 kısa süreli hatırlama ve 3 geri çağırım olmak üzere 6 puan bellek, 5 puan dikkat, 8 puan dil (Yazılı/sözlü emirleri anlama ve uygulama, yazma ve adlandırma) ve 1 puan görsel-mekânsal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Uygulanan kişinin 27 puanın altında puan alması araştırılması gereken bir durumdur. Türk toplumu için hafif demans tanısında eşik değeri geçerli ve güvenli olarak 23/24 olarak bulunmuştur (**Güngen, 2002**). Güngen ve arkadaşlarının Türkçe uyarlaması duyarlık (%91) ve özgüllükte (%95) demansı belirlemektedir.

Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (KDEÖ): Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İçeriğinde bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım olmak üzere toplam 6 eksen bulunur. Testin değerlendirilmesi hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılan görüşme sonrasında görüşmeyi yapan kişi tarafından yapılır (**Gürvit ve Baran, 2007**). Ölçeğin puanlanmasında halen Morris (1993) tarafından geliştirilen ölçütler kullanılmaktadır. Görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Demans evresini belirlemede öncelikli olarak bellek

ekseni kullanılır. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 kuşkulu demans, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır evre demans anlamına gelir. Evre 0.5 çoğunlukla Hafif Bilişsel Bozukluk' a karşılık gelir (**Gürvit ve Baran, 2007**). Bu test, çalışmaya katılanların olası bilişsel bozukluk veya demans varlığını gösterebilmek amacıyla uygulandı.

Bu ölçeklere ek olarak hastalara Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) de uygulanmıştır. Fakat hasta grubu 48-62 yaş arası dağılım gösterdiği için ve GDÖ de 65 yaş üstü anlamlı olduğu için bu ölçek çalışmadan çıkarılmıştır.

Katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmelerinin de yapılması amaçlanmıştı; fakat katılımcılar zamanlama açısından uyum gösteremedikleri için iptal edilmiştir.

3.3. Uygulama

3.3.1. Deney Öncesi Aşamalar

Çalışma grubu için belirlenen hastalara yüz yüze veya telefon ile ulaşılarak çalışma hakkında temel bilgiler verilerek çalışmaya alım kriterlerine genel olarak uyup uymadıkları değerlendirildi. Kriterlere uyan hastalarla ikinci bir görüşme yapılarak çalışma hakkında daha detaylı bilgi verildi. Çalışma hakkında önceden bilgilendirilen ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan kişilerle yapılan 2. görüşmede bilgilendirilmiş kişilerden gönüllü olur formunu okumaları ve imzalamaları istendi. Kişilere ait sosyodemografik veriler olgu rapor formuna işlendi. Bu görüşmede katılımcılarla SCID-I görüşmesi yapıldı ve katılımcılara HAM-D Ölçeği, SMMT, KDEÖ uygulandı. Bu testlerin sonuçları da olgu rapor formuna işlendi. Katılımcılara kendilerine uygun güne fMRG randevusu verildi. Gönüllü, çekim günü yapılacaklar ve çekime aç gelmemesi konusunda bilgilendirildi.

3.3.2. Deney Günü Yapılanlar

Deney günü katılımcılara fMRG ödevi için eğitim verildi. Ayrıca eğitim aşamasında ve çekim başlamadan önce katılımcıya MR cihazı içerisinde hareket etmemesi ve gözlerini kapatmaması gerektiği önemle vurgulandı.

Tüm çekim boyunca sorumlu araştırmacı (Dr. Melis Ercan) MRG ünitesinde hazır bulundu. fMRG çekimi sonrasında katılımcılarla herhangi bir teknik problem yaşanıp yaşanmadığı konusunda görüşme yapıldı.

3.3.2.1. fMRG Ödevi

Eğitim Aşaması

fMRG ödevinin MRG cihazı içerisinde en doğru şekilde yerine getirilebilmesi çalışmanın en önemli aşaması olduğundan deneklere fMRG çekimi öncesinde fMRG ödevinde kullanılacak resimlerden farklı resimlerle eğitim verildi. Bu eğitim, gönüllü, MRG cihazı içerisinde ne yapması gerektiğini tam olarak anlayana kadar tekrarlandı. Eğitim fMRG çekimi ile aynı gün yapıldı.

fMRG Taskı

Gönüllü, eğitim aşamasını tamamladıktan sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 3 Tesla MR Ünitesinde MR çekimi için hazırlandı. Hazırlanma aşamasında gönüllüye görüntüleri görebilmesi için gözlükleri takıldı, gözlük en iyi gördüğü açığa göre ayarlandı ve gönüllünün her iki eline, verilen ödevdeki yanıtın alınabilmesi için yanıt butonu verildi. Hem eğitim aşamasında hem de MR çekimi başlamadan önce gönüllüye MR çekimi sırasında gözlerini kırpmaya haricinde sürekli kapatmaması ve hareket etmemesi gerektiği önemle vurgulandı. Gönüllü MRG cihazına girdikten sonra ilk 5 dakika boyunca yapısal beyin görüntüleri (T1 ağırlıklı) elde edilerek sonrasında fonksiyonel beyin görüntüleme aşamasına geçildi. Fonksiyonel görüntüleme aşamasına geçildiğinde MRG cihazı içerisindeki gönüllüye haber verildi ve fonksiyonel çekim başlatıldı. Ayrıca gönüllünün dinlenme durumu çekimi yapılırken gözlerini kapatması yazılı uyarılarla bildirildi; dinlenme durumu çekimi tamamlandıktan sonra da sesli uyarılarla diğer çekime devam edileceği, gözünü açması bildirildi.

Bu ödev bireylerin üç farklı görevi tek bir oturumda gerçekleştirmeleri şeklinde tasarlandı. Ancak bu tezin test ettiği hipotez için sadece dinlenme hali BOLD değerlendirildi. Katılımcılara daha önce görmedikleri, farklı yaş gruplarından seçilen kadın ve erkek yüzleri ile bunlarla eşleştirilmiş isimler gösterildi. İlk görevde gösterilen yüzlerin cinsiyetini tanımaları, ikinci görevde aşına olup olmadıklarını söylemeleri, üçüncü görevde ise yüz-isim eşleştirmelerini hatırlamaya çalışmaları istendi. Bu amaç için FACES (**Ebner ve ark. 2010**) uyarılar setinde yer alan farklı yaş gruplarından seçilmiş nötrale yüz ifadeleri kullanıldı (kadın ve erkek yüzleri eşit sayıda). Popüler isimler, T.C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 1923-2010 yılları arasında onar yıllık istatistiklerinden alınmış ve yüz-isim eşleştirmeleri araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

Kodlama: Kodlama blok tasarımında iki durum değişimli olarak uygulandı: Yüz kodlama ve *fiksasyon*. Ödevde *bazal (baseline)* olarak merkezde yer alan odak noktası kullanıldı. Yüz uyarıları siyah arka planda ekranın merkezine konuldu ve isim yüzün altına beyaz ile yazıldı. 42 saniyelik

kodlama (*encoding*) bloğunda altı adet tanınmış olmayan yüz-isim eşleştirmesi, cinsiyeti rastgele olarak seçilerek ekranın merkezinde gösterildi (her yüz altı sn, bir sn bekleme).

Katılımcılardan ilk görevde resimde gösterilen kişinin cinsiyetini resme eşit mesafede sağ ve sol yerleşimli olarak sunulmuş sözel cinsiyet ifadeleri arasından seçmeleri istendi. Görev 30 saniye *baseline* gösterildikten sonra başladı. Ardından dört kodlama bloğu, her biri 30 sn olan dört *fiksasyon* bloğu ile dönüşümlü olarak uygulandı. Yüz kodlama ve *fiksasyonun* toplam süresi beş dakika 18 saniyedir. Yanıtlar ve yanıt zamanları kaydedildi ve uygun cinsiyet seçim skorları belirlendi. Kodlamanın hemen ardından beş dakikalık *istirahat hali* (*resting state*) çekiminin başlayacağını bildiren yazılı yönerge altı saniye süreyle ekranda gösterildi ve ardından çekime devam edildi. İstirahat hali çekiminin bittiği sesli olarak katılımcıya bildirildi. İstirahat çekiminden sonra iki adet bellek testi (yüz tanıma testi ve zorunlu seçmeli (*forced-choice*) isim tanıma testi) yapıldı. Yüz tanıma testinde katılımcıya toplam 24 yüz (12 yüz kodlama bloğu sırasında gösterilmiş, 12 yüz daha önce gösterilmemiş) gösterildi. 42 saniyelik yüz tanıma bloğunda katılımcıya rastgele olarak seçilen ve ekranın merkezinde yer alan altı yüz gösterildi (her yüz altı saniye, bir sn *baseline*). Katılımcılardan yüzlerden eşit mesafede sağ ve sol yerleşimli olarak sunulan “aşına” ve “aşına değil” sözel ifadelerinden uygun olanı seçmeleri istendi. Dört yüz tanıma bloğu, her biri 15 sn olan dört *fiksasyon* bloğu ile dönüşümlü olarak uygulandı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun DMN aktiviteleri bireylerin zihinsel olarak dinlenme durumunda değerlendirildi. Bu tam dinlenme durumunu belirleyebilmek için de öncelikle kişilerin **Şekil-3'** te gösterilen fMRG ödevi aracılığıyla zihinsel bir aktivite göstermeleri amaçlandı; ardından gelen 5 dakikalık dinlenme durumundaki çekilen görüntüleri analize alındı. Bireylerin fMRG ödevi sırasında gösterdikleri beyin aktiviteleri bu çalışma dahilinde analize alınmadı. İki görev arasında yer alan dinlenme durumundaki DMN verilerinin güvenilir olduğu, herhangi bir görev verilmeden çekilen dinlenme sırasındaki fMRG DMN verileriyle kalitatif ve kantitatif olarak benzer olduğu daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir (**Fair ve ark. 2007**). Tabii ki de en doğru dinlenme durumu çekiminin aralıksız uzun süreli dinlenme fMRG çekimi olduğu tahmin edilmektedir; fakat pratikte bunun uygulanması güçleşmektedir.



Şekil 3: fMRG Ödevi

fMRG Deney Düzenegi

MRG odasında, MRG cihazı, gönüllünün kullanacağı ve deney kontrol bilgisayarından gönderilecek görüntülerin gösterileceği gözlük, aynı bilgisayardan gönderilecek sesler için kulaklık, gönüllüden verilen ödev ile ilgili yanıt alabilmek için iki elinde yanıt butonları bulunmaktadır. Bu aygıtlar, MRG çekimine gürültü yaratmayacak şekilde özel olarak üretilmişlerdir.

Kontrol odasında MRG çekiminin kontrol edildiği MRG kontrol bilgisayarı bulunmaktadır. MRG çekimi ile ilgili ayarlar bu bilgisayar ile yapılmaktadır. MRG cihazından gelen sinyaller bir eşzamanlama cihazı ile (Syncbox) kontrol bilgisayarına bağlanmıştır. Her atımda eş zamanlama cihazı bilgisayara uyarı verir. Bilgisayarda çalışan "Presentation" fMRG programı ile bu atımlar sırasında gönüllüye görüntü ve ses ulaştırılır ve gönüllüden düğmeler sayesinde veri alınır. Deneyin adımları, kullanıcıya gönderilen uyarılar, kullanıcıdan gelen girdiler ve MRG cihazından gelen sinyaller her deney sonunda bir kayıt dosyasına kaydedilir.

Deney bittikten sonra MRG kontrol bilgisayarından görüntüler, deney kontrol bilgisayarından da deneyin kayıt dosyası alındı. Veriler ön işlemeden geçirildi ve istatistiksel olarak yorumlandı.

3.3.3. Görüntülerin Elde Edilmesi

MRG incelemeleri 3.0 Tesla magnet ile (Siemens Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Almanya), 12 kanallı kafa sarmalı kullanılarak yapıldı. İlk olarak T2 aksiyel Dark-fluid, T1 mpr-sagittal sekansları ile yapısal görüntüler alındı. Ep2d-diff-b0-b1000-p2 sekansı kullanılarak patoloji araştırıldı. Yapısal görüntüleme katılımcıların T₁, fonksiyonel görüntüleme ise T₂ ağırlıklı EPI (Echo- planer Image) görüntüleri alındı. T₁ görüntülerinin elde edilmesi sırasında TR: 1600 msn, TE: 2,21 msn, kesit kalınlığı: 1 mm, dönme açısı (flip angle): 9, matriks: 256x256, voksel hacmi: 1x1x1 mm³, average:1 olarak belirlendi.

Fonksiyonel görüntülerin elde edilmesi için T2 sekansı kullanıldı ve görüntüleme için TR: 3000 msn, TE: 30 msn, kesit kalınlığı: 3 mm, dönme açısı (flip angle): 90, matriks: 64x64, voksel hacmi 3x3x3 mm³, average: 1 olarak belirlendi.

Yapısal görüntüler çekim sonrasında radyolog tarafından incelendi ve çalışmaya alınmama kriterlerine dahil bir beyin anomalisi/patolojisinin varlığı yönünden değerlendirildi. fMRG' de daha önceden hazırlanmış ödev desenine uygun olarak tasarlanmış BOLD tekniği kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

3.4.1. Örneklemin Sosyodemografik Verilerinin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının sayılarının düşük olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırmalar için parametrik testler yerine non-parametrik testler tercih edildi. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi tercih edilirken kategorik veriler için Pearson ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için de $p < 0.05$ alındı.

3.4.2. Örneklemin Nörogörüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi

Deneklerden elde edilen fonksiyonel beyin görüntüleri üzerinden gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılabilmesi için bu görüntülerin çeşitli işlemlere tabi tutulması gerekir. İstatistiksel analizlerin yapılabilmesi için uygulanan bu işleme ön - işleme (pre - processing) denir. Ön işleme ve tüm istatistiksel analizler Matlab altında çalışan CONN programı ile yapıldı. Ön işlemeden sonra fonksiyonel görüntülere birinci ve ikinci basamak analizler uygulandı. Bu ön işlem basamaklarından ek-1 ' de ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Birinci Basamak Analizler

Fonksiyonel MR görüntüleri ön işlemeden 1. basamak analizlere alındı. İşlevsel bağlantı; CONN-fMRI programı kullanılarak hesaplandı (Beynin farklı anatomik yerleşimli bölgelerindeki zamansal olarak beraber çalışan ve birbiriyle korele BOLD sinyalleri gösteren bölümleri arasındaki ilişki). Her deneğin (sağlıklı ve kontrol grubundaki her bir bireyin) dinlenme esnasında DMN bölgelerinin (mPFC, PCC/precuneus, parahipokampal girus, lateral parietal lob) kendi aralarındaki işlevsel bağlantıları araştırıldı.

İkinci Basamak Analizler

İkinci basamak analizlerde ise 2 grup arasındaki işlevsel bağlantıları karşılaştırmak için CONN programı aracılığıyla t testi uygulanmıştır. Bu sayede hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında işlevsel bağlantı farklılıkları gösterilebilmiştir. Ayrıca bu aşamada mevcut yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, SMMT, HAM-D puanları eş değişken olarak eklenerek farklı bir analiz daha yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Örneklemin Sosyodemografik Verileri

Çalışmamıza başlangıçta 16 GBD hastası gönüllü ile 17 sağlıklı kontrol grubu gönüllü alındı. Hasta grubunda bulunan 16 gönüllüden 1' i psikiyatrik görüşme ve KDEÖ uygulanması ardından hafif bilişsel bozukluk tanısı düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubunda 2 kişi MR çekimi sırasında yönergeyi yanlış uygulamaları sebebiyle, 1 kişi de psikiyatrik öyküsünde bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsü belirtmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmamıza 15 GBD hastası birey, 14 sağlıklı kontrol grubu birey ile devam edildi.

Gruplarda yer alan birey sayılarının t testi için yetersiz olması nedeniyle grupların yaş, HAM-D, SMMT değişkenleri açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş, SMMT değişkenleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı. HAM-D değişkeni hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdi (**Tablo 1**).

	GBD (N=15)	KONTROL (N=14)	Karşılaştırma (Mann-Whitney U Testi)
Değişken	Ortalama ± SS Ortanca Alt -Üst Sınır	Ortalama± SS Ortanca Alt -Üst Sınır	P
Yaş	55,69 ± 4,53 54,79 48-62	54,33 ± 4,49 54,94 47-63	0,62
HAM-D	5,06±3,45 4 0-12	0,28±0,72 0 0-2	< 0,001
SMMT	27± 2,16 27 24-30	28,35±1,49 29 25-30	0,06

Tablo 1. Gruplar arası yaş, HAM-D ve SMMT puanlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması
N=Sayı, SS=Standart Sapma

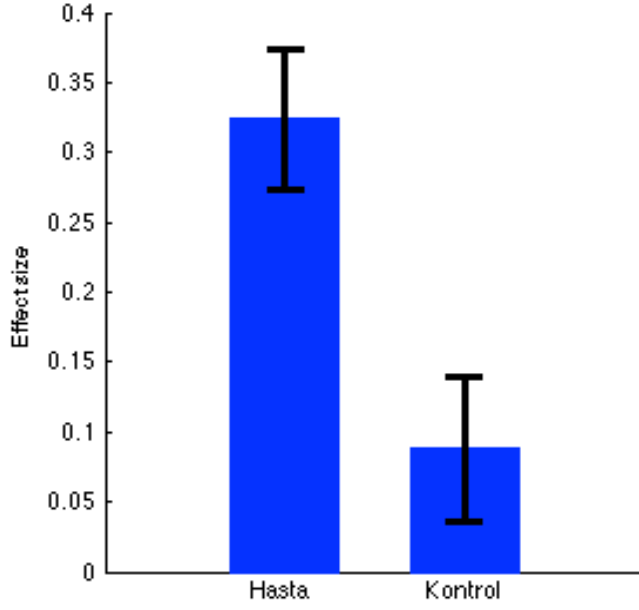
Yapılan istatistiksel analizlerde gruplar arasında cinsiyet, eğitim düzeyi değişkenlerinin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p:0.924; p:0.386). (**Tablo 2**)

		Grup		Toplam	Pearson Ki-kare Testi
		Hasta	Kontrol		
Cinsiyet	Kadın	12	11	23	P=0.924 df=1
	Erkek	3	3	6	
Toplam		15	14	29	
Eğitim	İlkokul	2	4	6	P=0.386 df=3
	Ortaokul	3	1	4	
	Lise	6	3	9	
	Üniversite	4	6	10	
Toplam		15	14	29	

Tablo 2. Gruplar arası cinsiyet ve eğitim düzeyi değişkeninin istatistiksel olarak karşılaştırılması

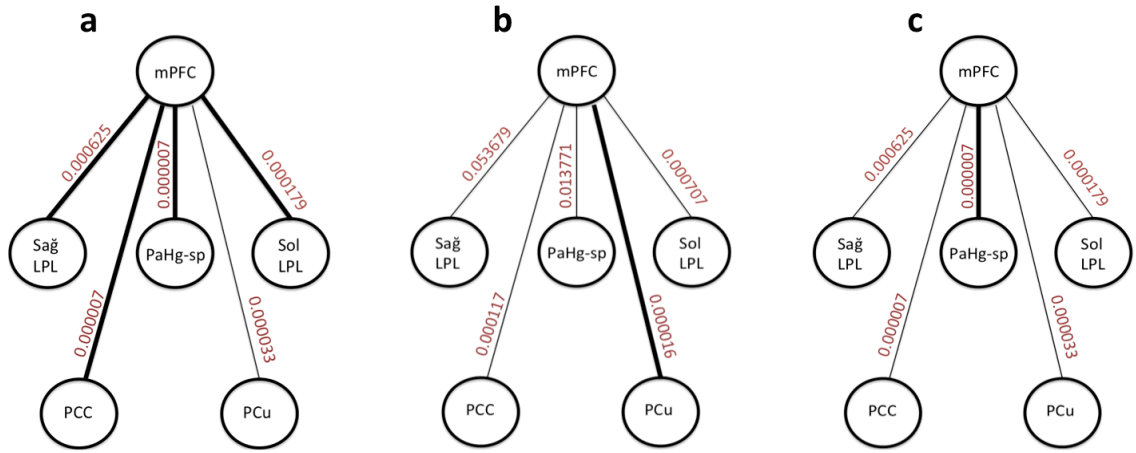
4.2. Örneklemin Nörogörüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

Dinlenme esnasında hasta ile kontrol grubu arasında DMN alt bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantı farklılıkları araştırıldı. Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre mPFC ile sağ posterior parahipokampal girus (PaHg-sp) arasında artmış işlevsel bağlantı tespit ettik ($B=0.24$, $t=5.57$, $p\text{-FDR}<0.000921$). Kontrol grubunda ise hasta grubuna göre herhangi bir DMN alt bölgesinde artma şeklinde anlamlı fark gösterilemedi (**Şekil 4**).

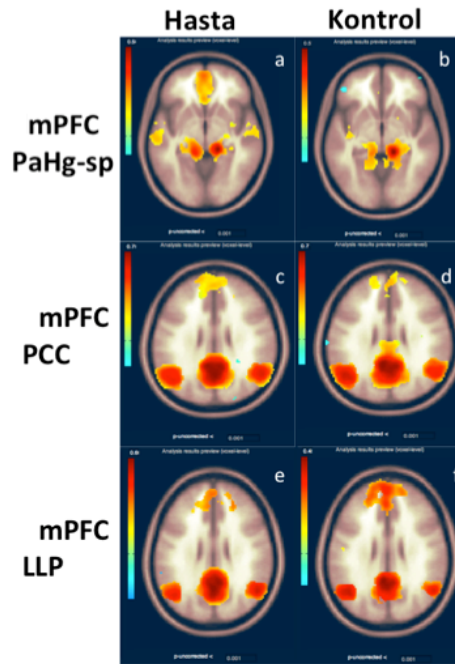


Şekil 4: mPFC ile PaHg-sp arasındaki işlevsel bağlantı

DMN alt bölgeleri arasındaki bağlantılar hasta grubunun kendi içinde değerlendirildiğinde mPFC ile PaHg-sp ($B=0.32$, $t: 9.63$, $p\text{-FDR}<0.000007$), mPFC ile PCC ($B=0.59$, $t=9.27$, $p\text{-FDR}<0.000007$), mPFC ile sol lateral parietal lob (LLP) ($B=0.55$, $t=6.45$, $p\text{-FDR}<0.000179$), mPFC ile sağ lateral parietal lob (RLP) ($B=0.46$, $t=6.45$, 0.000179) arasında artmış işlevsel bağlantı gösterdik (**Şekil 5a**) (**Şekil 6a, c, e**). Kontrol grubunda ise, bu ön ve arka DMN bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantı azalmaktaydı (mPFC ile PaHg-sp için $B=0.09$, $t=3.54$, $p\text{-FDR}<0.013771$; mPFC ile PCC için $B=0.44$, $t=7.01$, $p\text{-FDR}<0.000117$; mPFC ile LLP için $B=0.47$, $t=5.64$, $p\text{-FDR}<0.000707$; mPFC ile RLP için $B=0.16$, $t=2.62$, $p\text{-FDR}<0.053679$) (**Şekil 5b**)(**Şekil 6b, d, f**). Farklı olarak mPFC ile precuneus arasında işlevsel bağlantıda artma ($B=0.35$, $t=9.48$, $p\text{-FDR}<0.000016$) kontrol grubunda görülürken, hasta grubunda bu bağlantı azalmaktaydı ($B=0.52$, $t=7.98$, $p\text{-FDR}<0.000033$). (**Şekil 5a, 5b**) Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde hasta grubunda sadece mPFC ile PaHg-sp arasındaki bağlantı artışı kontrollere göre anlamlı fark oluşturdu (**Şekil 5c**).



Şekil 5. Hastaların grup içi (a), kontrollerin grup içi (b) ve gruplar arası (hasta ve kontrol grubu arasında) (c) DMN işlevsel bağlantılarının karşılaştırılması . Kalın çizgi, işlevsel bağlantı artışını, ince çizgi işlevsel bağlantıdaki azalmayı göstermektedir. p değerleri kırmızıyla gösterilmiştir



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda DMN arası bağlantı farklılıkları

Görüntüleme analizlerinde, hasta ve kontrol gruplarında mPFC ile PaHg-sp arasındaki işlevsel bağlantı artışı bulgusunun HAM-D puanları (Hasta için: $B=0.01$, $t=1.47$, $p\text{-FDR}<0.94$; kontrol için: $B=0.05$, $t=1.39$, $p\text{-FDR}<0.76$), SMMT puanları (Hasta için: $B=-0.03$, $t=-1.76$, $p\text{-FDR}<0.99$; kontrol için: $B=-0.03$, $t=-2.23$, $p\text{-FDR}<0.99$), hastalık süresi ($B=0.00$, $t=0.34$, $p\text{-FDR}<0.99$), hastalık başlangıç yaşı ($B=0.01$, $t=0.59$, $p\text{-FDR}<0.99$), mevcut yaştan ($B=-0.00$, $t=-0.84$, $p\text{-FDR}<0.86$) bağımsız olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Toplumda yeti kaybına neden olan hastalıklar arasında üst sıralarda yer alan MDB' nin nörobiyolojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmasına rağmen henüz nörobiyolojik temelleri tam olarak anlayamamıştır. Artan ortalama yaşam süresiyle birlikte depresyonun ilerleyen yıllarda da sıklıkla görülmesi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi, yaşlılık depresyonunun nörobiyolojisine olan ilgiyi arttırmıştır.

Orta ve ileri yaş depresyonunda beyinde birtakım nöral devrelerdeki işlevsel bozulmalar hastalık belirtilerinden sorumlu olabilir. Fakat orta ve ileri yaş depresyonu kendi içinde homojen bir grup olmayıp, özellikle başlama yaşına göre etiyolojik farklılıkları da bulunmaktadır. Literatürde geç başlangıçlı-erken başlangıçlı depresyon gruplarıyla yapılan, patofizyolojiyi araştırmaya yönelik nörogörüntüleme çalışmaları oldukça az sayıdadır. Halen beyindeki nöral devrelerdeki işlevsel bozukluklarla hastalık etiyolojisi arasındaki ilişki netleştirilememiştir.

Çalışmamızda literatürdeki açıklığa katkıda bulunabilmek için geç başlangıçlı depresyon hastalarıyla sağlıklı kontrollerde beyindeki DMN bölgelerindeki işlevsel bağlantılarını fMRG yöntemi ile karşılaştırdık. Geç başlangıçlı depresyon hastalarında, kontrollerden farklı olarak dinlenme esnasında mPFC ile PaHg-sp arasında işlevsel bağlantıda artış gösterdik. DMN alt bölgeleri arasındaki bağlantılar hasta grubunun kendi içinde değerlendirildiğinde mPFC ile PaHg-sp, mPFC ile PCC, mPFC ile sol lateral parietal lob (LLP), mPFC ile sağ lateral parietal lob (RLP) arasında artmış işlevsel bağlantı olduğu gösterildi. Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise bahsettiğimiz bu ön ve arka DMN bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantı azalmıştır.

5.1. Örneklemin Özellikleri

Çalışmamıza toplam 15 GBD grubu gönüllü ile 14 sağlıklı kontrol grubu gönüllü alındı. GBD grubunun yaş ortalaması $55,69 \pm 4,53$ iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $54,33 \pm 4,49$ olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunda demans tanısını dışlamak için uygulanan SMMT puanlarına bakıldığında GBD grubunda SMMT puanları ortalaması $27 \pm 2,16$; sağlıklı kontrol grubunda $28,35 \pm 1,49$ olarak hesaplandı. Her 2 grupta da SMMT' deki bu yüksek puanlarla deneklerde demans ön tanısı dışlandı.

Psikometrik ölçek puanları açısından bakıldığında GBD grubunda HAM-D ölçeği puanı ortalaması $5,06 \pm 3,45$ iken, sağlıklı kontrol grubunda $0,28 \pm 0,72$ olarak hesaplandı; bu puanlar da depresyon derecelendirmesinde kullanılan bu ölçeğin hasta grubunda remisyonadaki depresyonun,

kontrol grubunda ise depresyonun olmadığına göstergesidir.

5.2. fMRG ile Elde Edilen Sonuçların Tartışılması

Çalışmamızda elde edilen bulgulardan biri GBD grubunda sağlıklı kontrollere göre mPFC ile PaHg-sp arasında artmış işlevsel bağlantıdır. DMN' yi oluşturan mPFC, PCC/precuneus, lateral parietal lobların ise birbirleriyle bağlantılarını hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırdığımızda artmış ya da azalmış işlevsel bağlantı olmadığını gördük. Literatürde PaHg-sp ile mPFC arasındaki artmış işlevsel bağlantının direkt olarak incelendiği bir çalışmaya bilgimiz dahilinde rastlanmamıştır.

mPFC ön DMN' de yer alan, bilişsel sistemde merkezi rol oynayan bir bölgedir ve affektif- limbik alanlar (amigdala, hipokampus, parahipokampus, hipotalamus), yürütücü işlevlerden, kendini merkez alan işlemlerden (**Gusnard ve ark. 2001**) ve emasyon işlemelemeden sorumlu alanlar (OFC, ACC) ile yoğun bağlantıları bulunmaktadır (**Alalade ve ark. 2011**). Ayrıca bu bağlantılar aracılığıyla da emasyonel işlemele basamaklarını kontrol etmektedir. Dolayısıyla dorsal bilişsel sistem ile ventral emasyonel sistem arasındaki koordinasyonu sağlamaktadır (**Phillips ve ark. 2003**). Depresyonda görülen negatif emasyonlar ve bilişsel bozukluklar bu alanın bozulması sonucu gelişmektedir (**Hasler ve ark. 2011**). Bundan yola çıkarak çalışmamızda depresyon grubunda görülen mPFC bağlantısındaki artışın depresyonda bozulan emasyon işlemele sürecinin telafisi amaçlı gerçekleştiği söylenebilir. Ayrıca, depresyon hastalarında görülen bu nörogörüntüleme bulgusu GBD hastalarını sağlıklı yaşlılardan ayırt etmede önemli rol oynayabilir. Bu çalışmada değerlendirilemese de mPFC' nin önemli bir rolü de tedaviye dirençli hastaları tedaviye yanıt veren hastalardan ayırmada yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır (**Liu ve ark. 2012a**).

PaHg da bellek ve emasyon regülasyonunda rol oynamaktadır (**Disner ve ark. 2011**). Dinlenme esnasında (**Q. Z. Wu ve ark. 2011**) ve task esnasında (**Young ve ark. 2011**) PaHg' de anormal aktivite gösterilmiştir. Guo ve ark.' nın yaptığı 2011 tarihli bir çalışmada sol PaHg' de azalmış bölgesel homojenite olduğu, bu alanın bellek ve emasyonel regülasyon işlevleri düşünüldüğünde depresyonda görülen emasyonel semptomlardan ve bellek bozukluklarından sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (**Guo ve ark. 2011; Beck, 2008**).

Çalışmamızda kısmen ya da tam remisyonadaki GBD hastalarında bu DMN bulgularının görülmesi, bireylerin klinik semptomlarında büyük oranda iyileşme olmasına rağmen nörobiyolojik düzeyde depresyon bulgularının devam etmesi olarak açıklanabilir. Bunun da geç başlangıçlı depresyonda relaps öngörücüsü olabileceği söylenebilir. Ötimik ya da semptomatik depresif

epizodtaki hastalarda ortak görülebilen bu nöral değişiklikler gelecekteki nörobiyoloji tabanlı tanısal sistemlerde GBD için bir tanı kriteri olabilir **(Nestler ve Hyman, 2010; Insel, 2012; Kapur ve ark. 2012)**.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bulguları ise hasta ve kontrol gruplarını kendi içinde (grup içi karşılaştırma ile) değerlendirdiğimizde elde ettik. Hasta grubunu kendi içinde değerlendirdiğimizde mPFC ile PCC, mPFC ile PaHg-sp, mPFC ile LLP, mPFC ile RLP gibi diğer DMN bölgeleri arasında işlevsel bağlantıda artış saptadık. Sağlıklı kontrol grubuna bakıldığında ise bu işlevsel bağlantının azaldığını belirledik. Bu bulgular literatürde depresyon çalışmalarının bulgularıyla paraleldir **(Alexopoulos ve ark. 2012, Lui ve ark. 2011; Zhu ve ark. 2012; Nixon ve ark. 2014; Sheline ve ark. 2010; Wu ve ark. 2011; Sambataro ve ark. 2014)**.

Literatürde GBD' de DMN' nin işlevsel bağlantı analizi ile araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma olduğu için çalışmamızın sonuçlarını birebir karşılaştırabileceğimiz bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat, Wu ve arkadaşlarının remisyondaki GBD' de DMN' yi inceledikleri çalışmada bizim çalışmamıza paralel olarak dinlenme esnasında GBD grubunda PCC ile mPFC arasında artmış bağlantı gösterilmiştir **(Wu ve ark. 2013)**. PCC, inferolateral parietal loblar ile birlikte epizodik bellekten sorumlu bir bölge olması sebebiyle **(Buckner ve ark. 2005; Maddock ve ark. 2001; Maguire ve Mummary 1999)**, PCC bağlantılarındaki değişikliklerin **(Allen ve ark. 2007; Zhang ve ark. 2010)** Alzheimer hastalığı gelişimi için öngörücü olduğu iddia edilmektedir **(Quiroz ve ark. 2010; Lehmann ve ark. 2011; Yakushev ve ark. 2011)**. Bundan yola çıkarak çalışmamızdaki GBD bulgularının prodrom olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmadaki en önemli bulgulardan biri de mPFC' nin diğer DMN bölgeleriyle olan artmış bağlantısıdır. mPFC aynı zamanda dorsal nexus olarak da adlandırılan dorsal kısmı ile bilişsel kontrol ağı, DMN ve dikkat ile ilişkili ağlarla, amigdala, hipotalamusla önemli bağlantılar oluşturur. Bu bağlantılar aracılığıyla da iç ve dış uyaranlar sonucunda emosyonu düzenleme, dikkati odaklama, iştah, libido, uyku, vijilans gibi pek çok işlevde anahtar rol oynamaktadır. Depresyonda bu etkileşim bölgelerinin artması, artmış vijilans ile birlikte visseral otonominin bozulması, emosyon disregülasyonu sonucunda depresyon semptomlarını oluşturmaktadır **(Sheline ve ark. 2010)**. Gelecek çalışmalarda bu nöral devrelerin ayrıntılı değerlendirilmesi de semptoma spesifik – tedavi seçenekleri gibi pek çok alanda ilerleme sağlayabilecektir.

DMN' nin posterior bölgesini oluşturan ve çalışmamızda da önemli bağlantı artışı gösteren bir alan da PCC' dir. Bu alan PCu ile birlikte özellikle dinlenme esnasındaki kendini merkez alan işlemlerden sorumludur **(Cavanna ve ark. 2006)**. Aynı zamanda epizodik ve otobiyografik bellek geri

çağırımı, bireyin geçmiş deneyimlerine göre geleceği planlama gibi işlevlerden sorumludur (**Buckner ve ark. 2005; Maddock ve ark. 2001; Maguire ve Mummery 1999**). Bizim çalışmamızdaki PCC bağlantısındaki artışın tersine Bluhm ve ark. ilk epizodtaki tedavisiz depresyon hastalarında yaptıkları çalışmada PCC/precuneus ile bilateral kaudat arasında dinlenme esnasında azalmış bağlantı göstermişlerdir (**Bluhm ve ark. 2009**). Benzer olarak Greicius ve arkadaşları da cuneus /precuneusta azalmış bağlantı gösterirken, PCC' de bağlantı değişikliği gösterememişlerdir (**Greicius ve ark. 2007**). Benzer olarak bizim çalışmamızda da precuneusta işlevsel bağlantı azalmıştır. Zhu ve arkadaşları da literatürle uyumlu olarak posterior DMN bölgelerinde bağlantı azalması gösterirken, posterior DMN bölgelerinin otobiyografik bellekle ilişkisini doğrulamışlardır (**Spreng ve ark. 2009; Cavanna 2007; Zhu ve ark. 2012**).

5.3. Çalışmanın Güçlü Yanları

Halihazırda literatürde depresyonda DMN' nin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, GBD ile ilgili ise sınırlı sayıda literatüre rastlanmıştır. Bu nedenle, bu çalışma nörodejeneratif bir etiyojisi olduğu bilinen GBD' de DMN bağlantılarının değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılması açısından önemli bir çalışmadır. Ek olarak çalışmamızda depresyon hastalarında parahipokampal girus ile mPFC arasındaki işlevsel bağlantının artmış olması da literatüre yeni bir katkı sağlamıştır. Ayrıca, bu çalışmada radyolojik tekniklerin ve ileri görüntü işleme tekniklerinin oldukça güçlü olduğu söylenebilir. Görüntülerin yüksek çözünürlüklü 3 Tesla MR cihazı kullanılarak sağlanması, analizi için bölgeler arası işlevsel bağlantının değerlendirildiği bir yöntemin kullanılması çalışmanın teknik açıdan güçlü yanları olarak sayılabilir.

Bu sayede bölgesel işlev bozukluğundansa pek çok farklı beyin bölgesinin birbiriyle çok yönlü ilişkisini değerlendirmede fayda sağlanmıştır.

5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Hasta alımı sırasında yakınmaları kısmen ya da tama yakın düzelen 45-75 yaş arası ilk kez depresyon epizodu geçiren hasta bulmakta güçlük yaşandığından örneklem büyüklüğü 29 kişi ile sınırlı kalmıştır. Örneklem sayısının düşük olması bu çalışmada önde gelen kısıtlılıklardan biridir.

Ayrıca çalışmamızdaki erkek hasta ve kontrol sayısının az olması dolayısıyla cinsiyet farklılığı ile ilgili etkiler değerlendirilememiş olabilir.

Çalışmaya katılan GBD hastalarının bir kısmının halihazırda farmakolojik tedavi almakta olduğu, bir kısmının ise herhangi bir tedavi altında olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak saptanan

değişikliklerin ne kadarının ilaç etkisine bağlı olduğu ayrımının yapılması güçleşmektedir. Ayrıca tedavi almakta olanların hangi antidepresan tedaviyi kullanmakta olduğu belirtilmemiştir. Dolayısıyla antidepresan etkisi ihmal edilmiştir.

GBD grubu sadece kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. EBD grubunun örnekleme yer almaması GBD karakteristiklerini göstermede yetersiz kalmış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma GBD' nin edimsel patofizyolojisine ışık tutmayı amaçlayan bir çalışma olmuştur. Geç başlangıçlı depresyonun nörodejeneratif temellerinin olduğu düşünülmektedir ve hastalığın klinik belirtileri oluşmadan hemen önce nöral devrelerdeki bozulma bu dejenerasyondan sorumlu görülmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada GBD hastalarında, pek çok nörodejeneratif hastalık oluşumunda da rol oynayan DMN disfonksiyonunun sağlıklı kontrol grubundan farklı olduğu gösterilmiştir. GBD' nin diğer depresyon türlerinden patofizyolojik farklılıklarını araştıran uzunlamasına izlem çalışmaları arttıkça bu bulgular GBD nörobiyolojisi hakkındaki bilgilerimizi arttıracak, tedavi seçeneklerini belirlemede ve prognozu öngörmeye yol gösterici olacaktır.

7. TABLOLAR, ŞEKİLLER ve EKLER

Tablolar:

Tablo 1: Gruplar arası yaş, HAM-D ve SMMT puanlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	22
Tablo 2: Gruplar arası cinsiyet ve eğitim d¼zeyi değişkeninin istatistiksel olarak karşılaştırılması	23

Şekiller:

Şekil 1: Kortikal-striatal-pallidal-talamik-limbik devreler	4
Şekil 2: DMN bağlantıları	7
Şekil 3: fMRG Ödevi	19
Şekil 4: mPFC ile PaHg-sp arasındaki işlevsel bağlantı	23
Şekil 5: Hastaların grup içi, kontrollerin grup içi ve gruplar arası (hasta ve kontrol grubu arasında) DMN işlevsel bağlantılarının karşılaştırılması	25
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda DMN arası bağlantı farklılıkları	25

Ekler

Ek-1: Ön işleme Süreci Basamakları	
Ek-2: Olgu Rapor Formu	
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
Ek-4: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	
Ek-5: Standardize Mini Mental Test	
EK-6: Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği	

8. KAYNAKLAR

- Akdemir, A., Örsel, S.D., Dağ, İ., Türkçapar, M.H., Işcan, N., Özbay, H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı.
- Alalade, E., Denny, K., Potter, G., Steffens, D., Wang, L. (2011) Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression. *PLoS One*; 6: e20035.
- Alexopoulos, G.S, Meyers, B.S., Young, R.C., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M., Sirey, J.A., Hull, J. (2000) Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*, 57, 285-290.
- Alexopoulos, G.S. (2005). Depression in the elderly. *Lancet*, 365, 1961-1970.
- Alexopoulos, G.S., Hoptman, M.J., Kanellopoulos, D., Murphy, C.F., Lim, K.O., Gunning, F.M. (2012) Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J Affect Disord*. 139: 56-65.
- Alexopoulos, G.S., Hoptman, M.J., Yuen, G., et al. (2013) Functional connectivity in apathy of late-life depression: a preliminary study. *J Affect Disord*. 149(1-3):398-405.
- Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A.L., Fields, J.A., Weiner, M.F., Ringe, W.K., Lipton, A.M., Brooker, M., McDonald, E., Rubin, C.D., Cullum, C.M. (2007) Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 64, 1482-1487.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Gardner, K., Lowe, M.J. (2007) Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an fMRI study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 19, 274-282.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M.J., Dzemidzic, M. (2009) Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 171, 189-198.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J. (2005) Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry* 57, 1079-1088.
- Andreescu, C., Tudorascu, D.L., Butters, M.A., Tamburo, E., Patel, M., Price, J., Karp, J.F., Reynolds III, C.F., Aizenstein, H. (2013) Resting state functional connectivity and treatment response in late-life depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 214 ; 313-321
- Andreescu, C., Wu, M., Butters, M.A., Figurski, J., Reynolds, C.F., 3rd, Aizenstein, H.J. (2011) The default mode network in late-life anxious depression. *Am J Geriatr Psychiatry*;19(11):980-983.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Huang, C., Buckner, R.L. (2010) Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J. Neurophysiol.* 104, 322-335.
- Ayuso-Mateos, J.L., Vázquez-Barquero, J.L., Dowrick, C., Lehtinen, V., Dalgard, O.S., Casey, P., Wilkinson, C., Lasa, L., Page, H., Dunn, G., Wilkinson, G.; ODIN Group. (2001) Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *British Journal of Psychiatry*, 179, 308-316.
- Baldwin, R., Jeffries, S., Jackson, A., Sutcliffe, C., Thacker, N., Scott, M., Burns, A. (2004) Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychological Medicine*, 34, 125-136.
- Baldwin, R., Jeffries, S., Jackson, A., Sutcliffe, C., Thacker, N., Scott, M., Burns, A. (2005). Neurological findings in late-onset depressive disorder: comparison of individuals with and without depression. *British Journal of Psychiatry*, 186, 308-313.
- Baldwin, R.C. (2005) Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20, 1-11.
- Baldwin, R.C. & Tomenson, B. (1995) Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *British Journal of Psychiatry*, 167, 649-652.
- Ballmaier, M. (2004) Anterior Cingulate, Gyrus Rectus, and Orbitofrontal Abnormalities in Elderly Depressed Patients: An MRI Based Parcellation of the Prefrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161(1), 99-108. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.99
- Bauer, M., et al. (2007) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*. 8(2): p. 67-104.
- Beck, A.T. (2008) The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry* 165, 969-977.

- Bellini, M. & Matteucci V. (2001) Late onset depression and suicide outcome. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 33, 37–42.
- Berman, M.G., Peltier, S., Nee, D.E., Kross, E., Deldin, P.J., Jonides, J. (2011) Depression, rumination and the default network. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6:548–55
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34:537–41
- Blazer, D.G. (2003) Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* ;58:249-265.
- Bluhm, R., Williamson, P., Lanius, R., Theberge, J., Densmore, M., Bartha, R., Neufeld, R., Osuch, E. (2009) Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:754 –761.
- Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W.J., Theberge, J., Schaefer, B., Williamson, P. (2007) Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.* 33, 1004–1012.
- Bohr, I.J., Kenny, E., Blamire, A., O'Brien, J.T., Thomas, A.J., Richardson, J., Kaiser, M. (2013) Resting-state functional connectivity in late-life depression: Higher global connectivity and more long distance connections. *Front Psychiatry* 3:116.
- Brodaty, H., Cullen, B., Thompson, C., Mitchell, P., Parker, G., Wilhelm, K., Austin, M.P., Malhi, G. (2005) Age and gender in the phenomenology of depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13, 589–96.
- Brodaty, H., Luscombe, G., Parker, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Austin, M.P., Mitchell, P. (2001) Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *Journal of Affective Disorders* 66, 225–236.
- Brooks, J.O., Wang, P.W., Bonner, J.C., Rosen, A.C., Hoblyn, J.C., Hill, S.J., & Ketter, T.A. (2009) Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 43(3), 181–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.04.015
- Broyd, S.J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S.K., James, C.J., Sonuga-Barke, E.J. (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 279–296.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L. (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124:1–38
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., et al. (2005) Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 25:7709 –7717.
- Bush, G., Luu, P., Posner, M.I. (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 4:215-22.
- Butters, M.A., Young, J.B., Lopez, O., Aizenstein, H.J., Mulsant, B.H., Reynolds, C.F. 3rd, DeKosky, S.T., Becker, J.T. (2008) Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 10: 345-357.
- Calhoun, V.D., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D. (2008) Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum. Brain Mapp.* 29, 828–838.
- Casacalenda, N., J.C. Perry, and K. Looper. (2002) Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 159(8): p. 1354-60.
- Cavanna, A., Trimble, M. (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129: 564–583.
- Cavanna, A.E. (2007) The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 12: 545–552.
- Chen, J.D., Liu, F., Xun, G.L., Chen, H.F., Hu, M.R., Guo, X.F., Xiao, C.Q., Wooderson, S.C., Guo, W.B., Zhao, J.P. (2012) Early and late onset, first-episode, treatment-naïve depression: same clinical symptoms, different regional neural activities. *J Affect Disord.* 143(1-3):56-63. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.025
- Chen, Y., Wang, C., Zhu, X., Tan, Y., Zhong, Y. (2015) Aberrant connectivity within the default mode network in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 183; 49–56
- Cherkassky, V.L., Kana, R.K., Keller, T.A., Just, M.A. (2006) Functional connectivity in baseline resting-state network in autism. *NeuroReport* 17, 1687–1690.
- Cohen, R. M., Semple, W. E., Gross, M., Nordahl, T. E., King, A. C., Pickar, D., & Post, R. M. (1989) Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology. Dec*;2(4):241-54.

- Conwell, Y., Nelson, J.C., Kim, K.M., Mazure, C.M. (1989) Depression in late life: age of onset as marker of a subtype. *Journal of Affective Disorders*, 17, 189–195.
- Cotter, D., Landau, S., Beasley, C., Stevenson, R., Chana, G., MacMillan, L., & Everall, I. (2002) The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological psychiatry*, 51(5), 377–86.
- Çorapçioğlu, A., Aydemir, Ö., & Yıldız, M. (1999) Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., et al. (2005) Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25:616–24
- Daselaar, S.M., Prince, S.E., Cabeza, R. (2004) When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory. *Neuroimage* 23: 921-27.
- Daselaar, S.M., Prince, S.E., Dennis, N.A., Hayes, S.M., Kim, H., Cabeza, R. (2009) Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Front. Hum. Neurosci.* Jul 20;3:13.
- Disner, S.G., Beevers, C.G., Haigh, E.A., Beck, A.T. (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 467–477.
- Doğan, O. (2011) Psikiyatrik Epidemiyoloji (pp. 267–276).
- Drevets, W.C., & Raichle, M. E. (1998) Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition.
- Drevets, Wayne C, Price, J. L., & Furey, M. L. (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 213(1-2), 93–118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x
- Drevets, Wayne C. (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 240–249. doi:10.1016/S0959-4388(00)00203-8
- Ebner, N.C., Riediger, M., Lindenberger, U. (2010) FACES--a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. *Behav Res Methods*. 2010 Feb;42(1):351-62. doi: 10.3758/BRM.42.1.351.
- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V.D., Specht, K., Engel, A.K., Hugdahl, K., Cramon, D.Y., Ullsperger, M. (2008) Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (16): 6173–8.
- Fair, D.A., Schlaggar, B.L., Cohen, A.L., Miezin, F.M., Dosenbach, N.U.F., Wenger, K.K., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., Petersen, S.E. (2007) A method for using blocked and event-related fMRI data to study “resting state” functional connectivity. *Neuroimage* 35 (1): 396-405
- First, Michael B., et al. (1997) Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition.
- Fiske, A., Wetherell, J.L., Gatz, M. (2009) Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 5: 363–389.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975) Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* ;12:189-98.
- Fox, M.D, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:9673–78
- Fox, M.D., Raichle, M.E. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711.
- Franco, A.R., Pritchard, A., Calhoun, V.D., Mayer, A.R. (2009) Interrater and intermethod reliability of default mode network selection. *Human Brain Mapping* 30, 2293-2303.
- Gollan, J., Raffety, B., Gortner, E., Dobson, K. (2005) Course profiles of early- and adult-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 86, 81–86.
- Gournellis, R., Oulis, P., Rizos, E., Chourdaki, E., Gouzaris, A., Lykouras, L. (2011) Clinical correlates of age of onset in psychotic depression. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52, 94–98.

- Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schatzberg, A.F. (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry* 62, 429–437.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 253–258.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V. (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:4637–42
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., Ernst, J., Hell, D., Boeker, H., and Northoff, G. (2009) Altered Negative BOLD Responses in the Default-Mode Network during Emotion Processing in Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology* 34, 932–943
- Grimm, S., Ernst, J., Boesiger, P., Schuepbach, D., Boeker, H. & Northoff, G. (2011) Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* ; 12: 627–637
- Guo, W. B., Liu, F., Xue, Z. M., Xu, X. J., Wu, R. R., Ma, C. Q., et al. (2012b). Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 37, 153–160. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.011
- Guo, W., Liu, F., Dai, Y., Jiang, M., Zhang, J., Yu, L., et al. (2013c) Decreased interhemispheric resting-state functional connectivity in first-episode, drug-naïve major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 41, 24–29. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.11.003
- Guo, W., Liu, F., Liu, J., Yu, L., Zhang, Z., Zhang, J., et al. (2013b) Is there a cerebellar compensatory effort in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder at rest? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 46, 13–18. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.06.009
- Guo, W., Liu, F., Xue, Z., Gao, K., Liu, Z., Xiao, C., Chen, H., Zhao, J. (2013d) Abnormal resting-state cerebellar-cerebral functional connectivity in treatment-resistant depression and treatment sensitive depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44 : 51–57
- Guo, W., Liu, F., Xue, Z., Gao, K., Liu, Z., Xiao, C., et al. (2013a) Decreased interhemispheric coordination in treatment-resistant depression: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 8:e71368. doi: 10.1371/journal.pone.0071368
- Guo, W.B., Liu, F., Xue, Z.M., Yu, Y., Ma, C.Q., Tan, C.L., Sun, X.L., Chen, J.D., Liu, Z.N., Xiao, C.Q., Chen, H.F., Zhao, J.P. (2011) Abnormal neural activities in first-episode, treatment-naïve, short-illness-duration, and treatment-response patients with major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders* 135, 326–331.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4259 – 4264.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve ark. (2002) Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* ;13: 273-281.
- Gürvit, H., Baran, B. (2007) Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi* ; 44: 58-65.
- Hamilton, J.P., Furman, D.J., Chang, C., Thomason, M.E., Dennis, E., and Gotlib, I.H. (2011) Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder: Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. *BIOL PSYCHIATRY* ;70:327–333
- Harrison, P. J. (2002) The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, 125(7), 1428–1449. doi:10.1093/brain/awf149
- Hasler, G., Northoff, G. (2011) Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* 16: 604–619.
- Herrmann, L.L., Goodwin, G.M., Ebmeier, K.P. (2007) The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med*; 37:1693-70.
- Heun, R., Kockler, M., Papassotiropoulos, A. (2000) Distinction of early- and late-onset depression in the elderly by their lifetime symptomatology. *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 1138–1142.
- Hickie, I., Scott, E., Naismith, S., Ward, P.B., Turner, K., Parker, G., Mitchell, P., Wilhelm, K. (2001) Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychological Medicine*, 31, 1403–1412.
- Holroyd, S. & Duryee, J. J. (1997) Differences in geriatric psychiatry outpatients with early- vs late-onset depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 1100–1106.
- Holtbernd, F., Eidelberg, D. (2012) Functional brain networks in movement disorders: recent advances. *Current Opinion in*

Neurology, 25, 4, 392-401

Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A., Martin, R.L. (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry* ; 140: 566-572.

Insel, T.R. (2012) Next-generation treatments for mental disorders. *Sci Transl Med*; 4(155):155ps19.

Isikli, S., Ugurlu, O., Durmusoglu, E., Kizilates, G., Kitis, O., Ozan, E., Eker, E., Coburn, K., Gonul, A.S. (2013) Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *Journal of Psychiatric Research* 47: 50-55

Janssen, J., Beekman, A.T., Comijs, H.C., Deeg, D.J., Heeren, T.J. (2006) Late- life depression: the differences between early- and late-onset illness in a community-based sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 86–93.

Jenike, M.A. (1995) Neuropsychiatric assessment and treatment of geriatric depression. *Psychiatric Times*, 12(5):1-5.

Johansen-Berg, H., Gutman, D.A., Behrens, T.E., Matthews, P.M., Rushworth, M.F., et al. (2008) Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb. Cortex* 18:1374-83.

Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R. (2012) Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* ;17(12): 1174e9.

Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Dunn, R.T., Speer, A.M., Benson, B.E., Post, R.M. (2001) Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49(2), 97–109. doi:10.1016/S0006-3223(00)00975-6

Koolschijn, P. C. M. P., van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*, 30(11), 3719–35. doi:10.1002/hbm.20801

Krishnan, K.R., Hays, J.C., Tupler, L.A., George, L.K., Blazer, D.G. (1995) Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *American Journal of Psychiatry* 152, 785–788.

Krishnan, K.R.R., McDonald, W.M.(1995) Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses*.;44:111-115.

Lai, C. and Wu, Y. (2014) Decreased inter-hemispheric connectivity in anterior sub-network of default mode network and cerebellum: significant findings in major depressive disorder . *Int J of Neuropsychopharmacology* 17, 1935–1942.

Laufs, H., Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Kleinschmidt, A., Duncan, J.S., Lemieux, L. (2007) Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in the 'default mode' brain regions. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1023–1032.

Lehmann, M., Crutch, S.J., Ridgway, G.R., Ridha, B.H., Barnes, J., Warrington, E.K., Rossor, M.N., Fox, N.C. (2011) Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 32, 1466–1476.

Li, B., Liu, L., Friston, K.J., Shen, H., Wang, L., Zeng, L.L., Hu, D. (2013) A treatment- resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol. Psychiatry* 74 (1), 48–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.007>.

Li, R., Wu, X., Chen, K., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Yao, L. (2012) Alterations of Directional Connectivity among Resting-State Networks in Alzheimer Disease, *American Journal of Neuroradiology (AJNR Am J Neuroradiol)*, 34, 340-345

Liu, F., Guo, W., Yu, D., Gao, Q., Gao, K., Xue, Z., Du, H., Zhang, J., Tan, C., Liu, Z., Zhao, J., Chen, H. (2012a) Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans. *PLoS One* 7, e40968.

Liu, L., Zeng, L.L., Li, Y., Ma, Q., Li, B., Shen, H., Hu, D. (2012b) Altered cerebellar functional connectivity with intrinsic connectivity networks in adults with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e39516.

Lui, S., Wu, Q., Qiu, L., Yang, X., Kuang, W., Chan, R.C., Huang, X., Kemp, G.J., Mechelli, A., Gong, Q. (2011) Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry* 168, 642–648.

Luppa, M., Sikorski, C., Luck, T., Ehreke, L., Konnopka, A., Wiese, B., Weyerer, S., König, H.H., Riedel-Heller, S.G. (2012) Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life-systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 136: 212–221.

Lyness, J.M., Caine, E.D., King, D.A., Conwell, Y., Duberstein, P.R., Cox, C. (2002) Depressive disorders and symptoms in older primary care patients: one year outcomes. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 275–282.

Maddock, R.J., Garrett, A.S., Buonocore, M.H. (2001) Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience* 104:667– 676.

- Maguire, E.A., Mummery, C.J. (1999) Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus* 9:54 – 61.
- Mathers, C.D., Loncar, D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*;3:e442.
- Mevel, K., Chetelat, G., Eustache, F., Desgranges, B. (2011) The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* , 535816. doi: 10.4061/2011/535816
- Meyers, B.S., Sirey, J.A., Bruce, M., Hamilton, M., Raue, P., Friedman, S.J., Rickey, C., Kakuma, T., Carroll, M.K., Kiesses, D., Alexopoulos, G. (2002) Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community- based clinics: an observational study. *Archives of General Psychiatry* 59, 729–735.
- Miller, E. J., Saint Marie, L. R., Breier, M. R., & Swerdlow, N. R. (2010) Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat. *Neuroscience*, 165(2), 601–11. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.10.036
- Molloy, D.W., Standish, T.I.M. (1997) A guide to the standardized mini mental state examination. *Int Psychogeriatr*, 9 (Suppl.1): 87-94.
- Morris, J. (1993) The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* ; 43: 2412-2414.
- Nestler, E.J., Hyman, S.E. (2010) Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* ;13(10):1161e9.
- Nixon, N.L., Liddle, P.F., Nixon, E., Worwood, G., Liotti, M., and Palaniyappan, L. (2014) Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings. *The British Journal of Psychiatry* 204, 283–289. doi: 10.1192/bjp.bp.113.129965
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Birmpohl, F., Dobrowolny, H., Panksepp, J. (2006) Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 31, 440–457.
- Ongur, D., Drevets, W. C., & Price, J. L. (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(22), 13290–13295. doi:10.1073/pnas.95.22.13290
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Imbimbo, B.P., Santamato, A., Vendemiale, G., Seripa, D., Pilotto, A., Capurso, A., Solfrizzi, V. (2010) Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* ; 18:98-116.
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P., Wilhelm, K. (2003) Distinguishing early and late onset non-melancholic unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 74, 131–138.
- Peng, D., Liddle, E.B., Iwabuchi, S.J., Zhang, C., Wu, Z., Liu, J., Jiang, K., Xu, L., Liddle, P.F., Palaniyappan, L., Fang, Y. (2015) Dissociated large-scale functional connectivity networks of the precuneus in medication-naïve first-episode depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 232 ; 250–256
- Penninx, B.W.J.H., Deeg, D.J.H., van Eijk, J.T.M. ve ark. (2000) Changes in depression and physical decline in older adults; A longitudinal perspective. *J Affect Disord*, 61: 1-12.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience*, 8(6), 828–34. doi:10.1038/nn1463
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003) Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*; 54:504–14.
- Price, J. L., & Drevets, W. (2010) Neurocircuitry of mood disorders, 35, 192–216.
- Quiroz, Y.T., Budson, A.E., Celone, K., Ruiz, A., Newmark, R., Castrillon, G., Lopera, F., Stern, C.E. (2010) Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 68, 865–875.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*,98(2):676-682.
- Raichle, M.E., Snyder, A.Z. (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083–90; discussion 1097–99
- Rapp, M.A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H.T., Haroutunian, V., Gorman, J.M. (2005) Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *American Journal of Psychiatry*, 162, 691–698.

- Reinhard, H., Martin, K. & Andreas, P. (2000) Distinction of early- and late-onset depression in the elderly by their lifetime symptomatology. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 1138–1142.
- Rhimer, Z., Rhimer, A., & Isacsson, G. (2005) Suicide and antidepressants sales. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186, 445–6; author reply 446. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952270>
- Rush, A.J., et al. (2006) *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. *Am J Psychiatry*. 163(11): p. 1905-17.
- Sadock, B., & Sadock, V. (2005) *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (p. 1559).
- Sambataro, F., Wolf, N.D., Pennuto, M., Vasic, N., and Wolf, R.C. (2014) Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity. *Psychological Medicine* 44, 2041–2051.
- Schramm, E., Zobel, I., Dykieriek, P., Kech, S., Brakemeier, E.L., Kulz, A., Berger, M. (2011) Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus interpersonal psychotherapy for early-onset chronic depression: a randomized pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 129, 109–116.
- Sexton, C.E., Allan, C.L., Le Masurier, M., McDermott, L.M., Kalu, U.G., Herrmann, L.L., Maurer, M., Bradley, K.M., Mackay, C.E., Ebmeier, K.P. (2012) Magnetic resonance imaging in late-life depression: multimodal examination of network disruption mri in late-life depression. *Archives of General Psychiatry* 69, 680–689.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Price, J.L., Rundle, M.M., Vaishnavi, S.N., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Wang, S., Coalson, R.S. and Raichle, M.E. (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 106:1942-47
- Sheline, Y.I., Gado, M., & Kraemer, H. (2003) Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1516. doi:10.1176/appi.ajp.160.8.1516
- Sheline, Y.I., Price, J.L., Yan, Z., Mintun, M.A. (2010) Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107:11020-25
- Smith, D., et al. (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2002. 180: p. 396-404.
- Spreng, R.N., Mar, R.A., Kim, A.S. (2009) The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 21:489– 510.
- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y.L., Meng, Sui, M., Cao, Q., Hu, S., Peng, M., Zhou, Y. (2006) Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci. Lett.* 400, 39–43.
- Tutus, A., Simsek, A., Sofuoglu, S., Nardali, M., Kugu, N., Karaaslan, F. Gönül, A.S. (1998) Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single photon emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs. bipolar subtypes. *Psychiatry Res. Sep* 28;83(3):169-77.
- Uddin, L.Q., Kelly, A.M., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., Milham, M.P. (2009) Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp.* Feb;30(2):625-37. doi: 10.1002/hbm.20531.
- Van den Berg, M.D., Oldehinkel, A.J., Bouhuys, A.L., Brilman, E.I., Beekman, A.T., Ormel, J. (2001) Depression in later life. Three etiological different subgroups. *Journal of Affective Disorders*, 65, 19–26.
- Venkataraman, A., Whitford, T. J., Westin, C. F., Golland, P., & Kubicki, M. (2012) Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 7-12.
- Voshaar, R.C., Kapur, N., Bickley, H., Williams, A., Purandare, N. (2011) Suicide in later life: a comparison between cases with early-onset and late-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 132, 185–191.
- Wang, Z., Yuan, Y., Bai, F., Shu, H., You, J., Li, L., Zhang, Z. (2015) Altered functional connectivity networks of hippocampal subregions in remitted late-onset depression: a longitudinal resting-state study. *Neurosci Bull* February 1, 31(1): 13–21
- Wong, M L, & Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(5), 343–51. doi:10.1038/35072566
- Wu, D., Yuan, Y., Bai, F., You, J., Li, L., Zhang, Z. (2013) Abnormal functional connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression. *J. Affect. Disord.* 147(1-3):277-87. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.019

- Wu, M., Andreescu, C., Butters, M.A., Tamburo, R., Reynolds III, C.F., Aizenstein, H. (2011) Default-mode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 194: 39–46
- Wu, Q.Z., Li, D.M., Kuang, W.H., Zhang, T.J., Lui, S., Huang, X.Q., Chan, R.C., Kemp, G.J., Gong, Q.Y. (2011) Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Human Brain Mapping* 32, 1290–1299.
- Wurina, Z.Y.F., Zhao, S.G. (2012) Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 28, 4, 449-455
- Yakushev, I., Schreckenberger, M., Muller, M.J., Schermuly, I., Cumming, P., Stoeter, P., Gerhard, A., Fellgiebel, A. (2011) Functional implications of hippocampal degeneration in early Alzheimer's disease: a combined DTI and PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 38, 2219–2227.
- Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zöllei, L., Polimeni, J.R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R.L. (2011) The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* ;106(3):1125-1165.
- Yin, Y., Hou, Z., Wang, X., Sui, Y., Yuan, Y. (2015) Association between altered resting-state cortico-cerebellar functional connectivity networks and mood/cognition dysfunction in late-onset depression. *J Neural Transm Jun*;122(6):887-96. doi: 10.1007/s00702-014-1347-3. Epub 2014 Dec 3.
- Young, K.D., Erickson, K., Nugent, A.C., Fromm, S.J., Mallinger, A.G., Furey, M.L., Drevets, W.C. (2011) Functional anatomy of autobiographical memory recall deficits in depression. *Psychological Medicine* 29, 1–13.
- Zhang, H.Y., Wang, S.J., Liu, B., Ma, Z.L., Yang, M., Zhang, Z.J., Teng, G.J. (2010) Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 256, 598–606.
- Zhang, Z., Liu, Y., Jiang, T., Zhou, B., An, N., Dai, H., et al. (2012) Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by regional homogeneity. *Neuroimage* ;59(2):1429–40.
- Zhao, X.H., Wang, P.J., Li, C.B., Hu, Z.-H., Xi, Q., Wu, W.-Y., Tang, X.-W. (2007) Altered default mode network activity in patients with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur. J. Radiol.* 63, 373–378.
- Zhou, Y., Yu, C., Zheng, H., Liu, Y., Song, M., Qin, W., Li, K., Jiang, T. (2010) Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *Journal of Affective Disorders* 121: 220–230
- Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., and Yao, S. (2012) Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biol psychiatry* ;71:611–617
- Zisook, S., Rush, A.J., Albala, A., Alpert, J., Balasubramani, G.K., Fava, M., Husain, M., Sackeim, H., Trivedi, M., Wisniewski, S. (2004). Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. *Psychiatry Research*, 129, 127–140.

Ön-işleme Süreci Basamakları:

Kesit Zaman Düzeltmesi (Slice - Time Correction)

Fonksiyonel görüntüleme sırasında her 3 saniyede bir (TR=3 sn) belirli sayıdaki kesitten beyin görüntüsü alınmaktadır. Bu süre içinde elde edilen ilk kesit ile son kesit arasında zaman farkı ve fonksiyonel fark bulunmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme amaç aynı anda beynin farklı yerlerinde oluşan fonksiyon farklarını değerlendirmek olduğu için bu etkinin düzeltilmesi gerekir. Kesit zaman düzeltilmesi bu amaçla yapılan bir işlemdir.

Yeniden Hizalama (Realignment)

Kişi MR cihazı içinde uzun süre hareketsiz kalamaz. Bu nedenle her hareketle birlikte görüntü ekseninde sapmalar olur. Bu aşamada yapılan, görüntüleme sırasında oluşan kafa hareketlerinin düzeltilmesidir. Eksenleri farklı bu görüntülerle sağlıklı bir analiz yapılamayacağından tüm görüntülerin aynı ekseninde olması gerekir. Kafa şeklinin sabit olmasından yararlanılarak elde edilen görüntüler bir referans görüntüye göre yeniden hizalanır. Genellikle ilk görüntü referans görüntü olarak alınır ve tüm görüntüler bu görüntüye göre yeniden hizalanır.

Eş dönüşüm (Coregistration)

Fonksiyonel görüntüler beyin aktivasyonunu iyi bir şekilde göstermesine rağmen çözünürlükleri düşüktür. Fonksiyonel görüntüleme amaç sadece beynin aktivasyonunu göstermek değil aynı zamanda aktivasyon bölgesini de belirlemektir. Daha önceden belirtildiği üzere katılımcıların hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüleri elde edildi. Bu aşamada anatomik ve fonksiyonel görüntüler birbiri üzerine çakıştırılarak elde edilen aktivasyonun anatomik yerinin daha net belirlenmesi sağlanır.

Spatial Normalization

Bir beyin görüntüleme çalışmasından elde edilen sonuçlar genellenmek istendiğinde çalışmaya katılan kişilerin kafa şekilleri (beyin yapıları) hesaba katılmalıdır. Bu nedenle her bireyin anatomik MR görüntüsü ortalama standart bir beyne normalize edilir. Bu amaç için en fazla kullanılan standart beyin şablonu (template) Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute) tarafından geliştirilen MNI-template' tir. Bu şablon 305 anatomik beyin görüntüsünden elde edilmiş ortalama bir görüntüdür. Tezimde normalizasyon için bu şablon kullanıldı.

Düzleştirme (Smoothing)

Bu son aşamada elde edilen görüntünün sinyal gürültü oranı artırılarak daha iyi kalitede bir görüntü elde edilir. Bu işlem sırasında fonksiyonel görüntüler 3 boyutlu Gaussian kernel (FWHM= 8 mm) ile düzleştirilmiştir.

Bu basamaklara ek olarak gerektiği zaman kullanılmak üzere gri, beyaz madde ve serebrospinal sıvının segmentasyonu yapılmıştır. Bu ön işleme adımları ardından fizyolojik gürültüyü (solunumsal ve kardiyak) ve hareketi azaltmak ve fMRG analizinin geçerliliğini arttırmak için ek işleme basamakları uygulandı.

Ön işleme basamakları tamamlandıktan sonra elde edilen görüntüler istatistiksel analiz yapılabilmesi için uygun hale getirildi. Bundan sonra fonksiyonel görüntüler üzerinden birinci basamak ve ikinci basamak analizlere geçildi.

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

A. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Adı soyadı:

SPSS key:

Doğum tarihi:

Cinsiyet: Erkek Kadın Evli Bekar Boşanmış Dul

Eğitim durumu:

 OY değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite Lisansüstü

Toplam Eğitim Süresi (Yıl): _____

Adres-Tel:

Bilgi kaynağı: Kendisi Yakını (Adı-soyadı).....

Yakınma:

B. ÖYKÜ:

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**Hasta Kodu:**

Hipertansiyon var yok
Diyabet var yok
Sigara var yok
Alkol var yok
Madde var yok
Hiperkolesterolemi var yok
Hiperhomosisteinemi var yok

B12-folik asit normal bozuk
Hipotiroidi var yok
Kafa travması var yok
İnme öyküsü var yok
Kardiak iskemi var yok
Aritmi var yok

Geçirdiği diğer hastalıklar _____

_____Ameliyat öyküsü var yokAllerji öyküsü var yok

_____**Ailede demans:**

1 kuşak önce (anne-baba)
 2 kuşak önce
 yok

Risk Faktörleri ve Hastalıklar:**Psikiyatrik Soygeçmiş:**

Bipolar bozukluk Şizofreni...
 Anksiyete bozukluğu... Diğer psikotik bzk
 Bağımlılık Diğer _____
 Depresyon _____

Özellikli Hasta Sınıflaması:

Suistimal-ihmal kurbanı İmmun yetmezlikli hasta
 Enfekte hasta Dializ hastası
 Madde-ilaç bağımlısı Diabet hastası
 Transfüzyon hastası

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

Daha önceki hastane yatışı _____

Araştırmalar:

MRG: Var Yok

Varsa;

- Kortikal atrofi
 Hipokampal-temporal atrofi
 Multipl serebral infarkt

Difüzyon MRG: Normal Bozuk
Perfüzyon MRG : Normal Bozuk
Lökoriazis Ön boynuz Arka boynuz
 Korona radiate Yok

Kullanılan İlaçlar:

AntiHT kullanımı Kullanıyor Almıyor
Statin kullanımı Kullanıyor Almıyor
Antipsikotik kullanımı Kullanıyor Almıyor
Antidepresan kullanımı Kullanıyor Almıyor

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ "DEFAULT MODE NETWORK" AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

C. OLGU HANGİ GRUBA GİRMEKTEDİR?

İçleme Kriterleri:

Grup 1: Geç Başlangıçlı Depresyon Grubu

- 45-75 yaş arasında olmak
- DSM-V kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısının olması ve depresyon başlangıç yaşının 45 yaş üstü olması
- Hastaların antidepresan tedaviden %50 ve üzeri yanıt aldıklarını belirtmesi
- Gönüllüde demans ya da nörodejeneratif bir hastalık belirtisi ya da öyküsünün olmaması
- En az beş yıllık eğitim almış olmak ve ilkokulda sınıfta kalmamış olmak
- Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği skorunun 0 olması
- Standardize Mini Mental Test > 24
- Geriatrik Depresyon Ölçeği > 10
- Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği < 17

Grup 2: Sağlıklı Kontrol Grubu

- 45-75 yaş arasında olmak
- DSM-V kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısının olmaması
- Gönüllüde demans ya da nörodejeneratif bir hastalık belirtisi ya da öyküsünün olmaması
- En az 5 yıllık eğitim almış olmak ve ilkokulda sınıfta kalmamış olmak
- Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği skorunun 0 puan olması
- Standardize Mini Mental Test > 24
- Geriatrik Depresyon Ölçeği < 10
- Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği < 7

Bu gruplar yukarıdaki grupların kontrol grubu olacağı için yaş olarak eş olma şartı aranacaktır.

Gönüllü olur belgesini imzaladı mı? Evet Hayır

Olgu Rapor Formu

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ "DEFAULT MODE NETWORK" AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

Dışlama Kriterleri

	VAR	YOK
Üç dakikadan daha fazla süren bilinç kaybı ile giden kafa travması		
Yapısal ve fonksiyonel MRG görüntülerinde belirgin işlevsel anomali		
Kontrol altına alınamamış diyabet, hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar		
Major depresif bozukluk dışındaki diğer eksen I bozuklukları (alkol ve madde bağımlılığı dahil)		
MRG çekimine engel olabilecek durumlar (klostrorobi, protez, kalp pili, görme ve duyma kusurları vb)		
Yapılacak psikometrik testlerin 1 ay öncesinde bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanımı (Benzodiazepin vb.)		

D. VİZİTLER

Vizit 1

Tarih: __ / __ / ____

Fizik Muayene Notları:

TA: / mmHg Nb: /dk Ateş: °C Boy (cm): ____ Vücut ağırlığı (kg): ____

Sistemik bulgular:

Psikiyatrik Muayene:

- Genel görünüm: _____
- Yönelim, bellek, dikkat, algı: _____

Tarih: __ / __ / __

Araştırmacıların adları:

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

- Konuşma: _____
- Duygudurum: _____
- Uyku/iştah/Enerji: _____
- Düşünce akışı ve içeriği: _____

Diğer: _____

SMMT skoru:

GDÖ skoru:

HDÖ skoru:

CDR total skoru:

CDR-bellek skoru:

CDR-yönelim skoru:

CDR-yargılama ve problem çözme skoru:

CDR-ev dışında işlevsellik skoru:

CDR-ev yaşamı ve hobiler skoru:

CDR-kişisel bakım skoru:

fMRI değerlendirmesi:

Vizit 2

Tarih: __ / __ / ____

Nöropsikolojik testler puanları:

WMS Genel Bilgi ve Yönelim Soruları Testi :

GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON HASTALARINDAKİ “DEFAULT MODE NETWORK” AKTİVİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Kodu:

Öget Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi :

WMS Mantıksal Bellek Testi :

WMS Görsel Üretim ve Bellek Testi :

WMS Sayı Menzili Testi :

WMS Mental Kontrol Testleri (Seriler Halinde Sayma Testleri) :

İz Sürme Testi A formu:

Kelime Listesi Oluşturma Testleri (Kategori Akıcılığı ve Fonemik Akıcılık) :

Stroop Testi :

Saat Çizme testi :

WAIS Benzerlikler Alt Testi :

Soyutlama Testi (Atasözü Yorumlama) :

Şekil Kopyalama Testi :

İz Sürme Testi B formu :

Boston Adlandırma Testi (Kısa Formu) :

EK NOTLAR

___ / ___ /20__

___ / ___ /20__

Tarih: ___ / ___ / ___

Araştırmacıların adları:

PROKOL tamamlanmış mı? Evet Hayır

Hayır ise hangi aşamada ve neden tamamlanmadığını belirtin:

Hasta Kodu:

SORUMLU ARAşTIRICI:

Prof. Dr. Ali Saffet Gönül _____ **(İmza/Tarih)**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

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

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı 45 yaş sonrası başlayan depresyon hastalığının sebeplerini ve beyinde hangi değişiklikleri yaptığını araştırmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 45-75 yaşları arasında olmanız ve 45 yaşından sonra ilk kez depresyon tanısı almanız, kontrol grubu için de 45-75 yaşları arasında olup tamamen sağlıklı olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya katılmadan önce hangi grupta yer aldığınız belirlenecek ve aşağıdaki uygulamalar yapılacaktır.

Eğer depresyon tanınız varsa bu grupta yer alacak ve aşağıdaki değerlendirmeye katılacaksınız:

Öncelikle sizinle ayrıntılı bir görüşme yapılacak ve psikolojik değerlendirme amaçlı hastalığınız ve yaşamınız ile ilgili sorular sorulacaktır. Ardından bir yakınınızla da görüşme yapılarak hastalığınız ile ilgili sorular sorulacaktır. Görüşme ardından psikolog ya da doktorunuz tarafından birtakım sorulardan oluşan, hastalığınız ile ilgili ayrıntılı değerlendirme yapabilmek için yaklaşık 2 saat süren son bir görüşme yapılacaktır. (Bu görüşmelerin bir kısmı derseniz ayrı bir randevu tarihi verilerek başka bir gün de yapılabilecektir.) 1 hafta içinde, MR çekilmesini kabul ederseniz yaklaşık 30 dk. süren bir Manyetik Rezonans Görüntüleme çekimi yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 3 saattir.

Bu çalışmaya kontrol grubu olarak katılmanız durumunda aşağıdaki değerlendirmeye katılacaksınız:

Öncelikle sizinle ayrıntılı bir görüşme yapılacak ve psikolojik değerlendirme amaçlı yaşamınız ile ilgili ya da var olabilecek şikayetleriniz ile ilgili sorular sorulacaktır. Görüşme ardından psikolog ya da doktorunuz tarafından birtakım sorulardan oluşan, yaşamınızla ilgili ayrıntılı değerlendirme yapabilmek için yaklaşık 2 saat süren son bir görüşme yapılacaktır. (Bu görüşmelerin bir kısmı derseniz ayrı bir randevu tarihi verilerek başka bir gün de yapılabilecektir.) 1 hafta içinde, MR çekilmesini kabul ederseniz yaklaşık 30 dk. süren bir Manyetik Rezonans Görüntüleme çekimi yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

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

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 26' dır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 3 saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için doğrudan bir yarar gerçekleşmeyecektir. Bu çalışmadan çıkacak sonuçlar geç yaşta başlayan depresyon ile ilgili bilgilerimizin artmasına, hastalığın sebeplerinin belirlenmesine ve bu hastalıkta erken dönemde tanı koymak konusundaki tekniklerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu araştırmada yaklaşık 30 dk. süren MRG çekimine gireceksiniz. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında ağızda oluşabilecek metalik tat ve kaslarda hafif titreme sayılabilir. Bu etkiler geçicidir.

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

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

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

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

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

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

Bu çalışma sırasında size her hangi bir zarar gelmesi beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05365261900 no.lu telefondan Dr. Melis ATLAMAZ' a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

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

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğü' dür.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

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

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

Araştırmanın Adı : Geç Başlangıçlı Depresyon Hastalarındaki “Default Mode Network”
Aktivitesinin Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması

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

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

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

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bu gün ayın kaçı ()
 Hangi gündeyiz ()
 Hangi ülkede yaşıyoruz ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız. ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir. ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınca kattasınız. ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
 (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

- 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
 Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

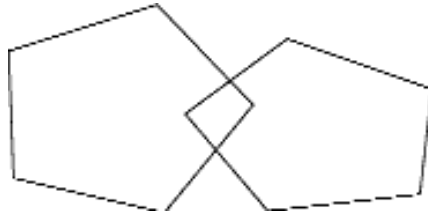
- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
 (Masa, Bayrak, Elbise). ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
 "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
 "Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
 Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()

- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan) ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bu görüşme, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. Lütfen bütün soruları sorunuz. Hastanın CDR'sini saptamak için gerekli olan ek sorular da sorunuz. Lütfen ek sorular ile ilgili bilgileri not ediniz.

Bilgi Veren İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunu var mı? Evet Hayır
- 1a. Evet ise, bu her gün görülen bir sorun mudur (ara sıra görülenin tersi olarak)? Evet Hayır
2. Yakın geçmişteki olayları hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
3. Nesnelerin kısa bir listesini (alışveriş) hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
4. Son bir yıl boyunca bellekte biraz düşüş oldu mu? Evet Hayır
5. Belleği, bir kaç yıl önceki gündelik yaşam faaliyetlerini (ya da emeklilik öncesi faaliyetlerini) etkileyecek derecede bozuldu mu? (ailenin ve arkadaşların görüşü) Evet Hayır
6. Önemli bir olayı (örn. gezi, parti, aile düğünü) olaydan sonraki bir kaç hafta içinde tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
7. Önemli bir olayla yakından ilişkili ayrıntıları unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
8. Uzak geçmişe ait önemli bilgileri (örn., doğum tarihi, evlenme tarihi, çalıştığı yer) tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
9. Bana onun yaşamında yakın zamanda olmuş, hatırlaması gereken bazı olaylardan söz ediniz. (Daha sonra test etmek için olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, olayın süresi ne kadardı, ne zaman sona erdi ve hasta ile katılımcılar oraya nasıl gittiler gibi ayrıntıları alınız).
1 hafta içinde: _____

1 ay içinde: _____

10. Ne zaman doğdu? _____
11. Nerede doğdu? _____
12. Son devam ettiği okul hangisiydi? _____
İsim _____
Yer _____
Sınıf _____
13. Esas mesleği/işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
14. Son önemli işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
15. Kendisi (ya da eşi) ne zaman ve niçin emekli oldu? _____

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Oryantasyon Soruları:

Aşağıdakileri hangi sıklıkla doğru olarak bilir:

1. Ayın kaçı olduğu?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

2. Ay?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

3. Yıl?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

4. Haftanın günü?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

5. Zamanları ilişkilendirmede güçlük çeker mi (birbirine göre gerçekleşen olaylar için)?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

6. Tanıdığı sokaklarda yolunu bulabilir mi?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

7. Dışarıda, komşu çevresinde, bir yerden ötekine giderken hangi sıklıkta yolunu bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

8. Evin içinde yolunu hangi sıklıkla bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:

1. Genel olarak, onun şimdiki sorun çözme becerilerini derecelendirmeniz gerekse, nasıl değerlendirirsiniz:

- Her zaman olduğu kadar iyi
 İyi, ama daha önceki kadar iyi değil
 Fena değil
 Zayıf
 Hiç beceri yok

2. Küçük miktarlarla para hesabını başarma (örn., para bozma, küçük bir bahşış bırakma) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok
 Biraz Kayıp
 Ciddi Kayıp

3. Evin hesaplarını doğru biçimde idare edebilme (örn., çek defterinin dengesini tutturma, faturaları ödeme) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok
 Biraz Kayıp
 Ciddi Kayıp

4. Evdeki bir acil durumla baş edebilir mi (örn., su borusu kaçağı, küçük bir yangın)?

- Daha önce olduğu gibi
 Düşünme güçlüğü nedeniyle öncekinden daha kötü
 Öncekinden daha kötü, başka nedenle (neden) _____

5. Durumları ve açıklamaları anlayabilir mi?

- Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

6. Sosyal ortamlarda ve öteki kişilerle ilişkilerde uygun biçimde [yani, her zaman (hastalık öncesi) olduğu gibi] davranır mı*?

- Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

*Bu soru davranışı ölçer, görünüşü değil.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev Dışı Faaliyet Soruları:

Mesleki

1. Hasta hâlâ çalışıyor mu? Evet Hayır Uygulanamaz
Uygulanamaz ise, soru 4'e geçiniz
Evet ise, soru 3'e geçiniz
Hayır ise, soru 2'ye geçiniz
2. Bellek ya da düşünce sorunları, emekliye ayrılma kararına katkıda bulundu mu? (Soru 4'e geçiniz) Evet Hayır Bilmiyor
3. Bellek ya da düşünce sorunları nedeniyle hasta işinde önemli zorluklar yaşıyor mu?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman Bazı zamanlar Zamanın çoğunda Bilmiyor

Sosyal

4. Hiç araba kullanmış mı? Evet Hayır
Şimdi araba kullanıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, bunun nedeni bellek ya da düşünce sorunları mı? Evet Hayır
5. Hâlâ araba kullanıyorsa, düşünce zayıflığına bağlı sorunlar ya da riskler var mı? Evet Hayır
- *6. İhtiyaçlar için yardımsız olarak alışveriş yapabilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Herhangi bir alışveriş gezisinde kendisine eşlik edilmesi gerekiyor) Bazı zamanlar (Sınırlı sayıda nesnelere için alışveriş, nesnelere tekrar alır ya da gerekli nesnelere unuttur) Zamanın çoğunda Bilmiyor
7. Evin dışındaki faaliyetleri yardımsız olarak gerçekleştirebilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Genellikle faaliyetleri yardımsız yapamaz) Bazı zamanlar (Sınırlı ve/veya gündelik örneğin, camiye ya da toplantılara yüzeysel katılım; güzellik salonuna gidişler) Zamanın çoğunda (Faaliyetlere anlamlı katılım, örneğin, oy verme) Bilmiyor
8. Aile evinin dışındaki toplumsal işlevlere alınıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, neden alınmıyor? _____

9. Hastanın davranışlarını tesadüfen gözleyen biri, onun hasta olduğunu düşünür mü? Evet Hayır
10. Bakımevindeyse, sosyal işlevlere iyi katılıyor mu (düşünme)? Evet Hayır

ÖNEMLİ:

Hastanın ev dışı faaliyetlerindeki bozulmasını derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?

Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev Dışı Faaliyetler: Camiye gitmek, arkadaşları ya da akrabaları ziyaret, siyasi faaliyetler, meslek odası gibi mesleki örgütler, öteki mesleki gruplar, sosyal kulüpler, hizmet örgütleri, eğitim programları gibi.

***Lütfen, eğer hastanın bu alandaki işlev görme düzeyini netleştirmek için gerekiyorsa, notlar ekleyiniz.**

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev ve Hobiler Soruları:

- 1a. Ev işlerini başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 1b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

- 2a. Hobileri başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 2b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

3. Bakım evindeyse, artık iyi yapmadığı şeyler nelerdir (Ev ve hobiler)? _____

Günlük Faaliyetler (Blessed Scale for Dementia):

- | | Kayıp | Yok | | Ciddi Kayıp |
|--|-------|-----|--|-------------|
| 4. Ev işi görevlerini başarma becerisi | 0 | 0.5 | | 1 |

Lütfen anlatın: _____

5. Ev işlerini hangi düzeyde başarabilir:
(Birini seçiniz, bilgi verene doğrudan soru sormak gerekmez.)

- Anlamlı işlev yok.
(Yatak yapma gibi basit faaliyetleri, ancak yakından nezaret edilirse gerçekleştirebilir)
- Yalnızca sınırlı faaliyetlerde işlevler.
(Biraz nezaret edilerek, bulaşıkları kabul edilebilir temizlikte yıkar; sofrayı hazırlar)
- Bazı faaliyetlerde bağımsız işlevler.
(Elektrik süpürgesi gibi araçları çalıştırabilir; basit yemekleri hazırlar)
- Her zamanki faaliyetlerde işlevler var, fakat her zamanki düzeyde değil.
- Her zamanki faaliyetlerde normal işlev.

ÖNEMLİ:

Hastanın EV VE HOBİLERDEKİ yetersizliğini derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?
Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev işi Görevleri: Yemek pişirme, çamaşır yıkama, temizlik, manav alışverişi, çöpü atma, bahçe işi, basit bakımları sürdürme ve temel ev tamirleri gibi.

Hobiler: Dikiş, resim yapma, eliş, okuma, eğlence, fotoğraf, bahçecilik, tiyatroya ya da konsere gitme, ağaçları, spor yapma.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Kişisel Bakım Soruları:

*Aşağıdaki alanlarda zihinsel becerisi hakkındaki tahminleriniz nedir:

	Yardımsız	Arasına düğmeleri yanlış ilikler, vb.	Yanlış sıralama, sıklıkla nesneleri unuttur	Giyinemez
A. Elbise giyme (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3
	Yardımsız	Desteğe ihtiyaç duyar	Bazen yardıma ihtiyaç duyar	Daima ya da hemen hemen daima yardıma ihtiyaç duyar
B. Yıkama, giyim kuşam	0	1	2	3
	Temiz; uygun araçlar	Dağınık; kaşıkla	Yalnızca katılar	Bütünüyle beslenmesi gerek
C. Yeme alışkanlıkları	0	1	2	3
	Normal tam kontrol	Ara sıra yatağını ıslatır	Sıklıkla yatağını ıslatır	İdrar ve gaita tutamama
D. Sfinkter kontrolü (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3

* Teşvik edilmese bile, hastanın kişisel bakımı daha önceki düzeye göre yetersizleşmiş ise 1 numaralı kutunun işaretlenmesi düşünülebilir.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunuz var mı? Evet Hayır
2. Biraz önce (eşiniz, vb) bana son zamanlarda yaşadığınız bazı olaylardan söz etti. Bana bunlarla ilgili bir şeyler anlatır mısınız? (Gerekirse olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, ne kadar sürdüğü, ne zaman sona erdiği ve hasta ile öteki katılımcıların oraya nasıl gittiği gibi ayrıntıları hatırlatınız.)

1 hafta içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____

0.5 _____

0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

1 ay içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____

0.5 _____

0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

3. Size, bir kaç dakika süreyle hatırdan tutmanız için bir isim ve adres vereceğim. Bu isim ve adresi benden sonra tekrarlayın: (Doğru biçimde tekrar edene kadar veya en fazla üç deneme boyunca ifadeyi tekrarlayın).

Öğeler	1	2	3	4	5
Ahmet	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
Ahmet	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
Ahmet	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Her denemede, doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.).

4. Ne zaman doğdunuz? _____
5. Nerede doğdunuz? _____
6. Son devam ettiğiniz okul hangisiydi?
İsim _____
Yer _____ Sınıf _____
7. Esas mesleğiniz/işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
8. Son önemli işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
9. Ne zaman ve niçin emekli oldunuz (ya da eşiniz ne zaman ve niçin emekli oldu)? _____

10. Sizden hatırlamanızı istediğim isim ve adresi tekrarlayın:

Öğeler	1	2	3	4	5
Ahmet	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Oryantasyon Soruları:

Her bir soru için hastanın cevaplarını sözcük sözcük kaydediniz

1. Bugünün tarihi nedir?

Doğru

Doğru değil

2. Bugün haftanın hangi günü?

Doğru

Doğru değil

3. Hangi aydayız?

Doğru

Doğru değil

4. Hangi yıldayız?

Doğru

Doğru değil

5. Bu yerin adı ne?

Doğru

Doğru değil

6. Hangi şehir ya da kasabadayız?

Doğru

Doğru değil

7. Saat kaç?

Doğru

Doğru değil

8. Hasta, bilgi verenin kim olduğunu biliyor mu (sizin yargınıza göre)?

Doğru

Doğru değil

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:

Talimat: Eğer hastanın başlangıçtaki cevabına 0 derece verilemiyorsa, hastanın sorunu en iyi nasıl anladığını belirlemek üzere konu üzerinde ısrar edin. En yakın cevabı daire içine alın.

Benzerlikler:

Örnek: “Bir kurşun kalemle tükenmez kalem arasındaki benzerlik nedir?” (yazı aletleri)

“Şu nesnel arasındaki benzerlik nedir?” Hasta'nın Cevabı

1. şalgam.....karnabahar _____
(0 = sebzeler)
(1 = yenilebilir besinler, canlılar, pişirilebilir, vb)
(2 = ilişkisiz, farklılıklar; satın alınır)
2. çalışma masası.....kitaplık _____
(0 = mobilya, büro mobilyası; ikisinde de kitap olur)
(1 = tahtadan, ayaklar)
(2 = ilişkili değil, farklılıklar)

Farklılıklar:

Örnek: “Şeker ile sirke arasında ne fark vardır?” (tatlıya karşı ekşi)

“Şu nesnel arasında ne fark vardır?”

3. yalan.....hata _____
(0 = biri istemli, biri istemsiz)
(1 = biri kötü, öteki iyi – ya da yalnızca birini açıkladıysa)
(2 = başka herhangi bir şey, benzerlikler)
4. nehir.....kanal _____
(0 = doğal-yapay)
(2 = başka herhangi bir şey)

Hesaplamalar:

5. Bir lirada kaç kuruş var? Doğru Doğru değil
6. 6.75 TL içinde kaç tane 25 kuruş var? Doğru Doğru değil
7. 20'den 3'ü çıkar, her yeni sayıdan üç çıkararak bitene kadar devam et. Doğru Doğru değil

Yargılama:

8. Yabancı bir şehre gittiğinizde, görmek istediğiniz bir arkadaşımızın yerini nasıl bulursunuz?

(0 = telefon rehberine bakma, rehber bulmak için postaneye gitme; ortak bir arkadaşı arama)
(1 = polise sorma, santralı arama (Genellikle adres vermez))
(2 = açık yanıt yok)
9. Yetersizlik, yaşamdaki durumu ve neden muayene edilmekte olduğunu anlaması konusunda hastanın değerlendirmesi (kapsanmış olabilir, fakat burada derecelendirin):

 İçgörüsü iyi İçgörüsü kısmi İçgörüsü zayıf

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
-------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Bozukluk				
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalmış; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Günlük sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansıyla ilişkili yargılamalar iyi	Sorunları çözmede, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzeysel bir bakışla normal görünüyor	Evin dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülebilecek kadar iyi görünüyor	
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterlik		Gayrete getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyaların bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçırıyor

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alışıldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.