

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
EPİZOD SAYISININ REMİSYON SIRASINDAKİ
NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sercan YILMAZ

SAMSUN-2012

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
EPİZOD SAYISININ REMİSYON SIRASINDAKİ
NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sercan YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gökhan SARISOY

SAMSUN-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Rıfat ŞAHİN, Prof. Dr. Ali Cezmi ARIK, Prof. Dr. Hatice GÜZ, Doç. Dr. Ömer BÖKE, Yrd. Doç. Dr. Ozan PAZVANTOĞLU'na

Eğitimim boyunca klinik deneyimini ve görüşlerini her zaman içtenlikle paylaşan, ayrıca tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında kişisel destek ve ilgisini hiç esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gökhan SARISOY'a

Çocuk psikiyatrisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Doç. Dr. Seher AKBAŞ, Doç. Dr. M. Z. Koray KARABEKİROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE'ye

Rotasyon eğitimim sırasında katkılarından dolayı Nöroloji ve Dahiliye Ana Bilim Dalı'ndaki hocalarıma

Tez verilerinin istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Şennur Dabak ve Doç. Dr. A. Tevfik SUNTER'e

Asistanlık eğitimim boyunca ve olgu toplanması sürecinde her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma

Çalışmam için emeklerini harcayan değerli hastalarım ve ailelerine

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme

Tez çalışmamda olduğu gibi her an yanımda olan ve desteğini esirgemeyen nişanlıma

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER	V
ABSTRACT AND KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1.Tanım,tarihçe ve epidemiyoloji	2
2.2.Etiyoloji	
2.2.1.Biyolojik faktörler	3
2.2.2.Psikososyal faktörler	7
2.3.Nörokognitif işlevler	
2.3.1.Bellek	9
2.3.2.Yönetici işlevler	10
2.3.3.Görsel-uzaysal işlevler	11
2.3.4.Dikkat	11
2.4.Depresyonda nörokognitif işlevler	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Çalışma Deseni ve Uygulamalar	
3.1.1. Çalışmaya Alınma Koşulları	14
3.1.2. Çalışma Dışı Tutulma Koşulları	14
3.1.3 Uygulamalar	15
3.2. Değerlendirme Araçları	
3.2.1. Hasta Bilgi Formu	15
3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ)	16
3.2.3. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin	
Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)	16
3.2.4. İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (İSÖT)	16
3.2.5. Görsel Kopyalama Testi (GKT)	16
3.2.6. Stroop Testi	17
3.2.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)	18

3.2.8. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT)	20
3.3. Verilerin İstatiksel Analizi	20
4. BULGULAR	
4.1. Sosyodemografik veriler	22
4.2. Klinik Özellikler	22
4.3. Üç grubun nörokognitif test skorları açısından karşılaştırılması	
4.3.1. WKET	23
4.3.2. Stroop Testi	23
4.3.3. GKT	24
4.3.4. ÇYBT	24
4.3.5. İSÖT	25
4.4. Korelasyon Analizi	25
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER	51

TABLO LİSTESİ	SAYFA
Tablo I : Stroop Testi görevleri	17
Tablo II : Hasta gruplarının klinik özellikleri açısından karşılaştırılması	22
Tablo III : Üç grubun WKET puanlarının karşılaştırılması	23
Tablo IV : Üç grubun Stroop Testi puanlarının karşılaştırılması	24
Tablo V : Üç grubun GKT puanlarının karşılaştırılması	24
Tablo VI : Üç grubun ÇYBT puanlarının karşılaştırılması	24
Tablo VII : Üç grubun İSÖT puanlarının karşılaştırılması	25
Tablo VIII : Depresif epizod sayısı ile nörokognitif test performanslarının korelasyonu	26

KISALTMALAR

ÇYBT	: Çizgi Yönünü Belirleme Testi
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HHA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HHT	: Hipotalamus-hipofiz-tiroid
İSÖT	: İşitsel-Sözel Öğrenme Testi
LTC	: Limbik-talamik-kortikal
LCSPT	: Limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PFK	: Prefrontal Korteks
SCID-I	: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Mental Disorder (DSM-IV-TR Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu)
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
TBAG	: Temel Bilimler Araştırma Grubu
GKT	: Görsel Kopyalama Testi
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, remisyondaki major depresyon hastalarının nörokognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bu fonksiyonların geçirilmiş atak sayısı ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre tek depresif epizod geçirmiş olup şu an remisyon halinde olan 30 hasta, çok epizod geçirmiş olup şu an remisyonunda olan 30 hasta ve bu hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hastalar Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve SCID-1 ile değerlendirilmiştir. Her üç gruba Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT), Görsel Kopyalama Testi (GKT) ve İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (İSÖT) uygulanarak grupların nörokognitif performansları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: WKET’de çok epizod geçirmiş hasta grubu toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdeleri açısından kontrol grubundan daha düşük performans gösterirken, diğer gruplar arasında farklılık saptanmadı. Stroop testinde çok epizod geçirmiş hasta grubu tüm puanlarda, tek epizod geçirmiş hasta grubu ise yalnızca dördüncü ve beşinci kartların okuma sürelerinde kontrol grubuna göre düşük performans gösterdi. GKT’de çok epizod geçirmiş hasta grubu tüm puan türlerinde, tek epizod geçirmiş hasta grubu ise GKT’nin yalnızca 2. kısım puanlarında kontrol grubuna göre daha düşük olacak şekilde farklılık gösterdi. ÇYBT’de hasta gruplarının ikisi de kontrol grubuna göre düşük performans gösterdi. Son olarak İSÖT’de çok epizod geçirmiş hasta grubu tüm puanlarda, tek epizod geçirmiş hasta grubu ise anlık bellek ve sözel öğrenme puanlarında kontrol grubuna göre düşük olacak şekilde farklılık gösterdi. Tüm nörokognitif test skorları içinde iki hasta grubu arasında farklılık sadece İSÖT’deki hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama puanlarında saptandı.

Depresif epizod sayısı ile; WKET’in toplam yanlış sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanları, Stroop Testi’nin tüm kartlarının okuma süreleri, GKT skorları (GKT-1 ve GKT-2) ve ÇYBT skorları, İSÖT’ün anlık bellek alt puanları orta derecede;

İSÖT'ün sözel öğrenme, hatırda tutma ve gecikmiş hatırlama puanları güçlü derecede korelasyon gösterdi.

Sonuç: Araştırmanın sonucunda depresif epizod sayısı arttıkça hastalarda yönetici işlev bozukluklarının ve perseveratif hataların arttığı, görsel-mekansal işlevlerin, psikomotor hızın, dikkat işlevlerinin, sözel ve sözel olmayan bellek süreçlerinin bozukluk gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar; depresyondaki kognitif defisitın “durum-bağımlı” bir fenomen olmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Depresif epizod, depresyon, remisyon, nörokognitif fonksiyonlar.

SUMMARY

Aim: This study aims to investigate neurocognitive function of the patients with major depressive disorder in remission and to evaluate association of these results with the previous episode number.

Material and methods: According to DSM-IV diagnosis criterias, 30 patients with remitted depression who had a single depressive episode, 30 patients with remitted depression who had two or more depressive episodes and 30 health subjects, selected as suitable with regard to age, gender and education enrolled in this study at Ondokuz Mayıs University faculty of medicine psychiatry clinic. The patients evaluated with Hamilton Depression Scala (HAM-D) and SCID-I. Neurocognitive functions of all three groups was compared with Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop test, judgement of line orientation test (JLOT), Visuel Reproduction Test (VRT) and Auditory-Verbal Learning Test (AVLT).

Results: Total correct number, total errors, number of total perseverative response and total perseverative error and perseverative error percent were lower in the multiple episode group than control group in WCST. However, there were no differences between the other groups. In Stroop test, the multiple episode group had lower performance in terms of all points and the single episode group had lower performance only in terms of the times of reading the fourth and the fifth cards compared with the control group. In VRT, the multiple episode group had lower performance in terms of all points however the single episode group had lower performance only in second part of VRT, compared with control group. Both of the patient groups had lower performance than the control group in JLOT. Finally in AVLT, the multiple episode group had lower performance in terms of all points however the single episode group had lower performance in terms of immediate recall and verbal learning compared with the control group. Among all of the neurocognitive test scores, thle differences between both of the patient groups were found only in delayed recall and delayed recognition of AVLT.

While there were moderate correlations between the previous depressive episode number and number of total errors in WCST, number of total perseverative response, total perseverative errors, performed category number and perseverative error percent, reading time of all card in Stroop test, VRT points (VRT-1 and VRT-2) and JLOT

points; verbal learning, free recall and delayed recall points in AVLT were high correlated.

Conclusion: : This study shows that rising number of depressive episodes increases the executive function disorders and perseverative errors but also triggers deficits in visio-spatial function, attention, verbal and non-verbal memory. These results demonstrate that cognitive deficits in depression are not due to “state-dependent” phenomena.

Key words: Depressive episode, depression, remission, neurocognitive functions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Tek bir epizod ya da yineleyici epizodlar şeklinde görülebilir (Hagop ve Akiskal, 2007).

Toplumda yüksek sıklık ve yaygınlık gösteren depresif bozuklukların tanımlanması ve alt gruplara ayrılması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda bu çalışmalar depresif hastalarda görülen bilişsel bozukluklar ve nöropsikolojik işlevler üzerinde yoğunlaşmıştır. Şizofreni ve bazı nörolojik bozukluklarda olduğu gibi depresif bozukluklarda da bilişsel bozuklukların hastalığa özgü olup olmadığı araştırılmaktadır. Farklı nöral yapılar duygudurum bozukluklarından ve bilişsel işlevlerin bütünlüğünden sorumlu olabilir.

Major depresif bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevlerin sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildiren çalışmaların (Miller ve ark.,1991; Purcell ve ark., 1998) yanı sıra, bilişsel işlevlerde bozukluklar olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (Golinkoff ve Sweeney, 1989; Purcell ve ark., 1998; Demir ve ark., 2000; Neu ve ark., 2001; Ravnkilde ve ark., 2002; Porter ve ark., 2003).

Depresyon hastalarının bilişsel işlevleri üzerinde yaş (King ve ark., 1998), hastalık süresi, atak sayısı, hastanede yatış sayısı (Tham ve ark., 1997; Kessing, 1998; Fossati ve ark., 2002), depresyonun tipi (Neu ve ark., 2001) ve ilaç kullanımının etkilerini (Branconnier ve ark., 1982; Lamping ve ark., 1984; Schmitt ve ark., 2001) araştıran çalışmalar vardır. Ancak bilişsel işlevlerde bozukluk olduğunu tespit eden çalışmalar; ileri yaşta, yatarak tedavi gören ve/veya şiddetli depresif epizod içerisinde olan hastalar üzerinde yapılmıştır.

Literatürde tek epizod geçirmiş depresyon hastaları ile tekrarlayan epizodları olan depresyon hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalar içinde, remisyon sırasındaki kognitif işlevlerin dört temel alanının da (bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal işlevler) birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmanın amaçları;

1- Remisyonadaki major depresif bozukluk tanılı hastalarda, geçirilmiş atak sayısı ile nörokognitif fonksiyonların ilişkisini incelemek.

2- Nörokognitif fonksiyonlardaki olası etkilenmenin, kognitif işlevlerin dört temel alanı üzerindeki dağılımını saptayabilmek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji

Major depresif bozukluk, en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Yaygın disfori ve depresif (çökkün) duygudurumla seyrederek (Johnson ve Magaro, 1987; Hagop ve Akiskal, 2007).

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan "depress" sözcüğü ise Latince "depressus" tan gelmektedir. Yazılı kaynaklarda 17. yüzyıldan beri bu sözcüğün kullanıldığına rastlanmaktaysa da, ruhsal bir rahatsızlığın tanımlanması için kullanımı geçen yüzyılın sonunda Kraepelin tarafından yapılmıştır (Hagop ve Akiskal, 2007).

DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresif epizod; iki haftalık bir dönem sırasında daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte depresif duygudurum, ilgi ya da haz almada kayıp, kilo kaybı ya da alımı, uykusuzluk veya aşırı uyku, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı, değersizlik ya da uygun olmayan suçluluk duyguları, düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma, kararsızlık, yineleyen ölüm ya da özkıyım düşüncelerinin en az beşi veya daha fazlasını içeren, depresif duygudurum, ilgi kaybı ya da zevk alamama belirtilerinden birinin mutlak olarak bulunduğu klinik tablodur. Ek olarak bu semptomlar, herhangi bir madde veya ilaç kullanımına ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve karma epizod ölçütlerini karşılamaz (Koroğlu, 2001).

Depresif duygular sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan, sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkiler olup yaşamın normal bir parçası kabul edilir. Ancak ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen depresif bozukluk, duygusal bir tepkiden daha şiddetli ve kişinin yaşamını tümüyle olumsuz olarak etkileyebilen, belirli belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur (Işık, 2003b).

Depresyon toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir sorundur ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yeti yitimi oluşturan hastalıklar içinde dördüncü sırada gösterilmektedir (Thase, 1999; Williams ve ark., 2000).

Epidemiyolojik çalışmalar, erişkinlerde depresif bozukluk oranıyla ilgili olarak geniş bir dağılım aralığı vermektedir. Majör depresyonun toplumda yaşam boyu görülme olasılığının kadınlar için % 10-25, erkekler içinse % 5-12 arasında değişmekte olduğu düşünülmektedir (Rihmer ve Angst, 2007).

Yirmi-kırkbeş yaşları arasında başladığı ve sıklığının kadınlarda erkeklere oranla 1,5-2 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Rihmer ve Angst, 2007).

Majör depresyonun prevalans oranları etnik köken, eğitim ve diğer demografik özelliklerle ilişkisiz görünmektedir (Rothschild, 1999).

Hastalığın seyri sırasında relapslar ve rekürrensler gelişebileceği gibi, kronik bir hale dönüşebileceği de bilinmektedir (Thase, 1999; Işık, 2003b).

Depresif bozukluk; dikkatte azalma, bellek bozuklukları ve düşünce yavaşlaması gibi bilişsel şikayetlerle de birliktedir (Purcell ve ark., 1997; Lezak ve ark., 2004; Işık ve Uzbay, 2008; Herrman ve ark., 2009). Ancak depresyondaki bilişsel bozuklukların diğer psikiyatrik hastalıklarda veya Alzheimer tipi demans ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda görülen bilişsel bozukluklardan kalitatif olarak farklı olup olmadığı tanımlanamamıştır (Melanie ve ark., 1990).

2.2.Etiyoloji

Depresif bozukluklarda etiyolojide biyolojik ve psikososyal etkenler rol oynar.

2.2.1.Biyolojik faktörler

2.2.1.1.Biyojenik aminler

Depresyonun ortaya çıkışında, merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle noradrenalin, dopamin ve serotonin, depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezi rol oynayan nörotransmitterlerdir.

Serotonin: Serotoninin işlevleri; uykunun, iştahın, belleğin, nöroendokrin işlevlerin, diüurnal ritmin, duygudurumun düzenlenmesi ve impulsivitenin azaltılmasıdır. Depresyon oluşumunda en çok sözü edilen nörotransmitterdir. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlevlerin yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir. Bu nedenle depresyonda temel patolojinin;

- i-) Sinaptik aralığa serotonin salınımını düzenleyen presinaptik 5-HT1A otoreseptörlerindeki artış (up-regülasyon) nedeniyle sinaptik aralığa salınan serotonin miktarında olan azalmayla,
- ii-) Duygudurum regülasyonunda rol oynayan postsinaptik 5-HT1A reseptörleri üzerinde gerekli inhibitör düzenlemeleri yapan 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerinde oluşan artışla,
- iii-) Ve sonuçta 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerindeki artışın, postsinaptik 5-HT1A reseptörlerinde inhibisyon oluşturması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Işık ve Uzbay, 2008).

Noradrenalin: Noradrenalin sistemi prefrontal korteks işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok prefrontal korteks işlevinin bozulmasına neden olur (Pedro ve ark., 2007). Depresyonun etiyolojisinde noradrenalin yetersizliğinin de rol oynadığı düşünülmektedir. Beyinde yetersiz noradrenalin yapımı, sinaptik aralığa yeterince noradrenalin salınmaması ya da serotonerjik nöronlarda da bulunan presinaptik beta-2 reseptörler aracılığıyla serotonin salınımının dolaylı yoldan etkilenmesi depresyona yol açabilir. Özellikle alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerdeki azalmanın (down-regülasyon) ve inhibitör etkili alfa-2 presinaptik reseptörlerdeki artışın (up-regülasyon) sonucu noradrenalin yetersizliğinin ortaya çıkabileceği üzerinde durulmaktadır (Işık ve Uzbay, 2008). Özkıyım nedeniyle veya başka bir nedenle ölen depresyon hastalarında yapılan postmortem incelemede frontal kortekste ve lokus seruleusda alfa-2 adrenerjik reseptör yoğunluğu ve afinitesinde artış bulunmuştur (Işık, 2003a; Pedro ve ark., 2007).

Dopamin: Depresyonda dopaminin rolü iyi bilinmemekle beraber çalışmalardan elde edilmiş veriler depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir. Hastaların beyin-omurilik sıvısı homovalinik asit (HVA) düzeylerinde düşüklük bulunmuş ve dopamin döngüsünün depresyonda azaldığı öne sürülmüştür. Rezerpin ve tetrabenazin gibi dopamin depolarını boşaltan farmakolojik ajanların retarde depresyona ve öğrenme güçlüğüne yol açması, dopamin düzeyini yükselten amfetamin ve bupropiyon gibi ajanların antidepresan etki göstermesi de depresyonda dopamin miktarının azaldığını desteklemektedir (Balcıoğlu, 1999; Thase, 2007).

2.2.1.2. Diğer nörokimyasal faktörler

GABA ve diğer nöroaktif peptidler, özellikle vazopressin ve endojen opiyatların, depresyonun patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Glutamat ve glisin NMDA reseptörleri ile bağlantılı olarak nörotoksik etkileri bilinmekte, glutamat hiperkortizolemi ile ilişkilendirilerek kronik stresin nörokognitif etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (Ceylan ve Oral, 2001; Thase, 2007).

Depresif bozukluk tanılı hastalarda ek olarak folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin genel popülasyondan düşük olduğu, düşük folik asit düzeyleri ile tedaviye direnç arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Fava ve ark., 1997). Bu maddelerin dışında, depresyonun leptin ile de ilişkisi araştırılmakta ve çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (Auwerx ve Steals, 1998; Geçici ve ark., 2004).

2.2.1.3. Nöroendokrin düzenleme

Depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini ile hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenidir. Kortizol hipersekresyonu ve depresyon arasındaki ilişki biyolojik psikiyatrideki en eski gözlemlerden biridir. Depresyondaki hastaların yaklaşık %50'si yüksek kortizol düzeylerine sahiptir. Depresyonda noradrenerjik iletimin azalmasına bağlı olarak kortikotropin salıverici hormon (CRH) inhibe edilemez. CRH artışı sonucu HHA eksenini daha fazla çalışır ve kortizol düzeyini artırır. HHT ekseniniyle ilişkili olarak; tirotropin salıverici hormon (TRH) düzeyinde artış ve TRH infüzyonuna karşı gelişen tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında azalma izlenmektedir. Depresyonda noradrenalin azalmasına bağlı olarak büyüme hormonu (GH) salınımı da azalmıştır ve hastalara GH salınımını uyarmak amacıyla klonidin, insülin, L-dopa, amfetamin, büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH) verildiğinde beklenen yanıt alınmaz. Ayrıca uyku sırasında GH düzeyini beklenen oranda artmamaktadır. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda sözü geçen diğer nöroendokrin anormallikler, azalmış nöktürnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (Eşel ve Sofuoğlu, 2001; Işık, 2003a; Albayrak ve Ceylan, 2004; Thase, 2007; Işık ve Uzbay, 2008).

2.2.1.4. Nöroanatomik açıklamalar

Major depresyonun patogenezinde rol alan mekanizmaların araştırılması, nöropsikiyatrik çalışmalarının temel ilgi alanlarından birisidir. Depresyonda tanı

geçerliliğini güçlendirecek ve hastaya uygun tedavi yöntemlerinin seçimini belirleyecek biyolojik belirteçlerin saptanması klinik açıdan oldukça önemlidir.

Depresyon hastalarında sıklıkla frontal korteks, striatum ve hipokampusun etkilendiği bildirilmektedir (Rajkowska, 2000; Loosen ve ark., 2003; Mayberg, 2003).

PET (Pozitron emisyon tomografisi) ve SPECT (Tek foton emisyon tomografisi) ile yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında depresyon hastalarının ventral prefrontal korteks, anterior singulat, anterior temporal korteks gibi paralimbik alanlarda hipoperfüzyon tespit edilmiştir (Ketter ve ark., 1996). Yoğun olarak serotonerjik sinir lifleriyle innerve edilen anterior singulat bölge, talamus ve basal ganglia aktivitesinde azalma görülen bu olgularda; çökkünlük, negativizm, irritabilite, bilişsel katılık, olumsuz düşünce örüntüsü gibi belirtilerin yoğunlaştığı ve bunların genellikle serotonerjik antidepresanlara iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (Özpoyraz, 2002).

Çalışmalarda tutarlı olarak saptanan bir bulgu depresyon olgularındaki düşük frontal lob işlevleridir (Videbech, 2000; Mayberg, 2003). Depresyonun şiddeti sıklıkla frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrasında hastanın duygudurumu düzeldiğinde bu hipometabolizmanın da düzeldiği gösterilmiştir (Özpoyraz, 2002; Jarnum ve ark, 2011). Araştırmacılar aynı zamanda depresyonda limbik sistem aktivitesinde artıştan söz etmektedirler. Özellikle limbik neokortikal bağlantı üzerinde önemle durulmaktadır (Drevets, 1998; Özpoyraz, 2002; Jarnum ve ark, 2011).

Limbik-talamik-kortikal (LTK) devrelerin (amigdala, medial talamus, orbital ve medial frontal korteksler dahil) ve limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik devrelerin (LTK'nın bazı komponentleriyle, striatumun ve pallidumun bazı kısımları) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Gönül, 2002; Jarnum ve ark, 2011). Sonuçta, limbik kortikal devrelerin bazal metabolik aktivitesinin değerlendirilmesi depresyonda kişisel farklılıkların saptanması, kişisel yatkınlıkların belirlenmesi ve optimal tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde yol gösterebilir.

2.2.1.5.Genetik faktörler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyonun ailesel geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu ailesel geçiş bipolar bozuklukta

olduğu kadar belirgin değildir. Depresyonun birinci derece akrabalarda görülme oranının %25-%50 arasında olduğu bildirilmektedir (Işık, 2003a).

Depresyon etiyolojisine yönelik geliştirilen hipotezler günümüzde moleküler düzeye yönelmiş ve monoamin hipotezi, gen ekspresyonu teorisi ile daha iyi açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre gerçekte monoaminlerin kaybı söz konusu değildir ancak moleküler düzeyde bir bozukluktan söz edilebilir. Nöronların çeşitliliğini sağlayan BDNF (brain-derived neurotrophic factor) adı verilen nöron faktörü, stres durumlarında gen düzeyinde baskılanır. BDNF'deki bu azalma zayıf nöronların yıkımına ve diğer nöronların atrofisine yol açar. Bu durum depresyona, depresif epizodların tekrarlanmasına ve tedaviye direnç sebeptir. Bu hipotezle ilişkili olarak antidepresanların nörotropik faktörler için genleri aktive ederek tabloyu tersine çevirdikleri düşünülmektedir. Ek olarak bu hipotez, yapılan görüntüleme çalışmalarıyla desteklenir şekilde depresyon sırasında hipokampal nöron boyutlarının ve fonksiyonlarının azalmasını da açıklamaktadır (Thase, 2007; Ceylan ve Oral, 2001).

2.2.2. Psikososyal faktörler

2.2.2.1. Yaşam olayları ve çevresel zorlanmalar

Duygudurum bozukluklarının özellikle başlangıç dönemlerine, travmatik yaşam olaylarının öncülük ettiğine yönelik klinik gözlemler vardır. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen kuram; ilk epizoda eşlik eden stres nedeniyle, çeşitli nörotransmitterlerde ve intranöronal sinyal sistemlerinin işlevsel durumlarında uzun süreli değişiklikler meydana geldiği şeklindedir. Hatta bu değişiklikler nöron kaybı ve sinaptik temaslarda aşırı azalmayı da içerebilmektedir. Sonuç olarak bu bireylerin sonraki dönemlerde dışsal bir stres faktörü olmasa bile duygudurum bozulduğu için daha yüksek risk sahibi olabileceği düşünülmektedir. Erken yaşta ebeveyn kaybı, bir bireyin sonradan depresyon geliştirmesine en sık eşlik eden yaşam olayıdır. Depresyonun başlamasına eşlik eden çevresel stres faktörlerinin başında ise eş kaybı ve işsizlik gelmektedir (Rihmer ve Angst, 2007).

2.2.2.2. Kişilik faktörleri

Bazı kişilik özelliklerine ya da kişilik bozukluklarına sahip olanlar depresyona yatkınlık göstermektedirler. Obsesif-kompulsif, histriyonik, bağımlı ve borderline kişilik özelliklerine sahip olanlarda depresyon daha çok izlenirken, antisosyal ve paranoid kişilik yapısına sahip bireylerde daha az izlenmektedir (Işık, 2003c).

2.2.2.3.Psikanalitik ve psikodinamik modeller

Depresyonu “tamamlanmamış/çözümüne ulaşmamış bir yas tutma olayı” gibi ele alan Freud’a göre, bir yas durumunda benlik tüm enerjisini kullanarak kişinin yitirilen nesneden ayrılabilmesini sağlayıp çözüme ulaşırken, depresyonda bu başarılamamaktadır. Kaybedilen ya da kaybedildiği duygusu yaşanan nesnelere yönelik olan öfke, kızgınlık gibi duygular, üst benlik tarafından o nesneye değil, kaybedilen nesnenin zihinsel temsilinin içe alınması ve onun bütünüyle yapılan narsistik özdeşimler sonucu artık “kaybedilen nesne” haline gelmiş olan kişinin kendi benliği üzerine yönlendirilir. Böylece kişi, nesneyi cezalandırmak yerine, kendini cezalandırarak o nesneyi cezalandırmak yolunu seçer (Işık ve Uzbay, 2008).

2.2.2.4.Bilişsel model

Beck'e göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının, onda daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle oluşmaktadır. Bilişsel yanlışlıklar, kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanması olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli, bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeyde olan düzey; kendiliğinden ortaya çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir. Bu düşünceye karşı oluşan duygusal hassasiyet altta yatan sayıltılardan veya kurallardan kaynaklanır. Bu uyum bozucu sayıltılar ve kurallar tipik olarak katı, aşırı kapsayıcı, erişilemezdirler ve gelecekteki depresif dönemler için yatkınlığa neden olurlar (Leahy, 2010).

2.2.2.5.Davranışçı model

Seligman, depresyon oluşumuna ilişkin bir hayvan modelini araştırırken "öğrenilmiş çaresizlik" kavramını ortaya atmıştır. Laboratuvar hayvanlarına rastgele şok verilerek herhangi bir uyarandan kaçamayacakları düzeyde apati ortaya çıkarılmıştır. Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin negatif yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (Loosen ve ark., 2003).

2.3.Nörokognitif işlevler

Nörokognitif işlevler, duyum ve algılardan gelen veriler üzerinde plan ve stratejiler uygulanarak elde edilen dil, problem çözme ve düşünme gibi karmaşık süreçlere verilen addır (Karakaş ve ark., 2003).

2.3.1.Bellek

Bellek terimi geçmiş deneyimlerin anımsanması ile ilgili çeşitli faktörleri içeren bir genellemedir. Bellek, bir uyarının algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Algılama, dikkat, emosyonel durum, uyarının içeriği ve süresi gibi bazı faktörlere bağlıdır. Hatırlama; bilince çıkarma ve sözel olarak ifade etme yeteneğinin göstergesidir (Baysal ve Coşar, 1999).

Bilgi işleme sürecinde ilk olarak uyarın ya da bilgi duyu organları yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşır. Daha sonra bu bilgi tanımlanır ve ilişkilendirilir, yani kodlanır. Kodlanan bilgi daha sonra kullanılmak amacıyla depolanır. Bu kodlama ve depolama süreci bellek işlevleri olarak tanımlanabilir. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesinin limbik sistemle, depolanmasının beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılmasının ise prefrontal-temporal ağ ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Mesulam, 2004).

Bellek, çok yüksek seviyede bir kognitif fonksiyondur ve diğer kognitif fonksiyon alanlarının eksiksiz çalışmasıyla ilişkilidir. Genel görüş belleğin bölünmez bir kavram olmadığı üzerinedir ve çeşitli bellek sistemlerini tanımlamak için birçok model geliştirilmiştir (Karakaş, 2006).

En eski ayrımlardan biri kısa dönem bellek ile uzun dönem bellek arasındadır. Kısa süreli bellek bilginin geçici olarak muhafaza edilip depolanmasını içerir ve bu belleğin işlevleri ağırlıklı olarak dorsolateral prefrontal kortekste gerçekleştirilir. Uzun süreli bellek ise, saatlerden yıllara varan bir zaman diliminde bilgiyi muhafaza edebilir veya depolayabilir ve bu depolanma ağırlıklı olarak hipokampüste gerçekleşir (Reid ve Stewart, 1997). Ayrıca uzun süreli bellek de içeriğine göre ikiye ayrılabilir. Bunlar açık bellek (deklaratif) ve örtük bellektir (non-deklaratif). Açık bellek, kabaca "bilgi" ile, örtük bellek ise "beceriler" ile ilgilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir. İnsanlar, yerler, nesnelere gibi konular hakkında bilgi sahibi olmayı ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi

anlatır. Örtük bellek ise, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır (Karakaş, 2006).

Bellek işlevlerinin bir diğer ayrımı da görsel ve sözel bellek şeklindedir. Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Kelimelerin kodlanmasının özellikle sol prefrontal kortekste gerçekleştiği gösterilmiştir (Chelune ve Bornstein, 1988; Floel ve ark., 2004).

Görsel bellek ise, daha önceden görme yoluyla algılanan uyaranları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisidir. Soyut şekillerin kodlanmasının sağ prefrontal kortekste gerçekleştiği bildirilmekle birlikte (Chelune ve Bornstein, 1988; Floel ve ark., 2004), sağ temporal lobun da yüzler ve soyut şekillerin kodlanıp hatırlanması açısından büyük önem taşıdığı gösterilmiştir (Gleissner ve ark., 1998).

2.3.2. Yürütücü işlevler

Bilişsel sistem; uyarıcıların sadece duyumsanıp algılanması, öğrenilip belleğe yerleştirilerek gerektiğinde hatırlanmasını sağlayan bir sistem değildir. Etkili bir bilişsel sistem şema ve kurulumları koruyabilmeli, gerektiğinde değiştirip düzenleyebilmeli, onları yeniden oluşturabilen bozucu etkilere karşı koyabilmeli, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleştirebilmeli, belleği tarayabilmeli, bellek izlerinin üstünde çalışabilmeli, stratejiler kurup değiştirebilmeli ve planlar yapabilmelidir. Kısaca bütün zihinsel faaliyetleri yönetebilmelidir. Bilgi işlemede sürdürülen bu işlemlerin tamamına yürütücü işlevler denmektedir (Beyazkürk, 2003).

Yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin başında Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) gelmektedir. WKET performansı temelde davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden yararlanarak, sınıflama ilkesini çıkarma, uyarıcının bir yönüne seçici olarak dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanma, yanlış davranışa yol açtığı anda ise ilkedan vazgeçebilme, yani davranış kurulumunu değiştirebilmeyi içerir. Bu davranış kurulumunu değiştirememeye yani; bireyin daha önceki ilkeler doğrultusundaki davranımında ısrar etmesi perseverasyon olarak tanımlanmaktadır (Karakaş ve ark., 1999b; Karakaş ve Karakaş, 2000).

Yürütücü işlevleri ölçmede yaygın olarak kullanılan bir diğer nöropsikolojik test Stroop Testidir. Bu test algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir "bozucu

etki" altında değiştirebilme, alışılmış davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır (Öktem, 2006).

WKET ve Stroop Testleriyle ilgili temel beyin bölgelerinin frontal bölge ve bu bölgenin striatal bağlantıları olduğu genel kabul gören bir görüştür. Nitekim prefrontal korteksin işlevleri arasında planlama ve program yapabilme, bu plan ve programları işleme koyuncaya kadar canlı ve işler halde tutabilme ve ilişkisiz davranışları ketleyebilme bulunmaktadır. Yürütücü işlevler ile prefrontal korteksin işlevleri örtüşmekle birlikte, sinir sisteminin bir bütün olarak çalıştığına ilişkin çağdaş görüşler doğrultusunda, yürütücü işlevlerin sadece frontal loblarla denetleniyor olmasının mümkün olmadığı düşünölmektedir (Duncan, 1986; Kılıç, 2002; Beyazkürk, 2003). Stroop ve WKET görevleri paralel olarak çalışan nöral ağlarla ilişkilidir. Bu ağları oluşturan farklı bölgeler testlerin kapsamındaki değişik işlevleri desteklemektedir (Karakası ve ark., 1999a; Karakas ve Karakas, 2000).

2.3.3.Görsel-uzaysal süreçler

Görsel-uzaysal süreçler; görselleştirme, yönelim, nesnelerin yönünü ve uzaklıklarını belirleyebilme ve görsel-uzaysal dikkat gibi işlevleri içermektedir. Sağ hemisferin, özellikle sağ paryetal lobun hasarı sonucunda görsel-uzaysal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat görme sisteminde nesnel algılama ve görsel-uzaysal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunlar, her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipito-temporal yolak ve oksipito-paryetal yolaktır. İlk yolak nesnenin "nerede" olduğuyla, ikinci yolak ise nesnenin "ne" olduğuyla ilgilidir. "Ne" ve "nerede" bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir (Kurt, 2003; Kurt ve Karakas ve Karakas, 2000).

2.3.4.Dikkat

Dikkatin tanımı üzerinde kesin ve herkesçe kabul edilen bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, nöropsikolojik işlevlerin merkezi olduğu kabul edilmektedir (Lezak ve ark., 2004).

Dikkat, üç komponenti içermesiyle kavramlaştırılır. Bunlar seçici dikkat, sürdürölen dikkat ve bölünmüş dikkattir (Mialet ve ark., 1996). Seçici dikkat çoğunlukla konsantrasyon olarak bilinir ve gelen bilgiyi idrak ederken, rakip bilgiyi görmezden gelebilme yetisi olarak tanımlanabilir. Bunun yanında sürdürölen dikkat ya da diğer adıyla vijilans, belirli zaman periyodunu aşan bir aktiviteye odaklanmak ve

onu sürdürmek için gerekli olan işlevler olarak tanımlanır. Son olarak bölünmüş dikkat ise basitçe, aynı zaman dilimi içinde birden çok göreve cevap verebilme kabiliyeti şeklinde tanımlanmaktadır.

Her ne kadar farklı bağlamlarda ve farklı zamanlarda değişiklikler gösterse de, dikkat sisteminin sınırlı bir kapasitesi vardır (Lezak ve ark., 2004). Önemle belirtmek gerekir ki kendi başına kusursuz ölçümleri yoktur. Geleneksel testler dikkati genel olarak ölçer ki bu testler dikkatin ayrı ayrı komponentlerinin incelenmesinden ziyade dikkatteki toplam defisitleri değerlendirir. Sonraki aşama daha spesifik bilgisayarlı testler olabilir ancak bugüne kadar depresyon hastalarında bu testler nadiren yapılmıştır (Mialet ve ark., 1996).

2.4. Depresyonda nörokognitif işlevler

Nörokognitif bozukluklar depresif duygudurum ya da uyku bozuklukları kadar kişinin işlevselliğini etkileyen, depresyonun çekirdek özelliklerindedir (Austin ve ark., 2001). Nörokognitif değişiklikler ve klinik depresyon arasındaki ilişkiden sıklıkla söz edilmektedir (Palmer ve ark., 1996; Austin ve ark., 1999).

Unipolar depresyonda psikomotor hız, bellek, dikkat, işlem belleği ve yürütücü işlevlerde bozukluklar bildirilmiştir (Reischies ve Neu, 2000; Sweeney ve ark., 2000; Smith ve ark., 2006; Reppermund ve ark., 2009).

Çalışmalar genellikle bellek üzerine odaklanmıştır. Kısa süreli bellek, hatırlama, sözel ve görsel materyalin öğrenilmesinde bozukluklar tanımlanmıştır (Degl'Innocenti ve Backman, 1999; Austin ve ark., 2001). Bellek oluşumu, emosyonel durum ya da motivasyonla desteklenebilen işlemlerdir. Depresyondaki bellek bozukluklarının bir öğrenme sorunundan çok öğrenilenlerin geri çağrılmasında olduğu üzerinde durulmuş ve bu bellek bozukluklarının nedeni olarak hastalardaki zayıf ya da etkisiz çaba gösterme eğilimi sorumlu tutulmuştur (Shah ve ark., 1999).

Çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte bilgi işlem hızı, sözel ve sözel olmayan öğrenme, semantik bellek, çalışma belleği, planlama, sıralama, organizasyon ve soyutlamada bozuklukların geç başlangıçlı depresyonlarda görülebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte ileri yaşta başlayan depresyonlardaki bu bilişsel bozuklukların, subkortikal demans ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir (Kalayam ve Alexopoulos, 1999; Dunkin ve ark., 2000).

Depresyondaki nörokognitif bozuklukların, remisyon sırasında geri dönüşlü olup olmadığı sorusu depresyonun nörobilimsel modelleri açısından önemlidir. Bu modellerden biri depresif epizod sırasında oluşan hipokampal lezyon yüzünden bu bozuklukların geliştiği hipotezidir. Bu durumun, depresif kişilerdeki hastalık süresi ve depresif epizodların sayısı ile ilişkili olarak ilerleyici veya dirençli olabilen epizodik bellek bozukluklarının öngörücüsü olabileceği düşünülmektedir (Reischies ve Neu, 2000).

Depresif hastalarda yürütücü işlevlerin olumsuz yönde etkilendiğini bildiren çok sayıda çalışma vardır (Degl'Innocenti ve ark., 1998; Ravnkilde ve ark., 2002; Lampe ve ark., 2004; Smith ve ark., 2006; Reppermund ve ark., 2009).

Azalmış dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) aktivitesi depresyonun şiddeti, psikomotor yavaşlama ve depresif hastalarda görülen işlem belleği, kurulumu değiştirebilme, plan yapabilme gibi bilişsel işlevlerde görülen bozulma ile ilişkilendirilmektedir (Rogers ve ark., 2004; Viedebach ve ark., 2002). Ek olarak depresyonun sık ve erken görülen belirtilerinden birinin dikkat ve konsantrasyon bozuklukları olduğu bildirilmektedir (Williams ve ark., 2000).

Reaksiyon zamanıyla ilgili yapılan testler hem karar verme hem de hareket için gerekli sürenin depresyonda uzadığını göstermiştir (Veiel ve ark., 1997; Sabbe ve ark., 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma deseni ve uygulamalar

3.1.1. Çalışmaya alınma koşulları

Çalışmaya 01.07.2010 – 01.06.2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde Majör Depresif Bozukluk tanısı ile takip edilmekte olan hastalar arasından, çalışmaya alınma koşullarına uygun olan gönüllüler alındı. Kontrol grubu olarak hastane personeli ve araştırmacının yakın çevresinden, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler alındı.

Hasta grupları için çalışmaya dahil edilme koşulları:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- DSM-IV tanı kriterlerine göre saptanan geçirilmiş bir veya daha fazla depresif epizodun bulunması,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği'nde 8'in altında puan almak ile belirlenen, en az iki aylık iyilik halinin olması,
- Araştırmaya alındığı sırada tedavisinin "seçici serotonin geri alım inhibitörleri" ile devam ediyor olması,
- En az ilkokul mezunu olmak,
- Klinik değerlendirmede normal zeka düzeyine sahip olmak,
- Sağ el tercihli olmak.

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme koşulları:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- En az ilkokul mezunu olmak,
- Klinik değerlendirmede normal zeka düzeyine sahip olmak.
- Sağ el tercihli olmak.

3.1.2. Çalışma dışı tutulma koşulları

Hasta grupları için çalışma dışı tutulma koşulları:

- Nörokognitif test performansını etkileyebilecek herhangi bir merkezi sinir sistemi hastalığı ya da başka bir tıbbi hastalığın varlığı,

- Depresif epizod/epizodların psikotik özellikte olması,
- Birinci ekseninde başka bir psikiyatrik tanı varlığı,
- Renk körlüğü,
- Son bir haftada alkol, benzodiyazepin ve/veya antipsikotik bir ilaç kullanmış olmak.

Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma koşulları:

- Yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik veya nörolojik hastalık tanısı konmuş ve bu hastalıklarla ilgili herhangi bir tedavi görmüş olmak
- Son bir haftada alkol ya da herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı,
- Renk körlüğü.

3.1.3. Uygulamalar

Major depresyon tanısı ile çalışmaya katılan hastalara ilk oturumda DSM-IV'e göre 1. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısını belirlemek için görüşmecinin uyguladığı yapılandırılmış bir klinik görüşme olan SCID-I uygulanmış ve sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Aynı görüşmede hastaya Hamilton Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. İkinci oturumda hastalara nöropsikolojik değerlendirme kapsamında WKET (Wisconsin Kart Eşleme Testi), Stroop Testi, İSÖT (İşitsel Sözel Öğrenme Testi), GKT (Görsel Kopyalama Testi) ve ÇYBT (Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi) uygulanmıştır. Elde edilen bulguları karşılaştırmak amacı ile kontrol grubuna da hasta grubuna uygulanan testler uygulanmıştır

Katılımcıların tümüne çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiş, ardından sözel ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.06.2010 tarih ve 2010/35 sayısı ile onay alınmış, ardından veri toplanmaya başlanmıştır.

3.2. Değerlendirme araçları

3.2.1. Hasta bilgi formu

Araştırmada, hastaların sosyodemografik özelliklerini ve hastalığın klinik özelliklerini saptamak amacıyla hazırlanmış olan yarı yapılandırılmış bir çizelge kullanıldı. Bu çizelgede cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim, çalışma durumu, hastanın kullandığı ilaçlar, tıbbi özgeçmişi ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü sorgulandı. Hastalığın başlangıç yaşı, epizodlarının sayısı ve ortalama süresi, tedavi öyküsü, alkol-

madde kullanımı olup olmadığı değerlendirildi. Aile ile ilgili bilgiler çalışmaya katılan kişilerden elde edildi.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ)

Hamilton tarafından, depresif bozukluk tanısı almış hastalarda depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (Mesulam, 1998). Klinisyen tarafından uygulanır. 17 başlıktan oluşur ve testten 0-52 arasında puan alınır.

Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Akdemir ve ark., 1996). Yeterli iç tutarlığa, test-tekrar test güvenilirliğine, değerlendiriciler arası güvenilirliğine, yapı ve ölçüt bağıntı geçerliliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Williams, 1988).

3.2.3. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV'e göre majör Eksen-I tanılarının konması için geliştirilmiş bir klinik görüşme yöntemidir (First ve ark., 1997). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Çorapçıoğlu ve ark., 1999).

3.2.4. İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (İSÖT)

Çalışmamızda sözel bellek işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla İşitsel Sözel Öğrenme Testi kullanılmıştır. Kolay uygulanabilir, puanlaması basit ve belleğin birçok yönüyle incelenmesine olanak veren bir testtir (Karakas ve Kafadar, 1999). Test uygulaması sırasında deneğe birbiriyle bağlantısı olmayan 15 kelime birer saniye aralıklarla okunur ve bu kelimelerden hatırladıklarını söylemesi istenir. Bu işlem aynı şekilde beş kez tekrarlanır, deneğin her seferinde hatırladığı kelimeleri en baştan ve mümkün olduğunca fazla sayıda söylemesi istenir. Liste ilk okunduğunda hatırlanabilen kelime sayısı anlık sözel bellek, tekrarlayan denemelerin sonucunda hatırlanabilen toplam kelime sayısı ise sözel öğrenme puanları olarak hesaplanır. Diğer aşamada deneğe 15 kelimelik farklı bir liste okunarak yine hatırlayabildiği kelimeleri ve ardından da eski listeden hatırlayabildiği kelimeleri tekrar söylemesi istenir. Son aşamada ise yaklaşık 40 dakikalık bir aradan sonra deneğin ilk listeden hatırlayabildiği kelimeleri söylemesi istenir.

3.2.5. Görsel Kopyalama Testi (GKT)

Çalışmamızda görsel belleğin değerlendirilmesi için Wechsler Bellek Skalası'nın bir alt testi olan Görsel Kopyalama Testi kullanılmıştır.

Bu testte birinci aşamada her biri ayrı bir kart üzerine çizilmiş dört ayrı şekil, 10'ar saniye süreyle deneğe gösterilir ve gösterme işleminden hemen sonra şekli hatırladığı kadarıyla çizmesi istenir. İkinci aşamada, yaklaşık 15-20 dakika sonra hatırladığı şekilleri çizmesi istenir. İlk aşamada anlık görsel bellek, ikinci aşamada ise uzun süreli görsel bellek test edilir (Karakaş ve Kafadar, 1999). Her iki bölümde de 0-41 arası puan alınır.

3.2.6. Stroop Testi

Sürdürülebilir dikkat, yürütücü işlevler, bozucu etkiye karşı direnerek uygunsuz eğilimleri baskılayabilme gibi kompleks bazı kognitif işlevlerin değerlendirilmesini sağlayan bu test, ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir. Stroop Testinin çeşitli formları bulunmaktadır. Çalışmamızda Stroop Testi TBAG (temel bilimler araştırma grubu) formu kullanılmıştır. Türk toplumu için Stroop Testi TBAG formu standartizasyon çalışmaları yapılmıştır (Karakaş, 2002).

Stroop TBAG formu 14x21.5 cm boyutlarında dört adet karttan oluşur. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan altı satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin “uyarıcı” maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler, yani yerine getirmesi gereken görevler Tablo-I'de gösterilmiştir. Denek her bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir.

Tablo-I. Stroop Testi Görevleri

BÖLÜMLER	UYARICILAR	UYARICI KAPSAMI	KART	GÖREV
1. Bölüm	1. Kart	Siyah basılmış renk isimleri		Renk isimleri okuma
2. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri		Renk isimleri okuma
3. Bölüm	3. Kart	Renkli basılmış daireler		Rengi söyleme
4. Bölüm	4. Kart	Renkli basılmış nötr kelimeler		Rengi söyleme
5. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri		Rengi söyleme

Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir. Bozucu etkiyi değerlendiren testlerde birbiriyle yarışan tepki eğilimleri oluşturulduktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesi, öteki tepkinin ortaya konulması istenir. Stroop Testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha zordur. Stroop bozucu etkisi olarak da bilinen bu olay ketleme yapamamaktan, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Bu eğilime rağmen renk söyleyebilme; esnekliği, dikkati ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini gerektirmektedir. Bu yeteneklerin bulunmadığı durumlarda ise perseveratif, stereotipik ve uyumsuz davranışlarla motor hareketleri düzenleme ve kontrol gücünü ortaya çıkarmaktadır.

Farklı formlarında farklı puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Stroop Testi TBAG Formunun puanlamasında her bir bölümün tamamlama süresinin kullanılabilmesi tespit edilmiştir. Stroop Testinin ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm) olduğu bulunmuştur. Testin ayrıca dikkati yansıtan okuma hızı (1. kart tamamlama süresi) ve renk söylemeyi (3. ve 4. kart tamamlama süresi) değerlendirdiği bildirilmektedir. Stroop TBAG Formu için hata ve düzeltilen tepki sayısı puanlarına ilişkin güvenilirlik katsayıları düşük bulunmuş ve değerlerin genelde anlamlı olmadığı belirlenmiştir (Karakas ve ark., 1999b). Bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle orbito-frontal korteks hasarı ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Karakas ve ark., 1999b).

3.2.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır. Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Wisconsin kart eşleme testinde denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi

renk, şekil, sayı olarak sıralanır, denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (Heaton ve ark., 1993).

Wisconsin kart eşleme testi değerlendirmesinde 13 farklı puan hesaplanır;

1-Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısı

2-Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.

3-Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.

4-Toplam perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.

5-Toplam perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.

6-Toplam perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.

7-Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.

8-Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüze çarpılması ile elde edilir.

9-İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.

10-Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır.

11-Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, yüze çarpılması ile elde edilir.

12- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır.

13- Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanır.

WKET'nin özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) bölgesine duyarlı bir frontal lob testi olduğu düşünülmektedir (Lombardi 1999, Yudofsky ve Hales, 2010). Test soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme,

işlem belleği, yürütücü işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ölçtüğü en önemli özelliğin perseverasyon eğilimi olduğu belirtilmektedir (Karakaş ve ark., 1999b; Karakaş, 2006).

Çalışmamızda WKET’de perseverasyon eğiliminin ön planda olarak değerlendirildiği toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi alt puanlarının yanında, toplam doğru ve yanlış sayılarını içeren puan türleri değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.8. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT)

Görsel-uzaysal işlevlerin değerlendirilmesi sağlayan bu test, Benton ve ark. tarafından 1978’de geliştirilmiştir (Benton ve ark., 1978; Benton ve ark., 1994). ÇYBT’de hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş ve numaralandırılmış 11 adet çizgi gösterilir. Sonrasında hastadan belirli açılarla başka bir kağıda yerleştirilmiş olan iki çizginin, referans çizgilerden hangileri ile aynı yönde olduğunu bulması istenir. Teste başlamadan önce beş deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir (Benton ve ark., 1994; Mesulam, 2004). Çizgilerin yönünü belirleme testinin Türkiye’deki standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır (Karakaş, 2002).

3.3. Verilerin istatistiksel analizi

Tek epizod geçirmiş 30 hasta, çok epizod geçirmiş 30 hasta ve 30 kişilik kontrol grubundan oluşan üç grubun değişkenlerinin karşılaştırılması, tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. "p" değerinin 0,05 veya daha küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi. Tek yönlü varyans analizinde anlamlı çıkan sonuçların Tukey Testi ile post-hoc analizi yapıldı.

Korelasyon analizi iki aşamalı olarak yapıldı. İlk aşamada Pearson korelasyon analizi kullanılarak geçirilmiş depresif epizod sayısının, nörokognitif test performansları ile korelasyonu incelendi. İkinci aşamada epizod sayısının nörokognitif fonksiyonlar ile korelasyonunu etkileyebilecek faktörler kontrol edilerek parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizlerinde "p" değerinin 0,05 veya daha küçük olması, korelasyon olduğunun göstergesi olarak alındı. Korelasyonun derecesi

ise “r” katsayısının değerine göre yapıldı. +1 ile -1 arasında dağılım gösterebilen “r” katsayısının mutlak değer olarak 0,00-0,24 arasında olması zayıf, 0,25-0,49 arasında olması orta, 0,50-0,74 arasında olması güçlü ve 0,75-1,00 arasında olması çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik veriler

Yaş ortalamaları tek epizod geçiren grupta $36,20 \pm 10$, çok epizod geçiren grupta $39,67 \pm 8,1$, kontrol grubunda $36,93 \pm 9,3$ idi ($p=0,308$, $F=1,19$). Cinsiyet oranları üç grupta da %60 kadın ($n=18$), %40 erkek ($n=12$) şeklinde idi ($p=1,000$, $Ki-kare=0,00$) Eğitim süreleri tek epizod geçiren grupta $10,07 \pm 3,6$ yıl, çok epizod geçiren grupta $9,80 \pm 3,7$ yıl, kontrol grubunda $9,97 \pm 3,4$ yıl idi ($p=0,959$, $F=0,04$). Tek epizod geçiren grubun % 70'i ($n=21$), çok epizod geçiren grubun %66,7'si ($n=20$) ve kontrol grubunun %76,7'si ($n=23$) evli idi ($p=0,685$, $Ki-kare=0,76$).

4.2. Klinik özellikler

Tek epizod geçirmiş hasta grubu ile çok epizod geçirmiş hasta grubu arasında hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre açısından anlamlı farklılık saptandı. İki grup arasında diğer klinik değişkenler açısından farklılık saptanmadı (Tablo-II). Tabloda yer alan değerlerin dışında çok epizod geçirmiş hasta grubunun geçirilmiş epizod sayısı ortalama $4,47 \pm 2,2$ olarak saptandı.

Tablo-II: Hasta gruplarının klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

		Tek Epizod (n=30)	Çok Epizod (n=30)	t	X ²	P
Hastalığın başlangıç yaşı (Yıl)		$32,20 \pm 9,79$	$28,73 \pm 7,49$	1,54		0,129
Hastalık süresi (Yıl)		$3,53 \pm 3,11$	$10,27 \pm 6,90$	-4,87		0,000
Son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre (Ay)		$43,07 \pm 46,76$	$14,63 \pm 7,26$	3,29		0,002
Epizodların ortalama süresi (Hafta)		$15,33 \pm 10,91$	$13,03 \pm 12,25$	0,77		0,446
İntihar girişimi	Var	10 (%33,3)	15 (% 50)		1,10	0,295
	Yok	20 (%66,7)	15 (%50)			
İntihar girişimi sayısı		$0,53 \pm 0,94$	$0,90 \pm 1,37$	-1,21		0,232
Hastaneye yatış	Var	6 (% 20)	14 (% 46,7)		3,67	0,055
	Yok	24 (% 80)	16 (% 53,3)			
Hastaneye yatış sayısı		$0,30 \pm 0,79$	$0,90 \pm 1,54$	-1,90		0,063
Ham-D skoru		$1,90 \pm 1,94$	$2,97 \pm 1,94$	-1,16		0,258

4.3. Üç grubun nörokognitif test skorları açısından karşılaştırılması

4.3.1. WKET (Wisconsin kart eşleme testi)

Çok epizod geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu puanları arasında toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanlarında anlamlı farklılık saptandı. Tek epizod geçirmiş hasta grubunun WKET puanları, ne çok epizod geçirmiş hasta grubu ile ne de sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo-III).

Tablo-III: Üç grubun WKET karşılaştırılması

	Tek Epizod (1) (n=30)	Çok Epizod (2) (n=30)	Kontrol (3) (n=30)	p	F	Post Hoc
Toplam doğru sayısı	66,77 ± 10,60	64,87 ± 13,02	73,03 ± 9,97	0,016	4,31	2<3
Toplam yanlış sayısı	45,40 ± 23,64	53,37 ± 23,34	33,37 ± 19,94	0,003	6,08	2<3
Toplam perseveratif tepki sayısı	24,53 ± 15,67	34,03 ± 21,51	17,70 ± 10,55	0,001	7,39	2<3
Toplam perseveratif hata sayısı	21,50 ± 12,59	29,33 ± 17,16	16,13 ± 8,72	0,001	7,50	2<3
Tamamlanan kategori sayısı	4,30 ± 2,05	3,50 ± 2,29	4,63 ± 1,92	0,104	2,32	AD
Perseveratif hata Yüzdesi	18,21 ± 8,80	23,83 ± 12,61	14,23 ± 5,59	0,001	7,82	2<3

"<", düşük test performansını göstermektedir.

4.3.2. Stroop Testi

Tek epizod geçirmiş hasta grubunda dördüncü ve beşinci kartların tamamlanma süreleri, çok epizod geçirmiş hasta grubunda ise tüm puan türleri kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grupları arasında Stroop Testi puanlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-IV).

Tablo-IV: Üç grubun Stroop Testi puanlarının karşılaştırılması

	Tek Epizod (1) (n=30)	Çok Epizod (2) (n=30)	Kontrol (3) (n=30)	p	F	Post Hoc
1. Kart süre (Sn)	9,32 ± 2,59	10,65 ± 3,18	8,70 ± 2,24	0,020	4,07	2<3
2. Kart süre (Sn)	10,69 ± 3,86	12,58 ± 4,97	9,99 ± 2,80	0,038	3,41	2<3
3. Kart süre (Sn)	14,02 ± 5,87	15,82 ± 6,54	11,41 ± 2,20	0,006	5,39	2<3
4. Kart süre (Sn)	18,36 ± 8,56	20,84 ± 8,00	13,15 ± 2,37	0,000	9,70	1<3, 2<3
5. Kart süre (Sn)	29,66 ± 11,84	29,67 ± 12,92	22,04 ± 5,84	0,000	9,86	1<3, 2<3

"<", düşük test performansını göstermektedir.

4.3.3. GKT (Görsel Kopyalama Testi)

Tek epizod geçirmiş hasta grubunda GKT-2 puanlarında, çok epizod geçirmiş hasta grubunda ise GKT-1 ve GKT-2 puanlarında kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptandı. Hasta grupları arasında ise GKT puanlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-V).

Tablo-V: Üç grubun GKT puanlarının karşılaştırılması

	Tek Epizod (1) (n=30)	Çok Epizod (2) (n=30)	Kontrol (3) (n=30)	p	F	Post Hoc
GKT-1	35,00 ± 5,84	31,53 ± 8,46	38,73 ± 3,03	0,000	10,15	2<3
GKT-2	28,93 ± 8,75	26,30 ± 10,15	36,87 ± 5,67	0,000	12,86	1<3, 2<3

GKT-1; Anlık görsel bellek, GKT-2; Uzun süreli görsel bellek.

"<", düşük test performansını göstermektedir.

4.3.4. ÇYBT (Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi)

ÇYBT puanlarında tek epizod geçirmiş ve çok epizod geçirmiş hasta grupları, kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grupları arasında ise ÇYBT puanlarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-VI)

Tablo-VI: Üç grubun ÇYBT ortalama puanlarının karşılaştırılması

	Tek Epizod (1) (n=30)	Çok Epizod (2) (n=30)	Kontrol Grubu (3) (n=30)	p	F	Post Hoc
ÇYBT	23,27 ± 3,38	22,23 ± 4,99	26,37 ± 2,46	0,000	9,83	1<3, 2<3

"<", düşük test performansını göstermektedir.

4.3.5. İSÖT (İşitsel sözel öğrenme testi)

Tek epizod geçirmiş hasta grubunda anlık bellek ve sözel öğrenme puanlarında, çok epizod geçirmiş hasta grubunda ise tüm İSÖT alt puanlarında kontrol grubuna göre farklılık saptandı. Hasta grupları arasında ise hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama skorlarında farklılık saptandı (Tablo-VII).

Tablo-VII: Üç grubun İSÖT ortalama puanlarının karşılaştırılması

	Tek Epizod (1) (n=30)	Çok Epizod (2) (n=30)	Kontrol (3) (n=30)	p	F	Post Hoc
Anlık bellek	6,40 ± 1,71	5,77 ± 1,48	8,20 ± 1,88	0,000	16,55	1<3, 2<3
Sözel öğrenme	50,93 ± 8,99	46,33 ± 8,65	58,27 ± 6,69	0,000	16,27	1<3, 2<3
Hatırd tutma	11,17 ± 2,42	9,13 ± 2,66	12,47 ± 1,91	0,000	15,31	2<1, 2<3
Gecikmiş hatırlama	10,90 ± 2,73	9,00 ± 2,69	11,97 ± 2,04	0,000	10,76	2<1, 2<3

“<”, düşük test performansını göstermektedir.

4.4. Korelasyon analizi

Geçirilmiş depresif epizod sayısı ile nörokognitif test performansları arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Depresif epizod sayısı ile; WKET'in toplam yanlış sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanları, Stroop Testi'nde tüm kartların okuma süreleri, GKT skorları (GKT-1 ve GKT-2) ve ÇYBT skorları, İSÖT'ün anlık bellek alt puanları orta derecede; İSÖT'ün sözel öğrenme, hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama puanları güçlü derecede korelasyon gösterdi. Hasta grupları arasında, hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre açısından fark saptandığından, bu değerler kontrol edilerek korelasyon analizi tekrarlandı (Parsiyel korelasyon). Parsiyel korelasyon analizi sonucunda depresif epizod sayısı ile WKET'in toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanları arasında korelasyon olmadığı, diğer skorlarla olan korelasyonların ise başlangıçtakine benzer şekilde olduğu saptandı (Tablo-VIII).

Hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre ile nörokognitif test skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo-VIII: Epizod sayısı ile nörokognitif test performanslarının korelasyonu

Korelasyon Analizi			Pearson		Parsiyel*	
Nörokognitif Test			r	p	r	p
E P İ Z O D S A Y I S I	WKET	Toplam doğru sayısı	-0,18	0,161	-0,25	0,063
		Toplam yanlış sayısı	0,32	0,014	0,30	0,024
		Toplamperseveratif tepki sayısı	0,34	0,009	0,22	0,091
		Toplamperseveratif hata sayısı	0,34	0,007	0,23	0,080
		Tamamlanan kategori sayısı	-0,31	0,016	-0,29	0,026
		Perseveratif hata yüzdesi	0,34	0,009	0,22	0,099
	Stroop	1. Kart Süre	0,40	0,002	0,41	0,001
		2. Kart Süre	0,37	0,003	0,45	0,000
		3. Kart Süre	0,37	0,004	0,45	0,000
		4. Kart Süre	0,29	0,024	0,32	0,014
		5. Kart Süre	0,31	0,016	0,34	0,008
	GKT	GKT 1	-0,27	0,035	-0,29	0,028
		GKT 2	-0,40	0,002	-0,33	0,012
	ÇYBT	ÇYBT	-0,29	0,023	-0,34	0,010
	İSÖT	Anlık bellek	-0,36	0,005	-0,48	0,000
		Sözel öğrenme	-0,53	0,000	-0,59	0,000
		Hatırda tutma	-0,60	0,000	-0,51	0,000
		Gecikmiş hatırlama	-0,61	0,000	-0,57	0,000

* Hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre kontrol edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, unipolar depresif bozuklukta geçirilmiş epizod sayısının, nörokognitif fonksiyonların dört temel alanı üzerine etkisini remisyon sırasında değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Yürütücü işlevler soyutlama, yargılama, planlama ve program yapabilme, zamana ve mekana göre uygun stratejiler geliştirebilme, değişen ve/veya alışılmışın dışında olan talepler doğrultusunda davranış kurulumunu değiştirebilme becerilerini tanımlar. Prefrontal korteks ve prefrontal-striatal bağlantılar, yürütücü işlevlerle ilişkili en önemli nöroanatomik yapılar olarak kabul edilmektedir (Duncan, 1986; Kılıç, 2002). Çalışmamızda yürütücü işlevler WKET ve Stroop Testleri ile değerlendirilmiştir. WKET'nin ölçtüğü temel özelliğin perseverasyon eğilimi olduğu bildirilmektedir (Karakaş ve ark., 1999b). Çalışmamızda perseverasyon eğilimini ölçmek için WKET'nin toplam perseveratif tepki sayısı, toplam hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanları kullanılmıştır. WKET'nin prefrontal kortikal disfonksiyonu belirleyen en etkin yürütücü işlev testlerinden biri olduğu belirtilmektedir (Henry ve Crawford, 2004a; Henry ve Crawford, 2004b). Uyguladığımız diğer bir test olan Stroop Testi'nde ise ilk dört kartın okunma süreleri dikkati ve psikomotor hızı, beşinci kartın okunma süresi bozucu etki altında kurulumu değiştirebilmeyi ve bilişsel esnekliği ölçmektedir.

Dikkat, algının bir takım uyarınları dışarıda bırakarak hedef uyaran ya da uyarınlara yönlendirilebilme yetisidir. Nörokognitif testlerin büyük bir kısmına etkisinin olduğu ve bu nedenle de nörokognitif fonksiyonların merkezi olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (Mialet ve ark., 1996; Lezak ve ark., 2004). Çalışmamızda dikkat işlevleri Stroop Testi ile değerlendirilmiştir.

Bellek, bir uyarının algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Genel görüş belleğin bölünmez bir kavram olmadığı üzerinedir ve çeşitli bellek sistemlerini tanımlamak için birçok model geliştirilmiştir (Karakaş, 2006). Çalışmamızda sözel bellek işlevleri için İSÖT, görsel bellek işlevleri için GKT kullanılmıştır. İSÖT ile anlık bellek, sözel öğrenme, hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama puanları, GKT ile anlık ve uzun süreli görsel bellek puanları ölçülerek değerlendirme yapılmıştır.

Görsel-uzaysal süreçler görsel olarak bir nesneyi tanıma ve analiz edebilme, yönünü ve uzaklığını belirleyebilme ve yönelim gibi işlevleri tanımlar. Çalışmamızda görsel-uzaysal işlevler ÇYBT ile değerlendirilmiştir.

5.1.Yürütücü işlevler ve dikkat

Çalışmamızda çok epizod geçirmiş hasta grubunun, perseverasyonu gösteren WKET puanlarının biri haricinde (tamamlanan kategori sayısı) kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Bu fark, çok epizod geçirmiş hasta grubunda daha fazla perseveratif eğiliminin olduğunu göstermekteydi. Bununla birlikte tek epizod geçirmiş hasta grubunun perseverasyonu gösteren puanları, çok epizod geçirmiş hasta grubunun puanlarıyla kontrol grubunun puanları arasındaydı fakat bu iki grupla da anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo-III). Bulgularımız, depresyon hastalarında gözlenebilen perseverasyon eğiliminin tekrarlayıcı epizodları olan hastalarda belirgin olduğunu göstermektedir. Lampe ve arkadaşları (2004) bizim bulgularımıza benzer olarak tekrarlayıcı depresif epizodları olan hastalarda perseverasyon eğiliminin yüksek olduğunu, ek olarak bu eğilimin hastalık şiddeti veya süresi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Karabekiroğlu ve arkadaşları da (2010) tekrarlayan epizodları olan hastaların, ilk epizodu olan hastalara göre daha fazla perseverasyon eğilimi gösterdiklerini saptamışlardır. Ancak sözü geçen iki çalışmada da hastalar depresif epizod içindeyken değerlendirilmiştir. Bu açıdan bizim çalışmamızla metodolojik açıdan önemli farklı oldukları söylenebilir. Depresif epizod esnasında hastalarda perseveratif hataların arttığını gösteren benzer başka çalışmalar da bulunmaktadır (Degl'Innocenti ve ark., 1998; Grant ve ark., 2001; Porter ve ark., 2003; Alexopoulos ve ark., 2008). Bu çalışmalarda depresif epizodun direk olarak yürütücü işlevler üzerine bozucu etkisinin olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda hastaların perseveratif hatalarında saptadığımız yükseklik, epizod sırasında oluşmuş olan defisitlerin, remisyon sırasındaki izleri nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda Stroop Testi ile değerlendirilen bozucu etki puanları, hasta gruplarının ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Tablo-IV). Bu farklılık gerek tek epizod geçirmiş hasta grubunda, gerekse çok epizod geçirmiş hasta grubunda bozucu etki altında algısal kurulumu ve tepkiyi değiştirebilme yetenekleri, zihinsel esneklik ve bilgi işleme hızı gibi birtakım yürütücü işlevlerde

bozukluk olduğunu göstermekteydi. Dikkat işlevlerini değerlendiren Stroop Testi puanlarında belirgin farklılık, çok epizod geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu arasındaydı. Bu bulgular dikkat fonksiyonlarında bozukluğun tekrarlayan epizodlar sonucu ortaya çıktığı, tek epizod geçirenlerde ise dikkatin kısmen korunduğunu gösteriyor olabilir.

Literatürde metodolojik açıdan bizim çalışmamızla oldukça benzeşen, ancak nörokognitif işlevlerin genelinden çok, bazı spesifik alanlarını değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. Paelecke-Habermann ve arkadaşlarının (2005) çalışması bunlardan biridir. Bu çalışmaya bir veya iki depresif epizod geçirmiş remisyondaki 20 hasta, üç veya daha fazla depresif epizod geçirmiş remisyondaki 20 hasta ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Üç gruba toplam altı farklı nörokognitif test uygulanarak dikkat ve yürütücü işlev performansları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda dikkatin ve yürütücü işlevlerin her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre bozukluk gösterdiği saptanmıştır. Bunun dışında üç veya daha fazla epizod geçiren hastaların, bir veya iki epizod geçiren hastalara göre yürütücü işlevlerinde daha fazla bozukluk gösterdikleri, dikkat performansları açısından ise fark göstermedikleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar yürütücü işlev ve dikkat fonksiyonlarında bu çalışmadan bir takım farklılıklar gösterdi. Örneğin biz dikkatte ve perseverasyon eğiliminde, yalnızca çok epizod geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulduk. Bir başka çalışmada remisyondaki 28 depresyon hastası ile 23 sağlıklı kontrol, yürütücü işlev ve dikkat açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada geçirilmiş epizod ortalaması $3,7 \pm 2,4$ olan hasta grubu, epizod sayılarına göre sınıflandırılmamıştır. Karşılaştırma sonucunda hasta grubunun sürdürülebilir dikkat ve yürütücü işlevlerde çoğu istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, bozulmalar gösterdikleri bildirilmiştir (Weiland-Fiedler ve ark., 2004). Literatürde bu çalışmaya benzer biçimde depresyon hastalarının dikkat ve yürütücü işlevlerini, epizod sayısından bağımsız olarak remisyon sırasında değerlendiren ve bozukluk bildiren kesitsel (Reisches ve Neu, 2000; Clark ve ark., 2005; Smith ve ark., 2006; Preiss ve ark., 2009) ya da uzunlamasına çalışmalar bulunmaktadır (Trichard ve ark., 1995; Beblo ve ark., 1999; Hammar ve ark., 2003; Majer ve ark., 2004; Biringer ve ark., 2007).

Depresyonda dikkat ve yürütücü işlevlerde saptanan bozuklukların epizodun remisyona girmesini takiben düzeldiğini bildiren ve bizim çalışmamızın sonuçları ile

uyumlu olmayan bazı çalışmalar mevcuttur. Biringer ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları iki yıl takipli bir çalışmada, depresif epizodların düzelmesi ile yürütücü işlevlerdeki düzelmelerin olası ilişkisi incelenmiş ve depresyonla ilişkili olan yürütücü fonksiyon bozukluklarının remisyonda iken düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmada en az iki depresif epizod geçirmiş (ortalama $3,8 \pm 1,2$) ve Ham-D skorları ortalama $21,8 \pm 3,2$ olan 30 unipolar depresyon hastasına Stroop Testi ve WKET uygulanmış, yaklaşık iki yıl sonra tekrar değerlendirilerek klinik durumları ve nörokognitif performansları incelenmiştir. İkinci değerlendirmede ortalama $8,2 \pm 3,9$ olarak saptanan Ham-D skorlarındaki değişikliklerin, yürütücü işlev değişim skalası puanları ile orta derece pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r=0,33$, $p=0,04$). Sağlıklı kontrol grubu ve ikinci kontrolde remisyona girdiği saptanan depresyon hastaları arasında yürütücü işlevler açısından fark saptanmamıştır (Biringer ve ark., 2005). Çalışmanın sonuçları, bizim sonuçlarımızdan farklıdır. Ancak uzunlamasına desenli bu çalışmada kullanılan WKET'nin test-tekrar test güvenilirliğinin düşük olduğunu bildiren araştırmalar vardır (). Öğrenmeye bağlı olarak ikinci uygulamada daha yüksek test performansı gösterilebilir ve bu durum bizim sonuçlarımızla uyumlu olmayan sonuçlara yol açmış olabilir.

Çalışmamızda dikkatin ve yürütücü işlevlerin üç grup arasında karşılaştırılmasının dışında, epizod sayısı ile korelasyonu da incelendi. Korelasyon analizi iki aşamalı olarak yapıldı. İlk aşamada epizod sayısı ile dikkat ve yürütücü işlev performanslarının ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bulgularımız epizod sayısı arttıkça yürütücü işlevlerde ve dikkatte bozukluğun arttığı yönündeydi. Perseverasyon eğilimi, bozucu etkiye direnme gücü ve dikkat işlevlerinde bozulma, epizod sayısı ile orta derecede korelasyon gösteriyordu (Tablo-VIII). Dizayn olarak bizim çalışmamıza benzer bir çalışma Preiss ve arkadaşları (2009) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada remisyondaki 97 depresyon hastası ve aynı sayıdaki sağlıklı kontrol grubu arasında yürütücü işlevler ve dikkat, İz-Sürme Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda yürütücü işlevlerin ve dikkatin hasta grubunda bozukluk gösterdiği ancak bu bozuklukların epizod sayısı ile korele olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma remisyondaki depresyon hastalarının nörokognitif işlevleri ile epizod sayısı arasındaki korelasyonu inceleyen tek çalışmadır. Remisyondaki depresyon hastalarının yürütücü işlevlerinde bozukluk saptanması bizim bulgularımızla uyumlu iken, epizod sayısı ile bu bozuklukların korelasyon göstermemesi bizim

bulgularımızla uyumlu görünmemektedir. Bu farklılık kullanılan nörokognitif testlerin farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda korelasyon analizinin ikinci aşamasında tek epizod ve çok epizod geçirmiş hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösteren “hastalık süresi” ve “son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre” değişkenlerinin etkileri kontrol edilerek Pearson korelasyon analizi tekrarlandı (Parsiyel korelasyon analizi). Analiz sonucunda epizod sayısı ile perseverasyon eğilimi arasındaki korelasyonun zayıfladığı ve istatistiksel anlamlılığın altında kaldığı gözlemlendi (Tablo-VIII). Hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre, epizod sayısı ile birlikte sinerjistik bir etkiyle hastaların perseverasyon eğilimlerini arttırıyordu. Ancak ayrı ayrı incelendiğinde ne hastalık süresi, ne de son epizodun iyileşmesinde itibaren geçen süre perseveratif eğilim ile korele değildi. Bulgularımız, perseverasyon eğilimi üzerine epizod sayısının, diğer iki değişkene göre daha yüksek etki gücüne sahip olduğunu göstermekteydi. Bu durum, çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2.Bellek işlevleri

Çalışmamızda bellek işlevleri iki ana başlıkta değerlendirildi. Bunlardan ilki sözel bellekti. Tek epizod geçirmiş hastaların anlık bellek ve sözel öğrenme işlevlerinde kontrol grubuna göre düşük, uzun süreli sözel bellek işlevlerinde kontrol grubu ile benzer performans gösterdikleri saptandı. Başka bir deyişle tek epizod geçirmiş hastaların uzun süreli sözel bellek işlevleri korunmuş, kısa süreli sözel bellekleri bozulmuştu. Çok epizod geçirmiş hastaların durumu biraz daha farklıydı ve sözel belleğin hem uzun süreli hem de kısa süreli alanları bozulmuştu. Hatta uzun süreli bellek işlevlerinde bu farklılık yalnızca sağlıklı kontrollerle değil, tek epizod geçirmiş hastalarla da anlamlı düzeyde ortaya çıkmıştı (Tablo-VII). Bulgularımız kısa süreli sözel bellekte ilk epizodla birlikte başlayan bir bozukluğun varlığını, epizodların yinelenmesi ile tabloya uzun süreli sözel bellek bozukluklarının da eklendiğini (ya da belirginleştiğini) gösterir nitelikteydi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerinin, özellikle çok epizod geçirmiş hasta grubunda yaygın bir şekilde etkilendiğini göstermektedir. Literatürde sözel öğrenme,

anlık bellek, hatırdaki tutma ve gecikmiş hatırlama gibi işlevlerden oluşan bilgi işleme süreçlerindeki bu etkilenmenin sol hemisfer hasarları için güvenilir bir bulgu niteliğinde olduğu belirtilmektedir (Chelune ve Bornstein, 1988).

İkinci olarak değerlendirdiğimiz bellek alanı ise görsel bellekte ve sonuçlar sözel bellek işlevlerine göre biraz farklıydı. Tek epizod geçirmiş hastaların, yalnızca uzun süreli görsel bellek işlevlerinde bozukluk saptanmıştı, kısa süreli (anlık) görsel bellek performansları ise sağlıklı kontrollerle benzerdi. Yani sözel bellek işlevlerinin aksine, tek epizod geçirmiş hastalarda bu sefer kısa süreli bellek korunmuştu. Çok epizod geçirmiş hasta grubunun sonuçlarında bu farklılık yoktu ve hem kısa süreli, hem de uzun süreli bellek işlevleri, kontrol grubuna göre kötüydü (Tablo-V). Bu bulgular bize görsel bellek işlevlerinde uzun süreli bellek işlevlerinin ilk epizodla birlikte bozulmaya başladığını, başlangıçta korunmuş olan anlık görsel bellek işlev bozukluklarının tekrarlayan epizodlar sonrasında ortaya çıktığını (ya da belirginleştiğini) düşündürmekteydi. Bulgularımıza göre depresyon hastalarının sözel ve görsel bellek işlevlerinde olası bir ortak nokta ise, çok epizod geçirmiş hastalarda gerek kısa dönem gerekse uzun dönem bellek fonksiyonlarında bozuklukların ortaya çıkıyor olması olabilir.

Depresyon hastalarının bellek işlevleri birçok kez değerlendirilmiş, ancak birbiri ile farklı sonuçlar bildirilmiştir. Dahası çalışmaların büyük bir çoğunluğu remisyondaki hastalarda yapılmamıştır. Remisyon sırasında depresyon hastalarında; yalnızca sözel bellek işlevlerini değerlendiren ve bozulmuş olarak saptayan (Paradiso ve ark., 1997; Neu ve ark., 2005; Smith ve ark., 2006), sözel ve görsel bellek işlevlerinin her ikisini de bozuk olarak saptayan (Reisches ve Neu, 2000; Airakinsen ve ark., 2006), yalnızca anlık görsel bellekte (Weiland-Fiedler ve ar., 2004) ya da yalnızca uzun süreli görsel bellekte bozukluk bildiren (Bhalla ve ark., 2006; Behnken ve ark., 2009), anlık ve uzun süreli görsel belleğin bozulduğunu ancak sözel bellek işlevlerinin korunduğunu saptayan (Porter ve ark., 2003) çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların en önemli ortak bulgusu farklı alt tipleri etkilenmiş olsa da, depresyon hastalarında remisyon sırasında bellek işlevlerinde bir takım bozukluklar olduğudur. Bizim çalışmamızın bulguları ve depresyondaki bellek işlevleri üzerine yapılan diğer bazı çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar temel olarak bellek fonksiyonlarının karmaşık doğası ile açıklanabilir. Bellek işlevleri, nörokognitif fonksiyonlar içerisinde en kompleks yapıya

sahip alanlardan biridir ve diğer kognitif süreçlerden (özelikle dikkat işlevlerinden) ciddi biçimde etkilenmektedir (Karakaş, 2006). Emosyonel durum ya da motivasyon, hastaların kişilik yapısı ve başarısızlığa karşı verdikleri katastrofik yanıtlar, kullanılan farmakolojik ajanlar bellek işlevlerini etkileyebilecek faktörlerden sadece birkaçını oluşturmaktadır. Ayrıca yukarıda örnek olarak verilen çalışmaların hiçbirinde hastalar epizod sayılarına göre gruplara ayrılmamıştır. Bu metodolojik farklılık da bizim sonuçlarımızla olan farklılıkları açıklamakta yararlı olabilir. Bunların dışında depresyon hastalarının remisyonda sağlıklı kontrollerle benzer sözel ve görsel bellek fonksiyonlarına sahip olduklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Grant ve ark., 2001; Mandelli ve ark., 2006; Aydın ve ark., 2010).

Çalışmamızda epizod sayısı ile bellek işlevlerinin korelasyonu incelendi. Bulgular epizod sayısındaki artışla korele olarak, sözel ve görsel bellek işlevlerinin tümünde bozukluk olduğu yönündeydi. Epizod sayısı ile bellek işlevleri arasındaki bu korelasyonu etkileme ihtimali bulunan “hastalık süresi” ve “son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre” değişkenlerini kontrol ederek yaptığımız parsiyel korelasyon analizi sonuçlarında da, başlangıçtaki tabloda önemli bir değişiklik olmadığı saptandı. (Tablo-VIII).

Preiss ve arkadaşları (2009) remisyondaki 97 unipolar depresyon hastası ve aynı sayıdaki sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada her iki gruba İSÖT uygulamışlar ve İSÖT’ün sözel öğrenme puanları ile gecikmiş hatırlama puanlarını karşılaştırma kriteri olarak kullanmışlardır. Hastaların ortalama epizod sayıları 2,2 olarak bildirilmiştir olup, nörokognitif test skorları ile epizod sayısı arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda hasta grubunun sözel öğrenme puanları ile belirlenen kısa süreli sözel bellek işlevlerinde ve gecikmiş hatırlama puanları ile belirlenen uzun süreli bellek işlevlerinde kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır. Ancak sözel bellekteki bu bozuklukların, epizod sayısı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Bu çalışma, remisyondaki depresyon hastalarında epizod sayısı ile sözel bellek işlevleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği literatürdeki tek çalışmadır ve çalışmanın korelasyon analizi sonuçları bizim sonuçlarımızla uyumlu değildir. Temelde, depresif epizod geçirmiş ve remisyona girmiş hastalarda devam eden sözel bellek defisitlerinin saptanması yönüyle çalışmamıza benzer sonuçlara sahipti. Ancak epizod sayısı ile korelasyon gösterilememiş olmasının sebebi, çalışmadaki epizod

sayılarının (ortalama 2,2), bizim çalışmamızdaki epizod sayılarına göre (ortalama 4,7) düşük olması veya iki çalışma arasında hasta sayılarının farklı olması olabilir.

5.3.Görsel-uzaysal işlevler

Çalışmamızda görsel-uzaysal işlevler açısından iki hasta grubu arasında fark olmadığı, kontrol grubuna göre ise her iki hasta grubunun da anlamlı derecede bozukluk gösterdiği saptandı. Bulgularımız geçirilen ilk epizodla birlikte görsel-uzaysal işlev bozukluklarının başladığı, ancak bu bozukluğun derecesinde tek ya da çok epizod geçirmiş olmaya bağlı olarak değişme olmadığı yönündeydi. Literatürde remisyonadaki depresyon hastalarını görsel-uzaysal işlevler açısından değerlendiren tek çalışma Hviid ve arkadaşlarına (2010) aittir. Bu çalışmada bir veya daha fazla depresif epizod geçirmiş remisyonadaki 31 hasta ile 38 sağlıklı kontrol, görsel-uzaysal işlevler açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar bizim bulgularımıza ters düşmektedir. Bu farklılığın nedeni kullanılan nörokognitif test yöntemlerinin farklı olması olabilir.

Çalışmamızda korelasyon analizi sonucunda epizod sayısı ile görsel-uzaysal işlevler arasında orta derecede korelasyon saptandı. Hastalık süresi ve son epizodun iyileşmesinden itibaren geçen süre kontrol edildiğinde halen orta derecede korelasyonun devam ettiği görüldü. Bu bulgular, geçirilmiş depresif epizod sayısının görsel-uzaysal işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu düşündürmekteydi. Çalışmamızda kullanılan ÇYBT'nin değerlendirdiği nöroanatomik bölgeler göz önüne alındığında, tekrarlayan depresif epizodlarla birlikte sağ parietal lob işlevlerinde bir bozukluk meydana geldiği düşünülebilir. Remisyonadaki depresyon hastalarının görsel-uzaysal işlevleri ve bu işlevlerin geçirilmiş epizod sayısı ile ilişkisi, üzerinde çalışılması gereken bir alan olarak gibi durmaktadır.

5.4.Genel değerlendirme

Çalışmamızdaki nörokognitif test sonuçları üç grup için ele alındığında; tüm nörokognitif test performanslarının tek epizod geçiren grupta istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmış yahut ulaşmamış olsun, kontrol grubundan düşük, çok epizod geçiren gruptan yüksek olduğu dikkat çekmiştir (Tablo-III, Tablo-IV, Tablo-V, Tablo-VI ve Tablo-VII).

Bulgularımız için olası açıklamalar:

a-) Depresyonda, nörokognitif fonksiyonları bozacak, en azından bir kısmı kalıcı nörobiyolojik değişiklikler gelişiyor olabilir. Kalıcı değişiklikler, kolayca fark edilemeyecek nitelikte olsalar da, epizodlar yineledikçe hem yeni değişiklikler oluşuyor, hem eskileri belirginleşiyor hem de klinik olarak fark edilebilir düzeye erişiyor olabilirler. Bazı nörogörüntüleme çalışmalarında depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan; frontal-striatal- limbik yolaklardaki fonksiyonel defisitler ya da hipokampal atrofi gibi yapısal beyin değişiklikleri bu tezi desteklemektedir (Shah ve ark., 1998; Elliott ve ark., 2000; Sheline, 2000; Videbech ve ark., 2002; Lampe ve ark., 2003; Sauro ve ark., 2003; Neumeister ve ark., 2004; Neumeister ve ark., 2005).

b-) Nörokognitif fonksiyonların premorbid seviyesi, depresyonlu kişilerde hiç depresyon geçirmemiş kişilerden daha düşük olabilir. Başka bir deyişle nörokognitif açıdan bozukluk gösteren kişilerde, depresyon daha sık gelişiyor olabilir (Buist-Bouwman ve ark., 2004; Biringier ve ark., 2005).

c-) Genetik açıdan depresyona yatkınlığı olan kişilerde, hastalık öncesinde bile nörokognitif işlev bozuklukları bulunuyor olabilir. Depresyon kendini klinik olarak göstermeden önce de var olan defisitlere bağlı olabilir. Nörokognitif performans düşüklüğü de bu defisitlere bağlı olarak premorbid dönemden beri bulunuyor olabilir. Christensen ve arkadaşlarının (2006), tek yumurta ikizleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ikiz eşinde unipolar depresif bozukluk tanısı bulunan sağlıklı bireylerin seçici ve sürdürülebilir dikkat, yürütücü fonksiyonlar, kısa süreli bellek ve deklaratif bellek gibi işlevlerde bozukluk gösterdikleri saptanmıştır.

d-) Depresyon hastaları, nörokognitif test performanslarını negatif yönde etkileyebilecek kişilik özelliklerine sahip olabilirler (Channon, 1996; Elliott ve ark., 1997, Parker ve ark., 2005).

Rezidüel kognitif defisitler, depresyon hastalarının rehabilitasyon sürecinde önemli bir bariyer olarak görünmektedir (Chamberlain ve Sahakian, 2004). Oluşan kognitif defisitleri azaltmada hafıza, muhakeme ve hız egzersizlerinin uzun dönem olumlu etkilerini destekleyen bulgular da saptanmıştır (Willis ve ark., 2006). Bu hastalar için nörokognitif eğitimler henüz geliştirilmemiştir ve kognitif rehabilitasyon programlarının tasarımı için nörobiyolojik faktörlerin netleşmesi önemli görülmektedir (Preiss ve ark., 2009). Benzer eğitimler şizofreni hastaları gibi kognitif yıkımı olan

diğer hasta gruplarında önerilmiştir. Böyle eğitimlerin gelişimi gelecekte terapistler için ilgi çekici bir konu olabilir.

6.SONUÇLAR

Tek depresif epizod geçirmiş hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre;

1. Dikkat işlevleri, bozucu etkiye direnebilme ve kurulumu değiştirebilme becerisi,
2. Kısa süreli sözel bellek,
3. Uzun süreli görsel bellek,
4. Görsel-uzaysal işlevler açısından daha düşük performans göstermiştir.

Çok epizod geçirmiş hasta grubu, sağlıklı kontrol grubuna göre;

1. Dikkat ve yürütücü işlevler,
2. Kısa süreli ve uzun süreli sözel bellek,
3. Kısa süreli ve uzun süreli görsel bellek,
4. Görsel-uzaysal işlevler açısından daha düşük performans göstermiştir.

Çok epizod geçirmiş hasta grubu, tek epizod geçirmiş hasta grubuna göre;

1. Uzun süreli sözel bellek açısından daha düşük performans göstermiştir.

Geçirilen epizod sayısı;

1. Dikkat ve yürütücü işlevler ile orta derecede,
2. Kısa süreli sözel bellek orta, uzun süreli sözel bellek ile yüksek derecede,
3. Kısa ve uzun süreli görsel bellek ile orta derecede,
4. Görsel-uzaysal işlevler ile orta derecede korelasyon göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamız depresif epizod geçirmiş remisyonadaki hastaların yürütücü işlevlerinde, dikkat işlevlerinde, sözel ve görsel bellek süreçlerinde, görsel-uzaysal işlevlerinde bozukluk olduğunu ve geçirilen her epizodla bu bozuklukların daha da belirginleşebileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Airakinsen E, Wahlin A, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: Results from a population-based three-year follow-up. *Journal of Affective Disorders* 2006;96:107-10.
2. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
3. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam* 2004;17(1):27-33.
4. Alexopoulos GS, Raue PJ, Kanellopoulos D, Mackin S, Arean PS. Problem solving therapy for the depression-executive dysfunction syndrome of late life. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2008;23(8):782-8.
5. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eyers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D. Cognitive function in depression : A distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine* 1999;29:73-85.
6. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: Possible implication for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:200-6.
7. Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet* 1998;35:737-42.
8. Aydın PÇ, Gülseren Ş, Mandacı H. Majör depresif bozuklukta kalıntı belirtiler ve bellek işlevlerinin depresme üzerine etkisi: Kontrollü bir izlem çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010;47:4-8.
9. Balcıoğlu İ. Depresyonun etiyopatogenezi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. Eker E (Ed.) İstanbul, 1999;19-28.
10. Baysal Aİ, Coşar B. Mental Durum Muayenesi ve Psikiyatrik Değerlendirme. *Organik Psikiyatri*. Işık E (Ed.). Ankara, 1999:22-3.
11. Beblo T, Baumann B, Bogerts B, Wallesch C, Herrmann M. Neuropsychological correlates of major depression: A short-term follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry* 1999;4:333-41.

12. Behnken A, Schöning S, Gerß J, Konrad C, Jong-Meyer R, Zwanzger P, Arolt V. Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression — Caused by encoding deficits? *Journal of Affective Disorders* 2009;122:144-8.
13. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgement: A clinical test. *Archives of Neurology* 1978;35(6):364-7.
14. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KD, Varney NR, Spreen O. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*. 2.nd edition. Oxford Press Newyork 1994;53-65.
15. Beyazkürk DŞ. Yönetici İşlevler, Frontal Lob ve Demans. *Beyin ve Nöropsikoloji. Temel ve Klinik Bilimler*. Karakaş S,İRkeç C, Yüksel N (Eds.). Çizgi Yayıncılık. Ankara, 2003:123-132.
16. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B, Pollock BG, Reynolds CHF, Becker JT. Persistence of neuropsychological deficits in the remitted state of late-life depression. *American Journal of Geriatry and Psychiatry* 2006;14:419-27.
17. Biringe E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeand J, Bottlender R, Lund A. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005;255:373-80.
18. Biringe E, Mykletun A, Sundet K, Kroken R, Stordal KI, Lund A. A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2007;29(8):879-91.
19. Branconnier RJ, Devitt DR, Cole JO, Spera KF. Amitriptyline selectively disrupts verbal recall from secondary memory of the normal aged. *Neurobiology of Aging* 1982;3:55-9.
20. Buist-Bouwman M, Ormel J, Graaf R, Vollebergh W. Functioning after a major depressive episode: Complete or incomplete recovery? *Journal of Affective Disorders* 2004;82:363-71.
21. Ceylan ME, Oral TE. *Duygudurum Bozuklukları. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Dördüncü Cilt*. İstanbul, 2001:109-12.

22. Chamberlain SR, Sahakian BJ. Cognition in mania and depression: Psychological models and clinical implications. *Current Psychiatry Reports* 2004;6(6):451-8.
23. Channon S. Executive dysfunction in depression. The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Affective Disorders* 1996;39(2):107-14.
24. Chelune GJ, Bornstein RA. Wechsler Memory Scale-Revised patterns among patients with unilateral brain lesions. *Clinical Neuropsychologist* 1988;2:1212-32.
25. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychological Medicine* 2006;36(8):1119-29.
26. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar-I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1980-2.
27. Çorapcıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM IV eksen 1 bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 1999.
28. Degl'Innocenti A, Agren H, Bäckman L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;97(3):182-8.
29. Degl'Innocenti A, Backman L. Source memory in major depression. *Journal of Affective Disorder* 1999;54(1-2):205-9.
30. Demir B, Göğüs A, Savaşır I. Depresyon Hastalarında Bilişsel İşlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11(3):179-89.
31. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Annual Review of Medicine* 1998;49:341-61.
32. Duncan J. Disorganisation of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology* 1986;3(3):271-290.
33. Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders* 2000;60(1):13-23.

34. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: The influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine* 1997;26:975-89.
35. Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ. Dissociable neural responses in human reward systems. *The Journal of Neuroscience* 2000;20(16):6159-65.
36. Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun nöroendokrinolojisi. *Duygudurum Bozuklukları* 2001;132(3):132-44.
37. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:426-8.
38. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical interview for DSM IV Axis Disorders (SCID-I) Clinical version. Washington DC and London: American Psychiatric Press, 1997.
39. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun E, Wu CWH, Seo HJ, Stefan K, Knecht S, Cohen LG. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 2004;14:404-9.
40. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders* 2002;68:261-71.
41. Geçici Ö, Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan AE, Tunçkol H, Üstündağ B. Serum leptin düzeyinin depresif bozukluk alt tipleriyle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004;5:92-100.
42. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: A presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998;65:665-9.
43. Golinkoff M, Sweeney JA. Cognitive impairments in depression. *Journal of Affective Disorders* 1989;17(2):105-12.
44. Gönül AS. Cortico-striato-cerebellar circuit dysfunction in psychotic (delusional) depression. *New Symposium* 2002;40(2):76-7.
45. Grant M, Thase M, Sweeney J. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry* 2001;50:35-43.

46. Gualtieri TC, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2006;18(2):217-25.
47. Hagop S, Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları: Tarihsel Gelişimi ve Kavramın Tanıtımı. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). 2. Cilt. Aydın H, Bozkurt A (Çev. Eds.). 8. Baskı. Güneş Kitabevi 2007:1559-74.
48. Hammar A, Lund A, Hugdahl K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a six months follow-up study. *Psychiatry Research* 2003;118:189-96.
49. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. *Psychological Assessment Resources* Florida, 1993.
50. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 2004a;18(2):284-95.
51. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in traumatic brain injured patients. *Neuropsychology* 2004b;18(4):621-8.
52. Herrman H, Maj M, Sartorius N. *Depressive Disorders*. 3rd edition. Wiley-Blackwell Press 2009;1:20-2.
53. Hviid LB, Ravnkilde B, Ahvidan J, Rosenberg R, Stødkilde-Jørgensen H, Videbech P. Hippocampal visuospatial function and volume in remitted depressed patients: An 8-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2010;125(1-3):177-83.
54. Işık E. Depresyon Etiyolojisi. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. Görsel Sanatlar Matbaacılık. Ankara, 2003a:101-45.
55. Işık E. Depresyonda Klinik Görünüm. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. Görsel Sanatlar Matbaacılık. Ankara, 2003b:33-72.
56. Işık E. Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. Görsel Sanatlar Matbaacılık. Ankara, 2003c:20-32.

57. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Golden Medya. Ankara, 2008;2:131-44.
58. Jarnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG, Lundbye-Christensen S, Simonsen CW, Thomsen IS, Fründ ET, Theberge J, Larsson EM. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;124(6):435-46.
59. Johnson MH, Magaro PA. Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. *Psychological Bulletin* 1987;101(1):28-40.
60. Kalayam B, Alexopoulos G. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:713-8.
61. Karabekiroğlu A, Topçuoğlu V, Gönentür AG, Karabekiroğlu K. İlk epizod major depresyon ve yineleyici major depresyon grupları arasında yönetici işlev farklılıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010;21(4):280-8.
62. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni dizisi* 1999;4:132-52.
63. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999a;2:75-88.
64. Karakaş S, Irak M, Kurt M. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1999b;7:179-92.
65. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri* 2000;3:215-27.
66. Karakaş S. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nöroloji Dergisi* 2002;8(3):61-9.
67. Karakaş S, Irak M, Bekçi B. Sağlıklı İnsanda Bilgi İşleme Süreçleri: Biliş ve Üst-Biliş. *Beyin ve Nöropsikoloji. Temel ve Klinik Bilimler*. Karakaş S,İRkeç C, Yüksel N (Eds.). Çizgi Yayıncılık. Ankara, 2003:31-54.
68. Karakaş S. Orijinal Testlerin Tanıtımı, BİLNOT Bataryası Testlerine İlişkin Geliştirme Çalışmaları. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler

İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Karakaş S (Ed.). İkinci Baskı. Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik Ltd. A.Ş. Ankara, 2006:11-50.

69. Karakaş S. Güvenirlik Araştırmaları. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Karakaş S (Ed.). İkinci Baskı. Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik Ltd. A.Ş. Ankara, 2006:65-72.

70. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 1998;28:1027-38.

71. Kılıç BG. Yönetici işlevler ve dikkat süreçlerine ilişkin kuramsal modeller ve nöroanatomi. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:105-10.

72. King DA, Cox C, Lyness JM, Conwell Y, Cain ED. Quantitative and qualitative differences in the verbal learning performance of elderly depressives and healthy controls. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1998;4:115-26.

73. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı, gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 2001.

74. Kurt M, Karakaş S. Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2000;8(4):251-65.

75. Kurt M. Sağ Hemisferin Bilişsel Süreçleri: Görsel-Uzaysal Süreçler. *Beyin ve Nöropsikoloji. Temel ve Klinik Bilimler*. Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N (Eds.). Çizgi Yayıncılık. Ankara, 2003:54-67.

76. Lampe IK, Hulshoff HE, Janssen J, Schnack HG, Kahn RS, Heeren TJ. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:2052-4.

77. Lampe IK, Sitskoorn MM, Heeren TJ. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Research* 2004;125:73-9.

78. Lamping DL, Spring B, Gelenberg AJ. Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: A double-blind study. *Psychopharmacology* 1984;84(2):254-61.

79. Leahy RL. Bilişsel Çarpıtmaları İnceleme ve Sorgulama. Bilişsel Terapi Yöntemleri. Türkçapar H, Köroğlu E (Çev. Ed.). İkinci Baskı. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 2010;9:285-300.

80. Lezak MD, Havieson DB, Laring DW. Orientation and Attention. *Neuropsychological Assessment*. 4th edition. Oxford University Press. Newyork, 2004:349-68.

81. Lombardi WJ, Andreason PJ, Sirocco KY, Rio DE, Gross RE, Umhau JC, Hommer DW. Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: Dorsolateral fronto-striatal circuit activity predicts perseveration. *Journal of Clinical Neuropsychology* 1999;21(2):2-16.

82. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (Eds.). *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*. Güneş Kitabevi. Ankara, 2003:290-327.

83. Majer M, Ising M, Kunzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine* 2004;34:1453-63.

84. Mandelli L, Serretti A, Kolombo C, Florida M, Santoro A, Rossini D, Zanardi R, Smeraldi E. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive recovery during treatment: An explanatory analysis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006;60(5):598-604.

85. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Bulletin* 2003;65(1):193-207.

86. Melanie AA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine* 1990;20:507-20.

87. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121(6):1013-52.

88. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Gürvit İH (Çev. Ed.). Yelkovan Yayınları. İstanbul, 2004;260-93.

89. Mialet JP, Pope HG, Yurgelun-Todd D. Impaired attention in depressive states: A non-specific deficit? *Psychological Medicine* 1996;26:1009-20.
90. Miller LS, Foustman WO, Moses JA, Csemansky JG. Evaluating cognitive impairment in depression with Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery: Severity, correlates and comparisons with non-psychiatric controls. *Psychiatry Research*. 1991;37(3):219-27.
91. Neu P, Kiesslinger U, Schlattmann P, Friedel MR. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research* 2001;103:237-47.
92. Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, Berman R, Schlattmann P. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research* 2005;39:129-35.
93. Neumeister A, Nugent A, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, Bain EE, Luckenbaugh DA, Herscovitch P. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:765-73.
94. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent A, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry* 2005;57:935-7.
95. Öktem Ö. Klinik Nöropsikoloji Bakış Açısıyla. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Karakaş S (Ed.). İkinci Baskı. Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik Ltd. A.Ş. Ankara, 2006;115-33.
96. Özpoyraz. N. Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar. *Klinik Psikiyatri* 2002;4:68-72.
97. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 2005;89:125-35.
98. Palmer BW, Boone KB, Lesser IM, Wohl MA, Berman N, Miller BL. Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly

psychological or vegetative symptoms. *Journal of Affective Disorders* 1996;41(1):17-24.

99. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1997;185(12):748-54.

100. Parker G, Malhi G, Mitchell P, Wilhelm K, Austin M, Crawford J. Progressing a spectrum model for defining non-melancholic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;111:139-43.

101. Pedro L, Delgador MD, Francisco A. Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası. Stain DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Eds.). *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. Oral TE (Çev. Ed.). Sigma Publishing İstanbul, 2007:101-16..

102. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry* 2003;182:214-20.

103. Preiss M, Kucerova H, Lukavsky J, Stepankova H, Sos P, Kawaciukova R. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research* 2009;169:235-9.

104. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine* 1997;27:1277-85.

105. Purcell R, Maruff P, Kyrios M. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: A comparison with unipolar depression, panic disorder and normal controls. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):415-23.

106. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered number of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry* 2000;48(8):766-77.

107. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosanberg R. Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology* 2002;43:239-51.

108. Reid IC, Stewart CA. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure* 1997;6(5):351-9.

109. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild disorder and depression: Neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2000;250:186-93.
110. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, Kloiber S, Holsboer F, Ising M. Persistent cognitive impairment in depression. The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry* 2007;62:400-6.
111. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: Further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine* 2009;39:603-14.
112. Rihmer Z, Angst J. Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). 2. Cilt. Aydın H, Bozkurt A (Çev. Eds.). 8. Baskı. Güneş Kitabevi 2007:1575-81.
113. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Ivanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research* 2004; 50(1):1-11.
114. Rothshild AJ. Mood Disorders. *Harvard Guide to Psychiatry*. Nicoli JR (Eds.). 3rd edition. Harvard University Press, Cambridge 1999:281-307.
115. Sabbe B, Hulstijn W, Van Hoof J, Tuynman-Qua HG, Zitman F. Retardation in depression: Assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders* 1999;55(1):39-44.
116. Sauro M, Jorgensen R, Pedlow C. Stress, glucocorticoids, and memory: A meta-analytic review. *Stress* 2003;6:235-45.
117. Schmitt JAJ, Kruizinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology* 2001;15(3):173-9.
118. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin G. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:527-32.

119. Shah PJ, O'Carroll RE, Rogers A, Moffoot AP, Ebmeier KP. Abnormal response to negative feedback in depression. *Psychological medicine* 1999;29(1):63-72.
120. Sheline Y. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry* 2000;48:791-800.
121. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2006;8:40-6.
122. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Marganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003;289:3135-44.
123. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 2000;48(7):674-85.
124. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired Neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(1):26-9.
125. Thase ME. Long-term nature of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(14):3-9.
126. Thase ME. Duygudurum Bozuklukları: Nörobiyoloji. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). 2. Cilt. Aydın H, Bozkurt A (Çev. Eds.). 8. Baskı. Güneş Kitabevi 2007:1594-603.
127. Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Féline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: A longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine* 1995;25(1):79-85.
128. Veiel HOF. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1997;19(4):587-603.

129. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101:11-20.
130. Videbech P, Rankvilde B, Pedersen TH, Hartvig H, Egander R, Clemmensen K, Rasmussen NA, Andersen F, Gjedde A, Rosenberg R. The Danish PET/depression Project: Clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106(1);35-44..
131. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders* 2004;82:253-8.
132. Williams JBW. A structure interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* 1988;45(8):742-7.
133. Williams RA, Hagerty BM, Cimprich B, Therrien B, Bay E, Oe H. Changes in directed attention and short-term memory in depression. *Journal of Psychiatric Research* 2000;34:227-38.
134. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, Morris JN, Rebok GW, Unverzagt FW, Stoddard AM, Wright E. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296(23):2805-14.
135. Yudofsky SC, Hales RE. *Essentials of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*. 2nd edition. Howieson DB, Lezak MD (Eds.). *The Neuropsychological Evaluation*. American Psychiatric Publishing. Washington, 2010;2:29-55.

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU: (Hasta Formu)

Formun doldurulduğu tarih:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Katılımcının adı soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Telefon numarası (ev-iş-cep).....

Medeni durumu: Evli (1) Bekar (2) Boşanmış (3) Diğer (4)

Çocuk bilgileri:

Eğitim durumu/süresi:

Meslek-Çalışma Durumu:

Tüm hanenin ortalama aylık geliri: İyi () Orta () Kötü ()

Ev nüfusu / evde kimlerle yaşıyor:

Hastalığın Başlangıç Yaşı ve Şekli:

Epizod sayısı:

Epizod/epizodların süresi:

Epizod/epizodların şiddeti:

Hastanede yatış durumu : (1) Hastanede yatmadı

(2) Hastaneye yatış sayısı ve süresi ve belirti şiddeti

İntihar girişimi: Yok () Varsa sayısı, zamanı, şekli

Kullanmakta olduğu ilaçlar: (doz ve süresini de belirtiniz)

Tedaviye yönelik motivasyonu: İyi () Orta () Kötü ()

Eşlik eden tıbbi hastalıklar:

Alkol ve/veya madde kullanım öyküsü: Var () Yok ()

Ailede tıbbi hastalık öyküsü:

Ailede ruhsal hastalık öyküsü:

Stres etkenleri: Birincil destek grubu ile ilgili () Toplumsal / çevresel () Mesleki ()

Ekonomik () Barınma ile ilgili () Eğitimsel () Yasal () Diğer

EK-2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU: (Kontrol Grubu Formu)

Formun doldurulduğu tarih:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Katılımcının adı soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Telefon numarası (ev-iş-cep).....

Medeni durumu:

Evli () Bekar () Boşanmış () Diğer ()

Çocuk bilgileri:

Eğitim durumu/süresi:

Meslek-Çalışma Durumu:

Tüm hanenin ortalama aylık geliri: İyi () Orta () Kötü ()

Ev nüfusu / evde kimlerle yaşıyor:

Yaşadığı yer: Köy () İlçe () Küçük kent () Büyük kent () Diğer:

Aile bütünlüğü: Anne () / Baba () hayatta değil. İkisi de sağ ()

Tıbbi Hastalık öyküsü:

Alkol ve/veya madde kullanım öyküsü: Var () Yok ()

Ailede tıbbi hastalık öyküsü:

Ailede ruhsal hastalık öyküsü:

EK-3

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor

2. Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.

3. Depresyonun görsel belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve görsel yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

0. Yok

1. Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.

2. Geçmişteki hatalar ya da günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.

3. O anki hastalığımı bir ceza olarak kabul ediyor; suçluluk sanrıları var.

4. Suçlayıcı ya da itham edici sesler duyuyor ve / ya da tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

0. Yok

1. Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.

2. Ölmüş olmayı arzuluyor ya da kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.

3. İntihar düşünceleri ya da davranışı var.

4. İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDEKİ UYKUSUZLUK

0. Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1. Son üç geceden en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

2. Son üç geceden üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0. Yok

1. Son üç geceden en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.

2. Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0. Yok

1. Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.

2. Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

0. Sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivite, hobiler ya da işe duyulan ilginin kaybolması- hasta bunu doğrudan kendisi söyler ya da dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.

3. Aktivitelere ayrılan zamanda ya da üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer en az üç saatini aktivitelere (hastane işi ya da hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.

4. O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

0. Normal konuşma ve düşünme.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.

3. Görüşme yapmakta güçlük çekiliyor.

4. Tam stupor.

9. AJİTASYON

0. Yok.

1. Şüpheli ya da hafif ajitasyon.

2. Eller, saçlar vb. ile oynama.

3. Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4. Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

0. Yok.

1. Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylerden kaygı duyma.

3. Yüzde ya da konuşmada belirgin endişe ifadesi

4. Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal- ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler- palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili- hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme

0. Yok

1. Hafif

2. Orta

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL-

0. Yok.

1. İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişlik.

2. Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR –GENEL-

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtta ya da başta ağırlık hissi, sırt ağrıları, baş ağrıları, kas ağrıları, enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2. Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir ya da belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstruel bozukluklar gibi semptomlar)

0. Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir).
1. Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır).
2. Şiddetli (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur).

15. HİPOKONDRIAZİS

0. Yok.
1. Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla ilgilidir.
2. Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3. Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir, (örn; Beyin tümörü, kanser vb.) ancak bu inanç sanrısız düzeyde değildir.
4. Hipokondriak düşünceler sanrısız düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A ya da B değerlendirmesi yapın)

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0. Kilo kaybı yok.
1. Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor ya da sağlık personeline yapılan) gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken:

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı
1. Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı
2. Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı

17. İÇGÖRÜ

0. Depresif ve hasta olduğunun farkında
1. Hastalığının farkında; fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşım çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.

2. **Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.**

