TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA FARMAKOTERAPİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ: BİR İZLEM ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Vusal ALİYEV

ANKARA-2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA FARMAKOTERAPİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ: BİR İZLEM ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Vusal ALİYEV

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vesile ŞENTÜRK CANKOROR

ANKARA-2020

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Vusal ALİYEV	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	23/01/ 2020
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Vesile ŞENTÜRK CANKORUR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tez Başlığı: Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Farmakoterapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi:Bir İzlem Çalışması

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☐ 2 ☑ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Vesile ŞENTÜRK CANKORUR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Aygün ERTUĞRUL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde her daim yanımda olan ve bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Vesile Şentürk Cankorur'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki bilgi ve tecrübeleri ile katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Kemal Göğüş ve AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine,

Başta Dr. Tolgahan Tuncal, Dr. Kazım Cihan Can, Dr. İsa Kumlu, Dr. Oğuzhan Herdi, Dr. Başak Şenel, Dr. Yağmur Kır, Dr. Türkü Çobanoğlu Tunalı olmak üzere gerek asistanlık sürecinde gerekse tez sürecinde her daim desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimi süresince hep yanımda olan, her türlü sıkıntıda varlığından güç aldığım, en yakınım, sevgili eşim Lale'ye,

Eğitim hayatım boyunca büyük emekler sarf eden, iyi bir hekim olmak için gerekli olan iyi insanlık yolunda bana ışık tutan annem Sedaget, babam Agil Aliyev'e, ablam Günay ve tüm aile bireylerime

Teşekkür ederim...

Dr. Vusal ALİYEV

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK 2
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.1.1. Yaygınlık/Sıklık 4
2.1.1.2. Cinsiyet 4
2.1.1.3. Yaş 5
2.1.2. Patogenez 5
2.1.2.1. Genetik 5
2.1.2.2. Düşük Doğum Ağırlığı 6
2.1.2.3. Olumsuz Yaşam Olayları 7
2.1.2.4. Sosyal Faktörler 7
2.1.2.5. Psikolojik Faktörler 8
2.1.2.6. İkincil (Sekonder) Depresyon 8
2.1.3. Nörobiyoloji 9
2.1.3.1. Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen 9
2.1.3.2. Anatomik Değişiklikler 9
2.1.3.3. Nöral Ağlar 11
2.1.3.4. Hücresel Değişiklikler 11
2.1.3.5. Beyin Aktivitesi 13
2.1.3.6. Nörotransmiterler 13
2.1.4. Depresyon Belirtileri ve Kliniği 15
2.1.5. Depresyonda Tedavi 18
2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER 19

2.2.1. Bilişsel İşlevlerin Ölçümü 21
2.2.2. Depresyon ve Bilişsel İşlevler 24
2.2.3. Depresyon, Bilişsel İşlevler ve Farmakoterapi 26
3. GEREÇ ve YÖNTEM 32
3.1. AMAÇ VE HİPOTEZ 32
3.2. ÖRNEKLEM 32
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ÖLÇÜMLER 33
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formları 33
3.3.2. Klinik Değerlendirme Formları 34
3.3.3. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler 35
3.3.4. Uyku Kalitesi Değerlendirmesi 38
3.4. İŞLEM 38
3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 39
4. BULGULAR 41
4.1. ÖRNEKLEMİN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ 41
4.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER 46
4.2.1. Sürekli Verilerin Analizi 46
4.2.2. Bilişsel İşlevlerin Norm Değerlerine Göre Dağılımı 48
4.2.3. Bilişsel İşlevlerin Sosyodemografik ve Klinik Verilerle İlişkisi 51
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 59
ÖZET 60
SUMMARY 61
KAYNAKLAR 62
EKLER 83
Ek-1: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 83
Ek-2: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 85
Ek-3: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği 87
Ek-4: WAIS-R Şifre ve Benzerlikler Testi 88

Ek-5: WAIS-R Aritmetik Testi 89
Ek-6: İz Sürme Testi A 90
Ek-7: İz Sürme Testi B 92
Ek-8: Stroop TBAG Formu 94
Ek-9: Sözel Bellek Süreçleri Testi 95
Ek-10: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) 97

KISALTMALAR

BKİ : Beden Kitle İndeksi
DSM-5 : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Baskı
EKT : Elektrokonvülzif Tedavi
FDA : Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GABA : Gama Amino Bütirik asit
HAM-A : Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
HAM-D : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MINI : Kısa-Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme
MAO : Monoamino Oksidaz
MDB : Major Depresif Bozukluk
MRG : Manyetik Rezonanas Görüntüleme
NaRI : Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri
PUKİ : Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
SBST : Sözel Bellek Süreçleri Testi
SNRI : Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörü
SSRI : Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü
TMT-A : İz Sürme Testi Bölüm A
TMT-B : İz Sürme Testi Bölüm B
WAIS : Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeğini

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. DSM 5'e göre Major Depresyon tanı ölçütleri 3

Tablo 2.2. Bilişsel alanların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm araçları 23

Tablo 2.3. Antidepresanların bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran klinik çalışmalar 29

Tablo 4.1. İlk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde hastaların sosyodemografik özellikleri 43

Tablo 4.2. İlk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde hastaların klinik özellikleri 45

Tablo 4.3. Bilişsel test sonuçları (Bağımlı Örneklem t-Testi) 48

Tablo 4.4. Bilişsel test sonuçlarının norm değerlerine göre dağılımı 50

Tablo 4.5. Bilişsel işlevlerle sosyodemografik ve klinik değişkenlerin korelasyonu 51

Tablo 4.6. Doğrusal Regresyon Analizi, bilişsel işlevlerle depresyon puanlarının ilişkisi (B değerleri ve %95 güven aralığı) 52

1. GİRİŞ

Ruhsal hastalıklar arasında depresif bozukluklar en sık rastlanılan hastalıklardır. Bu bozukluk küresel olarak ciddi yetiyitimine sebep olmakta ve halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır. Ayrıca getirdiği büyük mali yük nedeniyle ülkelerin sağlık politikalarını belirlemektedir.

Son yüzyılda depresif bozukluklar yoğun şekilde araştırılmış, etiyolojisi, patogenezi ve hastalık seyri ile ilgili önemli bilgi birikimi oluşmuştur. Aynı zamanda son elli yılda depresyon tedavisi ile ilgili devrimsel sayılabilecek buluşlar yapılmış ve klinik uygulama için yeni ufuklar açılmıştır. Günümüzde tedavide farmakoterapinin yanında psikoterapötik yaklaşımlar ve elektrokonvülzif tedavi (EKT) gibi birçok farklı tedavi yöntemi uygulanmaktadır.

Depresif bozuklukların tanı ölçütlerinde yer alan dikkat dağınıklığı ve konsantrasyon sorunları gibi bilişsel bozukluklar hastalığın sadece aktif döneminde değil remisyon döneminde de devam etmektedir. Depresif bozukluklardaki bilişsel işlev bozukluğu hastalığın gidişatını, tedaviye yanıtı ve algılanan hayat kalitesini de etkilemektedir. Depresyonun anhedoni ve çökkün duygudurum gibi belirtileri düzelmekle birlikte bazı olgularda unutkanlık ve dikkat dağınıklığı belirtilerinin sürdüğü bilinmektedir.

Bilimsel yazında depresyonda görülen bilişsel işlevleri araştıran çalışmalara sık rastlansa da yöntem kısıtlılıkları nedeniyle sonuçlar genellenememektedir. Bilişsel bozuklukların tedavisiyle ilgili özellikle son 15 yılda çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Farmakoterapinin depresyondaki bilişsel bozukluğa etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar yine yöntemsel kısıtlılıkları nedeniyle kesin sonuçlara varamamıştır. Bu belirtilerin ne oranda düzeldiği, depresyon belirtisi olarak mı veya farmakoterapinin yan etkisi olarak mı devam ettiği halen tartışmalıdır.

İlaç tedavilerinin bilişsel bozukluk üzerine etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı depresyon tanısı konan hastaların bilişsel işlevlerinin farmakoterapi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın ana hipotezi depresyonda görülen bilişsel işlevlerin farmakoterapi öncesi ve sonrasında farklılık gösterdiğidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

"Depresyon" terimi hüzün, umutsuzluk, kaygı, boşluk hissi, cesaretsizlik veya umutsuzluk duygularını belirten ruh hali anlamında kullanılabilmekle birlikte ruh sağlığı ve hastalıkları alanında depresif ruh halinin belirti ve bulgu kümesini içeren sendrom olarak depresyon tipik olarak major depresyon, minör depresyon ve distimi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Depresyon, iki uçlu duygudurum bozukluğu, şizofreni, maddeye bağlı depresif bozukluk, genel tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk gibi çeşitli bozukluklarda da görülmektedir. (Karg *vd.*, 2012; Pedersen *vd.*, 2014):

Major depresif bozukluğun tanısı ve değerlendirilmesi klinik görüşme ve incelemelere dayanmaktadır (Greenberg *vd.*, 2015). Her ne kadar depresif bozukluklar laboratuvar testleri ile teşhis edilmese de özgül testler genellikle depresif ataklara neden olabilecek ya da bunlara katkıda bulunabilecek diğer tıbbi durumları dışlamak için kullanılabilir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Baskısında (DSM-5) major depresif bozukluk (MDB), mani ve hipomani öyküsü olmadan, en az 2 haftadır süren çökkün duygudurum ve/ veya ilgi kaybı ya da zevk alamama belirtilerine eşlik eden uyku miktarında artma ya da azalma, önemli düzeyde kilo alma ya da verme, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, enerji kaybı, konsantrasyon güçlüğü ya da karar vermede güçlük, değersizlik ve suçluluk hissi, intihar düşünceleri gibi belirti alanlarının en az dördünün bulunması ve bu belirtilerin işlevselliği bozacak düzeyde olması olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 2013).

Tablo 2.1. DSM 5'e göre Major Depresyon tanı ölçütleri

A. İki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek ya da zevk almada azalmadır.

Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı belirtileri dahil etmeyin.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (ör; üzüntülü ve boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) veya başkalarınca gözlenen; günün çoğunda ve hemen her gün olan depresif duygudurumun bulunması (Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)
2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir.)
3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (ör; bir ay içerisinde beden ağırlığının %5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün iştahta azalma ya da artma (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır.)
4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlemlenebilir; yalnızca öznel olarak hissedilen yerinde duramama ya da yavaşlama duygusu değildir.)
6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması
7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir)
8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenen)
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz

Not: A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir major depresif dönemi temsil eder.

Not: Önemli kayıp (Ör; yas, iflas, doğal afet sonrası kayıplar, önemli bir hastalık ya da engellilik) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen yoğun bir üzüntü duygusu, kayıpla ilgili ruminasyonlar, uykusuzluk, iştahta azalma ve kilo kaybı gibi depresif dönemi andırabilen belirtiler olabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılır ya da yaşanan kayba uygun bulunabilirse de önemli kayıp sonrasında ortaya çıkan normal tepkilere ek olarak bir major depresif dönemin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu karar kişiden alınan öykü ve kayıp ile ilgili ifade edilen acının kültürel ölçüleri klinik olarak değerlendirilerek verilir.

D. Major depresif dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısal bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.

Not: Mani ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. Yaygınlık/Sıklık

Depresyon tüm dünyada oldukça yaygın görülmektedir ve yaygınlığı zamanla artmıştır (Andrade *vd.*, 2003). Örnek olarak, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ulusal çaptaki iki ankette depresyonun yaygınlığı karşılaştırılmış ve biri 1991/1992'de diğeri 2001/2002'de yapılan (çalışma başına n> 40,000) çalışmalarda major depresyonun nokta yaygınlığının iki kattan fazla arttığı (yüzde 3 ila 7) görülmüştür (Compton *vd.*, 2006). Ancak, artışın bir kısmı depresyon teşhis prosedürlerindeki değişikliklerle ilişkilendirilebilir.

Gelişmiş ülkelerde (ABD ve Avrupa) major depresyonun yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %18 olarak tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde (örneğin, Çin Halk Cumhuriyeti, Meksika ve Brezilya), major depresyon ve distimik bozukluğun tahmini yaşam boyu yaygınlığı %9'dur (Kessler *vd.*, 2011). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu fark, kültürel veya genetik faktörler, örneklem seçiminde yanlılıklar ve tanısal kriterlerin kültürlerarası geçerliliği ile ilgili sorunlarla ilişkilendirilmiştir (Weissman *vd.*, 1996; Gureje, Kola ve Afolabi, 2007).

ABD'de, yıllık major depresyon yaygınlığı yaklaşık %6 olarak belirlenmiştir (Karg *vd.*, 2012). Ülkemizde yapılan en güncel ülke çapında psikiyatrik epidemiyolojik araştırma olma özelliğini sürdüren Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'na göre ülkemizde depresyonun yıllık yaygınlığı %4, sağlık ocaklarına başvuran bireylerde depresyon oranı ise %20'dir (Erol *vd.*, 1998).

2.1.1.2. Cinsiyet

Depresyon yaygınlığı kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazladır (Pedersen *vd.*, 2014; Malhi ve Mann, 2018). On beş ülkeden yetişkinlerin (n> 72.000) katıldığı bir anket çalışması, yaşam boyu major depresyon yaygınlığının kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında 1,9 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (Seedat *vd.*, 2009). ABD'de, yetişkinler üzerinde yapılan ulusal çapta çalışmalar, kadın ve erkekler

için yaşam boyu depresyon oranlarının %17 ve %9, yıllık yaygınlığın ise %8 ve %4 olduğunu belirlemiştir (Karg *vd.*, 2012).

2.1.1.3. Yaş

En sık görülme yaşı kadınlar için 35-45 yaş arası, erkekler için ise 55 yaş sonrası olarak söylense de ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde de yükselen sıklık oranları bildirilmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

2.1.2. Patogenez

Muhtemeldir ki, depresyon fenotip olarak benzeyen heterojen hastalık grubunu temsil etmektedir. Böylece, depresyon bir biyopsikososyal süreklilik içinde meydana gelen farklı hastalık süreçlerinin son ortak yolu olarak da düşünülebilir. Bu süreçte ilişkili olabilecek genetik faktörler, düşük doğum ağırlığı, olumsuz yaşam olayları, sosyal, psikolojik ve genel tıbbi duruma bağlı faktörler bulunmaktadır (Kendler, Gardner ve Prescott, 2006).

2.1.2.1. Genetik

Depresyon, bireye özgü çevresel etkilerin yanı sıra çoklu küçük genetik etkilerin beyin gelişimi sırasında ve strese yanıt olarak meydana getirdiği gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeni ile oluşur (Tsuang ve Faraone, 1990; Sullivan, Neale ve Kendler, 2000; Kendler *vd.*, 2006; Belmaker ve Agam, 2008). Genler muhtemelen genetik olmayan ek çevresel faktörlerle birlikte depresyona yatkınlık oluşturmaktadır.

Altı ikiz çalışmasının (n>21000) meta-analiz bulgularına göre, monozigot ikizlerde major depresyon konkordans oranı %37'dir (Sullivan, Neale ve Kendler, 2000). Genetik faktörler, kadınlarda depresyon için erkeklerden daha güçlü bir rol oynamaktadır. Yine bir ikiz çalışmasında, major depresyonun kalıtım düzeyinin

kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (%42'ye karşı %29). Bir başka ikiz çalışması major depresyon için ailesel / genetik yükün erken yaşta ortaya çıkan depresyon olgularında daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Kendler *vd.*, 2009).

Tek nükleotid polimorfizmi, tek gen analizleri ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) gibi birçok genetik çalışma, major depresyon gelişme riski ile ilişkili özgül genleri tanımlayan sağlam, tekrarlanabilir bulgular sağlamamıştır (Sullivan *vd.*, 2009; Muglia *vd.*, 2010; Shyn *vd.*, 2011). Örnek olarak, toplam 3957 olgu ve 3428 kontrolden oluşan üç GWAS meta-analizi, depresyon ile ilişkili herhangi bir lokus bulamamıştır (Shyn *vd.*, 2011). Farklı çalışmalar major depresyonun patogenezinde muhtemel olarak rol oynayan genlerin çoğunun, diğer psikopatolojiler için de risk oluşturabileceğini göstermektedir (McMahon *vd.*, 2010; Breen *vd.*, 2011; Serretti ve Fabbri, 2013). Olasılıkla çevresel etkiler ve epigenetik faktörler risk genlerini taşıyan hastaların geliştirecekleri ruhsal hastalığı belirlemektedir.

Epigenetik, kromozomlardaki nükleotid baz sekansını değiştirmeyen, ancak yine de gen ekspresyonunu değiştiren ve dolayısıyla depresyon epizotlarına katkıda bulunan değişiklikleri ifade eder. Epigenetik mekanizmalar deoksiribonükleik asidin metilasyonu ve histonların asetilasyonu gibi değişiklikleri indükleyen çevresel faktörleri (örneğin, erken yaşam olayları veya kronik stres) içerebilir (Dalton, Kolshus ve McLoughlin, 2014; Nestler, 2014). Ek olarak, epigenetik değişiklikler, herhangi bir DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu değiştiren genomun kalıtsal modifikasyonlarını içerebilir.

2.1.2.2. Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı (<2500 g) yetişkinlikte depresyonla zayıf şekilde ilişkilidir (Wojcik *vd.*, 2013). Örnek olarak, 14 prospektif ve retrospektif çalışmanın (n> 30.000 doğum) meta-analizi, düşük doğum ağırlığının yaşamın geç dönemlerinde depresyon olasılığını ılımlı bir düzeyde arttırdığını göstermiştir (Loret de Mola *vd.*, 2014).

2.1.2.3. Olumsuz Yaşam Olayları

Çocukluk çağı travması gibi erken yaşam stresi, yaşam boyunca psikopatolojiye yatkınlığı etkileyerek strese duyarlılığı ve negatif uyaranlara yanıtı değiştirip bireylerde major depresyona neden olabilir (Heim ve Nemeroff, 2001; Green *vd.*, 2010). Preklinik çalışmalar erken yaşam stresinin hipotalamustaki kortikotropin salgılayan faktör hücrelerinin uzun süren hiperaktivitesine neden olduğunu ve bu durumun stres yanıtlarını arttırdığını göstermektedir.

Olumsuz yaşam olayları major depresyon geçirme olasılığını arttırıyor görünse de stresli bir olay meydana geldikten sonra, bireylerin depresyon dönemi için ne kadar süre risk altında oldukları açık değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir izlem çalışması 25 yıl boyunca bireyleri takip ettikten sonra stresli yaşam olaylarının izlemde major depresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Assari ve Lankarani, 2016). Prospektif ve retrospektif verileri kullanarak ikizlerle yapılan bir çalışmada ise stresli yaşam olaylarından sonra major depresyona karşı duyarlılığın sadece bir ay sürdüğü bildirilmiştir (Kendler ve Gardner, 2016).

2.1.2.4. Sosyal Faktörler

İzolasyon, zayıf sosyal destek, aile üyeleri tarafından aşırı eleştiri, arkadaş ve komşulardaki depresyon gibi faktörler depresyonun başlamasına neden olabilir veya depresif dönemlerin süresini uzatabilir (Hayhurst *vd.*, 1997; Paykel, 2003; Sheline, Gado ve Kraemer, 2003; Rosenquist, Fowler ve Christakis, 2011; Teo, Choi ve Valenstein, 2013). Aile üyeleri tarafından aşırı eleştirel yorumlar ve aşırı duygusal katılım depresyonun ortaya çıkmasında veya süreğenleşmesinde rol oynayabilir (Hooley ve Teasdale, 1989; Davila *vd.*, 1997; Hayhurst *vd.*, 1997). Toplumsal ve kültürel faktörler depresif dönemde ortaya çıkan belirtileri ve yardım arayışı davranışlarını etkilemektedir (Kaiser, Katz ve Shaw, 1998; Simon *vd.*, 1999; Kleinman, 2004).

2.1.2.5. Psikolojik Faktörler

Psikolojideki kuramsal yönelimler, depresyona yatkınlık oluşturan bireysel faktörleri belirlemiştir:

- Bilişsel psikoloji depresyona yatkın olan bireylerde çarpık ve olumsuz düşünme kalıplarını ampirik olarak göstermiştir (Beck, 2005; Butler *vd.*, 2006).
- Nevrotiklik, major depresyon için tanımlanmış bir risktir. Nörotisizm olumsuz duygulanım ile ilişkilidir ve olumsuz duyguduruma neden olmaktadır (Kendler, Gardner ve Prescott, 2006).
- Psikodinamik bakış, erken kayıplara, kendilik değerine, ani kayıpları yönetmedeki zorluklara ve kişilerarası ilişkilere odaklanmıştır (Bowlby, 1988; Weissman *vd.*, 1996; Miller *vd.*, 1999).
- Kişilik psikolojisi, kişilik özelliklerinin depresyonun başlangıcı ve seyri içindeki önemini göstermiştir (Klein *vd.*, 2002).
- Davranış psikolojisi, aile içi veya diğer çevresel etkilere yanıt olarak öğrenilen davranışların önemini ortaya koymuştur (Biuckians, Miklowitz ve Kim, 2007).

2.1.2.6. İkincil (Sekonder) Depresyon

Epilepsi, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalık, travmatik beyin hasarı, nörosifiliz, HIV / AIDS, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, hipotiroidizm, diabetes mellitus, vitamin eksiklikleri, paratiroid bozuklukları, kolajen-vasküler hastalıklar, irritabl bağırsak sendromu, kronik karaciğer hastalıkları, merkezi sinir sistemi tümörleri, paraneoplastik sendromlar, glukokortikoidler ve interferon kullanımı depresyonla ilişkili bulunmuştur (Patten ve Barbui, 2004; Levenson, 2011; Fardet, Petersen ve Nazareth, 2012; Schlaak *vd.*, 2012; Anglin *vd.*, 2013; Annweiler *vd.*, 2013; Rotella ve Mannucci, 2013; Milaneschi *vd.*, 2014; Orlovska *vd.*, 2014). Genel tıbbi bozuklukların yanı sıra ilaçlar da depresyonla ilişkilidir. Bu ilişki tıbbi bozukluğun kendisinden (örneğin, hipotiroidizm veya hiperkortizolizm) ya da bozulmuş işlevsellik ve maluliyetten kaynaklanabilir.

2.1.3. Nörobiyoloji

Birçok kanıt depresyonun değişmiş beyin yapısı ve işlevi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Depresyon patogenezi çalışmalarının sıklıkla kesitsel nitelikte olması nedeniyle gözlenen anormalliklerin etiyolojik nedenlerle mi yoksa sekellerle mi ilişkili olduğu veya her ikisini de temsil edip etmediği belirsizliğini korumaktadır (aan het Rot, Mathew ve Charney, 2009).

2.1.3.1. Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen

Depresyon hastalarının çoğunda kortikotropin salgılayan hormonun aşırı üretilmesinin hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin aşırı aktivitesine neden olduğu düşünülmektedir (Gillespie ve Nemeroff, 2005; Vreeburg *vd.*, 2009). Glukokortikoidlerin uzun süreli veya aşırı salgılanması, nörogenezin baskılanmasına ve hipokampal atrofiye neden olabilir (Sapolsky, 2000; Heim ve Nemeroff, 2001; Belmaker ve Agam, 2008).

2.1.3.2. Anatomik Değişiklikler

Uzun süredir depresyonda olan veya tedavisiz depresyon olgularında artmış ventrikül-beyin hacmi oranı, daha küçük frontal lob hacmi ve daha küçük hipokampal hacim yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında görülen anatomik değişikliklerdendir. (Lampe *vd.*, 2003; Sheline, Gado ve Kraemer, 2003; Taylor *vd.*, 2007).

Örnek olarak, MRG incelemelerinin meta-analizi, major depresyonlu hastalarda çok sayıda alanın etkilendiğini göstermiştir (Koolschijn *vd.*, 2009; Arnone *vd.*, 2012; Peng *vd.*, 2016). En büyük etkinin anterior singulat korteks'te olduğu görülmüş, major depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha küçük hacimler gözlenmiştir. Frontal lobda azalmış hacim gösteren diğer alanlar orbitofrontal korteks ve subgenual prefrontal korteks olmuştur. Ek olarak, sol, sağ ve toplam hipokampus hacimleri de azalmış olarak bulunmuştur. Hasta grubunda sağlıklı bireylere kıyasla striatumda da belirgin hacim azalmaları görülmüştür. İntrakraniyal boşluk hacimleri, total beyin

hacmi, temporal korteks, bilateral amigdala ve talamus analizleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Depresyonun klinik başlangıcının öncesinde de hipokampal hacimde azalma olduğu hastaların bir kısmında gösterilebilmiştir. Hipokampusun volümetrik MRG çalışması 22 sağlıklı ancak aile öyküsü açısından yüksek riskli olan ergeni 32 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve yüksek riskli grupta sol hipokampus hacminin %4.2 oranında daha küçük olduğu gözlenmiştir (Rao *vd.*, 2010).

Major depresyonda yaşa bağlı nörogelişimin (örn. sinaptik eliminasyon, dendritik budanma ve miyelinizasyon) anormal şekilde hızlanmış olabileceği nörogörüntüleme ile gösterilmektedir. Bir MRG çalışması, depresif hastaların (n = 104) beyinlerinde nöroanatomik yaş ile kronolojik yaş arasındaki farkı, sağlıklı kontrollerden (n = 800) elde edilen görüntülere dayanarak tespit etmiş ve depresyon hastalarında nöroanatomik yaşın kronolojik yaştan yaklaşık dört yıl daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu farkın erken başlangıçlı hastalarda geç başlangıçlı hastalara göre daha büyük olduğu görülmüştür (Koutsouleris *vd.*, 2014).

Merkezi sinir sistemi gri madde yapılarının hacmi, major depresyonda ve diğer ruhsal hastalıklarda sıklıkla azalmış olarak görülür (Zhao *vd.*, 2014; Belden *vd.*, 2015; Schmaal *vd.*, 2016). Örnek olarak, 193 MRG çalışmasının meta-analizi, psikiyatrik hastaların (major depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, madde kullanım bozuklukları veya anksiyete bozuklukları olan 7000 hasta) gri madde yapılarının hacmini sağlıklı kontrollerle (n> 8000) karşılaştırmıştır (Goodkind *vd.*, 2015). Birçok beyin yapısındaki (örneğin, hipokampus, insula ve anterior singulat korteks) gri madde miktarı, hastalarda kontrollerden daha az olarak bulunmuştur.

Diğer çalışmalar, depresyonun beyaz madde yolaklarında yapısal eksikliklerle ilişkili olduğunu bulmuştur. İlaç tedavisi almayan depresyon hastaları (n = 52 ve 25) ve sağlıklı kontrollerin (n = 42 ve 21) çok sayıda difüzyon tensör MRG çalışmaları depresyonda beyaz cevher yapısının anormal olduğunu göstermektedir (Aghajani *vd.*, 2014; LeWinn *vd.*, 2014). Her iki çalışmada da amigdala ve hipokampusu prefrontal kortekse bağlayan uncinate fasciculus'ta anormallikler bulunmuştur.

2.1.3.3. Nöral Ağlar

Nöral ağlar, aktivitesi diğer ağlardan ayırt edilebilen ve yüksek derecede korelasyon gösteren birbiriyle etkileşimli beyin bölgelerinden oluşur. Depresyonun nöral ağ modeli yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarına ve postmortem beyin çalışmalarına dayanmaktadır (Price ve Drevets, 2010). Orbital ve medial prefrontal korteks ile anterior singulat korteksin amigdala ve nucleus accumbense çift yönlü projeksiyonları duygu işlemeden sorumludur. Bu bağlantılar serotonerjik projeksiyonları ve duygunun bilişsel denetiminden sorumlu dorsolateral prefrontal korteks projeksiyonlarını da içerir (Buckner, Andrews-Hanna ve Schacter, 2008; Price ve Drevets, 2010; Cullen *vd.*, 2014; Kaiser *vd.*, 2015). Sözü edilen ağın, duygunun otonomik, davranışsal ve endokrin boyutlarını belirlediği ve depresif dönemlerde bozulduğu düşünülmektedir. Stresöre maruz kalma, beyin sapında (dorsal raphe nucleus) bulunan serotonerjik nöronların aktivitesini arttırır ve bu da prefrontal korteks, amigdala ve devrenin diğer kısımlarındaki aktiviteyi düzenler. Ek olarak, prefrontal korteksten gelen glutamaterjik projeksiyonlar, beyin sapındaki GABAerjik nöronlarla sinapslar oluşturur ve bu da serotonerjik nöronları inhibe eder.

Pek çok çalışma, major depresyonlu hastalarda farklı ağlardaki bağlantıların anormal olduğunu göstermektedir. Örnek olarak, 25 çalışmanın meta-analizi, major depresyonlu hastalarda (n = 556) ve sağlıklı kontrollerde (n = 518) fonksiyonel MRG kullanarak çeşitli ağlarda dinlenim durumu ağı (default mode network) işlevsel bağlantılarını değerlendirmiştir (Kaiser *vd.*, 2015). Yazarlar, dinlenim durumu ağı ve frontoparietal ağ içerisinde bağlantı yoğunluğunda anormal artış olduğunu bildirmiştir.

Depresyonun tedavisi ile ilgili bir hipotez, antidepresanların nöronal kortikal ağlarda plastikliği indüklemesidir ki, bu da rehabilitasyon ve psikoterapi ile işlevsiz devrelerin iyileşmesini kolaylaştırmaktadır (Castren, 2013).

2.1.3.4. Hücresel Değişiklikler

Major depresyonu olan hastalarda nöronların ve glial hücrelerin sayısı, yoğunluğu ve büyüklüğü anormaldir. Postmortem çalışmalar psikiyatrik açıdan sağlıklı kontrollere

kıyasla major depresyon hastalarında oksipital kortekste bazı gamma-aminobütirik asit (GABA) nöronlarının yoğunluğunun %28, prefrontal kortekste ise %50 oranında azaldığını ortaya koymuştur (Rajkowska *vd.*, 2007; Maciag *vd.*, 2010). Bu, GABA seviyelerinin depresyonda değiştiği bulgularıyla tutarlıdır. Yine postmortem beyin örneklerinde prefrontal korteksin içindeki nöronların büyüklüğü sağlıklı kontrollere kıyasla major depresyon hastalarında %18 ila %20 ve anterior singulat kortekste %23 oranında azalmış olarak bulunmuştur (Cotter *vd.*, 2001, 2002; Rajkowska *vd.*, 2007).

Bir derleme çalışması major depresyonda glial hücrelerin yoğunluğunun ve sayısının azaldığını bulmuştur (Rajkowska ve Miguel-Hidalgo, 2007). Bu, prefrontal korteks (özellikle orbital prefrontal korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste), amigdala ve anterior singulat korteksteki azalmayı içermektedir. Bozulmuş glial hücre fonksiyonları (glutamat metabolizması, nörotrofik faktörlerin üretimi ve miyelinizasyon) muhtemelen depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

Depresyon, kortikal gri maddede artan budanma ile ilişkilendirilebilir. Gri maddenin seçici olarak yok edilmesi normal olarak ergenlik döneminde gerçekleşmekle beraber kortikal hacim kaybı ve incelmeye neden olmaktadır. Bir çalışmada başlangıçta 3 ila 6 yaşlarında olan 193 çocuk 11 yıl boyunca takip edilmiştir (Luby *vd.*, 2016). Potansiyel karıştırıcı faktörler (örneğin, yaş, cinsiyet, gelirin ihtiyaçlara oranı, psikotropik ilaç kullanımı ve psikiyatrik komorbidite) kontrol edildikten sonra yapılan analizler, depresyonlu çocuklarda kortikal gri madde hacminde azalma ve incelme oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kortikal gri madde hacmi, depresif belirtileri daha fazla olan çocuklarda daha hızlı bir şekilde azalmış, böylece, depresif belirtileri olmayan çocuklara kıyasla neredeyse iki kat daha hızlı azalma gerçekleşmiştir. Buna karşılık, ailede depresyon öyküsünün varlığı ve travmatik deneyimler gri madde olgunlaşmasındaki değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar, çocukluk depresyonu ile ilişkili kortikal değişikliklerin genetik veya psikososyal süreçlerden ziyade, deneyime bağlı nöroplastisite değişikliği ile ilişkili olabileceğini iddia etmiştir.

2.1.3.5. Beyin Aktivitesi

Nörogörüntüleme çalışmaları çeşitli beyin alanlarında depresyon döneminde ve tedavi sonrasında değişen fonksiyonları da göstermektedir.

Ondört fonksiyonel MRG çalışmasının meta-analizi, 4 ila 24 yaş arasında major depresyon (n = 246) tanısı konmuş hastaları ve yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin (n = 274) duygusal işlemleme ve yürütücü işlev görevleri sırasında merkezi sinir sistemi aktivitesini incelemiştir (Miller *vd.*, 2015). Analizler kuneus ve insulada aktivite azalmasını, dorsolateral prefrontal korteks, superior temporal korteks, anterior singulat korteks ve talamusta aktivite artışını göstermiştir.

Ayrıca, depresyon tedavi edildikten sonra bile bölgesel serebral metabolik aktivite örüntüleri değişmektedir. Uzunlamasına bir gözlemsel çalışma, dirençli depresyonu olan hastaları, tedaviye yanıt veren hastaları ve normal kontrolleri arteriyel spin etiketleme ile MRG kullanarak karşılaştırmış ve frontal korteks, hipokampus ve striatumun serebral perfüzyonunda farklılıklar bulmuştur (Lui *vd.*, 2009). Başka bir gözlemsel çalışma (hem prospektif hem de retrospektif verileri kullanarak), depresyondaki hastaların başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden sonra, hastaların farmakoterapi veya psikoterapi alıp almadıklarına bağlı olarak, farklı beyin bölgelerinde metabolik değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymuştur (Goldapple *vd.*, 2004).

2.1.3.6. Nörotransmiterler

Depresyon, monoaminler (serotonin, norepinefrin ve dopamin), GABA ve glutamat dahil olmak üzere birçok nörotransmiterin anormal işleyişini içerir.

İlk teorik modeller, depresyonun monoaminlerin, özellikle serotonin ve norepinefrinin azalan nörotransmisyonundan kaynaklandığını ortaya koymuştur. Son zamanlarda monoaminler tarafından tetiklenen hücre içi kaskadlar da dahil olmak üzere daha karmaşık dinamiklerin, depresyonun başlangıcında ve antidepresan ilaçlara yanıtta rol oynadığı anlaşılmıştır (Nutt *vd.*, 2006).

Serotonerjik sistemin rolü, serotoninin merkezi sentezi için gerekli olan triptofanı hızla tüketen deneysel modellerde tekrar tekrar gösterilmiştir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile remisyona giren major depresyon hastaları akut triptofan tükenmesinden sonra sıklıkla şiddetli ve hızlı bir nüks sergilerler (Delgado *vd.*, 1999; Booij *vd.*, 2005). Ek olarak, dokuz gözlemsel çalışmanın meta-analizi, triptofanın serum konsantrasyonlarının, ilaç almayan major depresyonlu (n = 156) hastalarda, kontrol grubundan (n = 203) daha düşük olduğunu ve klinik farkın büyük olduğunu göstermiştir (Ogawa *vd.*, 2014).

Katekolamin sisteminin (norepinefrin ve dopamin) rolü ise katekolamin sentezini inhibe ederek katekolaminleri hızlı tüketen alfa-metil-para-tirozinli bir tükenme paradigması kullanılarak incelenmiştir. Plasebo kontrollü çalışma, bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan desipramin ile tedavi edilen hastaların alfa-metil-para-tirozin aldıktan sonra depresyon derecelendirme puanlarında hızlı bir artış yaşadıklarını bulmuştur (Delgado *vd.*, 1993).

Azalan dopamin transmisyonu, genetik, nörokimyasal, nörogörüntüleme, postmortem ve hayvan çalışmalarında depresyon ile ilişkilendirilmiştir (Dunlop ve Nemeroff, 2007). Bu çalışmalar, bazı hastaların serotonin ve norepinefrin yolakları üzerinden etkili olan antidepresanlarla tedaviye dirençli olup ancak dopamine duyarlı bir alt tip oluşturdukları hipotezini desteklemektedir.

Çok sayıda çalışma, depresyon patofizyolojisinde GABA ve glutamat değişikliklerini incelemiştir. Manyetik rezonans spektroskopi ile yürütülen bir çalışmada, major depresyonu olan hastaların oksipital korteksinde yüksek glutamat ve düşük GABA seviyeleri gözlemlenmiştir (Sanacora *vd.*, 1999). Prefrontal kortekste glutamat/glutamin ve GABA konsantrasyonlarında anormal azalma ilaç kullanmayan depresif hastalarda görülmüştür (Hasler *vd.*, 2007). Bu bulgular glutamat ve GABA'daki değişikliklerin beyin bölgelerine göre değişebileceğini göstermektedir.

Bu nedenle, glutamat antagonistleri major depresyon tedavisinde faydalı olabilir. Bir çalışma, bir N-metil-D-aspartik asit antagonisti olan ketaminin infüzyonunun, plasebo ile karşılaştırıldığında, üç gün içinde depresif belirtilerde anlamlı azalmaya neden olduğunu bulmuştur (Berman *vd.*, 2000).

Depresyonda rol oynadığı düşünülen diğer nörotransmiterler ve nöromodülatörlere örnek olarak endokannabinoidleri ve CB1 reseptörünü, beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF), asetilkolini, protein p11 ve P maddesini gösterebiliriz (Duman, Heninger ve Nestler, 1997; Svenningsson *vd.*, 2006; Thase, 2007; Hill ve Gorzalka, 2009).

2.1.4. Depresyon Belirtileri ve Kliniği

Depresif duygudurum major depresif bozukluğun temel özelliğidir ve üzgün, ümitsiz, cesareti kırılmış, çaresiz hissetmek gibi birçok şekilde ifade edilebilir (American Psychiatric Association, 2013). Üzgün görünen hastalar başlangıçta üzüntüyü inkar edip onun yerine endişeli olduklarını yada hiçbir şey hissetmediklerini bildirebilirler. Ayrıca, major depresyonu olan hastaların yaklaşık %50'sinde huzursuzluk, tahammülsüzlük, öfke veya düşmancıl tutum görülebilir (Perlis *vd.*, 2009; Fava *vd.*, 2010; Judd *vd.*, 2013).

Aynı zamanda *anhedoni* (daha önceden istekle ve zevkle yaptığı faaliyetlere karşı isteksizlik ve zevk alamama) da major depresyonun temel belirtisidir (American Psychiatric Association, 2013). Hastalar olayları, hobileri ve etkinlikleri daha az ilginç, daha az eğlenceli olarak tecrübe ederler ve bu hastaların yakınlarıyla olan iletişim ve etkileşimini azaltarak ilişkilerini olumsuz etkileyebilir.

İştah ve kilo major depresyonla beraber birçok ruhsal bozukluk nedeniyle azalabilir veya artabilir (American Psychiatric Association, 2013). Bazı hastalar kendilerini yemek için zorlarken, diğerleri fazla yediğinden yakınabilir.

Uyku bozukluğu majör depresyonda sıklıkla görülür ve ayrıca diğer ruhsal hastalıklarda da ortaya çıkabilir (American Psychiatric Association, 2013). Uyku sorunları uykusuzluk veya hipersomnia olarak kendini gösterir. Uykusuzluk uykuya dalamama, gecenin ortasında uyanma ve tekrar uyuyamama, normalden daha erken uyanma ve uyanık kalma şeklinde görülürken, hipersomnia uzun süreli gündüz veya gece uykusu şeklinde karşımıza çıkabilir. Birçok depresif hasta uykusunu dinlendirici

olmayan olarak tanımlar ve sabahları yataktan kalkmakta zorluk yaşadığını söyleyebilir.

Enerji eksikliği (anerji) yorgun, bitkin ve halsiz hissetmek olarak ifade edilir. Hastalar gün boyunca dinlenme ihtiyacından söz eder, vücudunda ağırlık hissedebilir veya aktiviteleri başlatmak ve tamamlamakta zorlanabilirler.

Major depresyon *konsantrasyon güçlüğü* veya *karar vermede güçlük* ile kendini gösterebilir (American Psychiatric Association, 2013; Papakostas, 2014). Hastaların kolayca dikkati dağılabilir veya hafıza zorluklarından yakınabilirler. Çoğu depresif hastadaki (özellikle genç ve orta yaşlı yetişkinler) bilişsel işlev bozukluğu deliryum veya demansın neden olduğu bilişsel işlev bozukluklardan kolayca ayırt edilir. Depresyondaki nörobilişsel disfonksiyon genellikle hafiftir ve objektif bulgulardan daha çok öznel yakınmalar şeklinde görülür. Daha yaşlı erişkin hastalarda bellek sorunları demansla karıştırılabilir ancak bu sorun depresif sendromun başarılı tedavisi ile çözülebilmektedir. Bununla birlikte, bazı demans olgularının bellek güçlükleri olan major depresyon atağı ile başvurabildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Major depresyonda görülen bilişsel bozukluklar daha sonra ayrıntılı ele alınacaktır.

Depresyonda *psikomotor bozukluklar* da görülebilir (American Psychiatric Association, 2013). Tedirginlik hissinin eşlik ettiği amacı olmayan ve tekrarlayıcı artmış motor aktivitenin varlığı ajitasyon olarak tanımlanmaktadır ve elleri ovuşturma, sürekli yürüme, yerinde duramama şeklinde görülebilir. Vücut hareketlerinin, düşünmenin veya konuşmanın genel yavaşlaması ise psikomotor retardasyon olarak tanımlanmaktadır. Hastaların konuşma miktarı azalabilir ve soruları yanıtlama süreleri uzayabilir. Psikomotor bozukluklar diğer semptomlardan daha az görülse de kişinin daha ağır hasta olduğuna işaret etmektedir (Rakofsky *vd.*, 2013).

Depresyondaki hastalar kendini *yetersiz, aşağılık, başarısız, değersiz* algılayabilir ve uygunsuz *suçluluk duyguları* taşıyabilirler (American Psychiatric Association, 2013). Hastalar nötr olayları veya küçük aksaklıkları sıklıkla yanlış yorumlayarak bunları kişisel başarısızlıklarının kanıtı olarak değerlendirmektedirler.

Depresyon hastaları tekrarlayan *ölüm veya intihar düşünceleri*ne sahip olabilir ve intihar girişiminde bulunabilirler. Pasif intihar düşüncesi, hayatın yaşamaya değer olmadığı ya da hastanın ölmesi halinde başkalarının daha iyi olacağı şeklinde ortaya çıkabilir. Aksine, aktif intihar düşüncesi, ölmek ya da intihar etmek gibi düşüncelerle belirlenir ve hastanın ciddi derecede hasta olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, intihar planları, hazırlık eylemleri (intihar etmek için bir zaman ve yer seçme, çok miktarda ilaç veya silah satın alma veya intihar notu yazma) ve intihar girişimleri olabilir. Yaygın umutsuzluk (gelecek için olumsuz beklentiler) ve yoğun duygusal acıdan kaçmak için ölümün tek seçenek olduğu düşüncesinin varlığı intihar eğilimini arttırmaktadır. Psikotik özelliklere sahip major depresyon hastalarında intihar etmelerini söyleyen işitsel halüsinasyonların varlığının dikkate alınması gerekmektedir. Cildini yüzeysel olarak keserek veya yakarak kasıtlı olarak kendine zarar veren hastalar, niyetlerinin ağrıyı hafifletmek olduğunu ve yaralanmanın ciddi düzeyde zarar vermesini beklemediklerini belirtebilirler. Ancak hastalar kendilerini öldürmeyi amaçlamadıklarını söyleseler de, kendine zarar verme davranışıyla intihar girişimleri arasında ilişki bulunmaktadır (Klonsky, May ve Glenn, 2013).

Major depresyon başlangıç yaşı, semptom profili, hastalık şiddeti ve hastalık seyri açısından heterojen bir bozukluktur (Thase, 2013; Fried ve Nesse, 2015). Örneğin iki farklı hastaya ortak bir belirti olmadan bile major depresyon tanısı konabilir. DSM-5 daha fazla tanı özgüllüğü sağlamak amacıyla anksiyöz, atipik, melankolik, karma, psikotik, peripartum ve mevsimsel depresyon alt tiplerinin tanıda kullanımını önermektedir. Bununla birlikte aynı depresif dönemde birden fazla alt tip özelliğinin bulunabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. *Anksiyöz depresyon* yüksek düzeyde kaygı belirtilerinin olduğu depresyon alt tipidir. Bu kaygı belirtileri tasalanma, ruminasyon, sağlık kaygısı ve panik atak gibi birçok şekilde olabilmektedir. *Atipik depresyon* olumlu olaylarla karşılaşınca iyi hisseden, iştah ve kilo artışı olan, uyku miktarı artmış, kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye duyarlı olan ve ağır halsizlik hisseden hastaları tanımlamaktadır. *Melankolik depresyon* çevresel koşullarla belirtilerin düzelmediği, ilgi azalması, psikomotor bozukluklar, sabah erken uyanıp tekrar uyuyamama, iştahsızlık ve kilo kaybı, sabah saatlerinde kendini daha kötü hissetme gibi belirtilerin olduğu depresyon alt tipidir. *Karma depresyon* major depresyon tanı ölçütlerini karşılamakla beraber en az üç manik ya da hipomanik belirti

içeren depresyon alt tipidir. Major depresyonun sanrı ve varsanı gibi psikotik özellik içeren alt tipi *psikotik depresyon* olarak tanımlanmaktadır. *Peripartum depresyon* hamilelikte ve doğumdan sonraki 4 hafta içinden başlayan depresyonu tanımlamaktadır. *Mevsimsel depresyon* ise düzenli olarak belirli bir mevsimde başlayıp başka bir mevsimde sonlanan yineleyici depresif atakları ifade etmektedir.

2.1.5. Depresyonda Tedavi

Yaklaşık elli yıldır depresif bozuklukların tedavisinde etkili ilaçlar kullanılmakta ve yeni ilaçların satışa sürülmesi devam etmektedir. Tedavi ile ilgili birçok çalışma, tedavi sonucunu, klinisyen tarafından uygulanan depresyon derecelendirme ölçeğindeki iyileşme miktarına bağlı olarak, "yanıt" ve "remisyon" terimleri ile tanımlamaktadır (HAMILTON, 1960; Montgomery ve Asberg, 1979). Normal aralığı belirleyen kesme puanına eşit ve daha az puan alan hastaların remisyona girdiği kabul edilirken, remisyon kriterlerini karşılamayan ancak belirtilerde %50 ve üzeri iyileşme gösteren hastaların ise tedaviye yanıt verdiği kabul edilmektedir. Depresyon tedavisinin amacı belirtilerin remisyonu ve işlevselliğin düzeltilmesidir (Gelenberg *vd.*, 2010; Bauer *vd.*, 2013; Cleare *vd.*, 2015). Depresyon tedavisinde tek başına farmakoterapi ve psikoterapi yerine kombinasyon tedavilerinin daha etkin olduğu bildirilmektedir (Cuijpers, Dekker, *vd.*, 2009; Cuijpers, van Straten, *vd.*, 2009). Bununla birlikte, klinik çalışmalar herhangi bir spesifik ilaç / psikoterapi kombinasyonunun üstünlüğünü kanıtlamamıştır (Gelenberg *vd.*, 2010). Antidepresanların tek başına kullanımı kombinasyon tedavisi veya psikoterapiden daha sık incelenmiş ve uygulanmıştır, çünkü antidepresanlar psikoterapilere göre daha ulaşılabilir ve kullanışlıdır (Gelenberg *vd.*, 2010; Marcus ve Olfson, 2010). Ayrıca bazı hastalar özellikle farmakoterapiyi tercih etmektedir (Givens *vd.*, 2007).

Puanları 0 ila 52 arasında değişen 17 maddeli Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirildiğinde antidepresanların plaseboya göre üstünlüğünün 2 ila 4 puan olduğu gösterilmiştir (Thase, 2011; Gibbons *vd.*, 2012). Depresyon hastalarında antidepresanların plaseboya göre avantajının küçük görünmesi plasebo tedavisinin spesifik olmayan klinik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Şöyle ki, klinik çalışmalarda

plasebo almak, hiçbir tedavi almamayla eşdeğer değildir. Plasebo ile tedavi edilenler semptomları ve işlevsel zorluklarıyla ilgili düzenli olarak klinisyenler ve araştırma görevlileri ile görüşerek spesifik olmayan destek almaktadır (Thase, 2011). Plasebo umut aşılayarak, iyileşme beklentilerini arttırarak ve hastaları araştırmacıları memnun etmeye motive ederek etki ediyor olabilir (Posternak ve Zimmerman, 2007).

Türkiye'de bulunan antidepresan ilaçları etki mekanizmalarına göre sıralayacak olursak, trisiklikler (amitriptilin, imipramin, klomipramin), seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) (essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, sitalopram), serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI) (venlafaksin, duloksetin, milnasipran), noradrenerjik ve seçici serotonerjik antidepresanlar (NaSSA) (mianserin, mirtazapin), noradrenalin gerialım inhibitörleri (NaRI) (Reboksetin), serotonin modülatörleri (tianeptin, trazodon, vortioksetin), dopamin ve noradrenalin gerialım inhibitörleri (NDRI) (buprapion) ve geriye dönüşlü mono amin oksidaz (MAO) inhibitörleri (moklobemid) sayılabilir (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

Birçok gözden geçirme çalışması antidepresanların etkinliği açısından gerek sınıf içi gerekse de sınıflar arası farklılığı ortaya koyacak yeterli bulgu olmadığını söylemektedir (Gelenberg *vd.*, 2010; Simon ve Perlis, 2010; Gartlehner *vd.*, 2011; Lester ve Gilbody, 2012; Malhi *vd.*, 2013). Buna rağmen, ilaçlar yan etkileri ve ilaç etkileşimleri açısından farklılık göstermektedir. Trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörleri yan etkileri ve güvenli doz aralığının dar olması nedeniyle ilk seçenek tedaviler arasında yer almamaktadır.

2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER

Bilişsel işlevleri birbirinden bağımsız modüler yapıların sonucu olarak gören yaklaşımlar çok sayıda bilişsel yeti olduğunu ve bunların diğer bilişsel işlevlerden bağımsız ve farklı beyin bölgelerinin etkinliği sonucu ortaya çıktığını söyler. Bilişsel işlevleri genel ve tekil bir bilişsel alanın yansıması olarak ele alan görüşlere göreyse, farklı gibi gözüken bilgi alanları birbirine bağımlıdır ve gerçek anlamda bağımsız bilişsel alanlardan bahsetmek çok doğru değildir. Günümüzde bilişsel alanları daha

çok farklı beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan görece sınırlı sayıda bilişsel yetiler olarak tanımlamaktayız. Ancak ölçümle ilgili faktörler genel ve alana-özgü işlev ayrımını zorlaştıran bir etkendir. Elimizdeki nöropsikolojik testlerin bilişsel alanları ayrı ayrı değerlendirmek için özgüllükleri düşüktür ve bu testler birden çok alana özgü işlev hakkında bilgi sağlamaktadır.

Ana bilişsel alanlar olarak dikkat, bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı ve sosyal biliş tanımlanmaktadır. *Dikkat* bilişsel kaynaklarımızı hedef uyarana odaklarken, diğer uyaranları kısmen ya da tamamen filtreleme/süzgeçleme yetisidir. Diğer bilişsel alanlarda optimal seviyede etkinlik göstermek için temel önemde bilişsel yetidir. Daha üst seviye dikkat süreçleri dikkatin sürdürülmesi, seçiciliği, kaydırılabilmesi ve bölünebilmesidir ki, bu üst seviye dikkat süreçleri için yürütücü işlevlere gerek duyulmaktadır (Aguado, 2003). *Bellek* bilgi ve yaşantıları kaydetme, saklama, tanıma ve geriye çağırma yetisidir. Süre yönünden anlık, kısa süreli ve uzun süreli bellekten bahsedilebilir (Paivio, 1991). Kısa süreli bellek çok kısa bir ömrü olan anlık bellekten gelen bilgiyi bir süre akılda tutabilmeye yarar. Bu bilginin bir kısmının tekrarlama yoluyla öğrenilerek uzun süreli belleğe kaydedildiği düşünülür. Uzun süreli bellek açık/bildirilen (deklaratif) ve işlemsel bellek (prosedürel bellek) türlerini içerir. İşlemsel bellek becerilere ilişkin performansların ortaya konması için gereklidir ve ifade edilmesi gerekmez (bisiklet kullanma). Açık bellek ise ifade edilen bellek türü olmakla beraber anlamsal (semantik) ve anısal (epizodik) bellek olarak ayrılabilir. Anlamsal bellek genel bilgiler ve kavramlarla ilişkili iken anısal bellek belirli bir duruma özgü bilgileri içermektedir (Behar, Zuellig ve Borkovec, 2005). *Yürütücü işlevler* birbiriyle ilişkili bir grup bilişsel işleve verilen genel bir addır. Otomatik ve dürtüsel yanıtları bastırma, farklı düşünceleri akılda tutup bunları farklı açılardan değerlendirme, strateji oluşturma ya da değiştirme gerektiğinde önemli olan yetiler yürütücü işlevlerdir. Yürütücü işlevlerin temel bileşenleri çalışma belleği, inhibitör kontrol ve bilişsel esnekliktir. Çalışma belleği, yürütülen göreve ilişkin bilginin etkin biçimde saklanmasını, kolayca ulaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bazen kısa süreli bellek olarak tanımlansa da manipüle edilebiliyor olması ve altta yatan nöral yapıların farklı oluşu çalışma belleğini kısa süreli bellekten ayırmaktadır (Diamond, 2013). İnhibitör kontrol bireyin uyarana karşı oluşan doğal, alışılmış, baskın davranışsal yanıtlarını baskılayarak hedefe yönelik uygun bir yanıt verebilme

becerisidir. Bilişsel esneklik belirli durumlara uyum sağlamak, bir düşünceden diğerine geçme becerisi ya da değişik problemlere çok yönlü stratejilerle bakma kapasitesi olarak değerlendirilir. *İşlem hızı* görece basit ve iyi öğrenilmiş bilişsel görevleri hızlı ve etkin bir şekilde yapabilme yetisidir (Kaplan *vd.*, 2006). Yürütücü işlev testlerinin hıza dayalı formları, dikkatin sürdürülmesi ve sözel akıcılık gibi bilişsel alanlarda başarılı performans sergilemek için normal işlem hızı gereklidir. *Sosyal biliş* ise sosyal durumlar ve diğer kişiler arasındaki uyaranların kodlanması, işlenmesi, analiz edilmesi, bu bilgilere dayanarak davranışlarımızın düzenlenmesi gibi süreçleri içerir. Bellek, yürütücü işlevler, dikkat dahil diğer tüm bilişsel işlevlerin sosyal bilişsel performansa etkisi vardır. Yukarıda bahsedilenlerin dışında dil, görsel-uzaysal ve kompleks algısal alanlar da bilişsel işlevler başlığı altında değerlendirilse de nöropsikiyatrik rahatsızlıklar dışında belirgin düzeyde bozulmadıkları sebebiyle burada bahsedilmemiştir.

2.2.1. Bilişsel İşlevlerin Ölçümü

Bilişsel testler sıklıkla spesifik bir bilişsel alanın ölçümü için kullanılsa da neredeyse bütün testler başlıca değerlendirilmek istenen alanın dışında belli dereceye kadar çeşitli yardımcı alanların işlevlerine bağımlıdır. Örneğin kelime listesi öğrenme görevinde bireyin bilgiyi kodlama, depolama ve geri çağırma yeteneği ölçülmektedir, ancak bilgi kodlama kapasitesi dikkat becerilerini de gerektirir. Ayrıca yeni bilgi anısal belleğe kaydedilmeden önce çalışma belleğine de geçecektir. Ek olarak bireyin test yönergelerini anlama ve hatırlama düzeyi de performansını etkileyecektir. Bir başka örnekte bakacak olursak çok sık kullanılan ve bu çalışmada tercih edilen WAIS-R şifre alt testinde bireylerden eşlenmiş kutular içine sembol çizmeleri istenir. Doğru semboller 1-9 arası rakamların sembollerle eşleştiği ayrı bir metin kutusunda gösterilir. Doksan saniye içinde doğru yapılan sembol sayısına göre test puanı hesaplanır. İşlem hızını değerlendirmek için kullanılan bu testin dikkat gerektirmesinin yanı sıra hız ve doğruluk arasında gerekli dengeye karar vermek için yürütücü işlevleri de gerektirir. Ayrıca sayı sembol eşleşmelerini bellekte tutmak da bu testte avantaj sağlayabilir. Örneklerden de görüldüğü üzere herhangi bir test performansındaki bozukluk testin

ölçtüğü bilişsel alanın yanı sıra yardımcı bilişsel alanlardaki bozukluktan da kaynaklanabilir.

Depresyonda bilişsel bozukluğu değerlendiren çalışmalarda çok çeşitli bilişsel testler kullanılmaktadır. Örneğin dikkat ve işlem hızını ölçmek için Şifre (WAIS-R[1]), Sayı Dizisi (WAIS-R), Sürekli Performans Testi (CPT), Basit Tepki Süresi (SRT; CANTAB[2]), Seçmeli Tepki Süresi (CRT; CANTAB), İz Sürme Testi-A (TMT-A) ve birçok başka test kullanılmaktadır.

Çalışma belleğini ölçmek için Aritmetik (WAIS-R), Sayı Dizisi, Delayed Recognition Span Test (DRST), Uzamsal Çalışma Belleği (SWM; CANTAB), Harf-Sayı Dizisi Testi (LNS; WMS-R[3]), Mantıksal Bellek (WMS-R), N-Geri Testi gibi testler kullanılmaktadır. Yürütücü işlevlerin diğer alanları ise Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İz Sürme Testi-B (TMT-B), Stroop Testi, Kategoriler Testi, Küplerle Desen (WAIS-R), Resim Tamamlama (WAIS-R), Londra Kulesi Testi (TOL; CANTAB), Sözel Akıcılık, Go/NoGo Görevleri, Cambridge Kumar Testi (CGT; CANTAB) gibi testlerle ölçülmektedir.

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT), Hopkins Sözel Öğrenme Testi (HVLT-R), Mantıksal Bellek (LM; WMS-R), Sözel Çağrışım Çiftleri (VPA; WMS-R), Görsel Sözel Öğrenme Testi (VVLT), Sözel Tanıma Belleği Testi (VRM; CANTAB), Buschke Seçici Hatırlama Testi (BSRT) gibi birçok test ise sözel bellek alanını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

1 Wechsler Adult Intelligence Scale

2 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

3 Wechsler Memory Scale

Tablo 2.2. Bilişsel alanların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm araçları

Dikkat ve İşlem Hızı		Şifre (WAIS-R) Sayı Dizisi (WAIS-R) Sürekli Performans Testi (CPT) Basit Tepki Süresi (SRT; CANTAB) Seçmeli Tepki Süresi (CRT; CANTAB) İz Sürme Testi-A (TMT-A)
Yürütücü İşlevler	Çalışma Belleği	Aritmetik (WAIS-R) Sayı Dizisi (WAIS-R) Delayed Recognition Span Test (DRST) Uzamsal Çalışma Belleği (SWM; CANTAB) Harf-Sayı Dizisi Testi (LNS; WMS-R) Mantıksal Bellek (LM; WMS-R) N-Geri Testi
	Diğer	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) İz Sürme Testi-B (TMT-B) Stroop Testi Kategoriler Testi Küplerle Desen (WAIS-R) Resim Tamamlama (WAIS-R) Londra Kulesi Testi (TOL; CANTAB) Sözel Akıcılık Go/NoGo Görevleri Cambridge Kumar Testi (CGT; CANTAB)
Sözel Bellek		California Sözel Öğrenme Testi (CVLT) Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) Hopkins Sözel Öğrenme Testi (HVLT-R) Mantıksal Bellek (LM; WMS-R) Sözel Çağrışım Çiftleri (VPA; WMS-R) Görsel Sözel Öğrenme Testi (VVLT) Sözel Tanıma Belleği Testi (VRM; CANTAB) Buschke Seçici Hatırlama Testi (BSRT)

2.2.2. Depresyon ve Bilişsel İşlevler

Depresyondaki bilişsel bozukluğu tartışırken bilişsel işlevleri kabaca "sıcak" ve "soğuk" olarak ikiye ayırabiliriz (Roiser ve Sahakian, 2013). İşlevsel nörogörüntüleme çalışmaları sıcak ve soğuk bilişin farklı nöral devrelerle ilişkili olduğu düşüncesini desteklemiştir (Clark, Chamberlain ve Sahakian, 2009). Sıcak bilişsel işlevler subkortikal kökenli olarak değerlendirilirken, soğuk bilişsel işlevler kortikal aracılı işlevler olarak görülebilir. Ancak çok yönlü bilgi akışı beyinde sürekli bir devre oluşturduğundan bu ayırımın görece olduğu söylenebilir. Yine de bu ayırım çerçevesinde; sıcak biliş emosyonel bilgi içerirken, soğuk biliş afektif olarak nötr bilgileri kapsar. Depresyonda sıcak bilişsel bozukluk olumsuz uyaranlara karşı dikkat yanlılığı şeklinde görülür ve kendini olumsuz uyaranlara karşı artmış ilgi şeklinde gösterebildiği gibi olumlu uyaranlara karşı azalmış ilgi olarak da gösterebilir. Örneğin, afektif Go/NoGo görevlerinde depresyon hastalarının üzgün kelimeleri tanımlama süreleri mutlu kelimeleri tanımlama sürelerine kıyasla daha kısadır (Erickson *vd.*, 2005). Sıcak bilişin etkisi doğrudan emosyonel uyaranlara yanıt verilmeyen görevlerde de görülebilir. Görünürde soğuk uyaran içeren görevlerde katılımcılara olumsuz geribildirim verildiğinde önceden başarılı olmalarına rağmen performanslarında kötüleşme görülmüştür (Taylor Tavares *vd.*, 2008). Bu olumsuz yanlılıkların depresyonun hem başlamasında hem süreğenleşmesinde etkili olması olasıdır. Daha sonra bahsedilecek olan soğuk bilişsel kusurların aksine sıcak bilişsel kusurların remisyonda kaybolduğu gösterilmiştir (Harmer *vd.*, 2009). Soğuk bilişsel işlevler emosyonel açıdan nötr bilgileri kapsıyor ve bu işlevleri değerlendiren testlerin hem içeriği hem sonucu emosyonel açıdan nötr olmak durumundadır. Yazının geri kalan kısmında bahsedeceğimiz bilişsel işlevler depresyondaki soğuk bilişsel işlevlerle ilgili verileri kapsamaktadır.

Major depresyonda görülen kusurlara geçmeden önce söylemek gerekir ki, sağlıklı bireylerdeki bilişsel kusurların ileri dönemlerde depresif atak gelişimini yordayabildiği ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır (Scult *vd.*, 2017). Bir prospektif uzunlamasına çalışmanın sonuçlarına göre yürütücü işlevlerdeki kusurlar ve dikkat görevindeki düşük performans gelecekteki depresyon gelişimini yordamaktadır (Vinberg, Miskowiak ve Kessing, 2013). Bu çalışmada duygudurum bozukluğu olan

ve olmayan kişilerin sağlıklı ikiz kardeşleri (n=234) İz Sürme Testi Bölüm A ve B, Stroop testi ve Cambridge Cognitive Examination-Revised (CAMCOR) dahil çeşitli bilişsel testler ile değerlendirilmiş ve dokuz yıl boyunca psikiyatrik hastalık gelişimi açısından izlenmiştir. Yürütücü işlev ve dikkat performansları düşük olan katılımcıların anksiyete ve duygudurum bozuklukları açısından artmış risk altında olduğu görülmüştür. İsveç nüfusundan alınmış depresif yakınmaları olmayan 20-64 yaş arası katılımcıların (n=708) üç yıllık takibi sonucunda anısal bellek testlerindeki düşük performansın ileride depresyon gelişimini yordadığı görülmüştür (Airaksinen *vd.*, 2007). Bir diğer toplum tabanlı uzunlamasına prospektif çalışmada katılımcılara IQ testi uygulanmış ve 27 yıl takip sonucunda düşük IQ skorları gelecekte depresyon gelişimi açından daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (Zammit *vd.*, 2004). Bilişsel işlev bozukluklarının depresyon semptomlarının ortaya çıkışından önce görülmesi bunun major depresif bozukluğun epifenomeni olmaktan ziyade endofenotip özelliği olduğu tartışmalarını da doğurmuştur (Mcintyre *vd.*, 2013).

Rock ve arkadaşları (2014) CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) kullanmış 24 çalışmayı içine alan bir meta-analizde semptomatik dönemdeki MDB hastalarının yürütücü işlev, dikkat ve bellek alanlarında orta düzeyde bozulma olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda bu alanlardaki bozukluğun hastaların remisyon döneminde de devam ettiği sonucuna varılmıştır. Bir diğer meta-analizde ise 113 çalışmanın verileri değerlendirilmiş ve işlem hızı ile yürütücü işlevler alanında bozulma olduğu gösterilmiştir (Snyder, 2013). Ayrıca sözel bellek alanında bozulmanın olduğunu bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (Baune vd., 2010; Vicent-Gil vd., 2018). İlk atak MDB'si olan hastaları kapsayan bir meta-analiz çalışmasında küçük ila orta etki büyüklüğünde olmak kaydıyla, psikomotor hızda, dikkatte, görsel öğrenmede, bellekte ve yürütücü işlevlerde (dikkati kaydırma, bilişsel esneklik) kusurlar saptanmıştır (Lee *vd.*, 2012). Güncel literatürde MDB'un aktif hastalık döneminde yürütücü işlevlerin çeşitli alanlarının (çalışma belleği, inhibitör kontrol, bilişsel esneklik) bozulduğu gösterilmiştir (Rosenblat, Kakar ve McIntyre, 2015; Motter *vd.*, 2016; Cha *vd.*, 2017; Davis *vd.*, 2017). Sözel işlemleme, dikkat, öğrenme ve bellek de MDB'un aktif döneminde etkilenen bilişsel işlevler olarak karşımıza çıkmaktadır (Motter *vd.*, 2016). Bu bilişsel belirtilerin depresyonun iyileşmesine paralel bir iyileşme göstermediğine, kalıntı belirti olarak sürdüğüne dair

bulgular da mevcuttur (Jaeger *vd.*, 2006; Baune *vd.*, 2010; Herrera-Guzmán *vd.*, 2010; Hasselbalch, Knorr ve Kessing, 2011; Shilyansky *vd.*, 2016). Bora ve arkadaşlarının (2013) yaptığı meta-analiz çalışmasında ötimik dönemdeki MDB tanılı hastaların tüm bilişsel alanlarda sağlıklı kontrollere göre bozuk performans sergiledikleri görülmüştür. McIntyre ve arkadaşlarının (2015) yaptığı gözden geçirme çalışması da benzer sonuçları bildirmiştir.

MDB'ta bilişsel belirtileri etkileyen faktörler arasında ileri yaş, geç başlangıç, çok genç yaşta başlama (ergenlikte), düşük eğitim düzeyi, depresyonun şiddeti, psikiyatrik eştanılar bulunmaktadır (Lee *vd.*, 2012; Snyder, 2013; Papakostas, 2014). Yineleyen depresif nöbetler geçiren hastalarda bilişsel işlevlerin daha kötü olduğu bildirilmektedir (Talarowska, Zajaczkowska ve Galecki, 2015). Fiziksel aktivitenin depresyonda bilişsel işlevler üzerine etkisi halen tam anlaşılmasa da zihinsel aktivite ile kombine edilen egzersizlerin bilişsel işlevlere olumlu etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (Sun *vd.*, 2018). Sigara, madde kullanımı, aşırı düzeyde alkol kullanımı ve obezitenin bilişsel bozukluk açısından risk teşkil ettiği bilinmektedir (Dixon ve Lachman, 2018). Kalitesiz uykunun uzun sürede kümülatif etki ile bilişsel işlevleri bozduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Scullin ve Bliwise, 2015).

2.2.3. Depresyon, Bilişsel İşlevler ve Farmakoterapi

MDB'de bilişsel işlev bozukluğunun temel belirti olarak kabul görmesi giderek artan bir öneme sahip olmuştur. Ancak şizofrenidekinin aksine üstünde pek durulmamaktadır. Dahası nedenleri pek anlaşılmamıştır, nasıl değerlendirileceği, nasıl ele alınacağı ve tedavi edileceği konusunda da görüş birliği bulunmamaktadır (Atique-Ur-Rehman ve Neill, 2019).

Prado ve arkadaşlarının (2018) 33 çalışmanın verilerini kullanarak yaptıkları güncel meta-analiz çalışması antidepresanların depresyondaki bilişsel işlevler üzerine etkisini araştırmıştır. Yürütücü işlevleri değerlendiren 6 çalışmanın sonucu analiz edildiğinde SSRI ve SNRI grubu antidepresanların küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Anlık belleğin değerlendirildiği 14 çalışmanın verileri

analiz edildiğinde tüm antidepresan gruplarının küçük ama istatistiksel anlamlı düzeyde olumlu etkisi gösterilmiştir. On çalışmanın verileri kullanılarak işlem hızına bakıldığında da tüm antidepresan gruplarının küçük ama anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Kısa süreli belleği değerlendiren 15 çalışmanın verileri analiz edildiğinde yine tüm antidepresanların küçük ancak anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olduğu gösterilebilmiştir. Antidepresanların çalışma belleği üzerine etkisini 9 çalışmanın verilerine göre analiz ettiklerinde de tüm antidepresanların küçük ancak istatistiksel anlamlı olmayan düzeyde olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Antidepresan sınıflarının subgrup analizinde en tutarlı olumlu etkinin SSRI grubunda olduğu görülmüştür. Trisiklik antidepresanların istatistiksel anlamlı olmayan olumsuz etki eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmaların yöntemsel farklılıklar göstermesini, farklı bilişsel değerlendirme araçlarının kullanılmış olmasını ve örneklemlerin farklı popülasyonları temsil ediyor oluşunu kısıtlılıklar olarak bildirmiştir.

Rosenblat ve arkadaşlarının (2015) metodolojik anlamda değerli bir meta-analizinde antidepresan tedavilerin (vortioksetin, duloksetin, paroksetin, sitalopram, fenelzin, nortriptilin ve sertralin) işlem hızı, yürütücü işlevler ve uzun süreli bellek alanları üzerine etkisi 17 randomize klinik çalışma dahil edilerek araştırılmıştır. WAIS-R şifre alt testi sonuçlarına göre değerlendirilen işlem hızı üzerine antidepresanların anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi sonuçları üzerinden değerlendirdiklerinde antidepresanların uzun süreli bellek performanslarını da istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür. Bu meta-analiz çalışmasının bir diğer önemli sonucu ise depresyonda görülen bilişsel kusurlara etkisi açısından antidepresanlar arasında anlamlı farklılığın olmadığıdır. Yazarlar sonuçların heterojenliğini, çalışma sayısının az olmasını ve örneklemlerin küçük olmasını önemli kısıtlılıklar olarak belirtmiştir.

Güncel bir gözden geçirme çalışmasında major depresyonda görülen bilişsel bozukluklar değerlendirilmiştir (Atique-Ur-Rehman ve Neill, 2019). Tedavinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran yazarlar vortioksetin dışında diğer antidepresanların olumlu etkisi ile ilgili kesin sonuca varamamıştır. Yine bu çalışmada da yöntemsel farklılıklar, heterojen hasta grupları ve bilişsel işlevlerin

değerlendirilmesinde kullanılan araçların farklılık göstermesi sonuçların genellenmesinin önündeki engel olarak bildirilmiştir.

Salagre ve arkadaşlarının (2017) yaptığı sistematik gözden geçirmede 95 çalışmanın verileri değerlendirilerek ilaç ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin depresyondaki bilişsel bozukluk üzerine etkisi araştırılmıştır. Yazarlar antidepresanların etkisini değerlendirirken SNRI'lar, NaRI'lar ve bupropionun bilişsel işlevleri olumlu etkilediği, SSRI'ların özellikle genç hastalardaki bilişsel bozukluklara iyi geldiği bulgularının literatürle desteklendiğini bildirmiştir. Ayrıca, vortioksetin ve duloksetinin bilişsel işlevler üzerine duygudurum belirtilerinden bağımsız olarak doğrudan etki ettiğine dikkat çekmiştir. Yöntemsel farklılıklar, heterojen hasta gruplarının olması, standart nöropsikolojik testlerin olmayışı çalışmaların kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Miskowiak ve arkadaşları (2016) randomize kontrollü çalışmaların sistematik gözden geçirmesini yaparak depresyondaki bilişsel bozukluğun tedavisini araştırmıştır. Farmakoterapinin etkisini araştıran çalışmaların sonucunda antidepresanların genel olarak olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak vortioksetin dışında diğer antidepresanların bilişsel işlevler üzerine doğrudan etkisi ile ilgili kanıtların yetersiz olduğu vurgulanmıştır.

Keefe ve arkadaşlarının (2014) yaptığı sistematik gözden geçirmede ise 43 çalışmanın verileri kullanılarak farmakoterapinin depresyonda görülen bilişsel bozukluk üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Antidepresanların bilişsel işlevler üzerine genel anlamda olumlu etkisinin olduğunu söyleyen yazarlar buna rağmen çalışmalarda bildirilen yanıt paternlerinin aynı bilişsel alanlarla belirlenmediğini, farklı çalışmalarda farklı bilişsel alanlarda yanıt görüldüğünü bildirmiştir.

Meta-analiz ve gözden geçirme çalışmalarından da görüldüğü üzere SSRI'lar, SNRI'lar ve özellikle vortioksetin depresyonda görülen bilişsel bozukluğa tüm bilişsel alanlarında olumlu etki göstermektedir. Yine de bu etkinin boyutu ve spesifik olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Ayrıca çalışmaların hepsi yöntemsel kısıtlılıklardan dolayı sonuçların dikkatli yorumlanmasını önermektedir.

Tablo 2.3. Antidepresanların bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran klinik çalışmalar

Çalışma	İlaç	Tedavi grubu (n), Ortalama Yaş, İzlem süresi	Değerlendirilen bilişsel alanlar/ Kullanılan ölçüm araçları	Bulgular
(Culang *vd.*, 2009)	Sitalopram	N=84 79.6 8 hafta	İşlem hızı, bellek, tepki süresi, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler/ Şifre, Stroop, CANTAB (CRT), Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Buschke SRT	İstatistiksel anlamlı etki görülmemiştir
(Culang-Reinlieb *vd.*, 2012)	Nortriptilin	N=30 63.5 12hafta	İşlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler, bellek/ TMT-A, TMT-B, CPT, Buschke SRT, Stroop	Sertralin kullanan hastalarda bellek testlerinde düzelme dışında istatistiksel anlamlı bulgu raporlanmamıştır
	Sertralin	N=33 64.8 12 hafta		
(Doraiswamy *vd.*, 2003)	Fluoksetin	N=105 67.4 12 hafta	İşlem hızı, bellek/ Alışveriş Listesi Testi, Şifre	Hem sertralin hem de fluoksetin kullanan hastalarda her iki bilişsel alanda nortriptilin kullananlara göre istatistiksel anlamlı düzelme olmuştur
	Nortriptilin	N=96 67.9 12 hafta		
	Sertralin	N=185 68 12 hafta		
(Greer *vd.*, 2014)	Duloksetin	N=21 31.3 12 hafta	İşlem hızı, yürütücü işlevler, görsel ve sözel öğrenme/ CANTAB (SOC, VRM, IED, SWM)	Tüm alanlardaki performansta istatistiksel anlamlı artış görülmüştür
(Herrera-Guzmán *vd.*, 2010)	Duloksetin	N=37 33.2 24 hafta	Çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlevler/ Ters Sayı Dizisi, Stroop, CANTAB (MTS, SOC, IDE, RVP)	Her iki ilaç ölçülen alanlarda istatistiksel anlamlı ve olumlu etki göstermiştir. İki ilaç arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir
	Essitalopram	N=36 32.9 24 hafta		
(Katona, Hansen ve Olsen, 2012)	Vortioksetin	N=136 70.5 8 hafta	İşlem hızı, sözel bellek/ Şifre, RAVLT	Vortioksetin her iki alanda da plasebo grubuna göre anlamlı üstün etki gösterirken, duloksetinin etkisi sadece sözel bellek alanında görülmüştür
	Duloksetin	N=128 70.9 8 hafta		
(Mahableshwarkar *vd.*, 2015)	Vortioksetin	N=175 44.2 8 hafta	İşlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler/ TMT-A, TMT-B, N-Geri, Stroop	Vortioksetin kullanan hastaların her iki alan performanslarında plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı yükselme olduğu bildirilse de duloksetin kullanan hastalarda fark saptanmamıştır
	Duloksetin	N=187 45.7 8 hafta		

(Raskin *vd.*, 2007)	Duloksetin	N=207 72.6 8 hafta	Sözel bellek, işlem hızı, yürütücü işlevler/ RAVLT, Şifre, LNS	Sözel öğrenme ve bellek performansında istatistiksel anlamlı artış görülmüştür
(Talarowska *vd.*, 2010)	Çeşitli	N=30 45.2 8 hafta	Sözel bellek, yürütücü işlevler/ Stroop, RAVLT	Tedavi ile beraber istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir
(Wroolie *vd.*, 2006)	Essitalopram	N=18 55.9 12 hafta	Dikkat, yürütücü işlevler, bellek/ Stroop, TMT-A, Sayı Dizisi, LM	Bellek ve yürütücü işlev performanslarında anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür
(Vythilingam *vd.*, 2004)*	Belirtilmemiş	N=22 41 ~30 hafta	Dikkat, yürütücü işlevler, bellek/ TMT-B, LM, Sayı Dizisi	Bellek performansında istatistiksel anlamlı artış görülmüştür
(Nickel *vd.*, 2003)*	Paroksetin	N=18 50.1 6 hafta	Dikkat, yürütücü işlevler, bellek/ CVLT, RPM	İstatistiksel anlamlı etki gösterilememiştir
	Tianeptin	N=22 48.9 6 hafta		
(McIntyre, Lophaven ve Olsen, 2014)	Vortioksetin	N=204 46.1 8 hafta	Dikkat, yürütücü işlevler, işlem hızı, sözel bellek/ TMT-A, TMT-B, RAVLT, Şifre	Tüm alanlarda istatistiksel anlamlı doğrudan etki görülmüştür
(Constant *vd.*, 2005)	Sertralin	N=20 47.6 7 hafta	Dikkat, yürütücü işlevler/ TAP, Stroop	Her iki alanda istatistiksel anlamlı olumlu etki görülmüştür
(Gudayol-ferré, Guàrdia-olmos ve Peró-cebollero, 2015)	Fluoksetin	N=51 31.18 24 hafta	Dikkat, bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı/ Sayı Dizisi, RAVLT, COWAT, CANTAB (SWM, PAL, DMS, RVP, IED, SOC)	İşlem hızı ve yürütücü işlevler üzerine istatistiksel anlamlı olumlu etki görülmüştür

Buschke SRT=Buschke Selective Reminding Test, CANTAB= Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CPT=Continuous Performance Task, CRT=Choice Reaction Time, CVLT=California Verbal Learning Test, LM=Logical Memory, LNS=Letter Number Sequencing, MTS=Match to Sample Visual Search, PAL=Paired Associates Learning, RAVLT=Rey Auditory Verbal Learning Test, RVP=Rapid Visual Information Processing, SOC=Stocking of Cambridge, SWM=Spatial Working Memory, TAP= Test Battery for Attentional Performance, TMT-A=Trail Making Test A, TMT-B= Trail Making Test B, VRM=Verbal Recognition Memory, IED=Intra/Extradimensional Set Shifting,

*Bu çalışmalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi birincil amaç olarak belirlenmemiştir.

Tablo 2.3'de depresyonda kullanılan ilaç tedavilerinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran çalışmaların bir kısmı özetlenmiştir. Üç çalışmada (Nickel *vd.*, 2003; Culang *vd.*, 2009; Talarowska *vd.*, 2010) tedaviye rağmen istatistiksel anlamlı herhangi sonuç bulunmamıştır. Beş çalışmada ise değerlendirilen alanların sadece bir kısmında anlamlı iyileşme görülmüştür (Vythilingam *vd.*, 2004; Wroolie *vd.*, 2006; Raskin *vd.*, 2007; Culang-Reinlieb *vd.*, 2012; Gudayol-ferré, Guàrdia-olmos ve Peró-cebollero, 2015). Çalışmaların bir kısmında (Nickel *vd.*, 2003; Vythilingam *vd.*, 2004; Constant *vd.*, 2005; Wroolie *vd.*, 2006; Greer *vd.*, 2014) örneklemin küçük olması bir diğer

dikkat edilmesi gereken hususlardandır. Her ne kadar meta-analiz çalışmalarının sonuçlarıyla çelişiyor olsa da ilaç karşılaştırması yapan çalışmaların bazılarında (Doraiswamy *vd.*, 2003; Culang-Reinlieb *vd.*, 2012; Katona, Hansen ve Olsen, 2012; Mahableshwarkar *vd.*, 2015) bir ilacın diğerine göre üstün olduğunu söyleyen sonuçlara da rastlanmaktadır. Örneklem küçüklüğü ile beraber farklı çalışmaların farklı ölçüm araçları kullanmaları, farklı izlem sürelerine sahip olmaları ve farklı yaş gruplarını incelemiş olmaları sonuçlar arasındaki farklılığı açıklayabilir.

Araştırmalarda elde edilen farklı sonuçlar çoğunlukla hasta grubunun homojen olmamasına, ölçüm araçlarının farklı olmasına, major depresyona eşlik edebilen diğer psikiyatrik bozukluklara ve hastaların kullandıkları ilaçların test performansını bozucu etkisine bağlanmıştır. İlaç gruplarının olumsuz etkileri düşünüldüğünde günümüzde sık kullanılan antidepresanlara örnek olarak serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) plasebo karşılaştırmalı çalışmalarında bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisi gösterilmemiştir (Biringer, Rongve ve Lund, 2009). Genel olarak trisiklik antidepresanlar dışında diğer antidepresanları güvenli bir bilişsel yan etki profiline sahip oldukları kabul edilmektedir (Vigen *vd.*, 2011). Bu çalışma, literatürdeki eksiklikleri gidermesi ve var olan çelişkilere ışık tutması açısından önemli görülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu çalışmanın amacı ayaktan başvuran MDB'si olan hastalarda antidepresan tedavinin bilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendirmektir.

Bu çalışmanın ana hipotezi MDB'si olan hastaların bilişsel işlevlerinin antidepresan tedavi öncesinde ve sonrasında farklılık gösterdiğidir.

3.2. ÖRNEKLEM

Çalışmanın örneklemi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Polikliniğine ayaktan başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk tanısı konmuş, en az iki aydır ilaç tedavisi almayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya kabul edilme ölçütlerini karşılayan 48 hastadan oluşmaktadır.

Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- DSM-5 ölçütlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı konmuş olmak.
- Ayaktan başvurmuş olmak
- Ek psikiyatrik hastalığın olmaması (anksiyete bozukluğu eştanısı olan hastalar da dışlanmıştır)
- Hali hazırda alkol- madde kullanımının olmaması ve alkol – madde bağımlılık veya kullanım bozukluğunun bulunmaması
- Bilişsel bozulmaya neden olabilecek başka ilaç kullanılmaması (benzodiazepin veya sinir sistemini etkileyebilecek herhangi bir ilaç)
- Son bir ayda travma öyküsünün olmaması
- Test uygulanabilir olması.

Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri:

- Görüşmeyi engelleyecek düzeyde bilişsel bozukluğun olması (demans veya zeka geriliği gibi)
- Genel tıbbi durumun görüşme yapmaya engel teşkil edecek düzeyde bozuk olması
- Araştırmaya katılmayı kabul etmemek
- Son 2 ay içerisinde psikiyatrik ilaç kullanımı, bir hafta öncesinde benzodiazepin kullanımı
- Herhangi bir merkezi sinir sistemi hastalığının bulunması
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu
- Kafa travmasının olması.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ÖLÇÜMLER

Veriler sosyodemografik ve klinik bilgi formu, klinik değerlendirme formları (MINI, HAM-D, HAM-A), bilişsel testler (Şifre, İz Sürme, Stroop, Aritmetik, Benzerlikler, SBST) ve özbildirime dayalı uyku kalitesi ölçeği (PUKİ) ile elde edilmiştir.

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formları

Sosyodemografik ve klinik bilgi formu ile bilgi toplanan alanlar şunlardır: Yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, çocuk sayısı, meslek, alkol/madde, sigara kullanımı, çay ve kahve alışkanlıkları, egzersiz alışkanlığı, tıbbi hastalık, son 6 ayda etkilendikleri yaşam olayı, hastalık süresi, mevsimsellik, atipik depresyon, psikotik depresyon veya postpartum depresyon öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, boy ve kilo.

3.3.2. Klinik Değerlendirme Formları

Kısa-Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI)

Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme 5.0.0 (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI) Sheehan ve arkadaşları (1998) tarafından DSM-IV ve ICD-10'da yer alan temel birinci eksen psikiyatrik bozuklukları (major depresif epizod, distimi, intihar eğilimi, hipomanik ve manik epizod, panik bozukluk, agorafobi, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk, alkol/madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, psikotik bozukluklar, anorexia nervosa, bulimia nervosa, yaygın anksiyete bozukluğu) değerlendiren kısa yapılandırılmış görüşme olarak tasarlanmıştır. Geçerlik ve güvenirlik çalışmaları SCID-P (Structured Clinical Interview for DSM-III-R Patients) ve CIDI (Composite International Diagnostic Interview) ile karşılaştırılarak yapılmıştır (Lecrubier *vd.*, 1997; Sheehan *vd.*, 1997). On beş dakika kadar kısa sürede uygulanabilmektedir. Bu çalışmada Y.Yazgan tarafından çevirisi yapılan Türkçe versiyonu kullanılmıştır ve bu yolla eş hastalıkların dışlanması amaçlanmıştır.

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D)

Ölçek, Max Hamilton (1960) tarafından depresyon düzeyini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Son bir hafta içinde yaşanan depresyon belirtilerini sorgulayan bu ölçek 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik ve genital belirtiler, kilo kaybı ve içgörüyle ilişkili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Bu ölçekten en düşük 0, en yüksek 53 puan alınabilmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 puan arası orta ve 29 puan ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Çalışmamızda bu değerler kullanılarak verilerin kategorizasyonu yapılmıştır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği (HAM-A)

Anksiyetenin şiddetini, ilaçların anksiyete belirtileri üzerindeki etkilerini tayin etmekte kullanılan yarı yapılandırılmış bir ölçektir (HAMILTON, 1959). Araştırmacı tarafından uygulanır ve 13 maddeden oluşur. Bu ölçekten en düşük 0 en yüksek 72

puan alınabilmektedir. Maddeler 0 ile 4 arasında değerler almakta olup, ölçekten alınan puan arttıkça anksiyete belirtileri de artmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda HAM-A puanı 0-17 arasında olanlar hafif düzeyde, 18-24 arasında olanlar orta düzeyde, 25-30 arasında olanlar ise ağır düzeyde anksiyeteli hastalar olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda bu değerler kullanılarak verilerin kategorizasyonu yapılmıştır.

3.3.3. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler

Bu çalışmada Premorbid IQ, dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler ve sözel bellek için Benzerlikler, Şifre, İz Sürme, Stroop, Aritmetik, SBST testleri kullanılmıştır.

WAIS-R Benzerlikler Testi (Premorbid IQ)

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeğinin (WAIS- Wechsler Adult Intelligence Scale) sözel bölümünün bir alt testidir. Soyut düşünme becerisini ölçer ve 2 kavram arasındaki benzerliği soran 13 sorudan oluşmaktadır. Yanıtlar soyutlama düzeyine göre 0, 1 veya 2 puan alabilir. Duygudurum belirtilerinden daha az etkilendiği ve hastalık öncesi bilişsel işlev durumu ile ilgili bilgi vermesi açısından kullanılacaktır. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği, yetişkinlerin zeka düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan bir testtir, içeriğindeki alt testlerin özellikleri nedeniyle nöropsikolojik değerlendirmede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkiye standartizasyonu için öncalışma mevcuttur (SEZGİN *vd.*, 2017).

WAIS-R Şifre Testi (İşlem Hızı)

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği'nin (WAIS- Wechsler Adult Intelligence Scale) performans bölümünün bir alt testi olan şifre testinde sayıların altında boş bırakılan kutulara her sayıya karşılık gelen işaretin yazılması istenir. Sayılara hangi işaretlerin karşılık geldiği bir çizelgede yer almaktadır. Doğru yanıtların sayısına göre 0 ila 93 arsında puanlanır. Psikomotor hızı ve görsel-motor koordinasyonu değerlendirmek

için kullanılır. Çalışmamızda 7 standart puana karşılık gelen 44 ham puan kesme puan olarak kullanılmıştır.

İz Sürme Testi (İşlem Hızı, Yürütücü İşlevler)

İz Sürme Testi (TMT) çalışma belleği, karmaşık dikkat, soyut düşünme, planlama, organizasyon, görsel motor izleme, tarama ve motor hızı gibi yürütücü işlevleri ölçmektedir. Testin A ve B olmak üzere iki bölümü bulunmaktadır. İz Sürme Testi- A (TMT- A) ilk olarak uygulanmaktadır. Bu bölümde sayfa üzerinde 1'den 25'e kadar rakamlar gelişigüzel şekilde dağılmış bulunmaktadır ve kişiden sayıları 1'den başlayıp sırasıyla çizerek sayıları birleştirmesi istenir (1- 2- 3- 4…). İz Sürme Testi- B'de (TMT- B) ise hem harf hem de rakamlar sayfada gelişigüzel bulunmaktadır. Kişiden bu sayı ve rakamları önce sayı sonra harf gelecek şekilde 1'den A'ya, A'dan 2'ye, 2'den B'ye doğru çizgi ile birleştirerek, doğru dizilimde olacak şekilde birleştirmesi istenir (1- A- 2- B-3- C…). Uygulama esnasında, kişinin testi tamamlama süresi kaydedilir. TMT- A'nın tamamlanma süresi, TMT- B'ye göre daha kısa sürmektedir ve bu durum, TMT- B'nin karmaşık- ikili veya çoklu- kavramsal izleme yapısından kaynaklanmaktadır. TMT- A görsel arama ve taramayı ölçerken, TMT- B, hem TMT- A'nın ölçtüğü özellikleri hem de yürütücü işlevleri ölçmektedir (Lezak, 1988). Bu testin Türkçe formunun standardizasyon çalışması; 50 yaş ve üzeri yetişkin ve yaşlı örneklemde Cangöz ve arkadaşları tarafından (2007), 20-49 yaş aralığındaki örneklemde norm belirleme çalışması ise Türkeş ve arkadaşları (2015) tarafından yapılmıştır. Her iki çalışmada da belli aralıklarda yaş ve eğitim durumuna göre ortalama ve standart sapma puanları belirlenmiştir. Çalışmamızda ortalamanın bir standart sapma altı değeri kesme puan olarak kullanılmıştır.

WAIS-R Aritmetik (Çalışma Belleği)

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeğinin (WAIS- Wechsler Adult Intelligence Scale) performans bölümünün bir alt testidir. Çalışma belleği ile ilişkili becerileri ölçer ve 14 aritmetik sorusundan oluşmaktadır. Soruların kalem kağıt kullanmadan akılda hesaplanarak cevaplanması gerekmektedir. Süreye karşı cevaplanan bu soruların beşine yanıt süresine göre 1 veya 2 puan veriliyorken geri kalan sorulara belirlenmiş sürede doğru yanıtlandığı zaman 1 puan verilmektedir. Toplamda 0 ila 19 ham puan

arasında değerlendirilen ölçeğin 7 standart puana karşılık gelen 8 ham puanı çalışmamızda kesme puan olarak belirlenmiştir.

Stroop Testi (Dikkat, Yürütücü İşlevler)

İlk olarak Stroop tarafından (1935) geliştirilen test, bilişsel esneklik, dış uyarandan kaynaklanan girişime direnç ve bastırma yeteneğini içeren; kelime okuma, renk adlandırma ve renkli kelime adlandırma olmak üzere üç görevden oluşan bir testtir. Stroop TBAG formu orijinal Stroop testi ile bölümleri tamamlamada kullanılan süre ölçümlerini içeren, Spreen ve Strauss tarafından geliştirilmiş olan Victoria formunun birleştirilmesinden oluşmuştur. Stroop TBAG formunda mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkler ile bu renklerin isimleri kullanılır ve beş bölüm halinde uygulanır. Birinci bölümde siyah ile yazılmış renk isimleri okutulur. İkinci bölümde renkli basılmış renk isimleri okutulur. Üçüncü bölümde renkli basılmış daireler vardır ve dairelerin renklerinin söylenmesi, dördüncü bölümde, nötr kelimelerin renklerinin söylenmesi istenir. Beşinci bölümde ise kişiden farklı renklerde basılmış renk isimlerini söylemesi beklenir. Testin puanlanmasında verilen görevlerin tamamlama süreleri kullanılır (Karakaş *vd.*, 1999; Karakas, Bekci ve Dogutepe, 2006). Belli aralıklarda yaş ve eğitim durumuna göre ortalama ve standart sapma değerleri belirlenmiştir. Çalışmamızda ortalamanın bir standart sapma altı değeri kesme puan olarak kullanılmıştır.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü araştırılması için geliştirilmiş olan testte, 15 kelimelik bir liste hastaya 10 deneme şeklinde sunulur, her denemenin ardından hastanın hatırladığı kelime sayısı kaydedilir ve 30-40 dakikalık bir gecikmenin ardından kendiliğinden hatırlama ve tanıma değerlendirilir. İlk deneme sonuçları anlık puanları, 10 denemenin toplamı öğrenme puanını belirlerken, gecikmenin ardından hatırlanan kelime sayısı ise kendiliğinden hatırlama puanlarını belirlemektedir. SBST geri çağırma sürecine etki eden çeşitli patolojilerde, etkilenen bellek sürecinin ne olduğu ve ne derece bozulduğunun saptanmasının yanı sıra, tanı konmasının ardından tedavi sürecinde hastanın izlenmesi açısından da önemlidir (Tanör, 2011). Tanör (2011) tarafından SBST'nin yaş ve eğitime göre norm değerleri belirlenmiştir. Çalışmamızda ortalamanın bir standart sapma altı değeri kesme puan olarak

kullanılmıştır. Görme sorunu olan ya da düşük eğitimli hastalarda kullanılabilen bir test olması en önemli avantajıdır.

3.3.4. Uyku Kalitesi Değerlendirmesi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburg uyku kalitesi ölçeği ile hastada hem uyku kalitesi değerlendirilmekte hem de gündüz uykululuğu ile ilgili bir sorun olup olmadığı gözden geçirilmektedir. Buysse ve arkadaşları tarafından (1989) geliştirilmiştir. Subjektif uyku kalitesi, uykuya geçme süresi, uyku süresi, uyku effektivitesi, uykuyu etkileyen durumlar, uyku verici madde kullanımı ve gün içinde uyuklama gibi yedi alanda 0-3 arası puanlama yapılmaktadır. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

3.4. İŞLEM

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Polikliniğine ayaktan başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk tanısı konmuş, en az iki aydır psikiyatrik tedavi almayan, çalışmaya dahil olma ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 48 hastanın verileri alınmıştır.

Görüşmeye, katılımcılara çalışma ve uygulanacak testlerle ilgili bilgi verme ile başlanmış ve yazılı onayları alınmıştır. Sonra sosyodemografik ve klinik bilgilerin yer aldığı formun doldurulmasına geçilmiştir. Daha sonra DSM-IV Bozuklukları için Kısa-Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI) uygulanarak tanıları ek psikiyatrik tanılar dışlanmıştır. Depresif belirtiler için Hamilton Depresyon Ölçeği (8 ve üzeri puanlar depresif kabul edilmiştir), eşlik eden anksiyete belirtileri için ise Hamilton Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. Ardından İz Sürme Testleri, Stroop Testi TBAG Formu, Şifre Testi, Aritmetik Testi, Benzerlikler Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testinin A listesinin uygulanmasına geçilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi hasta

tarafından doldurulduktan sonra görüşme bitirilmiştir. İlk değerlendirmede görüşmeler yaklaşık 60 dakika sürmüştür.

Ortalama 5 (36.78±7.30, 28-62 gün) hafta sonra 41 hastaya ulaşılmış ve tekrar görüşmeye alınmıştır. MINI ve Benzerlikler Testi hariç diğer form, ölçek ve testler tekrar uygulanmıştır. Öğrenme etkisini kontrol etmek amacıyla takipte SBST'nin B listesi uygulanmıştır. Takip görüşmeleri yaklaşık 50 dakika sürmüştür.

Her iki görüşmedeki tüm işlemler Dr. Vusal Aliyev tarafından yapılmıştır. Zihinsel yorgunluğun etkisini azaltmak için görüşmelerin hepsi saat 15:00'dan önce yapılmıştır.

3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada elde edilen tüm veriler önce elektronik ortama aktarılmış ve daha sonra IBM SPSS Statistics 23 paket programı ile analiz edilmiştir. Veriler için frekans analizleri ve tanımlayıcı analizler uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılım örüntüleri belirlenmiştir. Buna göre normal dağılım gösteren değişkenlerin (yaş, ilk değerlendirmede: Stroop 5. Bölüm, SBST anlık, benzerlikler, şifre, HAM-D, HAM-A, izlem değerlendirmesinde: Stroop 5. Bölüm, SBST anlık, SBST öğrenme, şifre, aritmetik) analizleri parametrik testlerle, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin (geri kalan tüm değişkenler) analizleri ise non-parametrik testlerle incelenmiştir.

Sosyodemografik değişkenler ilk ve izlem değerlendirmelerinin yapıldığı örneklemde eşleştirilmiş örneklemler t-Testi ve Ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır.

Sosyodemografik ve klinik verilerin bir kısmı kategorik değişkenlere dönüştürülmüştür; eğitim süresi 5-8 yıl, 9-12 yıl ve 12yıl üstü, medeni durum evli ve evli olmayan, çocuk sayısı yok/tek ve üzeri, iş durumu çalışan/öğrenci ve çalışmayan, sigara içen ve içmeyen, çay günde 5 bardağa kadar ve üzeri, kahve içmeyenler ve hergün içenler, Beden Kitle İndeksi (BKİ) normal (20-25), kilolu (26-30 ve obez (30 üzeri), son 6 ayda yaşam olayı var ve yok, hastalık başlama yaşı 34 yaşa kadar ve üzeri,

hastalık süresi 2 yıla kadar ve üzeri, atak sayısı ilk ve yineleyen, tedavisiz geçen süre 6 aya kadar ve üzeri, son 3 ayda tıbbi ilaç kullanımı olan ve olmayan, ailede psikiyatrik tanı öyküsü olan ve olmayan şeklinde kategorize edilmiştir. Kategorik ve sürekli klinik değişkenler ilk ve izlem değerlendirmelerinin yapıldığı örneklemde eşleştirildikten sonra Bağımlı Örneklem t-Testi ve Ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır.

İlk ve izlem değerlendirmesindeki bilişsel test sonuçları farkın dağılım örüntüsüne göre Bağımlı Örneklem t-Testi ve Wilcoxon Signed Rank Testi ile karşılaştırılmıştır. Parametrik ve non-parametrik testlerin sonuçları arasında fark görülmediği için bulgularda sadece Bağımlı Örneklem t-Testi sonuçları bildirilmiştir.

Bilişsel testler arasında WAIS-R alt testleri hariç tüm veriler Türkiye için belirlenen norm değerlerine göre kategorik değişkenlere dönüştürülmüştür. Bir standart sapmanın altında kalan değerler bozuk olarak belirlenmiştir. WAIS-R alt testlerinin ayrı aralıkta norm değerleri olmadığı için 7 standart puanın altındaki değerler düşük olarak belirlenmiştir. Bilişsel test sonuçlarının kategorik verileri Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Normal dağılım paterni gösteren bilişsel test sonuçlarının sosyodemografik ve klinik verilerle ilişkisini araştırmak için Doğrusal Regresyon Analizi planlanmıştır. Regresyon analizinden önce ilişkili değişkenleri araştırmak için Pearson Korelasyon ya da Spearman Korelasyon analizleri uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. ÖRNEKLEMİN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 48 MDB tanısı konmuş hasta dahil edilmiştir. Hastalar ilk poliklinik başvurularında ve ortalama beş hafta (36.78±7.30, 28-62 gün) sonra izlem görüşmesinde olmak üzere iki kez değerlendirilmiştir. İkinci değerlendirmeye 3 hastanın ilacı erken dönemde bırakması ve 4 hastaya tekrar ulaşılamaması sebebiyle 41 hasta alınabilmiştir.

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. İlk değerlendirmede hastaların yaş ortalaması 37.52±10.93 (21-59 yıl) iken izlem değerlendirmesinde 37.88±10.88 (21-59 yıl) idi ve iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (t=-0.154, p=0.87). Hastaların ilk değerlendirmede %12.5'ini (n=6) erkek, %87.5'ini (n=42) kadın oluştururken izlem değerlendirmesinde %12.2'sini (n=5) erkek, %87.8'ni (n=36) kadın oluşturmaktaydı ve iki değerlendirmedeki erkek ve kadın oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($\chi^2(1)$=0.002, p=0.96).

İlk değerlendirmede hastaların %37.5'i (n=18) 5-8 yıl, %29.2'si (n=14) 9-12 yıl, %33.3'ü (n=16) 12 yılın üzerinde eğitime sahipken, izlem değerlendirmesinde bu oranlar uygun olarak %36.6 (n=15), %29.3 (n=12) ve %34.1 (n=14) olarak görüldü ($\chi^2(2)$=0.009, p=0.99. İlk değerlendirmede hastaların %70.8'i (n=34) evli iken izlem değerlendirmesinde evli olanların oran %70.7 (n=34) idi ($\chi^2(1)$=0.000, p=0.99). Tek çocuğu olan ve çocuğu olmayanların toplam oranı ilk değerlendirmede %33.3 (n=16) iken izlem değerlendirmesinde %34.1 (n=14) idi ($\chi^2(1)$=0.007, p=0.94). Hastaların %27.1'i (n=13) ilk değerlendirmede çalışan veya öğrenci, %72.9'u (n=35) çalışmayan, izlem değerlendirmesinde %29.3'ü (n=12) çalışan veya öğrenci, %70.7'si (n=29) çalışmayandı ($\chi^2(1)$=0.052, p=0.82).

Hastaların alışkanlıkları ile ilgili verilere baktığımızda sigara içenlerin oranı ilk değerlendirmede %50 (n=24), izlem değerlendirmesinde %48.8 (n=20) ($\chi^2(1)$=0.013, p=0.91), her gün kahve içenlerin oranı ilk değerlendirmede %41.7 (n=20), izlem

değerlendirmesinde %43.9 (n=18) (χ^2(1)=0.045, p=0.83), her gün günde beş bardaktan fazla çay tüketenlerin oranı ilk değerlendirmede %47.9 (n=23), izlem değerlendirmesinde %51.2 (n= 21) (χ^2(1)=0.096, p=0.76), düzenli egzersiz alışkanlığı olanlar oranı ilk değerlendirmede %29.2 (n= 14), izlem değerlendirmesinde %36.6 (n=15) idi (χ^2(1)=0.554, p=0.46). Çalışmaya alınan hiçbir hastada madde veya sorun oluşturacak düzeyde alkol kullanımı yoktu.

Beden Kitle İndekslerine göre ilk değerlendirmede hastaların %50'si (n=24) normal, %25'i (n=12) kilolu, %25'i obez iken, izlem değerlendirmesinde %51.2'si (n=21) normal, %22'si (n=9) kilolu, %26.8'i (n=11) obezdi (χ^2(2)=0.122, p=0.94). Son altı ayda kendilerini etkileyen yaşam olayı olduğunu ifade eden hasta sayısı ilk değerlendirmede %31.3 (n=15), izlem değerlendirmesinde %34.1 (n=14) idi (χ^2(1)=0.084, p=0.77).

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. İlk değerlendirmede HAM-D puanı (ortalama±standart sapma (en düşük- en yüksek)) 19.44±3.43 (14-28) iken izlem değerlendirmesinde 5.12±4.02 (0-24) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=24.703, p<0.01). Kesme puanlarına göre kategorize edildiğinde ilk değerlendirmede hastaların %12.5'i (n=6) hafif, %87.5'i (n=42) orta derecede depresyon düzeyine sahipken izlem değerlendirmesinde %82.9'u (n=34) iyileşmiş, %14.6'sı (n=6) hafif, %2.4'ü (n=1) ise orta derecede depresyon düzeyine sahipti. HAM-A puanı (ortalama±standart sapma (en düşük- en yüksek)) ilk değerlendirmede 15.56±5.80 (6-29), izlem değerlendirmesinde 4.00±4.46 (0-22) olarak görülürken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (t=13.710, p<0.01). Kesme puanlarına göre kategorize edildiğinde ilk değerlendirmede hastaların %56.3'ü (n=27) hafif, %33.3'ü (n=16) orta, %10.4'ü (n=5) ağır düzeyde anksiyeteye sahipken izlem değerlendirmesinde %97.6'sı (n=40) hafif, %2.4'ü (n=1) ise orta düzeyde anksiyeteye sahipti. Uyku kalitesini değerlendiren PUKİ ölçeğinin ilk değerlendirmedeki puanı (ortalama±standart sapma (en düşük- en yüksek)) 10.70±4.45 (3-19) iken izlem değerlendirmesinde 7.34±3.72 (1-17) iken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=5.096, p<0.01).

Tablo 4.1. İlk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde hastaların sosyodemografik özellikleri

	İlk Değerlendirme **(n=48)**		İzlem Değerlendirmesi **(n=41)**		
Yaş	Ort.±SS, (min-maks) 37.52 ± 10.93, (21-59)		Ort.±SS, (min-maks) 37.88 ± 10.88, (21-59)		t=-0.154, p=0.87
	%	N	%	N	
Cinsiyet					$\chi^2(1)$=0.002
Erkek	12.5	6	12.2	5	p=0.96
Kadın	87.5	42	87.8	36	
Eğitim(yıl)					$\chi^2(2)$=0.009
5-8	37.5	18	36.6	15	p=0.99
9-12	29.2	14	29.3	12	
>12	33.3	16	34.1	14	
Medeni Durum					$\chi^2(1)$=0.000
Evli	70.8	34	70.7	29	p=0.99
Evli olmayan	29.2	14	29.3	12	
Çocuk Sayısı					$\chi^2(1)$=0.007
Tek/Yok	33.3	16	34.1	14	p=0.94
≥2	66.7	32	65.9	27	
İş					$\chi^2(1)$=0.052
Çalışan/Öğrenci	27.1	13	29.3	12	p=0.82
Çalışmayan	72.9	35	70.7	29	
Sigara					$\chi^2(1)$=0.013
İçen	50	24	48.8	20	p=0.91
İçmeyen	50	24	51.2	21	
Çay (1 günde)					$\chi^2(1)$=0.096
≤5	52.1	25	48.8	20	p=0.76
>5	47.9	23	51.2	21	
Kahve					$\chi^2(1)$=0.045
Her gün içen	41.7	20	43.9	18	p=0.83
Nadir/İçmeyen	58.3	28	56.1	23	
Egzersiz					$\chi^2(1)$=0.554
Var	29.2	14	36.6	15	p=0.46
Yok	70.8	34	63.4	26	
BKİ					$\chi^2(2)$=0.122
Normal (20-25)	50	24	51.2	21	p=0.94
Kilolu (26-30)	25	12	22	9	
Obez (>30)	25	12	26.8	11	
Yaşam Olayı (Son 6 ayda)					$\chi^2(1)$=0.084
Var	31.3	15	34.1	14	p=0.77
Yok	69.7	33	65.9	27	

BKİ=Beden Kitle İndeksi, Ort=Ortalama, SS=Standart sapma, min-maks=minimum ve maksimum, χ^2=Ki-kare

İlk değerlendirmede hastaların %56.3'nün (n=27) hastalığının başlama yaşının 34 ve öncesi, %43.8'nin 34 yaştan sonra olduğu görülürken, izlem değerlendirmesinde bu oranlar %53.7 (n=22) ve %46.3 (n=19) idi ($\chi^2(1)$=0.060, p=0.81). İlk değerlendirmede 2 yıldan uzun süre hasta olanların oranı %50 (n=24) iken izlem değerlendirmesinde bu oran %51.2 (n=21) olarak belirlendi ($\chi^2(1)$=0.013, p=0.91). İlk atak depresyon olarak değerlendirilen hastaların oranı ilk değerlendirmede %45.8 (n=22) iken izlem görüşmelerinde %43.9 (n=18) idi ($\chi^2(1)$=0.033, p=0.86). Tedavisiz geçen süreye göre ilk değerlendirmede hastaların %41.7'si (n=20), izlem değerlendirmesinde ise %39'u (n=16) altı aydan daha uzun süre tedavisiz kalan hastalardı ($\chi^2(1)$=0.064, p=0.80). Çalışmaya alınan hastalardan sadece üçünde geçmişte intihar girişimi öyküsü olduğu tespit edildi. Hiçbir hastadan mevsimsellik, atipik depresyon, psikotik depresyon veya postpartum depresyon öyküsü alınmadı. Tıbbi duruma bağlı ilaç kullanımı ilk değerlendirmede hastaların %41.7'sinde (n=20) varken izlem değerlendirmesinde %46.3'de (n=19) vardı ($\chi^2(1)$=0.196, p=0.66). Hastaların ilk değerlendirmede %39.6'sında (n=19) ailede psikiyatrik tanı öyküsü varken, izlem değerlendirmesinde bu oran %41.5 (n=17) idi ($\chi^2(1)$=0.032, p=0.86).

Çalışmaya alınan hastalara Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde başlanan antidepresan ilaç çeşitleri ilk değerlendirmede hastaların %33.3'ne (n=16) Sertralin (50-100 mg), %27.1'ne (n=13) Fluoksetin (20-40 mg), %18.8'ne (n=9) Essitalopram (10 mg), %12.5'ne (n=6) Duloksetin (30-60 mg), %4.2'ne (n=2) Venlafaksin (75-150 mg), %2.1'ne (n=1) Paroksetin (20 mg), %2.1'ne (n=1) Vortioksetin (10 mg) başlanmıştı. İzlem değerlendirmesinde bu oranlar %34.1 (n=14) Sertralin (50 mg), %26.8 (n=11) Fluoksetin (20-40 mg), %19.5 (n=8) Essitalopram (10 mg), %12.2 (n=5) Duloksetin (30-60 mg), %2.4 (n=1) Venlafaksin (150 mg), %2.4 (n=1) Paroksetin (20 mg), %2.4 (n=1) Vortioksetin (10 mg) şeklinde idi ($\chi^2(6)$=0.234, p=1.00).

Tablo 4.2. İlk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde hastaların klinik özellikleri

	İlk Değerlendirme **(n=41)**		İzlem Değerlendirmesi **(n=41)**		
	Ort±SS, (min-maks)		Ort±SS, (min-maks)		
HAM-D	19.44±3.43, (14-28)		5.12±4.06, (0-24)		t=24.703 p<0.01*
HAM-A	15.56±5.80, (6-29)		4.00±4.46 (0-22)		t=13.710 p<0.01*
PUKİ	10.70±4.45, (3-19)		7.34±3.72, (1-17)		t=5.096 p<0.01*
	%	N	%	N	
Hastalık Başlama Yaşı					$\chi^2(1)$=0.060 p=0.81
≤ 34	56.3	27	53.7	22	
> 34	43.8	21	46.3	19	
Hastalık Süresi					$\chi^2(1)$=0.013 p=0.91
≤ 2 yıl	50	24	48.8	20	
> 2 yıl	50	24	51.2	21	
Atak sayısı					$\chi^2(1)$=0.033 p=0.86
İlk	45.8	22	43.9	18	
Yineleyen	54.2	26	56.1	23	
Tedavisiz Geçen Süre					$\chi^2(1)$=0.064 p=0.80
≤ 6 ay	58.3	28	61	25	
> 6 ay	41.7	20	39	16	
Tıbbi Duruma Bağlı İlaç (son 3 ayda)					$\chi^2(1)$=0.196 p=0.66
Kullanıyor	41.7	20	46.3	19	
Kullanmıyor	58.3	28	53.7	22	
Ailede Psikiyatrik Tanı					$\chi^2(1)$=0.032 p=0.86
Var	39.6	19	41.5	17	
Yok	60.4	29	58.5	24	
Tedavide Kullanılan Etken Madde					$\chi^2(6)$=0.234 p=1.00
Sertralin	33.3	16	34.1	14	
Fluoksetin	27.1	13	26.8	11	
Essitalopram	18.8	9	19.5	8	
Duloksetin	12.5	6	12.2	5	
Venlafaksin	4.2	2	2.4	1	
Paroksetin	2.1	1	2.4	1	
Vortioksetin	2.1	1	2.4	1	

HAM-D=Hamilton Depresyon Ölçeği, HAM-A= Hamilton Anksiyete Ölçeği, PUKİ= Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Ort=Ortalama, SS=Standart sapma, min-maks=minimum ve maksimum, χ^2=Ki-kare, *p<0.05 anlamlılık düzeyi.

4.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER

4.2.1. Sürekli Verilerin Analizi

Premorbid IQ

WAIS-R Benzerlikler alt testinde ilk değerlendirmeye alınan hastaların puanı (ortalama±standart sapma (en düşük- en yüksek)) 16.94±3.52 (9-24) idi. Bunlardan izlem değerlendirmesine alınanların puanı (ortalama±standart sapma) 17.31±3.50 (9-24) olarak bulundu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (t=-0.508, p=0.61).

İşlem hızı

Hastaların işlem hızı performansları WAIS-R şifre alt testi ve TMT-A ile değerlendirilmiştir.

İlk değerlendirmede WAIS-R şifre alt testinin puanı (ortalama±standart sapma) 46.12±15.59, izlem değerlendirmesinde ise 50.62±14.60 olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=-6.214, p<0.01). İlk değerlendirmede TMT-A tamamlama süresi (ortalama±standart sapma) 36.24±16.93 sn, izlem değerlendirmesinde ise 34.15±16.39 sn iken iki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (t=1.752, p=0.09).

Dikkat ve Yürütücü İşlevler

Hastaların çalışma belleği performansları WAIS-R aritmetik alt testi ve TMT-B ile değerlendirilmiştir.

İlk değerlendirmede WAIS-R aritmetik alt testinin puanı (ortalama±standart sapma) 7.85±3.48, izlem değerlendirmesinde ise 8.97±3.71 olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=-2.968, p<0.01). İlk değerlendirmede TMT-B tamamlama süresi (ortalama±standart sapma) 76.30±31.22, izlem değerlendirmesinde ise 64.35±22.22 sn

iken iki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=3.492, p<0.01).

Hastaların inhibitör kontrol ve dikkat performansları Stroop testi ile değerlendirilmiştir.

Bozucu etkinin ortaya çıktığı 5. Bölümde ilk değerlendirmede tamamlama süresi (ortalama±standart sapma)28.72±8.74 sn, izlem değerlendirmesinde 23.81±6.80 sn olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel anlamlı olduğu gösterildi (t=5.575, p<0.01).

Bellek

Hastaların bellek performansları SBST ile değerlendirilmiştir. Analizlerde SBST'nin öğrenme, anlık ve kendiliğinden hatırlama puanları kullanılmıştır.

İlk değerlendirmede SBST öğrenme puanı (ortalama±standart sapma) 117.32±14.59, izlem değerlendirmesinde 129.73±12.84 olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel anlamlı olduğu saptandı (t=-6.558, p<0.01). İlk değerlendirmede SBST anlık puanı (ortalama±standart sapma) 6.58±1.72, izlem değerlendirmesinde 8.00±2.36 olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olduğu belirlendi (t=-3.308, p<0.01). İlk değerlendirmede SBST kendiliğinden hatırlama puanı (ortalama±standart sapma)13.07±2.04, izlem değerlendirmesinde 14.02±1.31 olarak bulundu. İki ortalama Bağımlı Örneklem t-Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olduğu olduğu belirlendi (t=-3.578, p<0.01).

Tablo 4.3. Bilişsel test sonuçları (Bağımlı Örneklem t-Testi)

	İlk Değerlendirme **Ort±SS**	İzlem Değerlendirmesi **Ort±SS**	t	p
Premorbid IQ (Benzerlikler)	16.94±3.52 (n=48)	17.31±3.50 (n=41)	-0.508(a)	0.61
Şifre	46.12±15.59	50.62±14.60	-6.214	<0.01*
TMT-A	36.24±16.93	34.15±16.39	1.752	0.09
TMT-B	76.30±31.22	64.35±22.22	3.492	<0.01*
Aritmetik	7.85±3.48	8.97±3.71	-2.968	<0.01*
Stroop 5.	28.72±8.74	23.81±6.80	5.575	<0.01*
SBST-anlık	6.58±1.72	8.00±2.36	-3.308	<0.01*
SBST-öğrenme	117.32±14.59	129.73±12.84	-6.558	<0.01*
SBST-kendiliğinden hatırlama	13.07±2.04	14.02±1.31	-3.578	<0.01*

TMT-A=İz Sürme Testi-A, TMT-B= İz Sürme Testi-B, SBST=Sözel Bellek Süreçleri Testi, Ort=Ortalama, SS=Standart sapma,
a. Bağımsız Örneklem t-Testi
*p<0.05 anlamlılık düzeyi

4.2.2. Bilişsel İşlevlerin Norm Değerlerine Göre Dağılımı

WAIS-R alt testleri dışındaki diğer bilişsel test sonuçları norm değerleriyle karşılaştırılmış ve -1 standart sapmanın altında kalanlar bozuk, geri kalanlar ise normal olarak değerlendirilmiştir. WAIS-R alt testleri için norm değerleri olmadığından 7 standart puanın altındaki performanslar düşük, geri kalanı normal olarak değerlendirilmiştir. Analizlerde izlem değerlendirmesi yapılan 41 hastanın verisi kullanılmıştır.

En az bir bilişsel testte bozuk veya düşük performans gösteren hastaların oranı ilk değerlendirmede %85.4 (n=35) iken izlem değerlendirmesinde %58.5 (n=24) olarak görüldü ($\chi^2(1)=7.312$, p<0.01). Norm değerleri olmayan WAIS-R alt testleri analize dahil edilmediğinde hastaların %63.4'ü (n=26) ilk değerlendirmede en az bir bilişsel testte bozuk performans sergilerken izlem değerlendirmesinde bu oran %34.1 (n=14) olarak bulundu ($\chi^2(1)=7.029$, p<0.01).

TMT-A'da ilk değerlendirmede hastaların %14.6'sının (n=6) performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde %9.8'nin (n=4) performansı bozuk olarak devam etmiştir. TMT-B'de ilk değerlendirmede hastaların %9.4'nün (n=3) performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde %5.9'nun (n=2) performansı bozuk olarak devam etmiştir.

Stroop testinde 5. Bölüm performanslarına baktığımızda ilk değerlendirmede sadece 1 hastanın performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde tüm hastalar normal performans sergilemiştir.

SBST öğrenme puanlarına göre değerlendirildiğinde ilk değerlendirmede hastaların %41.5'nin performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde bu oran sadece %9.8 olarak bulundu. Ki-kare testi ile bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu gösterildi ($\chi^2(1)=10.818$, $p<0.01$). SBST anlık puanlarına bakıldığında ilk değerlendirmede hastaların %14.6'nın (n=6) performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde %12.2'nin (n=5) performansında bozukluğun devam ettiği görüldü. SBST'nin kendiliğinden hatırlama puanları norm değerleriyle karşılaştırıldığında ise hastaların ilk değerlendirmede %31.7'nin (n=13) performansı bozuk iken izlem değerlendirmesinde sadece %7.3'nün (n=3) performansında bozukluk devam etmiştir ve aradaki fark ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(1)=7.765$, $p<0.01$).

WAIS-R şifre alt testinde ilk değerlendirmede hastaların %47.5'i (n=19) düşük performans sergilerken izlem değerlendirmesinde bu oranın %31.7 (n=13) olduğu görüldü. WAIS-R aritmetik alt testinde ise ilk değerlendirmede hastaların %53.7'si (n=22) düşük performans gösterirken izlem değerlendirmesinde %39'u (n=16) düşük performans göstermiştir.

Tablo 4.4. Bilişsel test sonuçlarının norm değerlerine göre dağılımı

	İlk Değerlendirme (n=41)		İzlem Değerlendirmesi (n=41)		
	%	N	%	N	
Şifre					$\chi^2(1)$=2.113 p=0.15
Düşük	47.5	19	31.7	13	
Normal	52.5	21	68.3	28	
TMT-A					$\chi^2(1)$=-0.456 p=0.50
Bozuk	14.6	6	9.8	4	
Normal	85.4	35	90.2	37	
TMT-B					-
Bozuk	9.4	3	5.9	2	
Normal	90.6	29	94.1	32	
Aritmetik					$\chi^2(1)$=1.766 p=0.18
Düşük	53.7	22	39	16	
Normal	46.3	19	61	25	
Stroop 5.					-
Bozuk	2.4	1	0	0	
Normal	97.6	40	100	41	
SBST-Anlık					$\chi^2(1)$=0.105 p=0.75
Bozuk	14.6	6	12.2	5	
Normal	85.4	35	87.8	36	
SBST-Öğrenme					$\chi^2(1)$=10.818 p<0.01*
Bozuk	41.5	17	9.8	4	
Normal	58.5	24	90.2	37	
SBST-Kendiliğinden Hatırlama					$\chi^2(1)$=7.765 p<0.01*
Bozuk	31.7	13	7.3	3	
Normal	68.3	28	92.7	38	

TMT-A=İz Sürme Testi-A, TMT-B= İz Sürme Testi-B, SBST=Sözel Bellek Süreçleri Testi, χ^2=Ki-kare
*p<0.05 anlamlılık düzeyi

4.2.3. Bilişsel İşlevlerin Sosyodemografik ve Klinik Verilerle İlişkisi

Sonuçları normal dağılım gösteren WAIS-R şifre alt testi ve Stroop 5.Bölüm puanlarının depresyonla (HAM-D puanlarıyla) ilişkisini değerlendirmek amacıyla Doğrusal Regresyon Analizi yapılması planlandı. Bu ilişkiyi etkileyen bağımsız sosyodemografik ve klinik değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizlerinde yaş, eğitim süresi, BKİ, HAM-A değerlerinin birçoğunun WAIS şifre alt testi ve Stroop 5.Bölüm puanlarıyla istatistiksel olarak anlamlı veya anlamlılık sınırına yakın düzeyde korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bilişsel işlevlerle sosyodemografik ve klinik değişkenlerin korelasyonu

	Şifre			
	İlk değerlendirme		**İzlem değerlendirmesi**	
	r/r_s	p	r/r_s	p
Yaş	-0.643	<0.01*	-0.627	<0.01*
Eğitim süresi	0.761	<0.01*	0.701	<0.01*
BKİ	-0.445	<0.01*	-0.388	0.01*
HAM-A	-0.326	0.03*	-0.236	0.14
HAM-D	-0.330	0.02*	-0.421	<0.01*
	Stroop 5.Bölüm			
	İlk değerlendirme		**İzlem değerlendirmesi**	
	r/r_s	p	r/r_s	p
Yaş	0.443	<0.01*	0.520	<0.01*
Eğitim süresi	-0.522	<0.01*	-0.420	<0.01*
BKİ	0.373	0.01*	0.197	0.22
HAM-A	0.333	0.02*	0.102	0.52
HAM-D	0.275	0.06	0.283	0.07

BKİ=Beden Kitle İndeksi, HAM-A= Hamilton Anksiyete Ölçeği, HAM-D=Hamilton Depresyon Ölçeği, r/r_s=Pearson/Spearman korelasyon katsayısı
*p<0.05 anlamlılık düzeyi

Model 1'de yaş için, model 2'de yaş ve eğitim süresi için, model 3'te yaş, eğitim süresi ve BKİ için, Model 4'te yaş, eğitim süresi, BKİ ve HAM-A için düzeltilmiş olacak şekilde Doğrusal Regresyon Analizi yapıldığında bilişsel işlevlerle HAM-D puanları arasında ilişkinin kaybolduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Doğrusal Regresyon Analizi, bilişsel işlevlerle depresyon puanlarının ilişkisi (B değerleri ve %95 güven aralığı)

	İlk değerlendirme				
	Düzeltilmemiş	*Model 1*	*Model 2*	*Model 3*	*Model 4*
Şifre	-1.61 (-3.00, -0.23)*	-0.35 (-1.60, 0.90)	-0.11 (-1.14, 0.92)	-0.25 (-1.29, 0.79)	<0.01 (-1.15, 1.15)
Stroop	0.75 (-0.03, 1.52)	0.27 (-0.54, 1.08)	0.18 (-0.60, 0.97)	0.28 (-0.50, 1.07)	0.06 (-0.80, 0.93
	İzlem değerlendirmesi				
	Düzeltilmemiş	*Model 1*	*Model 2*	*Model 3*	*Model 4*
Şifre	-1.29 (-2.40, -0.18)*	-0.36 (-1.40, 0.68)	-0.09 (-0.96, 0.78)	-0.14 (-1.07, 0,79)	-0.68 (-1.98, 0.62)
Stroop	0.56 (0.05, 1.08)*	0.23 (-0.29, 0.74)	0.16 (-0.35, 0.67)	0.17 (-0.38, 0.71)	0.40 (-0.36, 1.17)

Model 1=Yaş için düzeltilmiş
Model 2=Yaş ve eğitim süresi için düzeltilmiş
Model 3=Yaş, eğitim süresi, Beden Kitle İndeksi için düzeltilmiş
Model 4=Yaş, eğitim süresi, Beden Kitle İndeksi, Hamilton Anksiyete Ölçeği için düzeltilmiş
*p<0.05 anlamlılık düzeyi

Buna rağmen, Model 4'te WAIS-R şifre alt testinin ilk değerlendirmedeki puanları eğitim süresi ile (β=0.513, p<0.01), izlem değerlendirmesindeki puanları ise hem yaş (β=-0.301, p=0.04) hem eğitim süresi ile (β=0.531, p<0.01) ilişkisinin istatistiksel anlamlılığını koruyordu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada MDB tanısı konulan 48 katılımcıya antidepresan ilaç başlanmadan önce ve başlandıktan ortalama 5 hafta sonra (n=41) bilişsel testler uygulanmış ve tedavinin bilişsel işlevler üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması açısından bir takım klinik değerlendirmeler de yapılmıştır. Çalışmaya alınan toplam 48 hastadan yedisinin izlem verilerinin olmaması nedeniyle ilk değerlendirmedeki hastalarla izlem değerlendirmesi yapılan hastalar (n=41) karşılaştırıldığında sosyodemografik ve klinik veriler açısından benzer dağılım gösterdikleri görülmüştür. Analizler sonucunda hastaların izlem değerlendirmesinde HAM-D, HAM-A ve PUKİ skorlarında düşüş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bilişsel test sonuçlarıyla yapılan analizlerde TMT-A dışında hemen hemen tüm testlerde iyileşme olduğu belirlenmiştir. Bilişsel test sonuçlarının norm değerlerine göre dağılımına baktığımızda hastaların bir kısmı (n=15) TMT-A, TMT-B, Stroop ve SBST skorlarına göre ilk değerlendirmede bile normal performans sergilemiştir. SBST'nin öğrenme ve kendiliğinden hatırlama puanlarına göre hastaların önemli bir kısmı ilk değerlendirmede bozuk performans sergilese de izlemde performanslarının normal sınırlar içerisine geldiği görülmüş ve bu değişimin istatistiksel anlamlı olduğu gösterilebilmiştir. WAIS-R'ın şifre ve aritmetik alt test sonuçlarıyla ilgili norm değerleri olmasa da kesme puan olarak 7 standart puan alındığında hastaların önemli bir kısmında hem ilk hem izlem değerlendirmesinde düşük performans gösterdiği görülmüştür. Bunun dışında bilişsel testlerle klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ilişkisini değerlendirdiğimizde örneklem sayısının yetersiz olması nedeniyle kısıtlı analizler yapılabilmiştir. Bunların sonucunda WAIS-R şifre alt testinin yaş ve eğitim süresinden etkilendiği istatistiksel olarak gösterilebilmiştir.

Bilişsel testlerin norm değerlerine göre bakıldığında hastaların bir kısmının normal sınırlar içerisinde performans sergilemiş olması bilimsel literatür ile de uyumludur. Vicent-Gil ve arkadaşları (2018) ilk epizot MDB tanısı alan 50 hasta ve 40 kontrol ile yaptıkları çalışmada hastaların bir kısmını (n=37) "bilişsel işlevler açısından

korunmuş" olarak nitelendirmişler. Bu hastalar bilişsel alanların hiçbirinde kontrol grubuna göre farklılık göstermemişler.

Bu çalışmada norm değerlerine göre dağılım dikkate alındığında bile örneklemin önemli bir kısmında ilk değerlendirmede çalışma belleği, işlem hızı ve bellek alanlarında bozukluk olduğu görülmüştür. Hatta hastaların bir kısmı tedaviden fayda görmesine rağmen izlem değerlendirmesinde düşük performanslar sergilemiştir. Rock ve arkadaşlarının (2014) meta-analiz çalışmasında semptomatik dönemdeki MDB hastalarının yürütücü işlev, dikkat ve bellek alanlarında orta düzeyde bozulma olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda bu alanlardaki bozukluğun hastaların remisyon döneminde de devam ettiği sonucuna varılmıştır. Bir diğer meta-analizde ise işlem hızı ile yürütücü işlevler alanında bozulma olduğu gösterilmiştir (Snyder, 2013). Lee ve arkadaşlarının (2012) meta-analizinde de işlem hızı, dikkat, görsel öğrenme ve bellek alanlarında bozulma olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları bu verilerle tutarlılık göstermektedir.

Bu çalışmadaki hastaların hemen hemen hepsi SSRI ve SNRI grubu antidepresan ilaçlar kullanmıştır. Bilimsel literatürde bu grup ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olsa da bunların çoğu yaşlı popülasyonu içeren örnekleme sahiptir. Çalışmamızdakine benzer yaş ortalamasına sahip örneklemlerle yapılan çalışmalar ise oldukça kısıtlıdır. Buna örnek olarak Greer ve arkadaşlarının (2014) yaptığı benzer desenli çalışmada duloksetin (60-120mg) kullanan 21 hastanın 12 haftalık takibi sonrasında CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) ile yapılan değerlendirmeler sonucunda işlem hızı, yürütücü işlev, görsel ve sözel öğrenme alanlarında istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Herrera-Guzman ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada essitalopram (n=36) ve duloksetin (n=37) kullanan MDB tanılı hastalar ve 37 kişiden oluşan kontrol grubu 24 haftalık izlem sonrasında değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda her iki hasta grubunda çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlevlerde iyileşme olduğu görülmüştür. Bilişsel işlevlere etkisi açısından iki ilaç grubu arasında farklılık gösterilemese de tedavi sonrasında bile hastaların kontrol grubuna göre daha düşük performans sergilediği bildirilmiştir. Mahableshwarkar ve arkadaşlarının (2015) TMT-A, TMT-B, WAIS-R şifre alt testi ve Stroop gibi testleri kullanarak yaptığı çok

merkezli plasebo kontrollü 8 haftalık izlem çalışmasında vortioksetin kullanan hastaların TMT-B ve şifre alt testi performanslarında plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı yükselme olduğu bildirilse de duloksetin kullanan hastaların bilişsel performansında tedavi öncesine göre fark saptanmamıştır. Polonya'da 30 MDB tanılı hastayla yapılan plasebo kontrollü çalışmada farmakolojik tedavi başlanmadan önce ve başlandıktan 8 hafta sonra Stroop ve İşitsel Sözel Öğrenme Testi uygulanmış ve her iki değerlendirmede de hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı düşük sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak hasta grubunda iki değerlendirme arasındaki değerlerde istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir (Talarowska *vd.*, 2010). Bu sonuç çalışmamızda elde edilen sonuçlarla çelişmektedir. Sözü edilen çalışmada 17 hastanın ağır şiddette depresyonda olması, tedavi sonrası 17 hastada depresif belirtilerin sendromal düzeyde devam etmesi, hasta grubunun tamamıyla yatan hastalardan oluşması sonuçlardaki farklılığın sebebi olabilir. Wroolie ve arkadaşlarının (2006) essitalopram başlanan 45-65 yaş kadın hastalarla (n=17) yaptığı 12 haftalık izlem çalışmasının sonucunda tedavi sonrası hastaların bellek ve yürütücü işlev performanslarında anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür. Çalışmada bizim çalışma ile benzer şekilde TMT-A, TMT-B ve Stroop testi kullanılsa da sadece TMT-B sonuçlarındaki değişikliğin istatistiksel anlamlı olduğu gösterilebilmiştir. TMT-A sonuçları çalışmamızda elde edilen sonuçlarla tutarlılık gösterse de Stroop testi sonuçları çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla çelişmektedir. Sözü edilen çalışmada Stroop testinin daha az duyarlı olan 1. ve 3. Bölümleri kullanılırken çalışmamızda bozucu etkinin en çok ortaya çıktığı 5. Bölüm puanları değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmanın 17 hastadan oluşan görece küçük örnekleme sahip olması da sonuçlardaki farklılığa katkıda bulunmuş olabilir.

Rosenblat ve arkadaşlarının (2015) meta-analizinde WAIS-R şifre alt testi sonuçlarına göre değerlendirilen işlem hızı üzerine antidepresanların anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi sonuçları üzerinden değerlendirdiklerinde antidepresanların uzun süreli bellek performanslarını da istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da WAIS-R şifre ve SBST kendiliğinden hatırlama puanlarında istatistiksel anlamlı artış görülmesi antidepresanların uzun süreli bellek performansını iyileştirdiği sonucunu ortaya koymuştur. Yazarlar Stroop testi ve TMT-B puanlarına

dayanan yürütücü işlevler üzerine antidepresan ilaçların etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerse de bizim çalışmamızda hastalar hem Stroop hem de TMT-B performanslarında anlamlı iyileşme göstermiştir.

Prado ve arkadaşlarının (2018) meta-analiz bulguları ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da yürütücü işlevler (WAIS-R aritmetik alt testi, Stroop testi ve TMT-B ile), işlem hızı (WAIS-R şifre alt testi ile), anlık belek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek (SBST ile) alanlarında istatistiksel anlamlı iyileşme gösterilmiştir.

Genel olarak yaygın kullanılan SSRI ve SNRI grubu ilaçların bilişsel işlevler üzerine olumlu etki ettiği söylenebilir. Antidepresan ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisinin doğrudan ya da dolaylı olarak depresyon belirtilerini azaltarak olduğu tartışması günümüzde de devam etmektedir. Literatürdeki mevcut çalışmalar bilişsel bozukluk üzerine antidepresanların etkisinin "psödospesifik" olup olmadığı sorusunu yanıtlayamamaktadır. Antidepresanlar arasında bir tek vortioksetin'in bilişsel işlevlere doğrudan etkisi olduğuyla ilgili kanıtlar mevcuttur. Mayıs 2018 itibarı ile Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) vortioksetin'in 18-65 yaş arası hastalarda bilişsel işlevler üzerine klinik olarak anlamlı bağımsız etkisinin olduğunu duyurmuştur (Zuckerman *vd.*, 2018). Çalışmamızda sadece bir hastanın vortioksetin kullandığı görülmüştür.

Depresyonda farklı bilişsel alanlarda görülen bilişsel bozukluklarla ilgili iki noktaya değinmek gerekir. Birincisi gözlemlediğimiz bilişsel bozuklukların hastalık dönemine özgü olup olmadığıdır. Bu bozuklukların daha hastalık başlamadan önce mevcut olması ve aynı zamanda remisyon döneminde devam etmesi bilişsel bozukluğun depresyonun endofenotipi olma tartışmalarını yanında getirmiştir. Hastaların bir kısmının "bilişsel işlevler açısından korunmuş" görülmesi ise MDB tanısı altında farklı oluş mekanizmlerine sahip heterojen hastalıkların toplanmış olabileceğini düşündürtmektedir. Dikkat edilmesi gereken ikinci nokta ise bilişsel bozulmayı normlara göre değerlendirdiğimizde yanlışlıkla bozulmanın olmadığı sonucuna varma ihtimalimizdir. Örnek verecek olursak, bir hastanın hastalık öncesi bilişsel fonksiyonları 1 standart sapmanın üzerindeyken, hastalık döneminde ortalamanın altına düştüğünde değerlendirmemizde yanlışlıkla bu hastanın bilişsel işlevlerinin etkilenmediğini düşünebiliriz. Bütün bunlara rağmen bilimsel literatürü

incelediğimizde depresyonun bilişsel işlevler üzerine bozucu etkisinin olduğunun tekrarlanabilir ve tutarlı verilerle kanıtlandığını söyleyebiliriz.

Bu çalışmada bilişsel işlevlerin klinik ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisi örneklem küçüklüğü nedeni ile yeterince araştırılamamıştır. Sadece WAIS-R şifre alt testinin yaş ve eğitim süresiyle ilişkisi gösterilebilmiştir. Snyder (2013) kendi çalışmasında bilişsel bozukluk derecesinin depresyon şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Papakostas ve arkadaşları (2014) hastalığın erken başlama yaşı ile mevcut epizot süresinin uzun olmasının bilişsel bozukluğun şiddetini arttırdığını göstermiştir. Lee ve arkadaşları (2012) ilk epizot MDB hastalarını değerlendirirken, semptom şiddeti, yaş ve eğitim süresinin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu gösterebilmiştir. Bir diğer klinik çalışmada semptom şiddetinin yanı sıra bir önceki epizot süresi ve bir önceki epizot sayısının bilişsel bozukluğun şiddetini belirlemede önemli olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (Gorwood *vd.*, 2008). Bora ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada ise hastalığın geç başlangıçlı olması bilişsel bozukluğun şiddetini belirlemektedir. Ayrıca komorbid fiziksel ve ruhsal hastalığın varlığı, obezite ve fiziksel egzersizin bilişsel işlevler üzerine etkili olabileceği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (Zuckerman *vd.*, 2018).

Göründüğü üzere depresyonda bilişsel işlevler üzerine birçok faktör etki etmektedir. Bilişsel bozukluğu değerlendirmek için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Aynı zamanda farmakoterapinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran çalışmalar da farklı ilaç gruplarıyla ve farklı araştırma desenleriyle yapılmaktadır. Bu durum güncel literatürdeki verileri değerlendirirken sonuçları genellemenin önündeki en büyük engeli oluşturmaktadır. Depresyondaki bilişsel bozukluklarla ilgili bilgilerimiz bugün için hala kısıtlı olsa da işlevsellik ve hayat kalitesi üzerine gösterdiği olumsuz etki ve böylece oluşturduğu ciddi maliyet sebebi ile bu alana olan ilgi giderek artmaktadır. Bu sebepten mevcut çalışmanın literatüre önemli katkı sağladığı kanaatindeyiz.

Bu araştırmanın bazı kısıtlılıklarından bahsetmek gerekir. En önemli kısıtlılıklardan biri örneklem küçüklüğüdür. Çalışmanın uzunlamasına deseni, çok sayıda değerlendirme aracının kullanılması ve dahil etme kriterleri ile ilgili olarak büyük örneklem oluşturulamamıştır. Küçük örneklem sayısı sonuçları yorumlarken Tip 1 hata ihtimalinin göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Ayrıca örneklem küçüklüğü

nedeniyle sonuçlara karıştırıcı faktörlerin etkisi araştırılamamıştır. Örneklemde kadın hastaların ağırlıklı olması bir diğer kısıtlılıktır. Örneklemin sadece hafif ve orta şiddette depresyon hastalarından oluşması ve psikotik depresyon hastalarını içermemesi de önemli bir kısıtlılıktır. Bu durum sonuçlarımızın ağır depresyon hastalarına genellenemeyeceğini göstermektedir. Bir diğer kısıtlılık kullanılan ilaçların çeşitli olmasıdır. Güncel veriler bilişsel işlevler üzerine etkisi açısından antidepresanlar arasında her ne kadar fark olmadığını gösterse de ayrı ayrı çalışmalarda ilaçlar arasında farklılık olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.

Araştırmanın güçlü yanlarına gelince çeşitli bilişsel alanların değerlendirilmiş olması bu çalışmanın en önemli özelliğidir. Ayrıca bilişsel işlevleri ölçmek için kullanılan bilişsel testlerin birçok çalışmada kullanılanlarla aynı olması verilerin kıyaslanması açısından önemlidir. Bunun dışında katılımcıların psikiyatrik eşhastalıklarının olmaması ve büyük oranda orta şiddetteki depresyon olgularından oluşması hasta grubunun homojenliğine katkı sağlamaktadır. Ayrıntılı klinik sorgulamanın sonucunda elde edilen verilerin kullanılmış olması da bu çalışmanın bir diğer güçlü yanıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın ana bulgusu antideperesan tedavinin bilişsel işlevler üzerine anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olduğudur. Tedavi başlangıcından ortalama 5 hafta sonra ölçtüğümüz bu etki sadece bir bilişsel alanla sınırlı kalmayıp işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler, sözel bellek gibi tüm bilişsel alanlarda gözlenmiştir. Norm değerleriyle karşılaştırıldığında özellikle sözel bellek alanındaki iyileşmenin klinik olarak anlamlı düzeyde görüldüğünü vurgulamak gerekir. Bu bulgular bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarıyla genel anlamda uyumluluk göstermektedir. Ancak literatürde yer alan çalışmaların küçük örnekleme sahip olması, bilişsel işlevler üzerine etkili faktörler açısından heterojen hasta grupları içermesi ve birbirinden farklı ölçüm araçları kullanması sebebiyle hala kesin sonuçlara varılamamıştır. Aynı zamanda bu etkilerin antidepresan tedavinin spesifik etkisi olması ya da depresyondaki iyileşmeye ikincil olarak ortaya çıkması konusu kesin yanıt bulamamıştır.

Bir diğer önemli bulgu norm değerleriyle karşılaştırıldığında hastaların önemli bir kısmının normal sınırlarda performans sergilemesidir. Bu bulgu depresyondaki bilişsel bozukluğun hastalık belirtilerinden bağımsız farklı bir mekanizmayla ortaya çıktığını düşündürebildiği gibi, yöntemsel kısıtlılıklarla ilişkili de olabilir.

İşlem hızının yaş ve eğitim durumundan etkilendiği de çalışmamızın bulguları arasındadır. Birçok klinik ve sosyodemografik değişkenin çeşitli bilişsel alanlara etki ettiği bilinmektedir. Bunlar arasında hastalık şiddeti, önceki epizot süresi ve sayısı, yaş, eğitim düzeyi ve komorbid fiziksel ve ruhsal hastalıkları özellikle vurgulamak gerekir.

Depresyonda görülen bilişsel işlev bozukluğu her ne kadar temel tanı ölçütleri içinde yer alsa da tüm hastalarda görülmemektedir; bu nedenle bilişsel işlev bozukluğu ile giden bir alt grubun varlığı ve bu gruba yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin gerekliliği gibi konuların araştırılması önerilir. Bu alanda daha sonra yapılacak çalışmalarda değişkenlerin etkisini kontrol edebilmek için örneklem sayısının büyük tutulması, kullanılan ölçüm araçlarının literatürde sık kullanılanlar arasından seçilmesi diğer önerilerimizi oluşturmaktadır.

ÖZET

Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Farmakoterapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi: Bir İzlem Çalışması

Amaç: Major depresif bozukluk (MDB) oldukça sık görülen, küresel olarak ciddi yetiyitimine sebep olan ve büyük mali yük getiren bir ruhsal bozukluktur. MDB tanı ölçütlerinde yer alan dikkat dağınıklığı ve konsantrasyon sorunları gibi bilişsel bozukluklar hastalığın sadece aktif döneminde değil remisyon döneminde de devam etmektedir. Bilişsel işlev bozukluğu hastalığın gidişatını, tedaviye yanıtı ve algılanan hayat kalitesini etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı depresyon tanısı konan hastaların bilişsel işlevlerinin farmakoterapi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya ayaktan polikliniğe başvuran MDB tanısı alan ve antidepresan ilaç tedavisi başlanan 48 hasta alınmıştır. İlk değerlendirmede Kısa-Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ile beraber bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla İz Sürme Testleri (TMT A ve B), Stroop Testi TBAG Formu, WAIS-R şifre testi, WAIS-R aritmetik testi, WAIS-R benzerlikler testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulanmıştır. Ortalama 5 hafta sonra ulaşılan 41 hasta tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi sonrası TMT-B, Stroop Testi, WAIS-R şifre testi, WAIS-R aritmetik testi, WAIS-R benzerlikler testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) sonuçlarında tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı iyileşme görülmüştür. Sadece TMT-A sonuçları arasındaki farkın anlamlılığı istatistiksel olarak gösterilememiştir. Veriler norm değerlerine göre kategorize edildiğinde ilk değerlendirmede çoğu hastanın en az bir bilişsel test performası bozuk olsa da hastaların bir kısmı tüm testlerde normal sonuçlar göstermiştir. İzlem değerlendirmesinde belirtilerde iyileşmeye rağmen hastaların bir kısmında bilişsel bozukluğun devam ettiği görülmüştür. WAIS-R şifre alt testinin yaş ve eğitim süresiyle ilişkisi gösterilebilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada depresyon hastalarında bilişsel bozuklukların olduğu gösterilebilmiştir. Antidepresan ilaç tedavisinin bu bilişsel bozukluklar üzerine olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Bilişsel bozukluklar hastalık belirtilerindeki iyileşmeden sonra da devam etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bilişsel işlevler, bilişsel bozukluk, depresyon, izlem çalışması, tedavi.

SUMMARY

The Effect of Pharmacotherapy on Cognitive Functions in Patients with Major Depressive Disorder: A Follow-up Study

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is a common mental disorder. MDD causes severe disability and has a high financial burden. Cognitive symptoms such as distraction and concentration problems in MDD persist not only in the active phase of the disease but also in the remission period. Cognitive dysfunction affects the course of the disease, response to treatment, and perceived quality of life. This study aimed to compare the cognitive functions of patients with depression before and after antidepressant treatment.

Method: This study included 48 patients who were admitted to the outpatient clinic with the diagnosis of MDD and started antidepressant medication. All participants are assessed by a clinician with Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). To evaluate cognitive functions, Trail Making Tests (TMT A and B), Stroop Test TBAG Form, WAIS- R Digit Symbol Coding Test, WAIS- R Arithmetic Test, WAIS- R Similarities Test and Verbal Memory Process Scale (VMPS) were applied to all participants. Follow up evaluation made Follow-up assessments for forty-one participants were performed after an average of 5 weeks.

Results: Post-treatment TMT-B, Stroop Test, WAIS- R Digit Symbol Coding Test, WAIS- R Arithmetic Test and Verbal Memory Process Scale results showed statistically significant improvement compared to pre-treatment results. Pre-treatment and post-treatment difference between TMT-A results was not statistically significant. As the data were categorized according to norm values, at least one cognitive test performance of most patients was impaired. Some of the patients showed normal results in all tests. In the follow-up evaluation, it was observed that some of the patients continued to have cognitive impairment despite improvement in symptoms. It was observed the relation between WAIS-R Digit Symbol Coding subtest with age and total education time.

Conclusion: In this study, it was shown that cognitive disorders were present in patients with depression. Antidepressant pharmacotherapy has a positive effect on cognitive symptoms. Cognitive symptoms persist after improvement in symptoms.

Keywords: Cognitive functions, cognitive impairment, depression, follow-up, treatment.

KAYNAKLAR

aan het Rot, M., Mathew, S. J. ve Charney, D. S. (2009) "Neurobiological mechanisms in major depressive disorder.", *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Canada, 180(3), ss. 305–313.

Ağargün, M. Y., Kara, H. ve Anlar, Ö. (1996) "The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index", *Turk Psikiyatri Derg*, 7(2), ss. 107–115.

Aghajani, M. *vd.* (2014) "Altered white-matter architecture in treatment-naive adolescents with clinical depression.", *Psychological medicine*. England, 44(11), ss. 2287–2298.

Aguado, L. (2003) "Neuroscience of Pavlovian Conditioning: A Brief Review", *Spanish Journal of Psychology*, 6(2), ss. 155–167.

Airaksinen, E. *vd.* (2007) "Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: Evidence from a 3-year follow-up", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(6), ss. 458–465.

Akdemir, A. *vd.* (1996) "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı", *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), ss. 251–259.

American Psychiatric Association (2013) "DSM-5 Diagnostic Classification", içinde *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

Andrade, L. *vd.* (2003) "The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys.", *International journal of methods in psychiatric research*. United States, 12(1), ss. 3–21.

Anglin, R. E. S. *vd.* (2013) "Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.", *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 202, ss. 100–107.

Annweiler, C. *vd.* (2013) “The role of vitamin D in depression: from a curious idea to a therapeutic option.”, *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 74(11), ss. 1121–1122.

Arnone, D. *vd.* (2012) “Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses.”, *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. Netherlands, 22(1), ss. 1–16.

Assari, S. ve Lankarani, M. M. (2016) “Stressful Life Events and Risk of Depression 25 Years Later: Race and Gender Differences.”, *Frontiers in public health*. Switzerland, 4, s. 49.

Atique-Ur-Rehman, H. ve Neill, J. C. (2019) “Cognitive dysfunction in major depression: From assessment to novel therapies”, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., 202, ss. 53–71.

Bauer, M. *vd.* (2013) “World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders.”, *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. England, 14(5), ss. 334–385.

Baune, B. T. *vd.* (2010) “The role of cognitive impairment in general functioning in major depression”, *Psychiatry Research*. Elsevier Ltd, 176(2–3), ss. 183–189.

Beck, A. T. (2005) “The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective.”, *Archives of general psychiatry*. United States, 62(9), ss. 953–959.

Behar, E., Zuellig, A. R. ve Borkovec, T. D. (2005) “Thought and imaginal activity during worry and trauma recall”, *Behavior Therapy*. Elsevier, 36(2), ss. 157–168.

Belden, A. C. *vd.* (2015) “Anterior insula volume and guilt: neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder.”, *JAMA psychiatry*. United States, 72(1), ss. 40–48.

Belmaker, R. H. ve Agam, G. (2008) “Major depressive disorder.”, *The New England journal of medicine*. United States, 358(1), ss. 55–68.

Berman, R. M. *vd.* (2000) “Antidepressant effects of ketamine in depressed patients.”, *Biological psychiatry*. United States, 47(4), ss. 351–354.

Biringer, E., Rongve, A. ve Lund, A. (2009) “A review of modern antidepressants’ effects on neurocognitive function”, *Current Psychiatry Reviews*. Bentham Science Publishers, 5(3), ss. 164–174.

Biuckians, A., Miklowitz, D. J. ve Kim, E. Y. (2007) “Behavioral activation, inhibition and mood symptoms in early-onset bipolar disorder.”, *Journal of affective disorders*. Netherlands, 97(1–3), ss. 71–76.

Booij, L. *vd.* (2005) “Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse: behavioural specificity and ethical considerations.”, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 187, ss. 148–154.

Bowlby, J. (1988) “Developmental psychiatry comes of age.”, *The American journal of psychiatry*. United States, 145(1), ss. 1–10.

Breen, G. *vd.* (2011) “Replication of association of 3p21.1 with susceptibility to bipolar disorder but not major depression.”, *Nature genetics*. United States, ss. 3–5; author reply 5.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. ve Schacter, D. L. (2008) “The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease.”, *Annals of the New York Academy of Sciences*. United States, 1124, ss. 1–38.

Butler, A. C. *vd.* (2006) “The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses.”, *Clinical psychology review*. United States, 26(1), ss. 17–31.

Buysse, D. J. *vd.* (1989) “The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research”, *Psychiatry Research*. Elsevier, 28(2), ss. 193–213.

Cangöz, B., Karakoç, E. ve Selekler, K. (2007) "'Iz Sürme Testi' nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşli örneklemi için standardizasyon çalişmasi", *Turk Geriatri Dergisi*, 10(2), ss. 73–82.

Castren, E. (2013) "Neuronal network plasticity and recovery from depression.", *JAMA psychiatry*. United States, 70(9), ss. 983–989.

Cha, D. S. *vd.* (2017) "Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder", *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 222(May), ss. 14–20.

Clark, L., Chamberlain, S. R. ve Sahakian, B. J. (2009) "Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment", *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), ss. 57–74.

Cleare, A. *vd.* (2015) "Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines.", *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. United States, 29(5), ss. 459–525.

Compton, W. M. *vd.* (2006) "Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002.", *The American journal of psychiatry*. United States, 163(12), ss. 2141–2147.

Constant, E. L. *vd.* (2005) "Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression", *Depression and Anxiety*.

Cotter, D. *vd.* (2001) "Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder.", *Archives of general psychiatry*. United States, 58(6), ss. 545–553.

Cotter, D. *vd.* (2002) "Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder.", *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. United States, 12(4), ss. 386–394.

Cuijpers, P., Dekker, J., *vd.* (2009) "Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis.", *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 70(9), ss. 1219–1229.

Cuijpers, P., van Straten, A., *vd.* (2009) "Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis.", *Depression and anxiety*. United States, 26(3), ss. 279–288.

Culang-Reinlieb, M. E. *vd.* (2012) "Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline", *International Journal of Geriatric Psychiatry*.

Culang, M. E. *vd.* (2009) "Change in Cognitive Functioning Following Acute Antidepressant Treatment in Late-Life Depression", *American Journal of Geriatric Psychiatry*.

Cullen, K. R. *vd.* (2014) "Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression.", *JAMA psychiatry*. United States, 71(10), ss. 1138–1147.

Dalton, V. S., Kolshus, E. ve McLoughlin, D. M. (2014) "Epigenetics and depression: return of the repressed.", *Journal of affective disorders*. Netherlands, 155, ss. 1–12.

Davila, J. *vd.* (1997) "Marital functioning and depressive symptoms: evidence for a stress generation model.", *Journal of personality and social psychology*. United States, 73(4), ss. 849–861.

Davis, M. T. *vd.* (2017) "Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures.", *Journal of affective disorders*. Netherlands, 218, ss. 82–85.

Delgado, P. L. *vd.* (1993) "Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants.", *Psychopharmacology bulletin*. United States, 29(3), ss. 389–396.

Delgado, P. L. *vd.* (1999) "Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action.", *Biological psychiatry*. United States, 46(2), ss. 212–220.

Diamond, A. (2013) "Executive functions.", *Annual review of psychology*, 64, ss. 135–168.

Dixon, R. A. ve Lachman, M. E. (2018) "Risk and protective factors in cognitive aging: advances in assessment, prevention, and promotion of alternative pathways". PsyArXiv.

Doraiswamy, P. M. *vd.* (2003) "Does Antidepressant Therapy Improve Cognition in Elderly Depressed Patients?", *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*.

Duman, R. S., Heninger, G. R. ve Nestler, E. J. (1997) "A molecular and cellular theory of depression.", *Archives of general psychiatry*. United States, 54(7), ss. 597–606.

Dunlop, B. W. ve Nemeroff, C. B. (2007) "The role of dopamine in the pathophysiology of depression.", *Archives of general psychiatry*. United States, 64(3), ss. 327–337.

Erickson, K. *vd.* (2005) "Mood-congruent bias in affective Go/No-Go performance of unmedicated patients with major depressive disorder", *American Journal of Psychiatry*, 162(11), ss. 2171–2173.

Erol, N. *vd.* (1998) "Türkiye ruh sağlığı profili raporu", *Birinci baskı, Ankara*.

Fardet, L., Petersen, I. ve Nazareth, I. (2012) "Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care.", *The American journal of psychiatry*. United States, 169(5), ss. 491–497.

Fava, M. *vd.* (2010) "The importance of irritability as a symptom of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication.", *Molecular psychiatry*. England, 15(8), ss. 856–867.

Fried, E. I. ve Nesse, R. M. (2015) "Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study.", *Journal of affective disorders*. Netherlands, 172, ss. 96–102.

Gartlehner, G. *vd.* (2011) "Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis", *Annals of Internal Medicine*.

Gelenberg, A. J. *vd.* (2010) "American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder", *Am J Psychiatry*, 167(Suppl. 10), ss. 9–118.

Gibbons, R. D. *vd.* (2012) "Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine.", *Archives of general psychiatry*. United States, 69(6), ss. 572–579.

Gillespie, C. F. ve Nemeroff, C. B. (2005) "Hypercortisolemia and depression.", *Psychosomatic medicine*. United States, 67 Suppl 1, ss. S26-8.

Givens, J. L. *vd.* (2007) "Ethnicity and preferences for depression treatment.", *General hospital psychiatry*. United States, 29(3), ss. 182–191.

Goldapple, K. *vd.* (2004) "Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy.", *Archives of general psychiatry*. United States, 61(1), ss. 34–41.

Goodkind, M. *vd.* (2015) "Identification of a common neurobiological substrate for mental illness.", *JAMA psychiatry*. United States, 72(4), ss. 305–315.

Gorwood, P. *vd.* (2008) "Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients", *American Journal of Psychiatry*, 165(6), ss. 731–739.

Green, J. G. *vd.* (2010) "Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders.", *Archives of general psychiatry*. United States, 67(2), ss. 113–123.

Greenberg, P. E. *vd.* (2015) "The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010).", *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 76(2), ss. 155–162.

Greer, T. L. *vd.* (2014) "Does duloxetine improve cognitive function independently of its antidepressant effect in patients with major depressive disorder and subjective reports of cognitive dysfunction?", *Depression Research and Treatment*, 2014.

Gudayol-ferré, E., Guàrdia-olmos, J. ve Peró-cebollero, M. (2015) "Effects of remission speed and improvement of cognitive functions of depressed patients", *Psychiatry Research*. Elsevier, 226(1), ss. 103–112.

Gureje, O., Kola, L. ve Afolabi, E. (2007) "Epidemiology of major depressive disorder in elderly Nigerians in the Ibadan Study of Ageing: a community-based survey.", *Lancet (London, England)*. England, 370(9591), ss. 957–964.

HAMILTON, M. (1959) "The assessment of anxiety states by rating.", *The British journal of medical psychology*. England, 32(1), ss. 50–55.

HAMILTON, M. (1960) "A rating scale for depression.", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. England, 23, ss. 56–62.

Harmer, C. J. *vd.* (2009) "Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients", *American Journal of Psychiatry*, 166(10), ss. 1178–1184.

Hasler, G. *vd.* (2007) "Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy.", *Archives of general psychiatry*. United States, 64(2), ss. 193–200.

Hasselbalch, B. J., Knorr, U. ve Kessing, L. V. (2011) "Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review", *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 134(1–3), ss. 20–31.

Hayhurst, H. *vd.* (1997) "Expressed emotion and depression. A longitudinal study.", *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 171, ss. 439–443.

Heim, C. ve Nemeroff, C. B. (2001) "The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies.", *Biological psychiatry*. United States, 49(12), ss. 1023–1039.

Herrera-Guzmán, I. *vd.* (2010) "Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder", *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd, 177(3), ss. 323–329.

Hill, M. N. ve Gorzalka, B. B. (2009) "Impairments in endocannabinoid signaling and depressive illness.", *JAMA*. United States, 301(11), ss. 1165–1166.

Hooley, J. M. ve Teasdale, J. D. (1989) "Predictors of relapse in unipolar depressives: expressed emotion, marital distress, and perceived criticism.", *Journal of abnormal psychology*. United States, 98(3), ss. 229–235.

Jaeger, J. *vd.* (2006) "Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder.", *Psychiatry research*. Ireland, 145(1), ss. 39–48.

Judd, L. L. *vd.* (2013) "Overt irritability/anger in unipolar major depressive episodes: past and current characteristics and implications for long-term course.", *JAMA psychiatry*. United States, 70(11), ss. 1171–1180.

Kaiser, A. S., Katz, R. ve Shaw, B. F. (1998) "Cultural issues in the management of depression.", içinde *Cultural clinical psychology: Theory, research, and practice.* New York, NY, US: Oxford University Press, ss. 177–214.

Kaiser, R. H. *vd.* (2015) "Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity.", *JAMA psychiatry*. United States, 72(6), ss. 603–611.

Kaplan, J. S. *vd.* (2006) "Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with Panic Disorder and Panic Disorder with comorbid Major Depressive Disorder", *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 95(1–3), ss. 165–171.

Karakaş, S. *vd.* (1999) "Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik", *Klinik Psikiyatri*, 2(2), ss. 75–88.

Karakas, S., Bekci, B. ve Dogutepe, E. (2006) "Stroop Test performance: perceptual conflict or response competition", içinde *INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY*. ELSEVIER SCIENCE BV PO BOX 211, 1000 AE AMSTERDAM, NETHERLANDS, ss. 371–372.

Karg, R. S. *vd.* (2012) "Past Year Mental Disorders among Adults in the United States: Results from the 2008-2012 Mental Health Surveillance Study", içinde. Rockville (MD), ss. 1–19.

Katona, C., Hansen, T. ve Olsen, C. K. (2012) "A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder", *International Clinical Psychopharmacology*.

Keefe, R. S. E. *vd.* (2014) "Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: A systematic review", *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(8), ss. 864–876.

Kendler, K. S. *vd.* (2006) "A Swedish national twin study of lifetime major depression.", *The American journal of psychiatry*. United States, 163(1), ss. 109–114.

Kendler, K. S. *vd.* (2009) "Delineation of two genetic pathways to major depression.", *Biological psychiatry*. United States, 65(9), ss. 808–811.

Kendler, K. S. ve Gardner, C. O. (2016) "Depressive vulnerability, stressful life events and episode onset of major depression: a longitudinal model.", *Psychological medicine*. England, 46(9), ss. 1865–1874.

Kendler, K. S., Gardner, C. O. ve Prescott, C. A. (2006) "Toward a comprehensive developmental model for major depression in men.", *The American journal of psychiatry*. United States, 163(1), ss. 115–124.

Kessler, R. C. *vd.* (2011) "Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys.", *Archives of general psychiatry*. United States, 68(1), ss. 90–100.

Klein, D. N. *vd.* (2002) "Depression and personality.", içinde *Handbook of depression.* New York, NY, US: The Guilford Press, ss. 115–140.

Kleinman, A. (2004) “Culture and depression.”, *The New England journal of medicine*. United States, 351(10), ss. 951–953.

Klonsky, E. D., May, A. M. ve Glenn, C. R. (2013) “The relationship between nonsuicidal self-injury and attempted suicide: converging evidence from four samples.”, *Journal of abnormal psychology*. United States, 122(1), ss. 231–237.

Koolschijn, P. C. M. P. *vd.* (2009) “Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies.”, *Human brain mapping*. United States, 30(11), ss. 3719–3735.

Koutsouleris, N. *vd.* (2014) “Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders.”, *Schizophrenia bulletin*. United States, 40(5), ss. 1140–1153.

Lampe, I. K. *vd.* (2003) “Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder.”, *The American journal of psychiatry*. United States, 160(11), ss. 2052–2054.

Lecrubier, Y. *vd.* (1997) “The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI”, *European psychiatry*. Elsevier, 12(5), ss. 224–231.

Lee, R. S. C. *vd.* (2012) “A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder”, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 140(2), ss. 113–124.

Lester, H. ve Gilbody, S. (2012) “Choosing a second generation antidepressant for treatment of major depressive disorder.”, *BMJ (Clinical research ed.)*.

Levenson, J. L. (2011) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine: psychiatric care of the medically ill*. American Psychiatric Pub.

LeWinn, K. Z. *vd.* (2014) “White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity.”, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. United States, 53(8), ss. 899–909, 909.e1–7.

Lezak, M. D. (1988) “Neuropsychological tests and assessment techniques”, *Handbook of neuropsychology*. Elsevier New York, 1, ss. 47–68.

Loret de Mola, C. *vd.* (2014) “Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis.”, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 205(5), ss. 340–347.

Luby, J. L. *vd.* (2016) “Early Childhood Depression and Alterations in the Trajectory of Gray Matter Maturation in Middle Childhood and Early Adolescence.”, *JAMA psychiatry*. United States, 73(1), ss. 31–38.

Lui, S. *vd.* (2009) “Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging.”, *Radiology*. United States, 251(2), ss. 476–484.

Maciag, D. *vd.* (2010) “Reduced density of calbindin immunoreactive GABAergic neurons in the occipital cortex in major depression: relevance to neuroimaging studies.”, *Biological psychiatry*. United States, 67(5), ss. 465–470.

Mahableshwarkar, A. R. *vd.* (2015) “A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder”, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group, 40(8), ss. 2025–2037.

Malhi, G. S. *vd.* (2013) “Pharmacological management of unipolar depression”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

Malhi, G. S. ve Mann, J. J. (2018) “Depression.”, *Lancet (London, England)*. England, 392(10161), ss. 2299–2312.

Marcus, S. C. ve Olfson, M. (2010) “National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007.”, *Archives of general psychiatry*. United States, 67(12), ss. 1265–1273.

Mcintyre, R. S. *vd.* (2013) “IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER : DETERMINANTS ”, 527(January), ss. 515–527.

McIntyre, R. S., Lophaven, S. ve Olsen, C. K. (2014) "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults", *International Journal of Neuropsychopharmacology*.

McMahon, F. J. *vd.* (2010) "Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1.", *Nature genetics*. United States, 42(2), ss. 128–131.

Milaneschi, Y. *vd.* (2014) "The association between low vitamin D and depressive disorders.", *Molecular psychiatry*. England, 19(4), ss. 444–451.

Miller, C. H. *vd.* (2015) "Meta-analysis of Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder in Youth.", *JAMA psychiatry*. United States, 72(10), ss. 1045–1053.

Miller, L. *vd.* (1999) "Self-esteem and depression: ten year follow-up of mothers and offspring.", *Journal of affective disorders*. Netherlands, 52(1–3), ss. 41–49.

Miskowiak, K. W. *vd.* (2016) "Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field", *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier, 26(12), ss. 1845–1867.

Montgomery, S. A. ve Asberg, M. (1979) "A new depression scale designed to be sensitive to change.", *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 134, ss. 382–389.

Motter, J. N. *vd.* (2016) "Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis", *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 189, ss. 184–191.

Muglia, P. *vd.* (2010) "Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts.", *Molecular psychiatry*. England, 15(6), ss. 589–601.

Nestler, E. J. (2014) "Epigenetic mechanisms of depression.", *JAMA psychiatry*. United States, 71(4), ss. 454–456.

Nickel, T. *vd.* (2003) "Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression", *Journal of Clinical Psychopharmacology*.

Nutt, D. J. *vd.* (2006) "Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment.", *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 67 Suppl 6, ss. 46–49.

Ogawa, S. *vd.* (2014) "Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis.", *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 75(9), ss. e906-15.

Orlovska, S. *vd.* (2014) "Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury.", *The American journal of psychiatry*. United States, 171(4), ss. 463–469.

Öztürk, M. O. ve Uluşahin, A. (2014) *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 12. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.

Paivio, A. (1991) *Images in mind: The evolution of a theory.*, *Images in mind: The evolution of a theory.* Hertfordshire, HP2 7EZ, England: Harvester Wheatsheaf.

Papakostas, G. I. (2014) "Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice", *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(1), ss. 8–14.

Patten, S. B. ve Barbui, C. (2004) "Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice.", *Psychotherapy and psychosomatics*. Switzerland, 73(4), ss. 207–215.

Paykel, E. S. (2003) "Life events and affective disorders.", *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. Denmark, (418), ss. 61–66.

Pedersen, C. B. *vd.* (2014) "A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders.", *JAMA psychiatry*. United States, 71(5), ss. 573–581.

Peng, W. *vd.* (2016) "Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients.", *Journal of affective disorders*. Netherlands, 199, ss. 114–123.

Perlis, R. H. *vd.* (2009) “Irritability is associated with anxiety and greater severity, but not bipolar spectrum features, in major depressive disorder.”, *Acta psychiatrica Scandinavica*. United States, 119(4), ss. 282–289.

Posternak, M. A. ve Zimmerman, M. (2007) “Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis.”, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England, 190, ss. 287–292.

Prado, C. E., Watt, S. ve Crowe, S. F. (2018) “A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples”, *Neuropsychology Review*. Neuropsychology Review, 28(1), ss. 32–72.

Price, J. L. ve Drevets, W. C. (2010) “Neurocircuitry of mood disorders.”, *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. England, 35(1), ss. 192–216.

Rajkowska, G. *vd.* (2007) “GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression.”, *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. England, 32(2), ss. 471–482.

Rajkowska, G. ve Miguel-Hidalgo, J. J. (2007) “Gliogenesis and glial pathology in depression.”, *CNS & neurological disorders drug targets*. United Arab Emirates, 6(3), ss. 219–233.

Rakofsky, J. J. *vd.* (2013) “The prevalence and severity of depressive symptoms along the spectrum of unipolar depressive disorders: a post hoc analysis.”, *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 74(11), ss. 1084–1091.

Rao, U. *vd.* (2010) “Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression.”, *Biological psychiatry*. United States, 67(4), ss. 357–364.

Raskin, J. *vd.* (2007) “Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: An 8-week, double-blind, placebo-controlled trial”, *American Journal of Psychiatry*.

Rock, P. L. *vd.* (2014) “Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis”, *Psychological Medicine*, 44(10), ss. 2029–2040.

Roiser, J. P. ve Sahakian, B. J. (2013) “Hot and cold cognition in depression.”, *CNS spectrums*, 18(3), ss. 139–149.

Rosenblat, J. D., Kakar, R. ve McIntyre, R. S. (2015) “The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials”, *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(2), ss. 1–13.

Rosenquist, J. N., Fowler, J. H. ve Christakis, N. A. (2011) “Social network determinants of depression.”, *Molecular psychiatry*. England, 16(3), ss. 273–281.

Rotella, F. ve Mannucci, E. (2013) “Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies.”, *Diabetes research and clinical practice*. Ireland, 99(2), ss. 98–104.

Salagre, E. *vd.* (2017) “Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives”, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 221(May), ss. 205–221.

Sanacora, G. *vd.* (1999) “Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy.”, *Archives of general psychiatry*. United States, 56(11), ss. 1043–1047.

Sapolsky, R. M. (2000) “Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders.”, *Archives of general psychiatry*. United States, 57(10), ss. 925–935.

Schlaak, J. F. *vd.* (2012) “Selective hyper-responsiveness of the interferon system in major depressive disorders and depression induced by interferon therapy.”, *PloS one*. United States, 7(6), s. e38668.

Schmaal, L. *vd.* (2016) “Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group.”, *Molecular psychiatry*. England, 21(6), ss. 806–812.

Scullin, M. K. ve Bliwise, D. L. (2015) "Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research", *Perspectives on Psychological Science*. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 10(1), ss. 97–137.

Scult, M. A. *vd.* (2017) "The association between cognitive function and subsequent depression: A systematic review and meta-analysis", *Psychological Medicine*, 47(1), ss. 1–17.

Seedat, S. *vd.* (2009) "Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys.", *Archives of general psychiatry*. United States, 66(7), ss. 785–795.

Serretti, A. ve Fabbri, C. (2013) "Shared genetics among major psychiatric disorders.", *Lancet (London, England)*. England, 381(9875), ss. 1339–1341.

SEZGİN, N. *vd.* (2017) "Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: Ön çalışma", *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*, 54(1).

Sheehan, D. V. *vd.* (1998) "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10", içinde *Journal of Clinical Psychiatry*, ss. 22–33.

Sheehan, D. V *vd.* (1997) "The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability", *European Psychiatry*. Elsevier, 12(5), ss. 232–241.

Sheline, Y. I., Gado, M. H. ve Kraemer, H. C. (2003) "Untreated depression and hippocampal volume loss.", *The American journal of psychiatry*. United States, 160(8), ss. 1516–1518.

Shilyansky, C. *vd.* (2016) "Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study.", *The lancet. Psychiatry*. England, 3(5), ss. 425–435.

Shyn, S. I. *vd.* (2011) “Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies.”, *Molecular psychiatry*. England, 16(2), ss. 202–215.

Simon, G. E. *vd.* (1999) “An international study of the relation between somatic symptoms and depression.”, *The New England journal of medicine*. United States, 341(18), ss. 1329–1335.

Simon, G. E. ve Perlis, R. H. (2010) “Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments?”, *The American journal of psychiatry*. United States, 167(12), ss. 1445–1455.

Snyder, H. R. (2013) “Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review”, *Psychological Bulletin*, 139(1), ss. 81–132.

Stroop, J. R. (1935) “Studies of interference in serial verbal reactions.”, *Journal of Experimental Psychology*. US: Psychological Review Company, 18(6), ss. 643–662.

Sullivan, P. F. *vd.* (2009) “Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo.”, *Molecular psychiatry*. England, 14(4), ss. 359–375.

Sullivan, P. F., Neale, M. C. ve Kendler, K. S. (2000) “Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis.”, *The American journal of psychiatry*. United States, 157(10), ss. 1552–1562.

Sun, M. *vd.* (2018) “Exercise for Cognitive Symptoms in Depression: A Systematic Review of Interventional Studies.”, *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. United States, 63(2), ss. 115–128.

Svenningsson, P. *vd.* (2006) “Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states.”, *Science (New York, N.Y.)*. United States, 311(5757), ss. 77–80.

Talarowska, M. *vd.* (2010) "Auditory-verbal declarative and operating memory among patients suffering from depressive disorders - preliminary study", *Advances in Medical Sciences*, 55(2), ss. 317–327.

Talarowska, M., Zajaczkowska, M. ve Galecki, P. (2015) "Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder.", *Psychiatria Danubina*. Croatia, 27(1), ss. 38–43.

Tanör, Ö. Ö. (2011) "Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı." Türk Psikologlar Derneği.

Taylor Tavares, J. V. *vd.* (2008) "Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders", *NeuroImage*, 42(3), ss. 1118–1126.

Taylor, W. D. *vd.* (2007) "Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms.", *Psychological medicine*. England, 37(12), ss. 1763–1773.

Teo, A. R., Choi, H. ve Valenstein, M. (2013) "Social relationships and depression: ten-year follow-up from a nationally representative study.", *PloS one*. United States, 8(4), s. e62396.

Thase, M. E. (2007) "Molecules that mediate mood.", *The New England journal of medicine*. United States, 357(23), ss. 2400–2402.

Thase, M. E. (2011) "The small specific effects of antidepressants in clinical trials: what do they mean to psychiatrists?", *Current psychiatry reports*. United States, 13(6), ss. 476–482.

Thase, M. E. (2013) "The multifactorial presentation of depression in acute care.", *The Journal of clinical psychiatry*. United States, 74 Suppl 2, ss. 3–8.

Tsuang, M. T. ve Faraone, S. V (1990) *The genetics of mood disorders.* Johns Hopkins University Press.

Türkeş, N. *vd.* (2015) "A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20-49 in Turkey", *Turk Psikiyatri Dergisi*, 26(3), ss. 189–196.

Vicent-Gil, M. *vd.* (2018) “Cognitive predictors of illness course at 12 months after first-episode of depression”, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V. and ECNP, 28(4), ss. 529–537.

Vigen, C. L. P. *vd.* (2011) “Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer’s disease: outcomes from CATIE-AD.”, *The American journal of psychiatry*. United States, 168(8), ss. 831–839.

Vinberg, M., Miskowiak, K. W. ve Kessing, L. V. (2013) “Impairment of executive function and attention predicts onset of affective disorder in healthy high-risk twins”, *The Journal of clinical psychiatry*, 74(8), s. e747—53.

Vreeburg, S. A. *vd.* (2009) “Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study.”, *Archives of general psychiatry*. United States, 66(6), ss. 617–626.

Vythilingam, M. *vd.* (2004) “Major Depressive Disorder : Effects of Treatment”.

Weissman, M. M. *vd.* (1996) “Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder.”, *JAMA*. United States, 276(4), ss. 293–299.

Wojcik, W. *vd.* (2013) “Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression.”, *Psychological medicine*. England, 43(1), ss. 1–12.

Wroolie, T. E. *vd.* (2006) “Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(4), ss. 361–366.

Yazici, M. K. *vd.* (1998) “Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study”, *Turk Psikiyatri Derg*, 9(2), ss. 114–117.

Zammit, S. *vd.* (2004) “A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses”, *Archives of General Psychiatry*, 61(4), ss. 354–360.

Zhao, Y.-J. *vd.* (2014) “Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis.”, *Psychological medicine*. England, 44(14), ss. 2927–2937.

Zuckerman, H. *vd.* (2018) “Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder”, *Frontiers in Psychiatry*, 9(December), ss. 1–11.

EKLER

Ek-1: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Tarih:

Prot. No:

Adı – soyadı

Adres:

Telefon:

- Cinsiyeti: (1) erkek (2) kadın
- Doğum tarihi: ……../……../19….
- Eğitim durumu: (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul (5) lise (6) yüksekokul
- Eğitim süresi (yıl):
- Medeni durumu: (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrı
- Çocukları:
- İşi: (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) memur/işçi (4) Ticaret (5) Emekli (6) Öğrenci
- Tanı:
- Alkol/madde sorunu var mı?: □ hayır □ evet Evet ise:.....
- Sigara kullanıyor mu?: □ hayır □ evet Evet İse: süre/miktar ….....
- Çay/kahve alışkanlığı nedir?
- Egzersiz alışkanlığı nedir?
- Son adet tarihi:
- Eksen II tanısı var mı? □ hayır □ evet Evet ise:.....
- Diğer psikiyatrik ektanılar: □ hayır □ evet Evet ise:.....
- Bilinenen başka bir tıbbi hastalık var mı?: □ hayır □ evet Evet İse tanısı / tedavisi / süre:……
  ……
  ……
- Geçirilmiş ameliyat öyküsü var mı? □ hayır □ evet Evet ise:……
  ……
  ……
- Son 6 ayda kaza ve kafa travması öyküsü var mı?
  ……
  ……..
- Son 6 ayda yaşam olayı var mı?
  .....
  .....
- Doğum komplikasyonu var mı?: □ hayır □ evet
- Hastalık süresi (yıl):
- Hastalığın başlama yaşı:

- Tedavisiz geçen süre:
- Hastaneye yatış sayısı:
- Hastaneye son yatış tarihi:
- Epizod sayısı:
- Mevsimsellik var mı?: □ hayır □ evet
- Atipik Depresyon özellikleri var mı?: □ hayır □ evet
- Psikotik depresyon var mı?: □ hayır □ evet
- Postpartum başlangıç var mı?: □ hayır □ evet
- Kulandığı ilaçlar (son 3 aydır):

- İntihar girişimi öyküsü var mı? □ hayır □ evet Evet İse sayısı ve yöntemi:.....
- Ailede İntihar girişimi öyküsü var mı? □ hayır □ evet Evet İse kim olduğu,sayısı ve yöntemi:.....
.....
- Ailede alkol/ madde bağımlılık veya kötüye kullanımı öyküsü var mı? □ hayır □ evet Evet İse kim olduğu,madde cinsi ve kullanım miktarı
.....
.....
- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? □ hayır □ evet Evet İse kim olduğu,biliniyorsa muhtemel teşhis ve ilaçları:
.....
.....
.....
- Boy/kilo:
- Lab (varsa):

Ek-2: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HAMİLTON DEPRESYON SKALASI

Doktor Adı - Soyadı : ..... Test Tarihi : .....

Hasta Adı : .....

Hasta Yaşı : ..... Cinsiyeti : .....

Her maddede, hastayı en iyi karakterize eden cevabı belirleyen numarayı seçin.

1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)	0. Yok. 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.	
2. Suçluluk duyguları	0. Yok. 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyon görüyor.	
3. İntihar	0. Yok. 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor. 3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).	
4. Uykuya dalamamak	0. Bu konuda zorluk çekmiyor. 1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.	
5. Geceyarısı uyanmak	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahat olduğundan şikayetçi. 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (Herhangi bir neden olmaksızın).	
6. Sabah erken uyanmak	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.	
7. Çalışma ve aktiviteler	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2. Aktivitelerine, işine yada boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından biliniyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredditolduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor) 3. Aktivitelerinde harcadığı süre ve üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.	
8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek, çok zor. 4. Tam stupor.	

9. Ajitasyon	0. Yok. 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	
10. Psişik anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzülüyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.	
11. Somatik anksiyete	0. Yok. 1. Hafif 2. Ilımlı 3. Şiddetli. 4. Çok şiddetli Anksiyeteye eşlik eden şu gibi fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.	
12. Gastrointestinal Somatik semptomlar	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13. Genel Somatik semptomlar	0. Yok. 1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.	
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif 2. Şiddetli 3. Belirlenemeyen.	
15. Hipokondriyazis	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyak hezeyanlar.	
16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulgular) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olarak zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde. 0. Haftada 0.5 kg.'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg.'dan daha fazla zayıflama. 2. Haftada 1 kg.'dan daha fazla zayıflama.	
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilmektedir. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.	
Bütün maddelerin tamamen cevaplandırıldığını kontrol ediniz.		Total puan:
Düşünceler:		

Ek-3: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

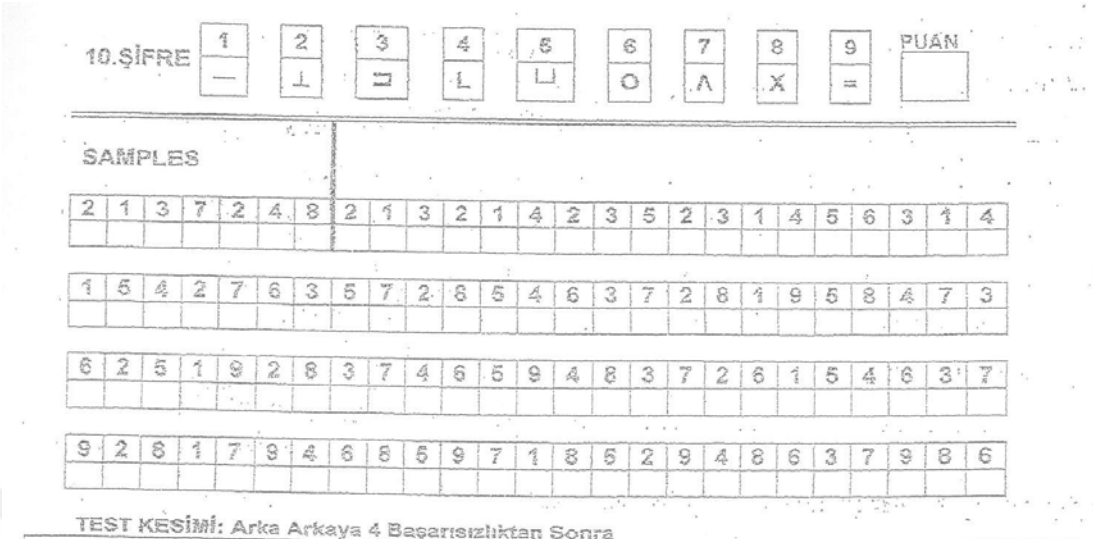
Hamilton AnksiyeteDerecelendirme Ölçeği

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐

TOPLAM PUAN:	.....
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	.....
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	.....

Ek-4: WAIS-R Şifre ve Benzerlikler Testi



10.ŞİFRE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	PUAN
	—	⊥	⊐	L	⊔	O	Λ	X	=	

SAMPLES

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

TEST KESİMİ: Arka Arkaya 4 Başarısızlıktan Sonra

11. BENZERLİKLER		PUAN 2,1 ya da 0
1	Portakal-Muz	
2	Köpek-Aslan	
3	Göz-Kulak	
4	Gemi-Otomobil	
5	Ceket-Takım Elbise	
6	Düğme-Fermuar	
7	Balta-Testere	
8	Kuzey-Batı	
9	Hava-Su	
10	Masa-Sandalye	
11	Yumurta-Tohum	
12	Şiir-Heykel	
13	İş-Oyun	
14	Ödül-Ceza	
	TOPLAM	

Ek-5: WAIS-R Aritmetik Testi

Test Kesimi: Arka arkaya 3 başarısızlıktan sonra

6. KÜPLERLE DESEN

DESEN	ZAMAN	BAŞARILI BAŞARISIZ	PUAN				
1. 60"	1-		2				
	2-		0	1			
2. 60"	1-		2				
	2-		0	1			
3. 60"			0	16-60 4	11-15 5	1-10 6	
4. 60"			0	16-60 4	11-15 5	1-10 6	
5. 60"			0	21-60 4	16-20 5	11-15 6	1-10 7
6. 120"			0	36-120 4	26-35 5	21-25 6	1-20 7
7. 120"			0	61-120 4	46-60 5	31-45 6	1-30 7
8. 120"			0	76-120 4	56-75 5	41-55 6	1-40 7
9. 120"			0	76-120 4	56-75 5	41-55 6	1-40 7
						TOPLAM	

Test Kesimi: Arka arkaya 4 başarısızlıktan sonra

7. ARİTMETİK

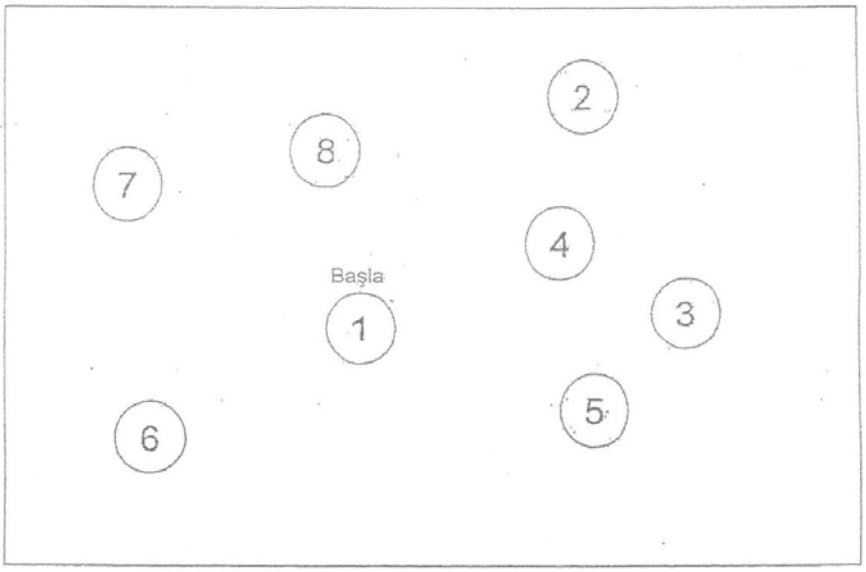
PROBLEM		YANIT	PUAN 1 ya da 0	PROBLEM		YANIT	SÜRE	PUAN		
1-	15"			10-	60"			0	11-60 1	1-10 2
2-	15"									
3-	15"			11-	60"			0	11-60 1	1-10 2
4-	15"									
5-	30"			12-	60"			0	11-60 1	1-10 2
6-	30"									
7-	30"			13-	60"			0	16-60 1	1-15 2
8-	30"									
9-	30"			14-	120"			0	16-120 1	1-15 2
							TOPLAM			

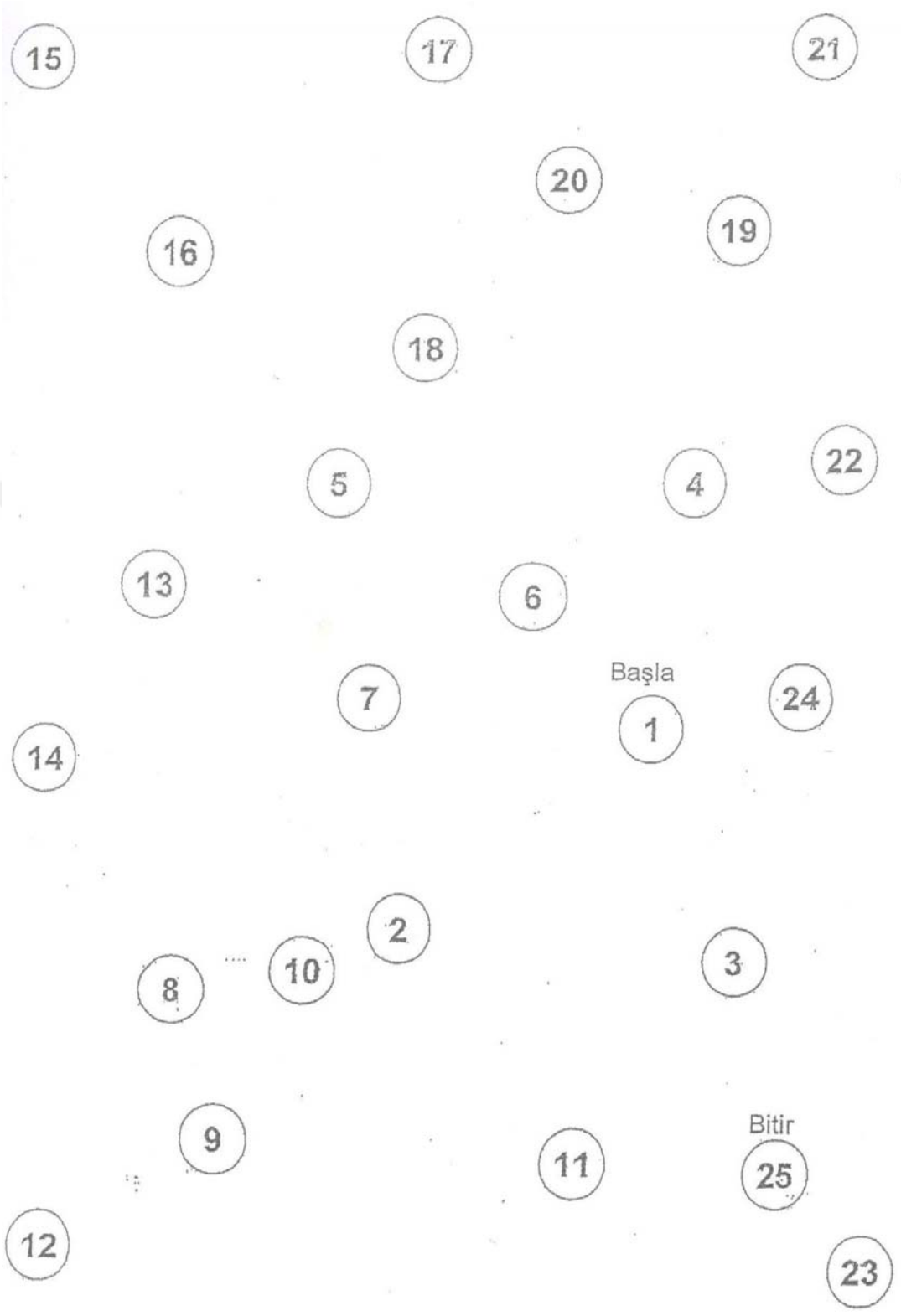
Ek-6: İz Sürme Testi A

Bitirme Süresi: Adı, Soyadı: Tarih:

İZ SÜRME TESTİ - Bölüm A

ÖRNEK:



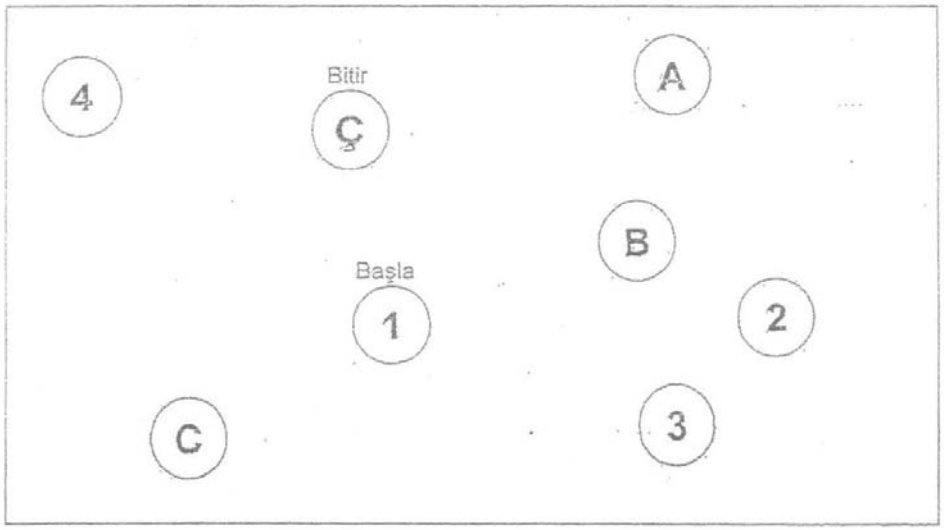

15
17
21
20
19
16
18
22
5
4
13
6
Başla
7
24
1
14
2
10
3
8
9
11
Bitir
25
12
23

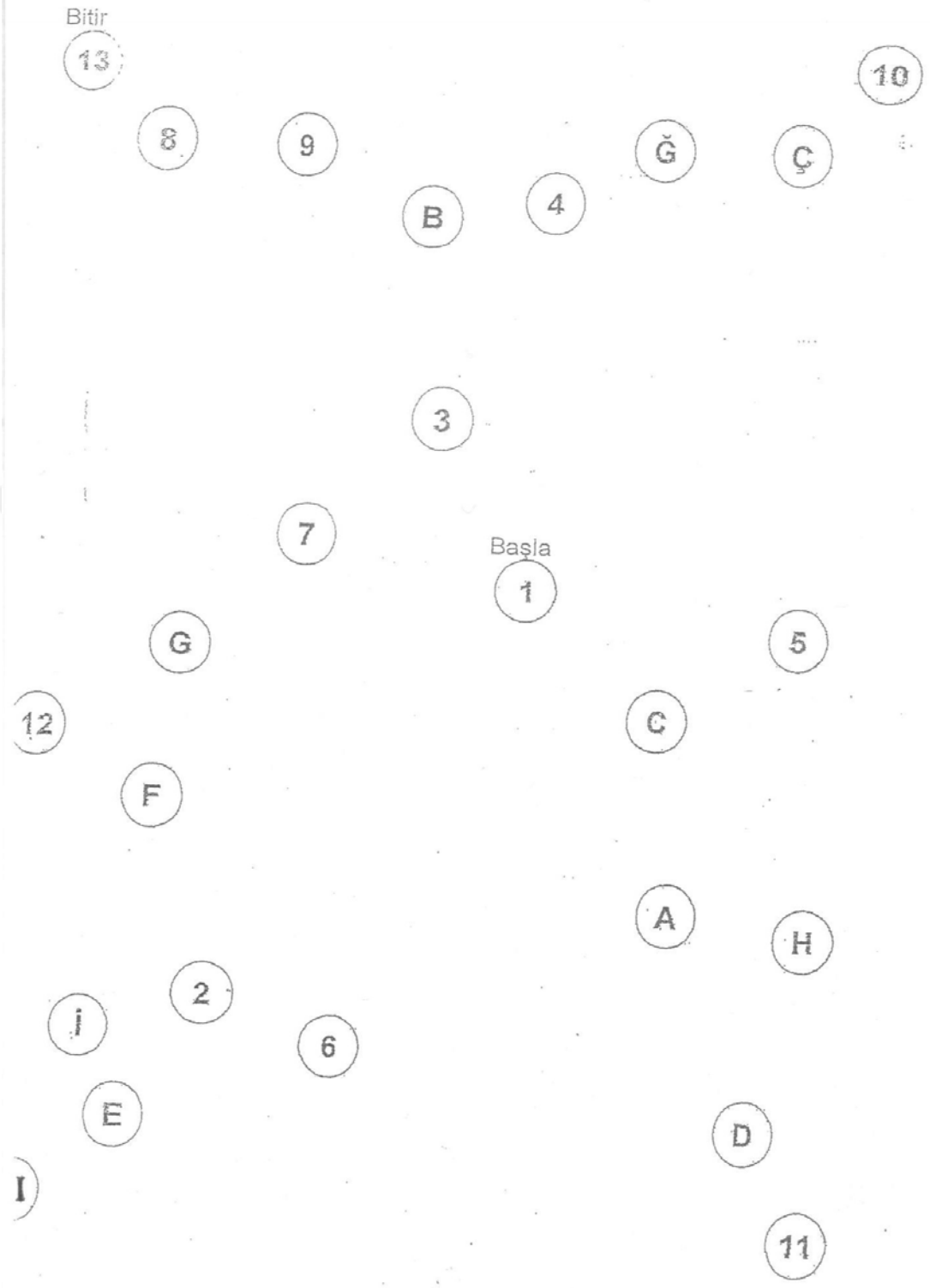
Ek-7: İz Sürme Testi B

Bitirme Süresi: Adı, Soyadı: Tarih:

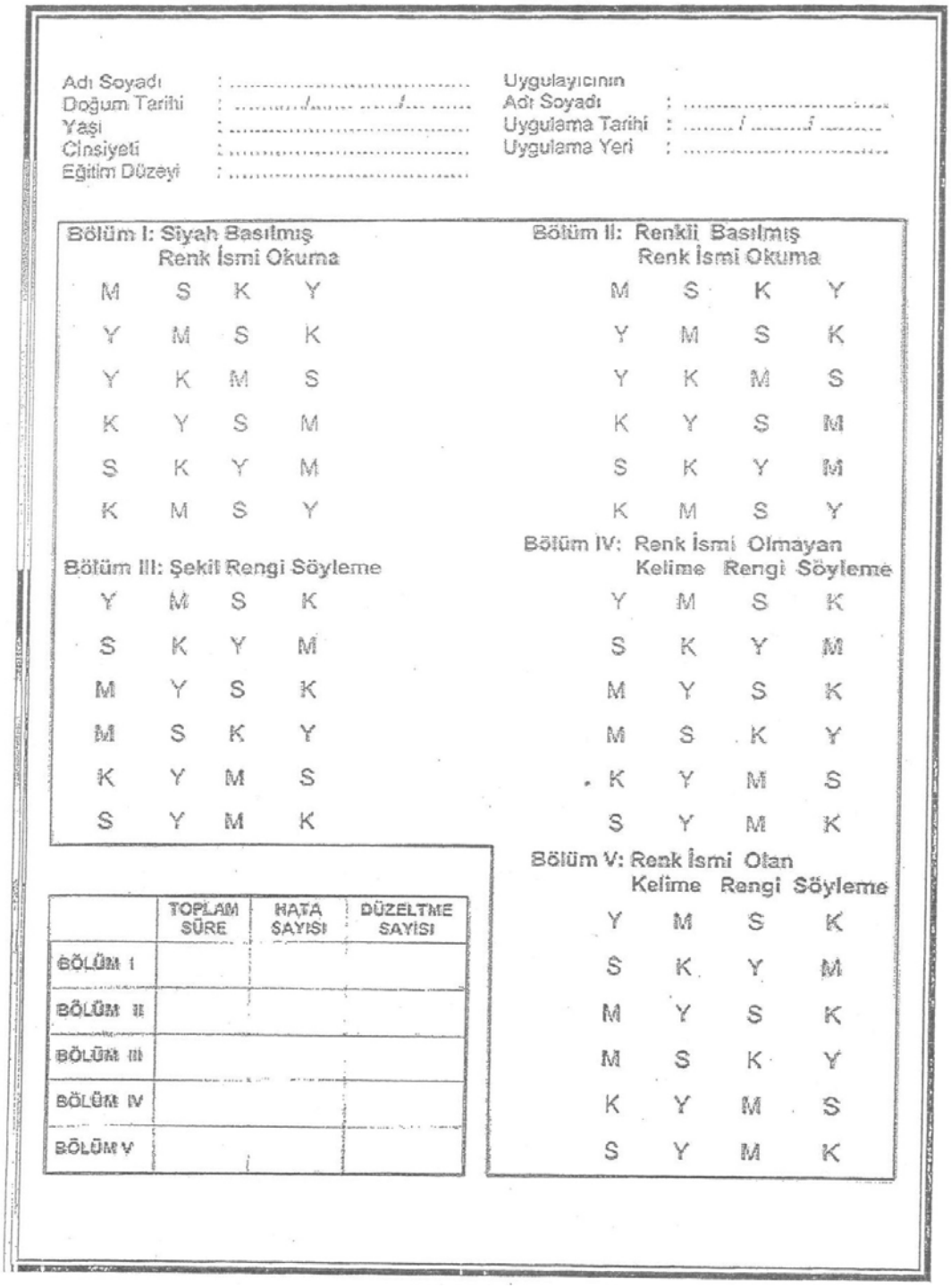
İZ SÜRME TESTİ - Bölüm B

ÖRNEK




Bitir
13
10
8
9
Ğ
Ç
B
4
3
7
Başla
1
G
5
12
C
F
A
H
2
İ
6
E
D
I
11

Ek-8: Stroop TBAG Formu



Adı Soyadı : .....
Doğum Tarihi : ...../...../.....
Yaşı : .....
Cinsiyeti : .....
Eğitim Düzeyi : .....

Uygulayıcının
Adı Soyadı : .....
Uygulama Tarihi : ...../...../.....
Uygulama Yeri : .....

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

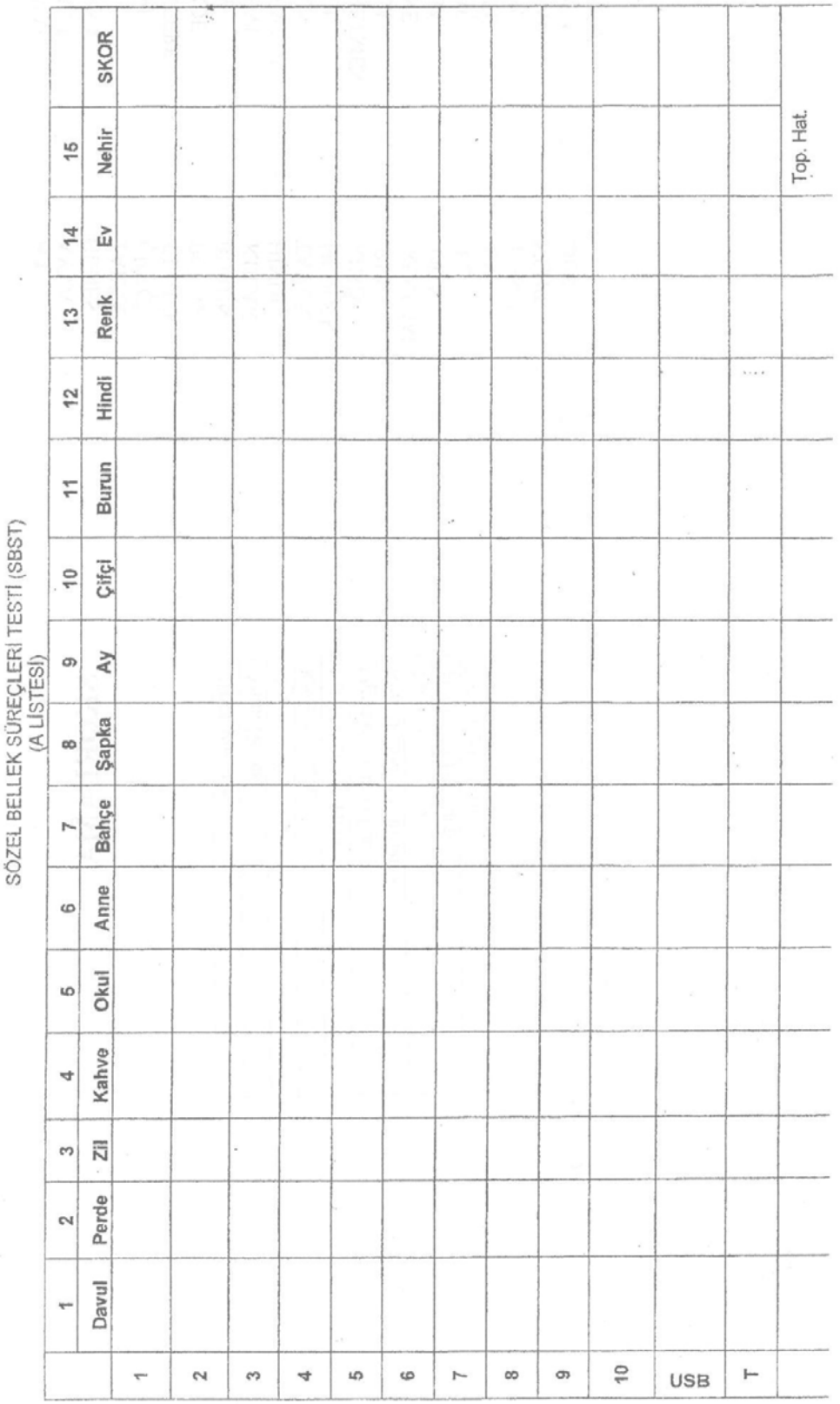
Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

Ek-9: Sözel Bellek Süreçleri Testi



TEST

DUVAR
DAVUL
ZURNA
ZİL
KAPI
PENCERE
PERDE
ÇAY
KAHVE
KAHVALTI
ODUN
OKUL
ÖĞRETMEN
ABLA
ANNE
BABA
AĞAÇ
ÇİÇEK
BAHÇE
ŞARAP
ŞAPKA
KASKET

AY
AYVA
GÜNEŞ
TARLA
ÇİFTÇİ
ÇİFTLİK
BOĞAZ
BURUN
KULAK
HİNDİ
TAVUK
HENDEK
RESİM
RENK
REKLAM
ODA
EL
EV
DENİZ
NEHİR
DERE

SKORLAMA

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

Ek-10: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____

2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?_____ dakika

3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____

4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____saat

5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐0	☐1	☐2	☐3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐0	☐1	☐2	☐3
c	Tuvalete gittiniz	☐0	☐1	☐2	☐3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐0	☐1	☐2	☐3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐0	☐1	☐2	☐3
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐0	☐1	☐2	☐3
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐0	☐1	☐2	☐3
h	Ağrı duydunuz	☐0	☐1	☐2	☐3
i	Diğer nedenler	☐0	☐1	☐2	☐3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐0	☐1	☐2	☐3

6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐0 Çok iyi ☐1 Oldukça iyi ☐2 Oldukça kötü ☐3 Çok kötü

7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

☐0 Hiç ☐1 1'den az ☐2 1 - 2 kez ☐3 3'den Çok

8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐0 Hiç ☐1 1'den az ☐2 1 - 2 kez ☐3 3'den Çok

9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐0 Hiç problem oluşturmadı ☐2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐3 Çok büyük bir problem oluşturdu

10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐3 Partner aynı yatakta

11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

		Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	Gürültülü horlama	☐0	☐1	☐2	☐3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐0	☐1	☐2	☐3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐0	☐1	☐2	☐3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐0	☐1	☐2	☐3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐0	☐1	☐2	☐3