

# Major Depresyon Bozukluğu Olan Hastalarda <sup>1</sup>H-MRS Yöntemi ile Dorsolateral Prefrontal Korteks Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri



İbrahim ŞENDUR<sup>1</sup>, Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU<sup>2</sup>, Gülfızar SÖZERİ VARMA<sup>3</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### Study on Dorsolateral Prefrontal Cortex Neurochemical Metabolite Levels of Patients with Major Depression Using <sup>1</sup>H-MRS Technique

**Amaç:** Bu çalışmada proton manyetik rezonans spektroskopisi (<sup>1</sup>H-MRS) yöntemi kullanılarak major depresyonun beyin biyokimyası üzerine olası etkileri, ortaya çıkan değişikliklerin bilişsel işlevler ile ilişkisi ve sağaltımın bu parametreler üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışma DSM-5 tanı ölçütlerine göre orta/ağır derecede süregelenmemiş major depresyon bozukluğu tanısı konan 30 hasta ve 30 sağlıklı birey ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar ve sağlıklı bireylerin bilateral DLPFK bölgelerinin <sup>1</sup>H-MRS çekimleri yapıldı ve Winsconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nin kısa bilgisayar versiyonu (Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test) uygulandı. En az 8 hafta antidepresan sağaltımı uygulanan ve HAM-D puanı 7'nin altına düşen hastalara kontrol <sup>1</sup>H-MRS çekimleri yapıldı ve kontrol WKET uygulandı.

**Bulgular:** Sağaltım başlamadan önce DLPFK metabolitleri arasında glx düzeyinin kontrol grubuna göre sol tarafta anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Sağ ve sol DLPFK NAA, Cr, Cho metabolit düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında farklılık tespit edilmedi. Sağaltım sonrasında sol DLPFK glx düzeyinde artış gözlemlendi diğer metabolit düzeylerinde ise tedavi ile değişiklik olmadı. Tedavi öncesi hasta grubunun problem çözme yeteneği ve koşullara göre strateji değiştirebilme performansı kontrol grubuna göre düşüktü. Tedavi sonrası klinik iyileşmeyle birlikte hasta grubunun WKET performansında belirgin düzelmeye olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Bu nörogörüntüleme (NG) çalışmasında sağaltım öncesi süregelenmemiş orta-ağır şiddet özelliğine sahip major depresif hastaların sol DLPFK alanında düşük olan glx metabolitinin sağaltım sonrası klinik düzelmeye eşlik ederek arttığı saptanmıştır. Ancak sol DLPFK glx düzeyinde saptanan değişikliğin sağaltım öncesinde de sonrasında da WKET verileriyle korelasyonu gösterilememiştir. Hastaların bozuk nörobilişsel işlevlerinin sağaltım sonrası düzeldiği gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Depresyon, manyetik rezonans spektroskopisi, prefrontal korteks, nörokimyasal metabolit, bilişsel işlev

**Objective:** The aim of the study is to investigate, by using proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS), the effects of major depression on the biochemistry of the brain, the relationship between the parametric changes demonstrated and cognitive functions, and the effects of antidepressant treatment.

**Method:** The study included 30 patients, diagnosed with moderate/severe non-chronic major depression disorder (NC-MDD) according to the DSM-5 diagnostic criteria, and 30 healthy individuals as the control group. The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) areas of the patients and the control individuals were scanned bilaterally by <sup>1</sup>H-MRS. The participants were also tested on the brief computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test (or, Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test-WCST). After antidepressant treatment for a minimum of 8 weeks, the patients who scored below 7 on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), were assessed with the <sup>1</sup>H-MRS scan and the WCST.

**Results:** The Glx level in the left DLPFC was significantly lower in the patient group. Differences were not determined between the NAA, Cr, Cho levels in the right and the left DLPFC of the patient and the control groups. After the treatment, Glx level in the left DLPFC increased; but the levels of the other metabolites did not change. Before the treatment, the abilities of the patient group in changing strategy and problem solving, as assessed by the WCST, were lower in comparison to the control group. After the treatment the patient group improved clinically and performed significantly better on the WCST.

**Conclusion:** In the present neuroimaging (NI) study, it was determined that the Glx level in the left DLPFC of patients with moderate/severe NC-MDD improved together with the clinical features after treatment. Neurocognitive functions also improved after treatment. However, a correlation between the change in the metabolite levels and the performance on the WCST could not be demonstrated.

**Keywords:** Depression, magnetic resonance spectroscopy, prefrontal cortex, neurochemical metabolite, cognitive function

**Geliş Tarihi/Received:** 01.10.2017, **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2019, **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Published Online:** 17.01.2020

<sup>1</sup>Uzm., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Psikiyatri BL, Afyonkarahisar, <sup>2</sup>Prof., <sup>3</sup>Doç., Pamukkale Üniv. Psikiyatri AD., Denizli.

İŞ: <https://orcid.org/0000-0001-8467-267X>, NKO: <https://orcid.org/0000-0003-3842-2711>, GSV: <https://orcid.org/0000-0003-4808-3274>

**Dr. İbrahim Şendur, e-posta:** [ibosendur@hotmail.com](mailto:ibosendur@hotmail.com)

## GİRİŞ

Major depresyon bozukluğu, sık görülen, yinelenen ve süregelen oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan en yaygın duygudurum bozukluğudur (Judd 1997, Kessler ve ark. 1994).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (2001) verilerine göre 2020 yılında depresyonun ölüme yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı ve dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı öngörülmektedir. Depresyonun görülme sıklığının günümüze doğru giderek artış göstermesi, tedavi zorluğu, kronikleşmesi bu alanda yapılan araştırmaların önemi giderek artmaktadır (Küey 1998).

Depresyonda dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlarda bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (Fossatia ve ark. 1999, Egeland ve ark. 2003, Hill ve ark. 2004, Mahurin ve ark. 2006). Özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) işlevlerini ölçmede WCST'nin duyarlı olduğu kabul edilmektedir (Rogers ve ark. 2004).

Depresyonda yapılan görüntüleme çalışmalarından bir kısmı DLPFK'de hipoaktivite, hipometabolizma, gri cevher ve glial hücrelerin sayı ve büyüklüğünde azalma bildirmişlerdir (Galynker ve ark. 1998, Rajkowska ve ark. 1999, Narita ve ark. 2004, Siegle ve ark. 2007, Vasic ve ark. 2008).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (<sup>1</sup>H-MRS) yöntemi ile nöronal işlevler, hücre membran ve enerji metabolizmasında rol oynayan N-asetilaspartat (NAA), glutamat-glutamin (Glx), kreatin (Cr), myoinositol (Myo-I) ve kolin (Cho) gibi nöronal metabolitlerin düzeyleri belirlenebilir (Kwock ve ark. 1998). Depresyonda nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olarak prefrontal kortekste nöronal metabolit düzey değişikliği bildiren <sup>1</sup>H-MRS çalışmalarının (Gruber ve ark. 2003, Portella ve ark. 2011, Wang ve ark. 2012, Michael ve ark. 2003) yanı sıra değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Nery ve ark. 2009, Henigsberg ve ark. 2011, Oğuzhanoglu ve ark. 2014).

Portella ve ark. (2011) çalışmasında ise; ventromediyal prefrontal kortekste (VMPFK) rekürren ve kronik depresif hastalarda ilk epizot depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollere göre Glx ve toplam NAA düzeyleri düşük saptanırken; Cho kronik hastalarda hastalık süresiyle pozitif korelasyon gösterecek şekilde yüksek saptanmıştır.

Depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük düzeyde saptanan prefrontal korteks NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında (Gönül ve ark. 2006, Zhang ve ark. 2015), antidepresan tedavi sonrasında yükselme elde edildiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da ağır depresif hastalarda azalmış sol DLPFK glx düzeyinin elektrokonvülsif sağaltım sonrasında arttığı gösterilmiştir (Michael ve ark. 2003). Bu çalışmalar ile depresyonda

gözlenen metabolit düzey düşüklüklerinin sağaltım sonrası artması, nöronal hasarın onarılabildiği ya da nöroplastisite artışı ile ilişkilendirilebilir.

Sağaltım sonrası nörokimyasal metabolit düzeylerinde değişiklik olmadığını gösteren çalışmalarda tedavi öncesinde hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında metabolit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı da bildirilmiştir (Oğuzhanoglu ve ark. 2014, Kaymak ve ark. 2009, Bajs ve ark. 2014). Daha önce hafif depresyon vakalarında nörokimyasal değişiklik bildirmeyen bu çalışmalar daha yoğun klinik belirtilere sahip depresyon hastalarında değişiklik gelişip gelişmediği yönünde araştırmayı düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada nörokimyasal metabolit düzeylerini değiştirebilme olasılığı bakımında antidepresan tedavi altındaki hastalar dışlanmıştır. Yapılan çalışmalar antidepresan tedavinin özellikle NAA/Cr oranları üzerine olumlu nörotropik etkilerinden ve bahsetmektedir (Gönül ve ar. 2006, Wang ve ark. 2012). Özellikle orta ve ağır şiddette major depresyon bozukluğunda prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeylerinin depresyon belirti kümesi ve nörokognitif işlevler ile ilişkisinin incelendiği çalışma sayısı azdır.

Bu çalışma antidepresan tedavi altında olmayan orta ve ağır major depresyon hastalarında <sup>1</sup>H-MRS yöntemi kullanılarak depresyonun beyin biyokimyası üzerine olası etkileri, ortaya çıkan değişikliklerin nörokognitif işlevler ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Süreğenleşmemiş orta/ağır düzeyde major depresyon hastaları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Prefrontal korteksteki nörokimyasal metabolit düzeylerinin depresyon belirti kümesi ile ilişkisi ve sağaltımın metabolit değişikliğine yol açıp açmadığı araştırılmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Çalışmaya Temmuz 2015-Mayıs 2016 arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine ard arda başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre orta/ağır derecede major depresyon bozukluğu tanısı konan her hasta çalışmaya alınma ölçütleri açısından değerlendirildi. Görüşmede Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD), uygulandı. Çalışma ile ilgili bilgilendirilme ardından yazılı ve sözlü onam veren 30 hasta ve 30 sağlıklı birey ile çalışma gerçekleştirildi.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 07.07.2015 tarih ve 2015/10 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan <sup>1</sup>H-MRS çekimleri için ödenek alınmıştır (Proje no:2015TPF024).

## Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

1) Çalışmaya katılmayı kabul etmemek, 2) 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olmak, 3) Şizofreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik bir bozukluğun varlığı, 4) Nörolojik bir hastalığın bulunması, 5) İletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir sorunun varlığı, 6) Okur yazar olmamak olarak belirlendi.

Sağlıklı karşılaştırma grubu, çalışma için gerekli sağlıklı birey özelliklerinin hastanede duyurulması ardından yapılan başvurular ile oluşturulmuştur. Araştırmacının yaptığı görüşmeler sonucunda DSM-5 tanı ölçütlerine göre yaşam boyu ruhsal hastalığı ve halen tıbbi hastalığı olmayan, birinci derece yakınlarında ruhsal hastalık öyküsü bulunmayanlar sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edilmişlerdir. Kendilerine katılım için herhangi bir ödeme yapılmamıştır.

## Çalışmanın Aşamaları

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam veren 30 orta/ağır düzeyde major depresyon hastasına ve 30 sağlıklı bireye araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı bilgi formu uygulandı. Hastalar ve sağlıklı bireylere bilateral DLPFK bölgelerinden <sup>1</sup>H-MRS çekimleri yapıldı. Ardından her iki gruba da araştırmacı tarafından Winsconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nin kısa bilgisayar versiyonu (The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test) uygulandı.

<sup>1</sup>H-MRS çekimleri ve WKET tamamlanan 30 hastanın 14'üne fluoksetin (20mg/gün), 9'una sertralin (100mg/gün), 3'üne venlafaksin (150-300mg/gün), 3'üne duloksetin (60-120mg/gün) ve bir hastaya sitalopram (40mg/gün) tedavisi başlandı. Tüm hastalar 15 günde bir poliklinik izlemine alındı ve ilaç dozları ayarlandı. Sekiz hafta tamamlandıktan sonra sürdürülen sağaltım değerlendirmelerinde HAM-D puanı 7'nin altına düşen 20 hastaya kontrol <sup>1</sup>H-MRS çekimleri yapıldı ve akabinde kontrol WKET uygulandı. Çalışmaya katılan hastalar arasından 5'i mazeret bildirmeden gelmediği, 2'si şehir değişikliği nedeniyle ulaşamadığı, 3'ü de reddettiği için kontrol çekimleri yapılamadı. Bu hastaların ayrıldıkları dönem görüşme yapılamadığı ve HAM-D uygulanamadığı için hastalıklarının düzeyi hakkında doğru bilgi edinilememiştir. Bu nedenle direnç, iyileşme, kalıntı belirti vs ile ilgili veri eksikliği çalışmanın bütününe değerlendirme anlamında bir kısıtlılık yaratmıştır.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):** 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmış, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (Akdemir ve ark. 1996). Son bir

hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddelik bir ölçektir (Hamilton 1960).

Ölçeğin uykuya dalma güclüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her madde için hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesi, yanıtlara göre uzman tarafından belirlenir. Yapılan derecelendirmede 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (Williams 1978).

**Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):** Frontal lob işlevlerini değerlendirmede etkili bir nöropsikolojik testtir. Yönetici işlevleri ölçmek için kullanılan testlerin başında gelmektedir (Heaton 1981, Karakaş 2004). Bireyin problem çözme yeteneğini ve değişen şartlara uygun olarak problem çözme stratejisini değiştirebilmesini değerlendirmektedir.

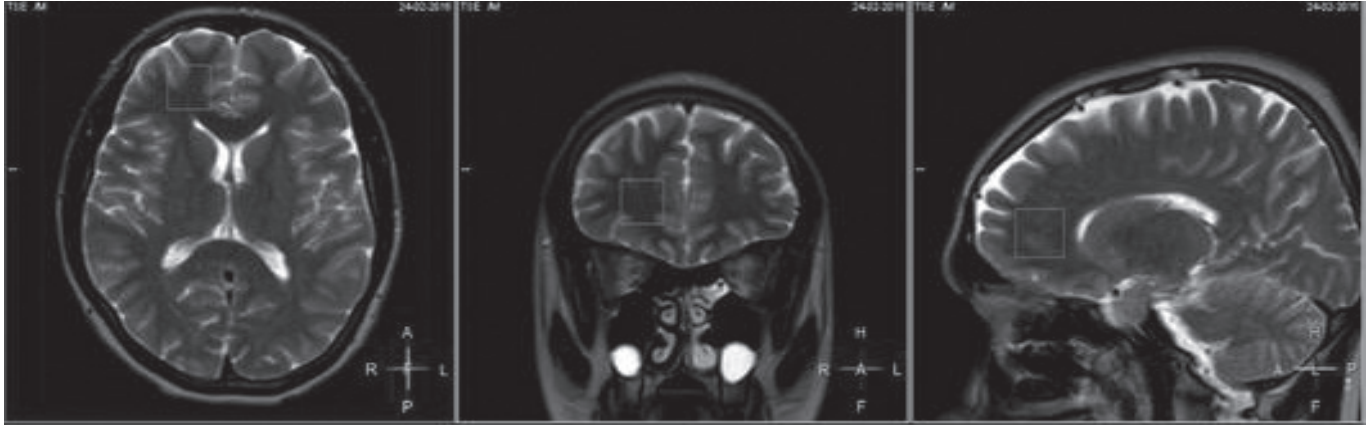
Davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama ilkesini çıkarma, seçici dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanabilme, yanlış davranışa yol açtığına ise kurulumu değiştirebilme becerileri ölçülmektedir. Özellikle DLPFK işlevlerini ölçmede duyarlı olduğu kabul edilmektedir (Rogers ve ark. 2004).

Çalışmamızda WKET'nin kısa bilgisayar versiyonu (The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test) kullanılmıştır (Bergs 1948, Mueller ve ark. 2014). PEBL bataryasındaki yönergeler yazılımın içine girilip Türkçeleştirilmiştir. 64 adet tepki kartını içeren versiyon klasik uygulamayla karşılaştırıldığında her iki uygulama sonuçlarının da benzer olduğu bildirilmiştir (Fox ve ark. 2013).

**<sup>1</sup>H-MRS :** Proton manyetik rezonans spektroskopisi (<sup>1</sup>H-MRS) yöntemi, iyonizan radyasyon içermemesi, bilinen bir yan etkisi olmaması, invivo niceliksel biyokimyasal veri sağlaması, beyin metabolizması ile beyin yapısı arasında ilişki kurmaya olanak sağlaması, non-invaziv, kolay uygulanabilen bir yöntem olması nedeni ile tercih edildi (Kwock 1998).

Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen <sup>1</sup>H-MRS çekimleri, 1.5 Tesla Manyetik rezonans spektroskopisi cihazı (GE Philips Ingenia; Philips Medikal Sistem, Best, Hollanda) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak uzman teknik eleman tarafından uygulandı. Öncelikle ardışık dizi pozisyonunun belirlenmesi ve yönelimi değerlendirmek amacıyla sagittal planda tüm beyin kılavuz görüntüsü alındı. Ardından manyetik rezonans protokolü koronal planda, 5 mm kalınlığında ve "Yineleme Zamanı/Eko Zamanı (Time of Repetition/Time of Echo); 5200/110, Görüntü Alanı (Field of View); 14, FOW 230/260" parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı "fastspin eko (FSE)" dizisi ile tamamlandı. <sup>1</sup>H-MRS her bir dorsolateral prefrontal korteks

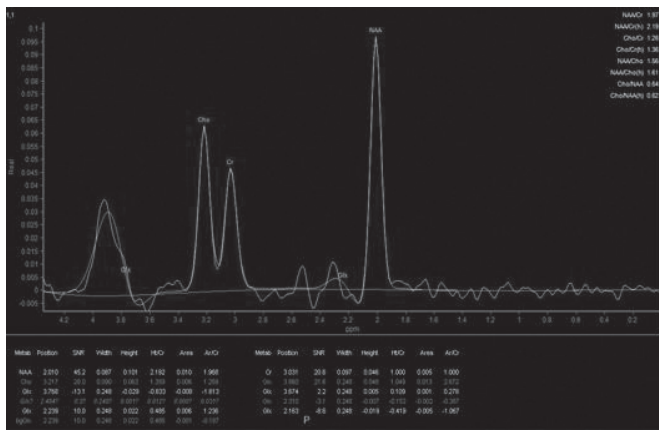




Şekil 1. Tek Voksel Tekniği ile Her Bir DLPFK Bölgesine Yerleştirilen <sup>1</sup>H-MRS Uygulaması

bölgesine yerleştirilen tek voksel (<sup>1</sup>H-voksel) tekniği ile yapıldı (Şekil 1). İncelenen volüm miktarı (VOI; volume of interest) ağırlıklı olarak belirlenen bölgeler ile ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere işlevsel nöroanatomi konusunda deneyimli radyoloji uzmanı tarafından yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal “shift selektif puls” (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopi volümünü lokalize eden “point-resolved spectroscopy” (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 5200-144). Sonuçta sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteks bölgesindeki VOI içinden uzun TE süreli tayflar elde edildi ve ‘General Electric software spectral analiz programı ile elde edilen metabolit oranları değerlendirildi (Şekil 2).

<sup>1</sup>H-MRS analizlerinde DLPFK alanında N-AsetilAspartat (NAA), Kolin (Cho), Glutamat+Glutamin (Glx) ve Kreatin (Cr) içeren bileşiklerin düzeyi araştırılarak NAA/Cr, Cho/Cr oranları hesaplandı. Değerlendirmelerde enerji metabolizması konusunda bilgi veren total kreatin rezonansının sabit olması ve çeşitli patolojilerden etkilenmediği varsayımına dayanılarak referans değer olarak kabul edildi (Monkul ve ark. 2004).



Şekil 2. <sup>1</sup>H-MRS Uygulaması ile Elde Edilen DLPFK Bölgesinin Metabolit Değerleri ve Oluşan Tepe Değerlerin Grafik Gösterimi

## İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistikleri için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarını karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarını karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman Korelasyon Analizi ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki-kare analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 23 (%76,7) kadın, 7 (%23,3) erkek orta ve ağır düzeyde major depresyon bozukluğu tanılı hastanın yaş ortalaması 38,8±11,1 yıl ve eğitim süresi ortalaması 9,7±3,34 yıl olarak belirlendi. Kontrol grubunu yaş ortalaması 33,4±8,7 yıl ve eğitim süresi ortalaması 12,1±4,48 yıl olan 30 sağlıklı birey oluşturdu. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0,76\*\*, p:0,26\*, p:1\*; \*Ki Kare testi, \*\*Mann-Whitney U testi). Diğer taraftan sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,009; Mann-Whitney U testi).

Hasta grubunda tedavi öncesi 30 hastanın HAM-D puan ortalaması 23,39±4,95, tedavi sonrası 20 hastanın 2,14±1,88 olarak belirlendi. 5 hastanın depresyon düzeyi ağır (ort 30,8±1,09), 25 hastanın ortaydı (ort 21,8±4). Antidepresan tedavi sonrasında depresif belirti şiddetinin (HAMD puanının)

**Tablo 1.** Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sağ DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta Grubu S:30 Ort±SS	Kontrol Grubu S:30 Ort±SS	P
NAA	0,0848±0,01946	0,0860±0,01791	0,810*
Cho	0,0559±0,01363	0,0556±0,01456	0,461*
Cr	0,0418±0,00847	0,0445±0,01205	0,320*
Glx	0,0158±0,01152	0,0134±0,01037	0,371**
NAA/Cr	2,0273±0,18092	1,9833±0,33692	0,203**
Cho/Cr	1,3377±0,18095	1,3507±0,24804	0,620**

\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test

anlamli derecede azaldığı tespit edildi (z:4,631; p<0,001; Wilcoxon testi).

Çalışmaya katılan hastalarda depresyonun orta yaş döneminde başladığı (ortalama yaş: 36,4±11,6 yıl), hastaların %70'inin ilk depresif dönemde olduğu, ortalama hastalık süresinin 9,9±8,26 ay olduğu ve birinci derecede akrabada depresyon öyküsünün hastaların çoğunluğunda bulunmadığı (24 hasta, %80) tespit edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında tedavi öncesinde ölçülen sağ DLPFK NAA, Cho, Cr, Glx, NAA/Cr, Cho/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test, p>0,05) (Tablo 1).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında tedavi öncesinde sol DLPFK NAA, Cho, Cr, NAA/Cr, Cho/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test, p>0,05) (Tablo2). Hasta grubunun sol DLPFK Glx değerleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre düşüktü (\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test, p<0,05) (Tablo 2).

Wisconsin Kart Eşleme Testinin değerlendirilmesinde tedavi öncesinde 30 hasta ile 30 sağlıklı kontrol arasında tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru yanıt sayısı, toplam yanlış yanıt sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, ilk kategorideki deneme sayısı, kurulumu sürdürme başarısızlığı puanı ve

**Tablo 2.** Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta Grubu S:30 Ort±SS	Kontrol Grubu S:30 Ort±SS	P
NAA	0,0836±0,01844	0,0909±0,2145	0,075**
Cho	0,0713±0,09112	0,0690±0,05842	0,196**
Cr	0,0404±0,00655	0,0441±0,00998	0,096*
Glx	0,0087±0,00638	0,0128±0,00841	0,044**
NAA/Cr	2,0627±0,21624	2,0593±0,20760	0,836**
Cho/Cr	1,3553±0,17876	1,3163±0,14447	0,357*

\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test

**Tablo 3.** Tedavi Öncesi Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun WKET Puanlarının Karşılaştırılması

WKET	Hasta Grubu (s:30) Ort. ± SS	Kontrol Grubu (s:30) Ort. ± SS	Analiz P
Tamamlanan Kategori Sayısı	2,3±1,18	3,4±0,97	0,0001*
Toplam Doğru Sayısı	47,9±4,2	52,3±3,39	0,0001*
Toplam Yanlış Sayısı	16,1±4,2	11,6±3,39	0,0001*
Perseveratif Tepki Sayısı	16,5±7,46	19,6±4,89	0,088*
Perseveratif Hata Sayısı	7,33±4,05	7,66±3,33	0,894*
Perseveratif Olmayan Hata	8,76±6,09	3,96±2,6	0,0001*
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	19,1±14,6	14,5±8,19	0,043*
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı Puanı	1,66±1,24	1,03±1,12	0,031*
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	42,9±6,16	49,2±4,1	0,0001*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	67,0±9,6	76,8±6,4	0,0001*

\*Mann-Whitney U testi

kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 3).

Tedavi öncesi uygulanan WKET'nin sonuçlarının kontrol grubuna uygulanan WKET sonuçları ile ikili karşılaştırılmasında hastaların kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği tespit edildi.

Tedavi sonrası on orta şiddet düzeyinde hastanın <sup>1</sup>H-MRS çekimleri ve WKET yapılamadığı için metabolit düzeyleri ve WKET karşılaştırmaları çalışmayı tamamlayan 20 hasta üzerinden yapıldı.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında tedavi sonrasında ölçülen sağ DLPFK NAA, Cho, Cr, Glx, NAA/Cr, Cho/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test, p>0,05) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Tedavi Sonrası Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sağ DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta Grubu S:20 Ort±SS	Kontrol Grubu S:30 Ort±SS	P
NAA	0,0880±0,02047	0,0860±0,01791	0,719*
Cho	0,0571±0,01413	0,0556±0,01456	0,705*
Cr	0,0439±0,01261	0,0445±0,01205	0,855*
Glx	0,0101±0,00613	0,0134±0,01037	0,411**
NAA/Cr	2,047±0,26697	1,98±0,33692	0,188**
Cho/Cr	1,3125±0,14678	1,3507±0,24804	0,898**

\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test

**Tablo 5.** Tedavi Sonrası Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sol DLPFK Nörokimyasal Metabolit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metabolitler	Hasta Grubu (Tedavi Sonrası) S:20 Ort±SS	Kontrol Grubu S:30 Ort±SS	P
NAA	0,0900±0,02112	0,0909±0,02145	0,362**
Cho	0,0562±0,01214	0,0690±0,05842	0,378**
Cr	0,0438±0,01123	0,0441±0,00998	0,351**
Glx	0,0117±0,00793	0,0128±0,00841	0,590**
NAA/Cr	2,0605±0,19592	2,0593±0,20760	0,677**
Cho/Cr	1,3040±0,17313	1,3163±0,14447	0,736*

\*T-test, \*\*Mann-Whitney U test

Tedavi sonrasında sol DLPFK Glx değerinde artma saptandı ve tedavi öncesi sağlıklı gruba göre istatistiksel farklılığı olan değer tedavi sonrasında ortadan kalktı (Tablo 5).

Tedavi sonrasında hasta grubuna tekrar uygulanan WKET'nin sonuçlarının, tedavi öncesi test sonuçları ile karşılaştırılması sonucunda; kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tedavi ile MDB hastalarının WKET performansında artış olduğu görülmektedir (Tablo 6).

### Bağıntı Analizleri

Hastalık süresi ile tedavi öncesi sağ DLPFK NAA/Cr oranı arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür (r:-0,447; p:0,013). Depresif dönem sayısı ile

**Tablo 6.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası WKET Puanlarının Karşılaştırılması

WKET	Hasta Grubu Tedavi Öncesi (s: 20) Ort. ± SS	Hasta Grubu Tedavi Sonrası (s:20) Ort. ± SS	Analiz P
Tamamlanan Kategori Sayısı	2,05±1,14	2,9±0,85	0,004**
Toplam Doğru Sayısı	47,15±4,08	52,6±3,01	0,0001**
Toplam Yanlış Sayısı	16,8±4,08	11,4±3,01	0,0001**
Perseveratif Tepki Sayısı	15,5±8,72	19,2±3,48	0,419**
Perseveratif Hata Sayısı	7,1±4,67	7,05±2,18	0,966*
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	9,75±6,5	4,35±2,75	0,03**
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	20,0±17,2	13,9±8,33	0,76**
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı Puanı	1,75±1,33	2,15±1,13	0,352*
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	41,4±5,68	49,25±3,94	0,0001*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	64,6±8,89	76,9±6,16	0,0001*

\*T-test, \*\*Wilcoxon testi

tedavi öncesi sağ/sol DLPFK Cho, Glx değeri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf düzeyde (sırasıyla r:0,365; p:0,047; r:0,389; p:0,041; r:0,400; p:0,029; r:0,365; p:0,047; Spearman bağıntı analizi) ve sol DLPFK Cho/Cr oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (r:0,390; p:0,033; Spearman bağıntı analizi). Depresif dönem sayısı ile tedavi sonrasında da sol DLPFK Cho düzeyi ve Cho/Cr oranı arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (sırasıyla r:0,502; p:0,024; r:0,526; p:0,017; Spearman bağıntı analizi).

Hasta grubunda tedavi öncesinde uygulanan WKET'nin puanları ile eğitim düzeyi arasında yapılan bağıntı analizinde ilk kategorideki deneme sayısı ile eğitim düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (r:-0,423; p:0,02; Spearman bağıntı analizi). Tedavi sonrası uygulanan WKET puanları ile hastalık süresi arasında yapılan bağıntı analizinde ise kurulumu sürdürme başarısızlık puanı ile hastalık süresi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (r:0,456; p:0,043; Spearman bağıntı analizi). Çalışmada sol DLPFK glx düzeyinde saptanan değişikliğin sağaltım öncesinde de sonrasında da WKET verileriyle korelasyonu gösterilememiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada 18-60 yaş aralığında çoğunluğu kadın orta ve ağır düzeydeki major depresyon bozukluğu olan hasta grubunda DLPFK nörokimyası ve yönetici işlevlerin ilişkisi ve sağlıklı kişilere göre farklılık olup olmadığı araştırıldı. Sağaltım başlamadan önce DLPFK metabolitlerinden glx düzeyi sağlıklı bireylere göre sol tarafta anlamlı derecede düşük bulundu, sağaltım sonrasında düzey artışı gözlemlendi. Diğer metabolit düzeyleri sağlıklı kontrole göre farklı bulunmadı ve tedavi ile de değişiklik saptanmadı. Hasta grubunun WKET yoluyla değerlendirilen problem çözme yeteneği ve koşullara göre strateji değiştirebilme performansı sağlıklı bireylere göre düşüktü ancak klinik iyileşmeyle birlikte belirgin düzelme oldu. Nörokimyasal değişiklik ile yönetici işlevler arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı.

Otuz hasta arasında orta yaşta yirmüç kadının varlığı epidemiyolojik çalışmaların çoğunda bildirilen major depresyon bozukluğunun özellikle orta yaşlarda ve kadınlarda iki kat daha sık görüldüğü verisiyle uyumludur. (Angst 1992, Köroğlu 2007, Tot ve ark. 2001).

MDB patofizyolojisi ile ilgili araştırmalarda beyin görüntüleme yöntemleri arasında iyonize radyasyon içermeyen ve beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan bir yolu olan <sup>1</sup>H-MRS, tartışmalı sonuçlarına karşın yine de değerli sayılabilen bir görüntüleme yöntemidir (Kwock 1998).

Depresif hastalarda yapılan <sup>1</sup>H-MRS çalışmalarında oldukça farklı bulgulara ulaşılmıştır. Prefrontal kortekste NAA, Cho ve Cr gibi nörometabolitlerin düzeylerinde azalmanın nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olduğunu bildiren çalışmaların (Gruber ve ark. 2003, Portella ve ark. 2011, Wang ve ark. 2012) yanı sıra metabolit düzeylerinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Nery ve ark. 2009, Henigsberg ve ark. 2011, Oğuzhanoğlu ve ark. 2014). Üretimi nöron mitokondrisinde gerçekleşen, nöronal bütünlük ve sağlıklı nöronal işlevi gösteren bir bileşik olan NAA'nın azalması hipofrontalite ile ilişkilendirilmektedir (Cecil ve ark. 2002, Sadock ve ark. 2007). Major depresyon bozukluğu olan hastalarda, prefrontal korteks NAA/Cr oranlarında sağlıklılara göre düşüklük olduğu ve bu bulguların, azalmış nöronal yoğunluk veya nöronal disfonksiyonu gösterdiği belirtilmiştir (Wang ve ark. 2012, Gönül ve ark. 2006, Jia ve ark. 2015).

Çalışmamızda orta ve ağır düzeyde MDB hasta grubunun DLPFK alanlarında araştırılan NAA düzeyi ve NAA/Cr oranlarında sağlıklı gruba göre farklılık bulunmamıştır. Hastaların depresyonu orta yaş başlangıçlı, hastalık süreleri bir yıldan az, %70'i ilk depresif dönem içinde olup, süregelenleşme yoktu. Bu durum NAA metaboliti açısından nöronal fonksiyonlarda bozulma olmadığını belki de henüz nörodejeneratif bir değişikliğin başlamadığını düşündürmüştür. Hastaların yaşı, hastalığın şiddeti, dönem sayısı ve süresi gibi değişkenlerin sonuçları etkileyebileceği bildirilmektedir (Nery ve ark. 2009, Oğuzhanoğlu ve ark. 2014). Artan yaş, yineleyici ve süregelen depresyon özellikleri NAA seviyelerinde düşüklüğe yol açtığından nöroplastik kapasitede azalmanın bir göstergesi kabul edilmektedir (Portella ve ark. 2011, Michael ve ark. 2003, Husarova ve ark. 2012). Çalışmamızda tedavi öncesi sağ ve sol DLPFK NAA/Cr ve sol DLPFK NAA değeri ile yaş arasında, hastalık süresi ile sağ DLPFK NAA/Cr oranı arasında negatif yönde ilişki görülmüştür. Bu veri, depresyonda beklenen hücrel anormallikler ve nörodejeneratif değişikliklerin, ileri yaşlarda, hastalığın süresi uzadıkça ve süregelenleşirse gelişebileceğini düşündürmektedir. NAA'nın nöroplastisitenin bir göstergesi olabileceği ve antidepresan tedavinin bunu artırabileceği yönünde görüşler olmakla birlikte Janovic ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ilk epizot ve orta düzeyde depresyon hastalarında antidepresan tedavi sonrası NAA düzeylerinde değişiklik saptanmadığı da bildirilmiştir.

Hücre zarının fosfolipid metabolizması ürünü olan, hücre yoğunluğu, proliferasyonu ve membrandaki işlevler hakkında bilgi veren kolin artışı, membran yapım-yıkım döngüsünde artış ve yoğun hücre sentezini belirtir (Monkul 2004, Kusumakar ve ark. 2001). Kolinin oligodentrositlerde yoğun olarak bulunmasından dolayı depresif hastaların prefrontal korteksinde myelinizasyon ve nöronal ağ bozukluğuna yol açabilecek oligodentrosit değişikliğinin olabileceği ve bunun yansımaları olarak anormal kolin düzeylerinin görülebileceği öne sürülmüştür (Jia ve ark. 2015). Kolin düzeyinin hastalık

sürecinde arttığını (Kumar ve ark. 2002) bildiren çalışmalar vardır. Portella ve arkadaşları (2011) özellikle yineleyici ve süregelen depresyonu olan hastalarda prefrontal korteks cho düzeylerinin ilk dönem depresyon hastalarına göre yüksek olduğunu bildirmiştir. Depresyonda prefrontal korteks cho metabolit düzeylerinde anormal değişiklik olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır (Kaymak ve ark. 2009, Nery ve ark. 2009, Oğuzhanoğlu ve ark. 2013). Bu çalışmada sağ ve sol DLPFK cho düzeyi ve Cho/Cr oranları kontrol grubu ile benzer bulundu. Depresif dönem sayısı ile metabolit düzeyleri arasında bağıntı analizinde, tedavi öncesi sağ/sol DLPFK cho değerleri ve sol DLPFK Cho/Cr oranıyla depresif dönem sayısı arasında bulunan pozitif (zayıf) ilişki yineleme ve kronikleşmesiyle birlikte cho düzeylerinde artış olasılığını düşündürmektedir.

Aynı bölgede Cho/Cr oranında saptanan düşüklük (Wang ve ark. 2012, Jia ve ark. 2015) hastalığın erken döneminde görülebilen cho düzeylerindeki azalmanın, hastalığın yineleme ve kronikleşmesiyle birlikte artabileceği ve bunun da nöronal membran dejenerasyonu, myelin kaybı ve sinyal ileti sistemindeki bozukluğa işaret edebileceğini gösterir.

Glutamat santral sinir sisteminin primer uyarıcı nörotransmitterdir. Antiglutamaterjik ajanların depresyon tedavisinde yararlı olmaları nedeniyle glutamin/glutamat son dönemde dikkat çekmeye başlamıştır. Glutamatın NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ile bağlantılı olarak nöronal hücre ölümüne yol açabilmesi ve bu uyarılmanın stresle indüklenebildiğinin anlaşılmasıyla depresyonun oluş nedenleri arasında tartışılmaktadır (Ceylan ve ark. 2001). Glial hücre azalması ve fonksiyon anormallikleri sonucu gelişen glutamaterjik sistem değişiklikleri depresyonun patofizyolojisini açıklamada önemli bulunmaktadır (Coyle ve ark. 2000). <sup>1</sup>H-MRS araştırma yazılarının çoğunda glx olarak adlandırılan bölge glutamat ve glutamine karşılık gelir. Glutamaterjik nörotransmisyonun depresif semptomlara katkısı duygudurum bozukluğunun patogeneğinde glutamaterjik fonksiyon bozukluğunun rolünü destekler niteliktedir. Glutamat seviyelerinde değişiklik olmaması durumunda, mutlak Glx değerlerinde azalmanın, astrositlerin depresyon patofizyolojisindeki olası modülatör rolünü gösterdiği bildirilmiştir (Arnone ve ark. 2015).

Bu çalışmada tedavi öncesinde hasta grubunda sol DLPFK glx düzeyi kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulunmuştur ve olasılıkla etkilenen beyin bölgesindeki glutamaterjik sistem etkinlik kaybını gösteriyor olabilir. Glutamat metabolizmasının değişikliği glial hücre fonksiyonlarında bir bozukluk olabileceğini de düşündürmektedir.

Major depresyon bozukluğunda anterior singulat korteks (Chen ve ark. 2014, Auer ve ark. 2000), DLPFK (Michael ve ark. 2003), ventromedial prefrontal korteks (Portella ve ark. 2011) ve hipokampus (Block ve ark. 2009) alanlarında anormal düşük glx değerleri bildirilmiştir. Depresyon hastalarında



saptanan glx düzeyindeki düşüklük, etkilenen beyin bölgesindeki hipometabolizmayı düşündürmektedir. Glx azlığının, işlevsel değişiklikleri yansıtan metabolik bir belirteç olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Ağır ve süregelen depresif hastalarda azalmış sol DLDPFK glx metabolit düzeyi saptanan bir çalışmada psikomotor retardasyon ve depresif duygudurum belirtilerinin özellikle DLDPFK disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, bu alanda görülen glx düşüklüğünün bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (Michael ve ark. 2003). Bizim çalışmamızda da diğer metabolitlerde saptamadığımız ancak glx düzeylerinde görülen farklılık orta ve ağır depresyon kliniğinin erken dönem metabolik değişiklik belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Antidepresan sağaltım ardından klinik düzelme ile sol DLDPFK glx metabolit düzeyinin arttığı görülmüştür. Klinik iyileşmenin nörokimyasal yansıması kabul edilebilecek artış, glx metabolitinin sol DLDPFK işleyişi ve depresyon belirti kümesi ile ilişkisine işaret etmektedir.

Ancak bu değişiklik sağaltım öncesi ve sonrasında HAM-D puanı, WKET'i sonuçları, hastalık gidiş özellikleri ve sosyodemografik veriler ile istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir. Bu nedenle glutamat değişikliğinin depresyon kliniğinin hangi özelliğiyle bağlantılı olabileceğine yönelik bir kanıt sunulamamaktadır. Önceki çalışmalarda depresif hastaların DLDPFK'lerinde saptanan düşük glx düzeylerinin tedavi ile normal düzeylere ulaştığı ve nöronal hasarın tedavi ile onarılabildiği gösterilmiştir (Michael ve ark. 2003, Chen ve ark. 2014). Uzun süreli antidepresan kullanımının önbeyin glutamaterjik sinapslarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (Mahurin ve ark. 2006, Chen ve ark. 2014). Bulgularımız glutamaterjik sistemin orta ve ağır şiddet özelliği olan depresyonun nörobiyolojisinde ve tedavisinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Depresyon hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun özellikle DLDPFK'deki hipometabolizma, bölgedeki nöron kaybı ve atrofi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Drevets ve ark. 1997, Rajkowska ve ark. 1999). Nörokognitif işlevlerde bozulma derecesini yaş, eğitim düzeyi, hastanın temel bilişsel kapasitesi, hastalığın başlangıç yaşı, MDB'nun alt tipi, psikiyatrik ve tıbbi ek hastalık varlığı, hastalık süresi ve dönem sıklığı etkilemektedir (McIntyre ve ark. 2013).

Hastalık süresi arttıkça WKET'deki kurulumu sürdürme başarısızlığı artmıştır. Hastalığa maruz kalma süresi uzadıkça bilişsel işlevler daha fazla etkilenebilmektedir. Hastalarda aktif dönemde saptanan bilişsel bozukluk antidepresan sağaltımı sonrasında depresif belirtilerin azalması ve iyileşme ile birlikte düzelme göstermiştir. Öğrenme, bellek ve diğer bilişsel işlevlerde rol aldığı bilinen eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın (Ceylan ve ark. 1999), hasta grubumuzda sağaltım sonrası artmış olması bilişsel işlev değişikliğinin nörokimyasal rolüne işaret ediyor olabilir. Ancak bu çalışmada glx düzeyinde

saptanan bu değişikliğin sağaltım öncesinde de sonrasında da WKET verileriyle korelasyonu gösterilememiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları; davet edilen sağlıklı gönüllülerin eğitim düzeyinin hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması, bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testlerden sadece WKET'i kullanılmasıdır. Bilişsel işlevler tek bir yapı olarak ele alınmadığından tek bir test ile değerlendirilmesi yetersiz kalacaktır ve test performansını eğitim düzeyinin etkiliyor olması bu çalışmanın sınırlılıklarındandır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı kullanılan <sup>1</sup>H-MRS tekniğidir. İnvazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle tercih edilmesine karşın çelişkili sonuçları nedeniyle tartışılabilen bir yöntem olması yanında 1,5 Tesla Manyetik rezonans cihazının kullanılmış olması teknik alanda kısıtlılığı getirmektedir. PRESS yönteminin glutamat ve glutamin ölçümünde sınırlılıkları bildirilmesine rağmen (Henry ve ark. 2011) araştırma laboratuvarının koşulları nedeniyle bu yöntemin kullanılması araştırmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma orta ve ağır şiddet özelliğine sahip, süregelenmemiş major depresif hastaların nörobilişsel işlevlerinde bozulma olduğunu ve AD sağaltımı sonrası düzeldiğini göstermektedir. Sağaltım öncesi sol DLDPFK alanında düşük olan glx metabolitinin sağaltım sonrası klinik düzelmeye eşlik ederek arttığı saptanmıştır.

Daha güvenilir sonuçlar için uzun süreli izlemde farklı klinik görünümdeki major depresyon hastaları ile ve 3-4 Tesla gibi yüksek alan gücüne sahip <sup>1</sup>H-MRS görüntüleme tekniği kullanılarak yapılacak çalışmalar depresyon nörobiyolojisi ve tedavisinde önemli belirteçlerin tanınmasına yol açabilir.

## KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3 P Dergisi 4: 251-9.
- Angst J (1992) Epidemiology of depression. Psychopharmacology 106 (Suppl):71-4.
- Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP ve ark. (2012) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. Eur Neuropsychopharmacol 22: 1-16.
- Auer DP, Pütz B, Kraft E ve ark. (2000) Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 47:305-13.
- Bajs Janovic M, Kalember P, Janovic S ve ark. (2014) No change in N-acetylaspartate in first episode of moderate depression after antidepressant treatment: (1) H magnetic spectroscopy study of left amygdala and left dorsolateral prefrontal cortex. Neuropsychiatr Dis Treat 10:1753-62.
- Berg EA (1948) A simple objective technique for measuring flexibility in thinking J Gen Psychol 39: 15-22.
- Block W, Traber F, Von Widdern O ve ark. (2009) Proton MR spectroscopy of the hippocampus at 3 T in patients with unipolar major depressive disorder: correlates and predictors of treatment response. Int J Neuropsychopharmacol 12: 415-22.
- Cecil KM, Del Bello MP, Morey R ve ark. (2002) Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. Bipolar Disord 4: 357-65.



- Ceylan ME, Oral T (2001) Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları 1: 109-12.
- Ceylan ME, Taşçı D (1999) Şizofrenide NMDA ve GABA sistemi. Şizofreni Dizisi 2: 68-75.
- Chen LP, Dai HY, Dai ZZ ve ark. (2014) Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A H- magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci* 68: 357-64.
- Coyle JT, Schwarcz R (2000) Mindglue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 57: 90-3.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR ve ark. (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386: 824-7.
- Egeland J, Rund BR, Sundet K ve ark. (2003) Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand* 108: 276-84.
- Fox CJ, Mueller ST, Gray HM ve ark. (2013) Evaluation of a short-form of the berg card sorting test. *Public Library of Science* 8: e63885.
- Galyner II, Cai J, Ongseng F ve ark. (1998) Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 39: 608-12.
- Gönül AS, Kitis O, Ozan E ve ark. (2006) The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug- free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:120-5.
- Gruber S, Frey R, Mlynarik V ve ark. (2003) Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by <sup>1</sup>H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 38:403-8
- Hamilton MA (1960) Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Heaton RK (1981) A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa: Florida Psychological Assessment Resources Inc.
- Henigsberg N, Bajš M, Hrabac P ve ark. (2011) Changes in brain metabolites measured with magnetic resonance spectroscopy in antidepressant responders with comorbid major depression and posttraumatic stress disorder. *Coll Antropol* 35 (Suppl. 1): 145-8.
- Henry ME, Lauriat TL, Shanahan M ve ark. (2011) Accuracy and stability of measuring GABA, glutamate and glutamine by proton magnetic resonance spectroscopy: a phantom study at 4 Tesla. *J Magn Reson* 208:210-8.
- Hill SK, Keshavan MS, Thaseand ME ve ark. (2004) Neuropsychological dysfunction in antipsychotic naive first episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 161: 996-1003.
- Husarova V, Bitsansky M, Ondrejka I ve ark. (2012) Hippocampal neurometabolite changes in depression treatment: A (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 201: 206-13.
- Jia Y, Zhong S, Wang Y ve ark. (2015) The correlation between biochemical abnormalities in frontal white matter, hippocampus and serum thyroid hormone levels in first-episode patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 15;180:162-9.
- Judd LL (1997) The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 54: 989-91.
- Karakaş S (2004) BILNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset.
- Kaymak SU, Demir B, Oğuz KK ve ark. (2009) Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naive female patients with first episode major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 350-6.
- Kessler RC, Mc Gonagle KA, Nelson CB (1994) Sex and Depression in the National Comorbidity Survey, II Cohort Effects. *J Affect Disord* 30:15-26.
- Köroğlu E (2007) Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2 Ankara: Hekimler Yayın Birliği: 240-64.
- Küey L (1998) Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, ele alma, yönlendirme: Psikiyatri Dünyası 1: 5-12.
- Kumar A, Thomas A, Lavretsky H ve ark. (2002) Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 59: 630-6.
- Kusumakar V, Mac Master FP, Gates L ve ark. (2001) Left medial temporal cytosolic choline in early onset depression. *Can J Psychiatry* 46, 959-64.
- Kwoc L (1998) Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am* 8: 713-31.
- Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B ve ark. (2006) Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression, *Clin Neuropsychol* 20: 271-88.
- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK ve ark. (2013) Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety* 00: 1-13.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P ve ark. (2003) Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 33: 1277-84.
- Monkul ES, Yıldız A, Soares JC (2004) Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Derg* 15: 138-47.
- Mueller ST, Piper BJ (2014) The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery *J Neurosci Methods* 222:250-9
- Nery FG, Stanley JA, Chen HH ve ark. (2009) Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: a single voxel (1)H spectroscopy study. *Psychiatry Res* 17: 177-83.
- Oğuzhanoglu NK, Varma G, Karadağ F ve ark. (2014) Major depresyonda prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeyleri ve sağaltımın etkileri: Bir HMRS Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 25:75-83.
- Portella MJ, Diego-Adelino J, Gomez-Anson B ve ark. (2011) Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: A comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients *J Psychiatr Res* 45: 427- 34.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J ve ark. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45: 1085-98.
- Rogers MA, Kasai K, Koji M ve ark. (2004) Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res* 50: 1-11.
- Sadock BJ, Sadock VA (2007) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Çeviri Editörleri; Aydın H, Bozkurt A. 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 1559-718.
- Siegle GJ, Thompson W, Carter CS ve ark. (2007) Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 61: 198-209.
- The World Health Report (2001) Mental Disorders Affect One in Four People: Pres Release WHO/42: 2001.
- Tot Ş, Yazıcı K, Ertekin A ve ark. (2001) Depresyon tanısı almış poliklinik hastalarının özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2: 150-8.
- Vasic N, Hose A, Wolf RC ve ark. (2008) Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 109: 107- 16.
- Wang Y, Jia Y, Xu G ve ark. (2012) Frontal white matter biochemical abnormalities in first-episode, treatment-naive patients with major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 136: 620-6.
- Williams BW (1978) A Structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 45: 742-7.
- Zhang Y, Han Y, Wang Y ve ark. (2015) A MRS study of metabolic alterations in the frontal white matter of major depressive disorder patients with the treatment of SSRIs. *BMC Psychiatry* 15:99.