

Major Depresyonda Prefrontal Korteks Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri ve Sağaltımın Etkileri: Bir ¹HMRS Çalışması



Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU¹, Dr. Gülfizar SÖZERİ-VARMA²,
Dr. Filiz KARADAĞ³, Dr. Selim TÜMKAYA⁴, Dr. Muharrem EFE⁵, Dr. Yılmaz KIROĞLU⁶

ÖZET

Amaç: Depresyonda prefrontal korteks nöronal hasarları yoluyla nörokimyasal metabolit düzeylerinde değişikliklerin olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, ¹H-MRS yöntemi kullanılarak ilk dönem major depresyon hastalarında prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeylerinin araştırılması, ilaç sağaltımı ve psikodrama grup psikoterapisinin metabolit düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV TR ölçütlerine göre major depresyon-ilk dönem tanısı konulan 18 kadın hasta ve 10 sağlıklı kadın katıldı. Depresyon şiddetinin belirlenmesinde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerde Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹H-MRS) ile sağ dorsolateral prefrontal korteks N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho) ve kreatin (Cr) bileşiklerinin düzeyleri araştırıldı. Sonraki aşamada, tüm hastalara serotonin geri alım inhibitörü başlandı (essitalopram 10-20 mg/g). On hastaya ek olarak 16 hafta, haftada bir gün, 3 saat psikodrama grup psikoterapisi uygulandı. Tedavi sonunda HAM-D ve ¹H-MRS yinelenildi.

Bulgular: Hastaların sağaltım öncesi HAM-D puan ortalaması 14,55±4,55, tedavi sonrası 3,88±2,47 olarak belirlendi. Depresif belirti şiddeti hafif/orta düzeydeydi. Tedavi öncesi sağ dorsolateral prefrontal korteks nörokimyasal metabolit düzeyleri sağlıklı kontrol düzeylerine benzer bulundu. İlaç ve ilaç+grup psikoterapisi sağaltımlarından sonra nörokimyasal metabolitlerde belirgin bir değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Bulgularımız ilk dönem hafif/orta düzey depresif hastaların prefrontal kortekslerinde nöronal hasar, hücre membran yapısı ve enerji metabolizması işlev bozukluğu olmadığını ve bu hasta grubunda sağaltımın nörokimyasal metabolit düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığını düşündürmektedir. İlk dönem hastaların sonraki izlemlerinde nöronal hasar ve farklı sağaltımların etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Major depresyon, prefrontal korteks, ¹HMRS (manyetik rezonans spektroskopisi), antidepresan, grup psikoterapisi

SUMMARY

Prefrontal Cortex Neurochemical Metabolite Levels in Major Depression and the Effects of Treatment: An ¹HMRS Study

Objective: Neuronal degeneration in the prefrontal cortex during depression results in altered production of neurochemical metabolites. The aim of the present study is to examine changes in neurochemical metabolites in the prefrontal cortex and evaluate the effects of psychodrama group therapy and pharmacotherapy on neurochemical metabolism in the first episode depression using ¹HMRS methodology.

Method: Eighteen drug-free female patients with diagnosed first-episode major depression according to DSM-IV criteria and 10 healthy female subjects were enrolled in the study. The Hamilton Rating of Depression Scale (HAM-D) was used to assess the severity of depression in each of the study participants. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹HMRS) was applied to the right prefrontal cortex both before and after treatment and the concentration of N-Acetyl Aspartate (NAA), choline (Cho), and creatine (Cr) were measured. All patients were prescribed ant-depressant medication at the time of the evaluation (essitalopram 10-20 mg/g). In addition, a psychodrama group therapy session was conducted in which 10 patients participated in one 3-hour session each week. HAM-D and ¹HMRS were repeated after 16 weeks.

Result: Prior to treatment, the HAM-D score in the patient group was 14.55±4.55 while the HAM-D score was 3.88±2.47 after 16 weeks of treatment. The severity of symptoms among the patient group was determined to be mild/moderate. No neurochemical abnormalities were identified in the right prefrontal cortex of depressed patients compared to the healthy subjects in the baseline measurements and no significant change was observed in neurochemical metabolites following treatment with pharmacotherapy or pharmacotherapy with group psychotherapy.

Conclusion: Our results identified no neurodegeneration, cell membrane dysfunction, alterations in energy metabolism, or altered neurochemical metabolite levels in patients undergoing a first episode of mild/moderate depression. Further studies will be needed to evaluate the effects of alternate treatments and the presence or absence of neuronal damage during follow-up of patients with depression.

Key Words: Major depression, prefrontal cortex, magnetic resonance spectroscopy (HMRS), antidepressant, group psychotherapy

Geliş Tarihi: 27.03.2013 - **Kabul Tarihi:** 14.07.2013

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından parasal olarak desteklenmiştir.

¹Prof., ²Yrd. Doç., ³Prof., ⁴Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pamukkale Üniv. Tıp Fak., Denizli. ⁵Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., İskilip Atıf Hoca Devlet Hastanesi, Çorum. ⁶Doç., Radyoloji AD., Pamukkale Üniv. Tıp Fak., Denizli.

Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoglu, e-posta: n_oguzhan@yahoo.com

GİRİŞ

Major depresyon beyin görüntüleme çalışmaları, frontal korteksin duyu düzenlemeye katılan bölümleri (özellikle orbitofrontal, ventromedial prefrontal, dorsolateral prefrontal korteks), amigdala, hipokampus, bazal ganglion, anterior ve subgenual singulatu içeren kortikal-subkortikal döngülerde işlev bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (Drevets ve ark. 2008, Phillips ve ark. 2008, Grimm ve ark. 2008, Costafreda ve ark. 2009, Lorenzetti ve ark. 2009, Malykhin ve ark. 2012).

Prefrontal korteksin (PFK) duyguların bilişsel kontrolünde, özellikle olumsuz duyguların bilişsel işleme süreci ve baskılanmasında anahtar bir görev üstlendiği ve depresyonun ortaya çıkmasında bu bölgenin işlev bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir (Koenigs ve ark. 2008, Koenigs ve Grafman 2009). Depresif hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) hipoaktivite, hipometabolizma, gri cevher ve glial hücrelerin sayı ve büyüklüğünde azalma bulan çalışmalar bu düşünceyi destekler niteliktedir (Galynker ve ark. 1998, Rajkowska ve ark. 1999, Narita ve ark. 2004, Siegle ve ark. 2007, Vasic ve ark. 2008).

Nöronal işlevler, hücre membran ve enerji metabolizmasında rol oynayan N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr) ve kolin (Cho) gibi nöronal metabolitlerin düzeylerini belirleyebilen proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) ile yapılan çalışmalar, major depresyonda özellikle sağ kaudat, putamen (Vythilingam ve ark. 2003) ve hipokampal metabolik değişiklikler (Milne ve ark. 2009, De Diego-Adelino ve ark. 2013) bildirmektedir. H-MRS çalışmalarında subkortikal hipokampal alanlarda görece daha tutarlı biçimde düşük NAA/Cr, yüksek Cho/Cr düzeyleri bildirilmesine karşın (Yıldız-Yeşiloğlu ve Ankerst 2006) prefrontal/dorsolateral korteks işlev bozukluğu ile ilgili farklı bulgulara ulaşılmıştır. Ölüm sonrası incelemelerde, dorsolateral prefrontal korteks nöronları ve glial hücrelerde eksitotoksik hasara yol açan glutaminerjik aktivite artışı (Oh ve ark. 2012) bildirilmiştir. Çalışmalarda daha çok sol prefrontal korteks metabolik değişikliklerinin vurgulanması yanında emosyonla bağlantı açısından sağ kortikal alanların da nörokimyasal değişiklikleri bildirilmiştir (Grachev ve ark. 2003, Olvera ve ark. 2010, Carballedo ve ark. 2011).

Depresif hastalarda prefrontal/dorsolateral prefrontal korteks NAA, Cho ve Cr düzeylerinde azalma bildiren çalışmaların (Gruber ve ark. 2003, Wang ve ark. 2012) yanı sıra bu bölgede metabolit düzeylerinde değişiklik bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Coupland ve ark. 2005, Nery ve ark. 2009, Henigsberg ve ark. 2011).

Depresif hastalarda farmakolojik tedavi sonrasında hipokampus, bazal ganglion gibi alanlarda NAA, NAA/Cr, myoinozitol (myo-I) düzeylerinde artış, Cho/Cr düzeylerinde azalma olduğu, dolayısıyla antidepresanların nöronal hasarı onarıcı

etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (Sonawalla ve ark. 1999, Block ve ark. 2009, Herman-Sucharska ve ark. 2010). Ulusoy-Kaymak ve arkadaşlarının (2009) çalışmalarında, NAA/Cr ve Cho/Cr düzeylerinde farklılık olmadığı yalnız myo-inozitol/Cr oranlarında sağaltım sonrası azalma olduğu açıklanmıştır. H-MRS çalışmaları, depresyonda prefrontal korteks metabolik düzeylerinin sağlıklı bireylere göre farklı olup olmadığı, antidepresan tedavinin hangi bölgede (sağ-sol) metabolit değişikliğiyle ilişkili olduğu konusunda daha fazla veri gereksinimi olduğunu düşündürmektedir.

Depresif hastalarda farklı psikoterapi tekniklerini (bilişsel-davranışçı terapiler, kişilerarası psikoterapi ve kısa psikodinamik psikoterapiler) kullanan çalışmalar, sağaltılan hastalarda prefrontal korteks, singulat korteksin değişik bölümleri ve hipokampusta işlev değişikliği bildirmektedir. Goldapple ve arkadaşları (2004), bilişsel davranışçı tedavinin (BDT) depresif hastaların subkortikal ve PFK metabolizmalarında değişiklik yaparak normalleştiğini bildirirken, Sanacora ve arkadaşları (2006), bu tedavinin gama-aminobütirik asit düzeyleri üstüne düzeltici etkisi olduğunu ancak tıbbi tedavilere göre etkisinin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Major depresyonda uygulanan kişilerarası psikoterapinin, sağ prefrontal korteks ve sol temporal alan metabolizmasında farklı düzeylerde düzelmeye sağladığı belirtilmiştir (Brody ve ark. 2001). Depresyonda psikodinamik psikoterapiyle iyileşmenin limbik alan ve medial prefrontal korteks nörobiyolojik değişikliklerle ilişkisi tartışılmıştır (Buchheim ve ark. 2012). Spontan tiyatrodan yararlanılarak gerçekleştirilen, spontanlık ve yaratıcılık kaynaklarını harekete geçirmeyi hedefleyen, kişilerarası öğrenme ve davranış değişikliklerini destekleyen bir grup terapisi olan psikodrama (Özbek ve Leutz 2003), hafif-orta derecede depresif hastalarda yararlı bulunmuştur (Uysal 2007, Costa ve ark. 2006). Psikoterapinin beyin metabolitleri ile ilişkisi hakkında yapılmış az sayıda çalışma arasında psikodramatik grup terapisiyle yapılmış bir veriye rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın bir amacı ilk dönem ve sağaltım almamış olan hafif/ılımlı düzeyde major depresyon hastalarında sağ prefrontal bölgedeki nörokimyasal metabolit düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktır. Çalışmanın diğer amacı farmakoterapi ve farmakoterapi+psikodrama grup psikoterapisinin sağ prefrontal korteks metabolit düzeyleri üzerinde bir değişikliğe yol açıp açmadığının ve iki sağaltım yaklaşımının klinik düzelmeye üzerine farklı bir etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem

Çalışma Mayıs 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde DSM-IV TR (APA) tanı ölçütlerine göre major depresif

bozukluk-ilk dönem tanısı konan, ilaç kullanmayan gönüllü hastalarla yürütülmüştür. Çalışmaya aktif intihar düşünceleri, psikotik özellikleri olmayan, yaşlanma ve vasküler problemlerin devre dışı bırakılması amaçlandığından genç yaşta ve ağır klinik özellik göstermeyen major depresif bozukluk tanılı hastalar alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri: 1) Şizofreni, iki uçlu duygudurum ve anksiyete bozukluğu, alkol-madde bağımlılığı gibi başka bir psikiyatrik bozukluğun olması, 2) Zekâ geriliği varlığı, 3) Nörolojik bir hastalığın bulunması, 4) İletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel sorunun varlığı olarak belirlenmiştir. Hastane çalışanlarının bu çalışma için gönüllü olan sağlıklı yakınlarından oluşan bireylere bir uzman psikiyatrist tarafından ruhsal değerlendirme yapılmıştır. DSM-IV 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. Hasta ve sağlıklı kontrollerin hepsi sağ elini kullanan kişilerden oluşturulmuştur. Bu araştırma için Pamukkale Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

YÖNTEM

Poliklinikte DSM-IV TR ağır klinik özelliği olmayan major depresif bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan, ilaç kullanmayan ve yaşam boyu ilk depresif dönem içinde olan hastalar araştırma ile ilgili bilgilendirildi. Araştırma için onam verenlerin depresyon şiddetini belirlemek amacıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Hamilton 1967) uygulandı. Hastane personeli yakınlarından, hasta grubuyla yaş ve eğitim düzeyi benzer olan ve onam veren 10 gönüllü, sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve sağlıklı bireylerin proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) çekimleri 1 hafta içinde tamamlandı ve daha sonra depresyon hastalarına ilaç (essitalopram 10-20 mg/g) başlandı. Tüm hastalar ayda bir poliklinik izlemine alındı ve ilaç dozu ayarlandı. İlaç grubuna katılma onamı veren 24 hastadan düzenli kontrollerine ve son ¹H-MRS çekimine gelmeyen 10, son çekimi reddeden 2, tıbbi sorunları nedeniyle çalışmadan çıkarılan 4 (toplam sayı:16, %66,6) hasta dışında süreci 8 hasta tamamladı. İlaç kullanımının yanı sıra haftada bir gün psikodrama grup psikoterapisi için onam veren 16 hastadan şehir değişikliği nedeniyle 3, ilk birkaç oturum sonrasında gruba katılmak istemediğini belirten 2, teknik sorun nedeniyle metabolit değerlendirmesinin yapılamadığı bir hasta (toplam sayı:6, %37,5) dışında 10 hasta süreci tamamladı. Sağaltımın 16. haftasından sonraki bir hafta içinde çalışmayı tamamlayan 18 hastaya HAM-D uygulandı ve ¹H-MRS çekimi yapıldı.

Psikodrama grup psikoterapi uygulaması

İlaç kullanımına ek olarak grup çalışmaları 16 hafta, haftada bir gün, 14.00-17.00 saatleri arasında grup çalışmasına uygun olan bir alanda yapıldı. Oturumlar Dr. Abdülkadir Özbek

Psikodrama Enstitüsü'nden terapistlik ve yardımcı terapistlik belgelerine sahip bir yönetici ve yardımcısı tarafından yönetildi. Grup çalışmaları ile ilgili süpervizyon her oturum sonrası aynı enstitüde eğitici olarak görev alan ayrı bir terapist tarafından yapıldı. Bir önceki haftanın geri bildirimleri alınarak başlayan her oturumda rol değişimi ve karşıt role geçme, eşleme, aynalama gibi temel psikodrama tekniklerinin farklı yoğunlukta kullanılması amaçlandı. Tam yapılandırılmış olmamakla birlikte bilgilendirme ile başlayan grup çalışmasında grup akışı;

İlk dört hafta: Tanışma, ısınma, grup kararlarının oluşturulması, Yapılandırılmış ısınma çalışmaları ve bilindik grup oyunları ile basit performans çalışmaları,

Son 12 hafta: Grup üyelerinin bireyi temel alan durumlarını canlandıran, duygu-belirti kontrolü (duygudan belirtiyeye yönelik farkındalık), sosyal ilişkiler kapsamında protagonist oyunları,

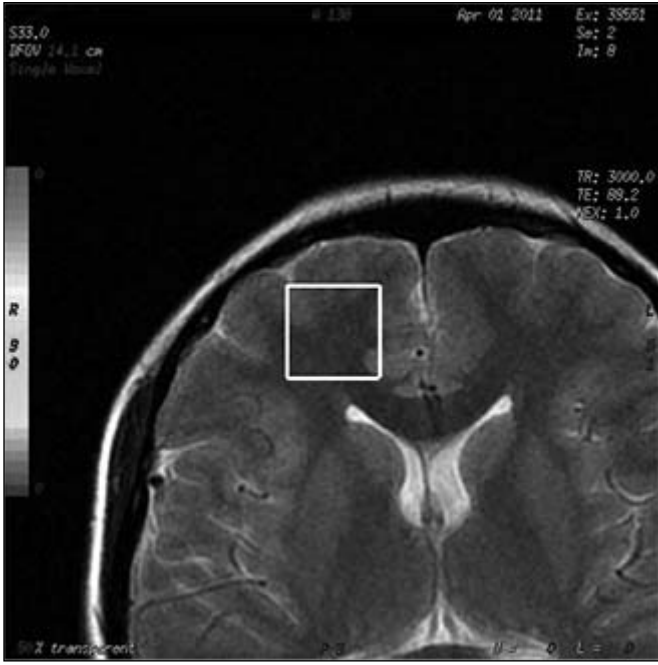
Durum canlandırmada, depresyonun tanınması ve depresif belirtilerle nasıl başa çıkılabileceğine dair grup oyunlarını ana temalar olarak belirleme şeklinde planlandı.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Ölçek depresyon şiddetini ölçmek için kullanılmakta olup (Hamilton 1967), Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Akdemir ve ark. 2001). Son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddeden oluşmaktadır. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durulmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, genital belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmektedir. En yüksek puan 53'tür. 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.

Proton magnetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS)

Proton magnetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) çekimleri, 1.5 Tesla Manyetik rezonans cihazı (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, USA) ile birlikte standart bir baş bobini kullanılarak uygulandı. Öncelikle ardışık dizi pozisyonunun belirlenmesi ve yönelimi değerlendirmek amacıyla sagittal planda tüm beyin kılavuz görüntüsü alındı. Ardından manyetik rezonans protokolü koronal planda, 10 mm. kalınlığında ve "yineleme zamanı/eko zamanı (time of repetition/time of echo);3000/85, görüntü alanı (field of view);14, matrix;352X352, uyarı sayısı (number of excitation);1" parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı "fast spin eko (FSE)" dizisi ile tamamlandı. MR spektroskopisi ise frontal korteks bölgesine yerleştirilen tek voksel (¹H-voksel) tekniği ile yapıldı. İncelenen yoğunluk (VOI; volume of interest) her voksel için 20 x 20 x 20 mm³ olarak belirlendi ve frontal lobda ilgili beyin dokusunu



ŞEKİL 1. İlk Dönem Major Depresif Bozukluğu Olan Bir Hastanın Sağ Prefrontal Korteks Proton Magnetik Rezonans Spektroskopisi (1H-MRS) Çekim Bölgesi.

kapsadığından emin olunacak şekilde yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal “shift selektif puls” (CHES) (Kienlin 1998) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi yoğunluğunu konumlandırarak “point-resolved spectroscopy” (PRESS) (Klose 2008) tekniği kullanıldı (TR/TE: 3000- 144, ve 35). Sonuçta sağ prefrontal korteks bölgesindeki VOI içinden kısa ve orta TE süreli tayflar elde edildi (Şekil 1). Spektroskopisi kalite kontrolü amacıyla cihazda bulunan ve tüm metabolitlerin bulunduğu fantomda spektroskopisi düzenli olarak alındı ve elde edilen tayf kalitesi gözlemlendi. Ek olarak hastalardan elde edilen rezonansların cihazdaki mevcut yazılım programı ile standart olarak yapılan “signal-to-noise” oranları kaydedildi ve 3’ün altında olan tayflar ölçümlerden çıkarıldı. Spektroskopisi sekansının gönderilmesi sırasında cihaz tarafından ölçülen su tayfının tepe değerinin yarı genişliği (FWHM) 6 Hertz veya daha düşük olanlar ölçümlere katıldı. Elde edilen veriler General Electric yazılımı spektral analiz programı ile değerlendirildi. Sağ prefrontal korteks N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho) ve kreatin (Cr) içeren bileşiklerin düzeyi araştırılarak NAA/Cr, Cho/Cr düzeyleri hesaplandı. Değerlendirmelerde enerji metabolizması konusunda bilgi veren kreatin ve fosfokreatinden oluşan total kreatin rezonansının sabit olması ve çeşitli patolojilerden etkilenmediği varsayımına dayanılarak referans değer olarak kabul edildi (Monkul ve ark. 2004).

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programında yapıldı. Depresyon ve kontrol grubunda vaka sayılarının az

olması ve nörokimyasal metabolit değerlerinin normal dağılıma uymamasından dolayı (Kolmogorov-Smirnov analizleri sonucunda) iki grup arasındaki yaş, eğitim düzeyi, HAM-D puanları ve nörokimyasal metabolit düzeylerinin karşılaştırılmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi yöntemlerine göre yapılan karşılaştırmalarda (ilaç, ilaç+psikoterapi ve kontrol grubu arasında) Kruskal Wallis testi uygulandı. Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası HAM-D ölçek puanlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 18 hastanın tümü kadın olup yaş ortalaması $35,27 \pm 11,60$ yıl ve eğitim süresi ortalaması $10,61 \pm 3,53$ yıl olarak belirlendi. Kontrol grubunu yaş ortalaması $32,50 \pm 5,21$ yıl, eğitim süresi ortalaması $10,55 \pm 3,57$ yıl olan 10 kadın oluşturdu. Depresyon grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve eğitim düzeyi açısından farklılık yoktu (sırasıyla $z=0,720$, $p=0,472$; $z=0,027$, $p=0,978$, Mann Whitney U testi).

İlaç kullanmayan ve ilk major depresif dönem içinde olan 18 hastanın sekizi yalnızca essitalopram (10-20 mg/gün) kullanırken, 10 hasta ilacın yanı sıra psikodrama grup psikoterapisine katıldı. Essitalopram dozu poliklinik hekiminin değerlendirmesine göre belirlendi. Yalnızca ilaç kullanan ve ilaç+grup psikoterapisi uygulanan gruplar arasında kullanılan essitalopram dozu açısından istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla $15,00 \pm 5,34$, $18,00 \pm 4,21$, $z=1,304$, $p=0,192$, Mann-Whitney U testi).

Hasta grubunda tedavi öncesi HAM-D puan ortalaması $14,55 \pm 4,55$ (en az 8, en çok 27), tedavi sonrası $3,88 \pm 2,47$ (en az 0, en çok 6) olarak belirlendi. Tedavi sonrası depresif belirtiler şiddetinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($z=3,519$, $p<0,001$, Wilcoxon testi). Depresyon ve kontrol grubu arasında tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında sağ prefrontal korteks NAA, Cho, Cr, NAA/Cr ve Cho/Cr düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Mann-Whitney U testi, $p>0,05$) (Tablo 1).

İlaç ve birleşik tedavi (ilaç+ grup psikoterapisi) alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası HAM-D puanları arasında farklılık yoktu (sırasıyla, $z=1,250$, $p=0,211$; $z=0,828$, $p=0,408$, Mann Whitney U testi). Yalnız ilaç kullanan ve birleşik tedavi uygulanan grupların tedavi öncesi ve sonrası NAA, Cho, Cr, NAA/Cr ve Cho/Cr oranları arasında ve bu oranların sağlıklı kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Kruskal Wallis testi, hepsi için $p>0,05$) (Tablo 2).

Psikodrama grup çalışması ilk oturumları isimlerin anlamına yönelik yapılandırılmış ısınma çalışmasıyla tanışma ve eyleme alışma deneyimine yönelik oluşturuldu. Tüm grup üyelerinin katılımı ile grup saatlerine uyulması, paylaşılanların

TABLO 1. Depresyon ve Kontrol Gruplarının Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri.

Metabolitler	Depresyon grubu (s:18)	Kontrol grubu (s:10)	z*	P
Tedavi öncesi				
NAA	67,88±19,23	65,33±10,95	0,216	0,829
Cho	34,10±8,13	36,60±5,25	1,207	0,227
Cr	37,81±6,59	39,60±8,00	0,503	0,615
NAA/Cr	1,87±0,50	1,71±0,18	0,026	0,979
Cho/Cr	0,91±0,22	0,96±0,13	1,128	0,259
Tedavi sonrası				
NAA	61,06±13,97	65,33±10,95	0,624	0,533
Cho	35,56±9,91	36,60±5,25	0,370	0,711
Cr	38,12±8,84	39,60±8,00	0,370	0,711
NAA/Cr	1,77±0,49	1,71±0,18	0,566	0,571
Cho/Cr	0,97±0,23	0,96±0,13	0,408	0,683

NAA: N-asetil aspartat, Cho: Kolin, Cr: Kreatin, NAA/Cr: N-asetil aspartat/Kreatin, Cho/Cr: Kolin/ Kreatin, *Mann-Whitney U testi, p<0,05 anlamlı.

burada kalması, herkese eşit davranılması, hiç kimsenin yargılanmaması, suçlanmaması gibi grup kuralları oluşturuldu. Oturumlarda rol değişimi, karşıt role geçme, eşleme, aynalama gibi temel psikodrama teknikleri farklı yoğunlukta kullanılarak oyunlaştırıldı. Her oturuma bir önceki haftanın geri bildirimleri alınarak başlandı, yapılandırılmış ısınma çalışmaları ve bilindik grup oyunları ile basit performans çalışmaları yapıldı. Süreçte her hasta bir kez protagonist oldu. Bu oyunlarında eski rollerinin yerine geçecek yenileri araştırıldı, geçmiş hayat öyküleri yeniden düzenlendi ve gelecek için yeni olasılıklar denendi. Her üye kendi depresyonunun doğasına ilişkin bağlantılara yöneldi ve başa çıkma yollarını denedi. Grup üyeleri; evlilik sorunları (eş ile duygusal uzaklık, eşe karşı öfke, eş ilişkisinde hayal kırıklıkları, eşin ailesine karşı öfke vb), çocuklarla ilişkiler (kendi yaşamında beklentilerini gerçekleştiremeyen annenin kızlarıyla ilişkisindeki sorunlar), anne özlemi (annesini küçük yaşta kaybetmiş bir hastanın hüznü), travmatik yaşantıları olan bir kadının yaşadığı incinme ve düş kırıklıkları (kısa süreli cezaevi deneyiminden kalanlar), baba kaybı ve yas süreci gibi bireyi temel alan durumlarını canlandırdılar. Her bir protagonistin kendine özgü sunumuyla kendi psikodramalarından farklı dersler çıkartıldı. Duygudan belirtiye yönelik farkındalık çalışıldı, hastaların düzelen/düzelmeyen belirtileri ve başlangıçtan bu yana elde edilen ilerleme 2 grup oyunu (somutlaştırma, imgeleme) ile çalışıldı. Her üye kendi hayatı ve deneyimlerini araştırdı, çocuklukta aile ilişkilerine baktı, sosyal atomunu onarabileceği yeni roller denedi, kayıplarıyla yüzleşti. Kendi aileleri ve sosyal çevrelerinde de daha uyumlu etkileşimler kurdukları geri bildirimlerini

ilettiler. Her birey için grupla farklı ilişkiler ve değişken bir terapötik zaman aralığı oluştu.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı ilk dönem major depresyon hastalarında sağ prefrontal kortekste sağlıklı bireylere göre nörokimyasal değişikliklerin olup olmadığını araştırmaktır. Major depresif bozukluk ilk dönem tanısı ile çalışmaya katılan 18 hastanın depresyon şiddeti hafif-orta düzeydeydi (HAM-D puan ort.: 14,55±4,55). Sağaltım öncesi, nöronal bütünlük ve sağlıklı nöronal işlevleri gösteren bir bileşik olan NAA düzeyleri (67,88±19,23) ve myelinizasyon, proliferasyon ve membran işlevlerini gösteren kolin düzeyleri (fosforilkolin ve gliserofosforilkolin toplamı 35,56±9,91) kontrol grubu ile benzer bulundu. Hasta grubunda NAA/Cr (1,77±0,49) ile Cho/Cr (0,97±0,23) oranlarının sağlıklı kontrol grubuna benzer olması, depresyonun ciddi klinik görünümünden etkilenebilen nörodejenerasyonun (Kumar ve ark. 2002) olasılıkla bu hasta grubunda başlamadığını düşündürmektedir.

Depresyonda nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı olarak prefrontal kortekste NAA, Cho gibi nörokimyasal metabolitlerde anormallikler olduğu bildirilmektedir (Rao ve ark. 2011). Wang ve arkadaşları (2012), depresyonda sol DLPFK NAA/Cr ve Cho/Cr, sağ DLPFK NAA/Cr düzeylerinin azaldığını yazmışlardır. Depresif belirti şiddeti orta ve üzerinde olan, ilaç kullanmayan ilk dönem depresyon hastalarının değerlendirildiği çalışmada depresyonda erken dönemde nörodejenerasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı çalışmalarda depresif belirti

TABLO 2. Tedavi Grupları Arasında Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri ve HAM-D Puanları.

Metabolitler	Yalnızca ilaç (s:8) ort±SS	İlaç+psikoterapi (s:10) ort±SS	Kontrol (s:10) ort±SS	Ki kare*	p
Tedavi öncesi					
NAA	64,55±14,13	64,55±14,13	65,33±10,95	0,100	0,951
Cho	33,23±7,25	34,87±9,21	36,60±5,25	1,887	0,389
Cr	35,42±8,13	39,93±4,28	39,60±8,00	2,038	0,361
NAA/Cr	1,86±0,37	1,88±0,60	1,71±0,18	0,276	0,871
Cho/Cr	0,97±0,22	0,87±0,21	0,96±0,13	2,804	0,246
HAM-D	13,87±5,76	15,10±3,54	-		
Tedavi sonrası					
NAA	60,37±14,24	61,75±14,65	65,33±10,95	0,483	0,785
Cho	33,75±10,38	37,37±9,75	36,60±5,25	1,379	0,502
Cr	35,62±9,45	40,62±7,99	39,60±8,00	1,308	0,520
NAA/Cr	1,71±0,18	1,81±0,65	1,71±0,18	0,671	0,715
Cho/Cr	0,93±0,10	1,00±0,30	0,96±0,13	0,168	0,919
HAM-D	3,25±3,24	4,44±1,50	-		

NAA: N-asetil aspartat, Cho: Kolin, Cr: Kreatin, NAA/Cr: N-asetil aspartat/Kreatin, Cho/Cr: Kolin/Kreatin, *Kruskal Wallis testi, tüm değerler için p>0,05.

şiddeti ve hastalık süresi ile nörokimyasal metabolit düzeyleri arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (Gönül ve ark. 2006, Husarova ve ark. 2012). Portella ve arkadaşları (2011), yineleyici ve süregelen depresyonu olan hastalarda prefrontal korteks NAA düzeylerini ilk dönem depresyon hastalarına göre düşük bulmuştur. Kolin düzeyinin ilk dönem hastalara göre süregelen depresyonu olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiş ve hastalık süresiyle pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, depresyonda görülen hücresel anormalliklerin hastalığın süresi, süregelenliği, şiddeti ve yineleyici doğası ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Depresyonda prefrontal korteks nörokimyasal metabolitlerde anormal değişiklikler meydana gelmediğini destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Çoğunluğu hafif düzeyde, daha azı orta ve şiddetli düzeyde depresyonu olan, ilk dönem ve yineleyici depresif bozukluğu bulunan hastaların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, dorsolateral prefrontal korteks NAA, Cho, Cr, glutamat+glutamin gibi nörokimyasal metabolit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (Nery ve ark. 2009). Bizim sonuçlarımız, erişkin başlangıçlı, süregelenleşmemiş, ilk dönem hafif/orta şiddetli majör depresyon özelliklerinin, nörokimyasal değişiklik olasılığı düşük olan bir grubu gösterdiğini ve şimdilik prefrontal korteks NAA, Cho, Cr metabolitlerinin işlevinde dejeneratif bir değişikliğe yol açmadığını düşündürmektedir.

¹H-MRS yöntemiyle NAA, Ch gibi nörometabolitlerin sağaltıma iyi yanıtla güçlü ilişkisi olabileceği (Caverzasi ve ark.

2012) bilgisinden yola çıkarak sağaltımın nörokimyasal değişikliklere yol açıp açmadığını değerlendirmek çalışmanın diğer bir amacıydı. Bir grup hastanın yalnızca essitalopram (10-20mg/g) aldığı, diğer grubun aynı ilaç sağaltımına ek olarak psikodrama grup psikoterapisi ile sağaltımı sonrasında depresif belirtilerin düzeldiği ve belirti şiddetinin azaldığı belirlenmiştir. Hem ilaç hem birleşik sağaltım grubunda sağaltım öncesi prefrontal korteks kimyasal metabolit düzeyleri sağaltım sonrasında değişmemiştir. Depresyonun oluşunda hem biyolojik hem psikolojik etmenlerin rol oynadığı bilinmektedir. Klinik iyileşmenin nörokimyasal yansımalarına dair bir kanıt elde edilememesi, sağaltım öncesi nörokimyasal değişiklikleri olmayan bu hasta grubunda olasılıkla psikososyal etmenlerin biyolojik olanlardan daha fazla rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir.

Benzer olarak Nery ve arkadaşlarının (2009), depresyon hastalarında yaptıkları çalışmada farmakolojik sağaltım öncesi ve sonrası prefrontal kortekste nörokimyasal metabolit düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da 8 haftalık SGİ kullanımı ardından NAA/Cr ve Cho/Cr düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası farklılık olmadığı, yalnızca sol DLPFK myo-inositol/Cr oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir (Ulusoy-Kaymak ve ark. 2009). Farklı sonuç bildiren Gönül ve arkadaşlarının çalışması (2006), depresif hastalarda medial prefrontal korteks NAA/Cr düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve farmakolojik sağaltım sonrasında yükselme elde edildiğini göstermektedir.

Ciddi ve süregelen depresif hastalarda azalmış sol DLDPFK metabolit düzeylerinin elektro-konvülsif sağaltım sonrasında da arttığı gösterilmiştir (Michael ve ark. 2003). Frontal lob NAA/Cr oranı 1,91'den daha yüksek olan hastaların farmakolojik tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve NAA/Cr oranlarının hastalığın gidişinin öngörülmesinde yararlı bir belirteç olabileceği öne sürölmektedir (Kado ve ark. 2006). Frontal korteks nörokimyasal metabolit çalışmalarıyla tedavi sonuçlarını değerlendiren bu çalışmalarda hasta grubunun durumuyla ilişkili olarak öncesinde değişmiş olan metabolit düzeylerinin sağaltımla normale döndüğü izlenmektedir. Depresyon sağaltımında etkili olduğu bilinen farklı kuram ve uygulama biçimleri olan psikoterapilerin, depresyonda prefrontal korteks metabolizması ve aktivitesinde meydana gelen anormallikleri ilaçla sağaltımda olduğu gibi düzeltici yönde etki gösterdiği belirtilmektedir. Goldapple ve arkadaşları (2004), major depresyonu olan hastalarda BDT ve SGI sağaltımının nörobiyolojik etkilerini fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanarak yaptıkları araştırmada, BDT grubunda PFK etkinliğinin normal sınırlara düştüğünü, ilaç grubunda ise arttığını gözlemişlerdir. Psikoterapinin düşünce alanında, ilacın limbik aktivite baskılmasıyla düzelme sağladığını ileri sürmüşlerdir. Artmış PFK aktivitesi olan major depresyon hastalarında uygulanan kişilerarası psikoterapi ve paroksetin sağaltımının PET kullanılarak araştırıldığı çalışmada kişilerarası psikoterapinin sağ PFK, paroksetinin ise iki taraflı PFK aktivitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Brody ve ark. 2001). Major depresif hasta grubunda terapiden önce yüksek olan medial prefrontal korteks aktivitesinin 15 ay uygulanan psikodinamik psikoterapi yoluyla azaldığını gözlenmiştir (Buchheim ve ark. 2012). Bu bulgular depresyonda normal olmayan PFK aktivitelerinin psikoterapi ile düzenlenebildiğini göstermektedir.

Huntley ve arkadaşları (2012), depresyonda uygulanan grup temelli psikolojik sağaltımların etkinliğini inceledikleri sistematik gözden geçirme ve meta analiz çalışmasında BDT dışındaki psikoterapilerin etkinliğinin sınırlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmanın bir diğer amacı ilaç sağaltımına eklenen psikodrama grup tedavisinin klinik düzelmede farklılık yaratıp yaratmayacağıydı. Sonuçlar, psikodrama grup psikoterapisi uygulamasının, yalnızca ilaçla sağaltılan

gruba benzer düzeyde klinik düzelme sağladığını ve benzer nörokimyasal metabolit düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Psikodrama grup psikoterapisinin depresif belirtilerin azalması ve kişilerin sosyal uyumlarının artmasına katkıda bulunduğuna dair sonuçlar bulunsa da (Costa ve ark. 2006, Hamamcı 2006) bu alanda yapılan çalışma sayısı yeterli değerildir. Psikodramada, grubun yardımıyla hastanın duygu ve düşüncelerinde neyin kısıtlayıcı olduğu tanımlanarak depresyonun aşılması ve sorunlu etkileşimlerin oyunla çözüme kavuşması sağlanmaktadır (Farmer 2005). Bu çalışmada yöneticilerin gözlemlerine dayanarak yaptıkları değerlendirmelerde grup sürecinin ilerlemesiyle depresif durumun altında yatan etmenler ortaya çıkmış, çelişkili duygular ve karmaşık düşüncelerle çalışıldıkça hastalığa yönelik farkındalık ve duyguların dile getirilebilme becerisinin arttığı gözlenmiştir. Kendi aileleri ve sosyal çevrelerinde daha uyumlu etkileşimler kurdukları geri bildirimleri alınmıştır. Grup terapisine katılan hastaların çalışma dışında kalma oranları yalnız ilaç alan gruba göre yarı yarıya daha azdı. Bu sonuç psikoterapinin, düzenli katılım ve sürece uyum davranışını, sağaltımlarına yönelik istekliliği ve sorumluluğu arttırdığını düşündürmüştür. Bu hasta grubunda sonraki çalışmalar bu gözlemlerin hastalık gidişi ve baş etme üzerine etkilerinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; çalışma gruplarındaki olgu sayılarının az olması, sadece hafif ve orta düzeyde depresyon hastalarının değerlendirilmiş olması, kontrol grubuna yalnızca bir kez 'HMRS çekimi yapılması ve depresyonda nörokimyasal anormalliklerinin sadece sağ prefrontal korteks metabolit değerleriyle ölçölebilmüş olmasıdır.

Sonuç olarak erişkin başlangıçlı, süregelenleşmemiş, ilk dönem hafif/orta düzey major depresyon özellikleri, prefrontal korteks NAA, Cho, Cr metabolitlerinin işlevinde dejeneratif değerlik olasılığı düşük olan bir grubu göstermektedir. Hem ilaç hem birleşik sağaltım grubunda sağaltım öncesi prefrontal korteks kimyasal metabolit düzeyleri sağaltım sonrasında değerleşmemiştir. Özellikle hedefe yönelik ve daha yapılandırılmış bir sağaltım çerçevesi oluşturularak uygulanan terapilerin kısa ve uzun süreli takip çalışmaları, depresif belirtilere etkileri ve biyolojik izdüşümlerinin daha iyi anlaşılmasına yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD ve ark. (2001) Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiat* 42:161-5.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Block W, Träber 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.

- Brody AL, Saxena S, Stoessel P ve ark. (2001) Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiat* 58:631-40.
- Buchheim A, Viviani R, Kessler H ve ark. (2012) Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS One* 7:e33745.
- Carballedo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E ve ark. (2011) Functional connectivity of emotional processing in depression. *J Affect Disorders* 134:272-9.
- Caverzasi E, Pichiechio A, Poloni GU ve ark. (2012) Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of treatment efficacy in unipolar major depressive disorder: a review of the literature. *Functional neurology* 27:13-22.

- Costa EM, Antonio R, Soares MB ve ark. (2006) Psychodramatic psychotherapy combined with pharmacotherapy in major depressive disorder: an open and naturalistic study. *Rev Bras Psiquiatr* 28:40-3.
- Costafreda SG, Chu C, Ashburner J ve ark. (2009) Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression. *PLoS One* 4:e6353.
- Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM ve ark. (2005) Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiat* 57:1526-34.
- De Diego-Adeliño J, Portella MJ, Gómez-Ansón B ve ark. (2013) Hippocampal abnormalities of glutamate/glutamine, N-acetylaspartate and choline in patients with depression are related to past illness burden. *Psychiatry Neurosci* 38:107-16.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213:93-118.
- Farmer C (2005) Depresyonun psikodramatik sağaltımı, 13. böl. (Çev. G Varma Sözeri). *Psikodrama Rehberi* içinde, (Çev. ed: N Kalkan Oğuzhanoglu). Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Ltd. Şti, Ankara, 2013, s. 231-44.
- Galyanker II, Cai J, Ongseng F ve ark. (1998) Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 39:608-12.
- Goldapple K, Segal Z, Garson C ve ark. (2004) Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiat* 61:34-41.
- 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 Psychiat* 30:120-5.
- Grachev ID, Ramachandran TS, Thomas PS ve ark. (2003) Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neural Transm* 110:287-312.
- Grimm S, Beck J, Schuepbach D ve ark. (2008) Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiat* 63:369-76.
- Gruber S, Frey R, Mlynarik V ve ark. (2003) Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 38:403-8.
- Hamamcı Z (2006) Integrating psychodrama and cognitive behavioral therapy to treat moderate depression. *The Arts in Psychotherapy* 33:199-207.
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278-96.
- Henigsberg N, Bajs 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.
- Herman-Sucharska I, Wewerka-Maczuga A, Urbanik A ve ark. (2010) Usefulness of proton MR spectroscopy for determining diagnosis and treatment outcome in unipolar depressive disorder. *Przegł Lek* 67:243-6.
- Huntley AL, Araya R, Salisbury C (2012) Group psychological therapies for depression in the community: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiat* 200:184-90.
- Husarova V, Bittsanský M, Ondrejka I ve ark. (2012) Hippocampal neurometabolite changes in depression treatment: A (1) H magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiat Res* 201:206-13.
- Kado H, Kimura H, Murata T ve ark. (2006) Depressive psychosis: clinical usefulness of MR spectroscopy data in predicting prognosis. *Radiology* 238:248-55.
- Kienlin von M (1998) The basics of magnetic resonance spectroscopy. 15th Annual Scientific Meeting, 3-7.
- Klose U (2008) Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy. *Eur J Radiol* 67:194-201.
- Koenigs M, Huey ED, Calamia M ve ark. (2008) Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci* 28:12341-8.
- Koenigs M, Grafman J (2009) The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 201:239-43.
- 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 Psychiat* 59:630-6.
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A ve ark. (2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disorders* 117:1-17.
- Malykhin NV, Carter R, Hegadoren KM ve ark. (2012) Fronto-limbic volumetric changes in major depressive disorder. *J Affect Disorders* 136:1104-13.
- 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.
- Milne A, MacQueen GM, Yücel K ve ark. (2009) Hippocampal metabolic abnormalities at first onset and with recurrent episodes of a major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage* 47: 36-41.
- Monkul ES, Yıldız A, Soares JC (2004) Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Uygulamaları. *Türk Psikiyatri Derg* 15:138-47.
- Narita H, Odawara T, Iseki E ve ark. (2004) Psychomotor retardation correlates with frontal hypoperfusion and the modified stroop test in patients under 60-years-old with major depression. *Psychiat Clin Neuros*, 58:389-95.
- 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. *Psychiat Res* 17: 177-83.
- Oh DH, Son H, Hwang S ve ark. (2012) Neuropathological abnormalities of astrocytes, gabaergic neurons, and pyramidal neurons in the dorsolateral prefrontal cortices of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:330-8.
- Olvera RL, Caetano SC, Stanley JA ve ark. (2010) Reduced medial prefrontal N-acetyl-aspartate levels in pediatric major depressive disorder: a multi-voxel in vivo 1 H spectroscopy study. *Psychiat Res* 184:71-6.
- Özbek A, Leutz G (2003) Psikodrama Grup Terapisinde Sahnesel Etkileşim. 2. baskı, Abdülkadir Özbek Psikodrama Enstitüsü Yayınları No:1, Ayrıntı Basımevi, Ankara.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC (2008) A Neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13:833-57.
- Portella MJ, Diego-Adeliño J, Gómez-Ansón B ve ark. (2011) Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: A comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients J of *Psychiat 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 Psychiat* 45:1085-98.
- Rao NP, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN (2011) Proton magnetic resonance spectroscopy in depression. *Indian J Psychiatry* 53:307-11.
- Sanacora G, Fenton LR, Fasula MK ve ark. (2006) Cortical gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients receiving cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiat* 59:284-6.
- 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 Psychiat* 61:198-209.
- Sonawalla SB, Renshaw PF, Moore CM ve ark. (1999) Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: A potential biological marker of true drug response to fluoxetine. *Am J Psychiat* 156:1638-40.
- Ulusoy Kaymak S, Demir B, Karlı Oğuz K ve ark. (2009) Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naïve female patients with first-episode major depression. *Psychiat Clin Neuros* 63:350-6.
- Uysal S (2007) Grup Psikoterapisinde Psikodrama Yönteminin Depresyon Tedavisine Katkısı. Dr. Abdülkadir Özbek Psikodrama Enstitüsü, Psikodrama Tez Çalışması.

Vasic N, Hose A, Wolf RC, Walter H (2008) Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disorders* 109:107–16.

Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA ve ark. (2003) Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiat* 54:744-50.

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 Disorders* 136:620-6.

Yıldız-Yeşiloğlu A, Ankerst DP (2006) Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 147:1-25.



TÜRK PSİKİYATRİ DERGİSİ ARAŞTIRMA ÖDÜLÜ 2014

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, her yıl Türk Psikiyatri Dergisi'nde yayımlanan yazılar arasından seçilen bir klinik psikiyatri araştırmasına ödül vermektedir. 2014 yılı ödülü, Dergi'nin 2013 güz ve kış, 2014 bahar ve yaz sayılarında yayımlanan yazılar arasından seçilecektir.

2014 Yılı için ödül miktarı 2,000 TL'dir.

Ödül 50. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde verilecektir.

SEÇİCİ KURUL

Prof. Dr. Cem ATBAŞOĞLU

Doç. Dr. Ceylan DAŞ

Prof. Dr. Orhan ÖZTÜRK

Prof. Dr. Soli SORİAS

Prof. Dr. Zeliha TUNCA

Prof. Dr. Aylin ULUŞAHİN

Prof. Dr. Alp ÜÇÖK