

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESYONDA DUYGU REAKTİVİTESİNİN**  
**ANTİDEPRESAN TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİ**

**Dr. Zümürüt Duygu ŞEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2017**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESYONDA DUYGU REAKTİVİTESİNİN**  
**ANTİDEPRESAN TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİ**

**Dr. Zümrüt Duygu ŞEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Suzan Özer**

**ANKARA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığı boyunca bana göserdikleri ilgi ve destek için öncelikle tez danışmamın Prof.Dr. Suzan Özere'e ve Doç.Dr.Çağrı Temuçin'e çok teşekkür ederim. Doç.Dr. Koray Başar ve Doç.Dr. Yavuz Ayhan'a üzerimdeki karşılığının ödenmesi mümkün olmayan emekleri için minnettarım.

Uzmanlık eğitimimiz süresince gerek klinik ve gerek pratik eğitimimiz açısından bizler için gönülden emek harcayan hocalarımız Yrd.Doç.Dr. Sertaç Ak, Doç.Dr. Özlem Erden Aki, Pro.Dr. Elif Barışkın, Prof.Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul, Yrd.Doç.Dr. Şeref Can Gürel, Prof.Dr. Cengiz Kılıç, Prof.Dr. Berna Uluğ, Prof.Dr. Aylin Uluşahin, Prof.Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof.Dr. Kazım Yazıcı ve Uzm.Dr. İrem Yıldız'a teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Nöroloji rotasyonlarım sırasında mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitiminde geçirdiğim yıllar boyunca hep sevecen ve anlayışlı bir iş ortamında çalışmamı sağlayan asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Ayrıca poliklinikte birlikte çalıştığım Dr. Arda Bağcaz, Dr. Şule Bıçakçı, Dr. Ahmet Gürcan, Dr. Zuhâl Kamış, Dr. Emre Mutlu, Dr. Hatice Okur, Dr.Gökhan Öz, Dr. Çağrı Öğüt ve Dr. Gülizar Şenol'a tezimin gerçekleşmesi için verdikleri desteklerden ötürü teşekkür borçluyum. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm psikolog, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Son olarak bu altı yılı benimle yaşayan Dr. Esra Özkan ve isimlerini sıralamamın uygun düşmeyeceği yakın dostlarıma ve beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Şen Z.D., Majör Depresyonda Duygu Reaktivitesinin Antidepresan Tedavi ile Değişimi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017).** Antidepresan tedavilere hastaların %25-30'unun yetersiz yanıt vermesi, araştırmacıları tedavi sonlanımını öngörmeyi sağlayacak ipuçları üzerinde çalışmaya yöneltmiştir. Duygu işleme düzenekleri ile yapılan çalışmalar antidepresan tedavinin erken döneminde, klinik yanıt henüz ortaya çıkmadan saptanan değişikliklerin tedavi yanıtını öngörebildiğini göstermiştir. Duygu işlemlenin bir bileşeni olan duygu reaktivitesi (DR), duygusal bir uyarana verilen hızlı ve kısa süreli yanıttır. Depresyon hastalarında DR'nin baskılandığını bildiren birçok çalışma olmasına rağmen antidepresan tedavilerle nasıl değiştiği iyi araştırılmamıştır. Çalışmamızda DR'nin antidepresan tedavi ile değişimini incelemek üzere hasta (n=30) ve sağlıklı kontroller (n=29) tedaviden önce ve tedavinin ikinci haftasında değerlendirilmiştir. Ek olarak hasta grubunun (n=13) ölçümleri tedavinin sekizinci haftasında tekrar edilmiştir. International Affective Picture System (IAPS)'dan seçilmiş 45 resim ile üç duygusal koşul (olumlu-nötr-olumsuz) oluşturulmuştur. Akustik uyarın ile irkilme tetiklenerek duygu ile değişen irkilme yanıtı (DDİ) değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların her resme verdikleri değerlik ve uyarılabilirlik puanları ile öznel deneyimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan analizler hastaların irkilme yanıtlarının tedavinin başında ve ikinci haftasında kontrollerden farklı olarak duygusal koşuldan etkilenmediği ancak tedavinin ikinci ayında kontrollere benzer doğrusal bir örüntü ortaya çıkardığını göstermiştir. Katılımcı sayısının az olması bazal ölçümlerin tedavi yanıtını öngörmedeki katkısını incelememize olanak vermese de elimizdeki veriler DDİ'nin tedavi ile değişen durumsal bir özellik olduğunu ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon, Duygu ile değişen irkilme refleksi, Antidepresan yanıtı

Bu çalışma Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Şen Z.D., The Effect of Antidepressant Treatment on Emotional Reactivity in Major Depressive Disorder. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2017.** As 25-30% of major depression patients do not respond to the antidepressant treatments, researchers have focused on clues that can be used to predict the antidepressant response. Studies that involve tasks of emotional processing, reveal promising results in terms of detecting the changes related to treatment even in the first week and they suggest that these early changes may predict antidepressant response. Emotional reactivity (ER) is a fast and short lived response to an emotional stimulus. There are many reports that showed the inhibition of ER in depressed patients but the studies which have investigated the relationship of the treatment and ER is scarce. In this study, we aimed to assess the change of ER during antidepressant treatment. The patients (n=30) and the healthy controls (n=29) were evaluated before the treatment and two weeks after the treatment. The patient group (n=13) was evaluated for the third time in the eighth week of treatment. 45 pictures selected from International Affective Picture System (IAPS) to build the three conditions (positive-neutral-negative). The participants received acoustic stimuli to be evaluated with respect to emotion modulated startle (EMS) reflex. Besides the self reports of the patients in valance and arousability scores are collected to determine the subjective experience of patients. Analyses showed that the patients' startle reflexes are not affected by emotional stimuli in the beginning of the treatment and after two weeks. But in the eighth week the patients responses started to change with emotional stimuli and show a linear pattern among the three conditions, which is similar to healthy controls. Although the small number of the participants did not allowed us for assessing the relationship between EMS and treatment response, our results suggest that EMS can be a putative state dependent biomarker.

**Key words:** Depression, Emotion modulated startle reflex, Antidepressant response

This study is supported by Turkish Psychiatric Association

## İÇİNDEKİLER

BOŞ SAYFA	i
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
<b>2.1. Majör Depresif Bozukluk</b>	4
2.1.1. Bir Tanı Sınıfı Olarak Majör Depresif Bozukluk	4
2.1.2. Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Yanıtı	6
2.1.3. Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Yanıtını Öngören Faktörler	8
<b>2.2. Majör Depresif Bozuklukta Duygusal İşleme</b>	12
<b>2.3. Duygu Reaktivitesi</b>	17
<b>2.4. Duygu ile Değişen İrkilme Yanıtı</b>	23
<b>3. YÖNTEM</b>	34
<b>3.1. Araştırmaya Dahil Olma ve Araştırmaya Alınmama Kriterleri</b>	35
<b>3.2. Katılımcılara Uygulanacak Ölçekler</b>	36
3.2.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)	36
3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	36
3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)	36
3.2.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	36
3.2.5. Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI I-II)	37

3.2.6. Bilgi Formu	37
<b>3.3.</b> Psikofizyoloji Laboratuvarında Yapılan Ölçümler	37
<b>3.4.</b> Çalışma Deseni	41
<b>3.5.</b> Değerlendirme ve İstatistiksel Yöntemler	42
<b>4. BULGULAR</b>	45
<b>4.1.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Yapısı	45
<b>4.2.</b> Depresyon ve Anskiyete Puanlarının Seanslara göre Değişimi	45
<b>4.3.</b> Kontrol ve Hasta Grupları arasında 1. Seansta Duygu Reaktivitesi Açısından Gözlenen Farklar	46
4.3.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi	46
4.3.2. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar	49
<b>4.4.</b> Kontrol ve Hasta Gruplarında 1. ve 2. Seanslar Arasında Duygu Reaktivitesi Açısından Gözlenen Farklar	52
4.4.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi	52
4.4.2. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar	57
<b>4.5.</b> Hastalarda Seanslar arası Duygu Reaktivitesinde Gözlenen Farklar	60
4.5.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi	60
4.5.2. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar	62
<b>5. TARTIŞMA</b>	65
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	76
<b>7. KAYNAKLAR</b>	77
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul	
EK-2: Tez Çalışmasında Kullanılan Ölçekler	
<b>9. BOŞ SAYFA</b>	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>5HT-T</b>	Serotonin Taşıyıcısı
<b>ASK</b>	Anterior Singulat Korteks
<b>BDNF</b>	Beyin kökenli nörotrofik faktör
<b>BDÖ</b>	Beck Depresyon Ölçeği
<b>CI</b>	Güven Aralığı
<b>COMT</b>	<i>"Catechol-O-methyltransferase"</i>
<b>DBS</b>	Derin Beyin Stimulasyonu
<b>DBD</b>	Duygusal Bağlama Duyarsızlık
<b>DDİ</b>	Duygu ile Değişen İrkilme Refleksi
<b>dLFPK</b>	Dorsolateral Prefrontal Korteks
<b>DR</b>	Duygu Reaktivitesi
<b>DSM IV</b>	<i>"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health 4"</i>
<b>DSM 5</b>	<i>"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health 5"</i>
<b>EKT</b>	Elektrokonvulzif Terapi
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>E</b>	Erkek
<b>ESM</b>	Experience Sampling Method
<b>FKBP-5</b>	FK506-bağlayıcı Protein
<b>fMRI</b>	İşlevsel Beyin Görüntüleme
<b>GRIK1</b>	Glutamat Reseptör İyonotropik Kainat-1
<b>HAM-A</b>	Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>IAPS</b>	<i>"International Affective Picture System"</i>
<b>IL-1b</b>	İnterlökin-1beta
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>K</b>	Kadın
<b>KCNK</b>	Potasyum Kanalı Alt Ailesi-K üye 2
<b>KHD</b>	Kalp Hızı Değişkenliği

<b>MADRS</b>	Montgomery Asperg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>MDB</b>	Majör Depresif Bozukluk
<b>MD</b>	Majör Depresyon
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NICE</b>	<i>"The National Institute for Health and Care Excellence"</i>
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-aspartic acid
<b>OS</b>	Osilatuvar Senkronizasyon
<b>PPI</b>	<i>"Prepulse Inhibition"</i>
<b>PFK</b>	Prefrontal Korteks
<b>PANAS</b>	Olumlu Olumsuz Duygulanım Ölçeği
<b>PnC</b>	Nukleus Retikularis Caudalis Pontis
<b>RDoC</b>	<i>"Research Domain Criteria"</i>
<b>SAM</b>	<i>"Self Assesment Manikin"</i>
<b>SNGİ</b>	Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
<b>SSA</b>	Solunuma Bağlı Sinüs Aritmisi
<b>SSGİ</b>	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>STAR-D</b>	<i>"Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study"</i>
<b>SLC6A4</b>	Sodyuma bağlı Serotonin Taşıyıcısı Geni
<b>TMS</b>	Transmanyetik Stimulasyon
<b>TNF-a</b>	Tümör nekrozis faktör alfa

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Self Assesment Manikin.	39
3.2. Resimlerin Gösterimi ve Seslerin Verilmesi.	40
3.3. Filtreden geçirilmiş ve rektifiye edilmiş EMG sinyali.	43
3.4. Labortuvarda duygu reaktivitesi ölçümü.	44
4.1. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul ile saptanan ortalama irkilme genliklerinin grafiği.	48
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul ile saptanan ortalama T değerlerinin grafiği.	50
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul için bildirilen ortalama değerlik puanlarının grafiği.	51
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşulda altında genlik büyüklüğünün grafiği.	54
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşul altında T değerinin grafiği.	57
4.6. Hasta ve kontrol gruplarının seanslara göre 3 farklı koşull altında (olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimler) bildirdiği değerlik puanları.	58
4.7. Hastalarda (n=13) seanslara göre 3 farklı koşul altında genlik büyüklüğünün değişimi.	61
4.8. Hastalarda (n=13) seanslara göre 3 farklı koşul altında T değerininin değişim grafiği.	63

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
3.1. Her Seansa Katılan Katılımcı Sayısı.	34
4.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri.	45
4.2. Depresyon ve Anksiyete Skorlarının Seanslara göre Değişimi.	46
4.3. Üç farklı koşullarda genlik büyüklüğünün kontrol grubu ve hastalar arasındaki farkı.	47
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul arasında irkilme genliklerinin grup içi karşılaştırılması.	47
4.5. Üç farklı koşulda normalize edilmiş genlik büyüklüğünün (T değeri) kontrol grubu ve hastalar arasındaki farkı.	48
4.6. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, farklı koşullarda T değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	49
4.7. Üç farklı koşulda gruplar arasında resimlerin değerlendirilmesindeki farklar (Değerlik).	50
4.8. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşulda değerlik puanlarının grup içi karşılaştırılması.	51
4.9. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşulda uyarılabilirlik puanlarının grup içi karşılaştırılması.	52
4.10. Üç farklı koşulda genlik büyüklüğünün kontrol grubu ve hastalar arasında seanslara göre farkı.	53
4.11. Hasta ve kontrol gruplarında 1. ve 2. seansta, 3 farklı koşulda genlik büyüklüklerinin grup içi karşılaştırılması.	55
4.12. Üç farklı koşulda T değerlerinin kontrol grubu ve hastalar arasında seanslara göre farkı.	55
4.13. Hasta ve kontrol gruplarında 1. ve 2. seansta, 3 farklı koşulda T değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	56
4.14. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşul için bildirilen değerlik puanlarının karşılaştırılması.	58

- 4.15.** Hasta ve kontrol gruplarında her seans içinde 3 farklı koşul altında bildirilen uyarılabilirlik puanları. 59
- 4.16.** Hastaların her seans içinde 3 farklı koşulda tetiklenen irkilme yanıtlarının ortalama genlikleri arasındaki farklar. 60
- 4.17.** Hastaların her seans içinde 3 farklı koşulda tetiklenen irkilme yanıtlarının T değerleri arasındaki farklar 62
- 4.18.** Hastaların seans içinde 3 farklı koşulda bildirdikleri uyarılabilirlik skorları arasındaki farklar. 64

## 1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB) en yaygın psikiyatrik hastalıklardan biridir ve belirgin yeti yitimine neden olabilir [1]. Sıklığı giderek artan MDB, antidepresan ve psikoterapilerle önemli oranda tedavi edilebilse de, uygun düzenlenen tedavilere rağmen depresyon hastalarının %15'i ilk başlanan antidepresana hiç yanıt vermezken %25-30'u da yetersiz yanıt vermektedir [23,24]. Tedavi yanıtını öngörebilecek belirteçlerin, bu durumun çözümüne katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Antidepresan tedavilere klinik yanıtın 2-4 haftadan önce ortaya çıkmaması, tedavi sonlanımını öngörecektir belirteçlere olan ihtiyacı daha da artırmaktadır [32]. Bu nedenle araştırmacılar klinik veya biyolojik tedavi sonlanımını öngörmeyi sağlayacak belirteçler üzerinde çalışmaya yönelmiştir [37]. Depresyon hastaları tedavi öncesinde ve tedavi sırasında genetik özellikler (tek nükleotid polimorfizmi gibi), elektrofizyolojik değerlendirmeler (kantitatif elektroensefalografi, deri iletimi değişiklikleri gibi), biyokimyasal özellikler (beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar gibi fizyolojik sıvılarda belirli maddelerin düzeyi, üretim basamaklarında öncülleri ya da metabolitleri, etkinlikleri gibi), nöropsikolojik test performansları (bellek, dikkat ve yürütücü işlevler, duygu işleme gibi), yapısal ve işlevsel görüntüleme bulguları (belli beyin yapılarının hacimleri ya da işlevsel görüntüleme çalışmalarında saptanan göreceli etkinlikleri gibi) açılarından incelenmiştir [2-5].

Duygusal uyarıyı tanıma ve hatırlama, duygusal uyarıya dikkat etme gibi bilişsel süreçler duygusal işlemeyi oluşturur [6]. Duygu işleme düzenekleri ile yapılan çalışmalarda antidepresan tedavinin erken döneminde, klinik yanıt henüz ortaya çıkmadan saptanan değişikliklerin, tedavi yanıtını öngörebildiği gösterilmiştir [89]. Duygu işleme süreçlerine dahil edebileceğimiz duygu reaktivitesi (DR), duygusal bir uyarıya verilen hızlı ve kısa süreli yanıtıdır [93]. Duygu reaktivitesi birçok duygusal yanıt türü üzerinden incelenebilir. En sık kullanılanlar özbildirimler, fizyolojik ölçümler ve davranışsal ölçümlerdir. Davranışsal ölçümler için kullanılan düzeneklerden biri duygu ile değişen irkilme refleksidir (*emotion modulated startle reflex*). Olumlu bir uyarı karşısında irkilme yanıtının baskılandığı, olumsuz bir uyarı ile ise güçlendiği bilinmektedir [104, 188]. Laboratuvar ortamında müzik,

ses, video veya resimler kullanılarak katılımcılarda duygu uyandırılması hedeflenir. International Affective Picture System (IAPS) değerlik ve uyarılabilirlik eksenlerinde normatif değerleri belirlenmiş 1000'i aşkın resimden oluşur [106]. Değerlik puanları bir uyarana verilen yanıtı olumlu-olumsuz ekseninde derecelendirirken, uyarılabilirlik puanları heyecanlı/gergin-sakin/uykulu ekseninde derecelendirir. Depresyon hastalarında DR'nin baskılandığını bildiren birçok çalışma vardır [115, 149, 150]. Duygu ile değişen irkilme refleksinin (DDİ) olumlu ve olumsuz uyarana ile değişmediği gösterilmiştir. Ancak antidepresan tedavilerle değişimi üzerine yapılmış çalışma sayısı çok sınırlıdır, erken yanıt ile ilişkisini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Bu çalışmada majör depresyon hastalarında DDİ'nin antidepresan tedavi ile nasıl değiştiğinin incelenmesi ve tedavinin ikinci haftasında yapılacak ölçümlerle DDİ'nin erken yanıt ile olası ilişkisinin de araştırılması hedeflenmiştir. Duygu ile değişen irkilme refleksinin tedavi yanıtını öngörme gücünün değerlendirilmesi çalışmanın bir diğer amacıdır.

Bu çalışmada DR'nin antidepresan tedavi ile değişimini incelemek üzere hasta (n=30) ve sağlıklı kontroller (n=29) tedaviden önce ve tedavinin ikinci haftasında değerlendirilmiştir. Ek olarak hasta grubunun (n=13) ölçümleri tedavinin sekizinci haftasında tekrar edilmiştir. Her seansta depresyon ve anksiyete belirtileri Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI-I) ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda DR'yi değerlendirmek için IAPS'den normatif değerlerine göre 45 resim seçilmiştir. On beşer resim ile üç duygusal koşul (olumlu-nötr-olumsuz) oluşturulmuştur. Resimlerin gösteriminin başlamasından 3500-4500 ms sonra verilen akustik uyarılar ile irkilme tetiklenerek DDİ yanıtı değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların her resime verdikleri değerlik ve uyarılabilirlik puanları ile öznel deneyimlerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Yapılan analizler sonucunda tıbbi yazın ile uyumlu olarak sağlıklı kontrollerde irkilme yanıtının genliğinin olumlu koşulda nötre göre daha düşük olduğu, olumsuz koşulda ise daha yüksek olduğu ve 3 farklı koşulda verilen

yanıtların kendi arasında doğrusal bir örüntü oluşturduğu saptanmıştır. Bu çalışmada depresyon hastalarında DDİ'nin duygusal koşula yanıt vermediği de doğrulanmıştır. Çalışmamızda DDİ'nin erken antidepresan yanıtı açısından da bilgi verebileceği öne sürülmüş, ancak hastalarda tedaviden önce ve tedavinin ikinci haftası (2.seans) arasında DDİ yönünden bir farklılık saptanmamıştır. Ama tedavinin sekizinci haftasında (3.seans) hastalarda DDİ'nin duygusal koşul ile değiştiği ve kontrollere benzer doğrusal bir örüntü ortaya çıkardığı görülmüştür. Özbildirimlerden elde edilen sonuçların analizinde ise hastaların öznel değerlendirmelerinin duygusal koşuldan etkilendiği ancak reaktivitelerinin kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda katılımcı sayısının az olması bazal ölçümlerin tedavi yanıtını öngörmedeki katkısını, irkilme yanıtındaki seyrin, depresyonun başka hangi özellikleri ile bağlantılı olduğunu incelememize olanak vermemiştir. Hastalarda irkilme yanıtının tedavinin sekizinci haftasındaki kontrollerdeki doğrusal örüntüye benzer hale gelmesi, DDİ'nin tedavi ile değişen durumsal bir özellik olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguların ışığında, DDİ'nin depresyon alt tiplerinin belirlenmesinde, tedavi yanıtını saptamada ve gidişi belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olabileceği öne sürülebilir..



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Majör Depresif Bozukluk

En yaygın psikiyatrik bozukluklardan biri olan MDB belirgin yeti yitimine (disability) neden olabilen ve sıklığı giderek artan bir psikiyatrik rahatsızlıktır [1]. Yapılan çalışmalar toplumun %12.8'inin yaşamının herhangi bir döneminde MDB tanısı aldığını ve bu oranın distimik bozukluk da dahil edildiğinde % 14'e kadar yükselebildiğini göstermektedir [7]. Türkiye'de de depresyon ve anksiyete bozukluklarının en yaygın görülen ruhsal bozukluklar olduğu Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasında ortaya konmuştur [8]. Dünya çapında birçok bireyi etkileyen majör depresyon (MD), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada hastalık yükü nedenleri arasında dördüncü sıradadır ve 2020 yılında MD'nin bu listede ikinci sıraya yükseleceği öngörülmektedir [9]. Bazı yazarlar depresyonun yarattığı mortalitenin sigara ile benzer olduğunu iddia etmiş, kan basıncı, alkol tüketimi, kolesterol ve sosyal düzey göz önünde bulundurulduğunda dahi bu sonuç değişmemiştir [10]. Majör depresyon tedavisinin Avrupa Birliği'ne %60'ı doğrudan harcamalarla, %40'ı verimlilik kaybı ile ilişkilendirilen toplam 798 milyar Avroya mal olduğu tahmin edilmektedir [11].

#### 2.1.1 Bir Tam Sınıfı Olarak Majör Depresif Bozukluk

DSM 5'e göre çökkün duygudurum ya da ilgi kaybına ek olarak belirgin kilo değişiklikleri, uyku bozuklukları, psikomotor aktivitede değişiklik, yorgunluk-halsizlik, değersizlik hissi-suçluluk duygusu, odaklanamama-kararsızlık, ölüm ve özkıyım düşünceleri belirtilerinin en az dördünden iki haftadan uzun süreyle yakınan bireylere, eğer bu belirtiler bireyin hayatında belirgin işlev kaybına neden oluyorsa MD tanısı konulabilmektedir [12]. Bu tanısal ölçütlerin geçerliliğine ve güvenilirliğine rağmen MD belirtileri kişiler arasında çeşitlilik göstermektedir [13]. Birçok araştırmacı MD'nin homojen bir hastalık değil, birden çok boyuttan oluşan bir sendrom olduğu görüşünü öne sürmektedir [14-16]. Bu görüşe göre yeni bir

antidepresan ilacı keşfedebilmek için harcanan emek ve paraya rağmen, mevcut tedavilere üstün, etki mekanizması onlardan farklı bir ilacın klinik kullanıma sunulmamasının en önemli nedenlerinden biri çalışmalarda depresyon hastalarını homojen bir grup olarak almaktır [17]. Araştırmacılara göre bu yaklaşım MDB'nin altında yatan etiyolojik mekanizmaları anlamamızın önüne geçmekte ve etiyolojiye yönelik tedaviler geliştirme yolunu tıkamaktadır [14-16].

Majör depresif bozuklukta farklı belirtilerin ya da MDB'nin öne sürülen farklı alt tiplerinin tedavi ve hastalığın gidişi ile ilişkilerini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Klinik görünüm ile belirlenen melankolik, atipik ve anksiyeteli depresyon alt tiplerinin altında farklı mekanizmaların yattığı ve mevcut tedavilere farklı yanıtlar verdiği savunulmaktadır [18]. Majör depresif bozukluk alt tiplerini belirli ölçütlerin varlığına göre belirleyen sınıfsal yaklaşımlar dışında, depresyon belirtilerini boyutsal olarak ele alan yöntemler de vardır. Genellikle doktor tarafından veya öz bildirim yoluyla doldurulan ölçekler sayesinde, maddelerin oluşturduğu kümelere veya bu maddelerin arkasında var olan az sayıda gizli faktöre ulaşmayı ve MDB alt tipleri oluşturmayı amaçlayan çalışmalar son yıllarda çok ilgi görmektedir. Uher ve arkadaşları yaptıkları büyük ve çok uluslu çalışmada Montgomery Asperg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), HAM-D ve BDÖ üç faktörlü ortak bir modelini göstermişlerdir. Bu çalışmada “gözlenen duygudurum ve anksiyete” faktörü klinisyen tarafından değerlendirilen anksiyete, duygudurum ve aktivite maddelerini içermektedir. “Kognitif” faktör, özkıyım, suçluluk duygusu, karamsarlık gibi maddelerle ilişkili bulunmuştur. Üçüncü faktör, “nörovejetatif” faktör ise iştah, kilo kaybı, uyku ve cinsel istek ile ilgili maddeleri içermektedir [19]. Ancak bu tür çalışmaların sonucunda elde edilen faktörlerin çalışmalar arası tutarlılık göstermediği unutulmamalıdır [15].

Klinik belirtileri temel alan çalışmalarla tutarlı MDB alt tipleri ortaya konulamamıştır. Belirti, tedavi yanıtı ve gidiş açısından MDB'nin gösterdiği çeşitliliği aydınlatacak biyolojik belirteçlerin, güvenilir ve geçerli MDB alt tipleri oluşturmasını sağlayacağı umulmaktadır. Son yıllarda biyolojik belirteçlerin birçok araştırmada bir sendrom olarak depresyonla ilişkisinden çok anhedoni, duygusal

değerlendirme ve psikomotor retardasyon gibi belirti boyutları ile ilişkileri araştırılmakta, belirtilerin altında yatan devrelerin anlaşılması hedeflenmektedir. Henüz MDB'nin tanı ve tedavisinde yol gösterecek girişimsel olmayan, niceliksel tek bir klinik teste ulaşılamamış olsa da [20], birden çok biyolojik belirtecin birlikte kullanılmasının geçerliliği arttıracığı düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır [21].

### 2.1.2 Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Yanıtı

Yüzlerce randomize kontrollü çalışma depresyonu tedavi etmeye yönelik çeşitli ilaç ve psikoterapi girişimlerinin, belirtileri etkin bir biçimde azalttığını ortaya koymuştur [22]. Bu tedavilerin bekleme listesi ve plasebo haplarla kıyaslandığında daha iyi sonuçlara yol açtığı kanıtlanmıştır. Ancak uygun tedavi düzenlenmesine rağmen depresyon hastalarının %15'i ilk başlanan antidepresana hiç yanıt vermezken %25-30'u da yetersiz yanıt vermektedir [23, 24]. Çalışmaya alma ölçütleri nedeniyle klinik uygulamadaki gerçek hasta grubunu yansıttığı kabul edilen STAR-D çalışmasında seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) olan sitalopram tedavisi alan hastaların %49'unda yanıt alındığı ve %28'inde düzelme gözlemlendiği saptanmıştır [25]. Yanıtsızlık durumunda farklı güçlendirme stratejileri ve kombinasyon tedavilerinin basamaklı şekilde uygulandığı bu çalışmada, her basamakta yanıt oranında artış olmasına rağmen, çalışma sonunda tedavi yanıtsızlığının %30 gibi yüksek oranlarda olduğu ortaya konmuştur [26]. Pek çok tedavi rehberinde MD tedavisinde SSGİ'lerin ilk seçenek olarak önerildiği göz önünde bulundurulduğunda [27], bu bulgular yeni antidepresan ilaçlara duyulan gereksinimin altını çizmiştir. Hem klinik hem de prelinik çalışmalarda yeni tedavi geliştirilmesine yönelik çok sayıda hedef saptanmış, ancak yirmi yılı aşkın bir süredir mevcut tedavilere üstün bir ilaç bulunamamıştır [17].

Tıbbi yazında tedavi yanıtını tanımlamada yanıtsızlık, kısmi yanıt, yanıt, düzelme ve iyileşme kavramları ön plana çıkmaktadır, ancak bu kavramların tanımları konusunda net bir uzlaşma sağlanamamıştır. Genel olarak “kısmi yanıt” değerlendirme ölçeklerinde elde edilen toplam puanın tedavi başlangıcına göre

%25-50 arasında düşmesi, “yanıt” değerlendirme ölçeklerinde elde edilen toplam puanın başlangıca göre %50 ve üzerinde düşmesi olarak kabul edilir. Yanıtta önemli oranda değişiklik gerçekleşmiş olsa da klinik olarak anlamlı olabilecek düzeyde belirtiler devam ediyor olabileceğinden, “düzelmeye” belirti şiddetinin değerlendirildiği çeşitli ölçeklerden alınan puanla değerlendirilmektedir; örneğin, HAMD-17’den elde edilen toplam puanın 7 veya daha az, MADRS’den alınan toplam puanın 10 veya daha az, Klinik Global İzlenim değerlendirmesinin 1 olması gerekmektedir. [28, 29]. Tedaviye klinik olarak anlamlı yanıt vermeyenler ise ‘yanıtsız’ olarak değerlendirilir. “İyileşme” ise HAMD-17’ye göre 6 ay ve daha uzun süre, BDÖ’ye göre 4 aydan daha uzun süre belirtinin olmaması şeklinde tanımlanır [28]. 1990’lı yıllarda depresyon tedavisinde temel hedef tedavi yanıtıyken son 10 yılda iyileşme ve düzelmeye temel hedef haline gelmiştir [30]. Bu değişimde depresyon tedavisine rağmen devam eden kalıntı belirtilerin depresyon yinelemesindeki önemini gösteren çalışmalar yol gösterici olmuştur [31].

Antidepresan tedavilerle ilgili bir diğer sorun, yanıtın tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra ortaya çıkmasıdır [32]. Bu gecikme hızlı yanıt alınması gereken, intihar girişimi riski bulunan hastalarda daha fazla önem taşımaktadır. Ayrıca belirtilerin tedaviye geç yanıt vermesine rağmen, yan etkilerin erken dönemde ortaya çıkması tedaviye uyumu bozmaktadır. Tedavi başlangıcı ve yanıt arasındaki bu zaman farkı antidepresan tedavinin etkili olup olmadığını belirlemesini zorlaştırmaktadır. Tedavi değişikliği için gerekli süre ile ilgili tedavi rehberlerinin farklı önerileri vardır. Amerikan Psikiyatri Birliği en az 4 hafta süre ile beklenmesi ve 4-8 hafta süresince yanıt alınamadığı durumda kullanılan ilacın değiştirilmesi gerektiğini belirtmektedir. 6-8 haftalık tedavi sonucunda orta derecede bir düzelmeye görülmezse tedavi planının yeniden düzenlenmesi önerilmektedir [27]. Dört ile sekiz haftalık tedavi süreci sonucunda kısmi yanıt alındığı durumlarda tedavi dozunun artırılması, güçlendirme tedavileri, antidepresan tedavinin değiştirilmesi, psikoterapi ya da elektrokonvulzif tedavi (EKT) önerilmektedir. NICE (2004) tedavi rehberinde 4 hafta içerisinde tedaviye hiç yanıt alınamaması ya da az miktarda yanıt alınması durumunda tedavi değişikliği planlanabileceğini önerilmektedir. Tüm tedavi

rehberlerinin ortak önerisi tedavi yanıtının değerlendirilmesi için en az 4 haftalık bir sürenin gerekli olduğu yönündedir. Tedavinin daha erken haftalarında ortaya çıkan yanıtla ilgili geçmişte yapılan çalışmalar sonucunda ilk 2 haftada gözlenen yanıtın plasebo yanıtı olduğu, daha sonraki haftalarda ortaya çıkan yanıtın ise gerçek ilaç yanıtı olduğunu öne sürülmüştür [32]. Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışma antidepresan tedavi altında depresif belirtilerde erkenden ortaya çıkan azalmanın daha sonraki kararlı yanıtı ve düzelmeyi öngörebildiğini öne sürmektedir [33, 34]. Tıbbi yazında erken yanıt veya "iyileşmenin başlangıcı" tanımları üzerinde bir anlaşma yoktur. Genellikle iyileşmenin başlangıcı HAM-D puanlarında sonradan yükselme eğilimine girmeme şartıyla %20 veya %30'dan fazla düşüş görülmesi olarak kabul edilmektedir [35] [36]. İyileşmenin hızlı başlaması dördüncü haftadaki tedavi yanıtını öngörebilmeyi sağlamaktadır [37]. Erken yanıt ise iyileşmenin tedavinin ilk iki haftası içinde başlaması olarak tanımlanabilir. Erken yanıtın negatif öngörme değeri, pozitif öngörme değerinden de daha yüksektir, bu nedenle tedaviden fayda görmeyen hastalarda 2. hafta gibi erken bir dönemde, özellikle ağır durumlarda tedavi değişikliğine gidilmesi önerilmektedir [3].

### **2.1.3. Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Yanıtını Öngören Faktörler**

Majör depresif bozukluk belirtilerinde görülen erken iyileşme, tedavi yanıtını öngörmeyi hedefleyen birçok araştırmanın konusu olmuş ve yukarıda söz edildiği gibi pozitif ve negatif öngörme değeri yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalığın şiddeti, süresi, depresyon dönemlerinin sıklığı, eşlik eden anksiyete bozukluğu ve başlangıç yaşının, tedavi sonlanımını zayıf da olsa öngörebildiği gösterilmiştir [38]. Depresyon hastalarının önemli bir bölümünün ilk önerilen ilaç tedavisi ile hedeflenen düzelmeye ulaşamadığını gösteren çalışma bulguları, araştırmacıları tedavi sonlanımını öngörmeyi sağlayacak bu ipuçları üzerinde çalışmaya yöneltmiştir [39]. Tedavi sonlanımını öngörmeye yönelik stratejiler, tedaviden önce ya da tedavinin erken döneminde hastaları doğru tedavi seçeneği ile eşleştirmeyi hedeflemektedir. Böylece hastanın tedaviye uyumunun artması, yanıtızlığa bağlı işlev kaybı ve sıkıntının en aza indirilmesi, tedaviyle ilişkili yan etkilerin azaltılması, depresyon ve tedavi ile

ilgili olumsuz tutum ve beklentilerin gelişmesinin ve sonuçta olası kötü gidişin önüne geçilmesi mümkün olacaktır. “Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisi” olarak anılan bu yaklaşım, tedavinin iki farklı döneminde etkin olabilmektedir. Tedavi başlanmadan önceki aşamada değerlendirilen kimi değişkenlerin tedavi sonlanımını öngörmesi, böylece ilaç seçimini etkilemesi olasıdır. Tedavi başladıktan sonra erken dönemde bazı değişkenler aracılığıyla sonlanımı kestirmek ve duruma göre tedavi değişikliğini bu evrede gerçekleştirmek de bir diğer yaklaşımdır [40]. Klinik ve sosyodemografik değişkenlerin yanı sıra çok sayıda biyolojik değişkenin tedavi sonlanımını öngörme gücü olduğu öne sürülmektedir [41].

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsünün (NIMH) bir girişimi olan ve bütün dünyada psikiyatri araştırmalarına yön veren “Araştırma Alanı Ölçütleri” (Research Domain Criteria / RDoC) ile tanısal değeri olan ve tedavi seçimi sırasında yönlendirici olabilecek biyolojik belirteçlerin tanımlanması hedeflenmektedir [42]. Araştırma alanı ölçütleri psikiyatrik hastalıkların beyin devrelerinde var olan bozukluklar sonucu ortaya çıktığını kabul etmekte; bilişsel ve motivasyonel alanların, devre-davranış ilişkisi içinde çalışılabileceği bir çerçeve ortaya koymaktadır. Araştırma alanı ölçütleri sınıflandırması bilişsel ve motivasyonel alanlardaki bozuklukların, nöral devrelerde bir karşılığı olduğunu, bu devreler üzerinde hastalığa ait nörofizyolojik, nörokimyasal ve genetik öğeleri içeren “biyolojik imzaların” var olacağını varsaymaktadır. Buradan yola çıkılarak depresyon hastaları tedavi öncesinde ve tedavi sırasında genetik özellikler (tek nükleotid polimorfizmi gibi), elektrofizyolojik değerlendirmeler (kantitatif elektroensefalografi, deri iletimi değişiklikleri gibi), biyokimyasal özellikler (beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar gibi fizyolojik sıvılarda belirli maddelerin miktarı, üretim basamaklarında öncülleri ya da metabolitleri, etkinlikleri gibi), nöropsikolojik test performansları (bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi), yapısal ve işlevsel görüntüleme bulguları (belli beyin yapılarının hacimleri ya da işlevsel görüntüleme çalışmalarında saptanan göreceli etkinlikleri gibi) açılarından incelenmiştir [2, 4, 5]. Bu değerlendirmelerle izlenen parametrelerin doğrudan hastalık patofizyolojisi ile

ilgili olmasa bile tedavi sonlanımını öngörmeye tekli ya da gruplar halinde anlamlı olabileceği gösterilmiştir.

Tedavi sonlanımına dair biyolojik belirteçlerin tanımlanmasının nihai amacı tedavi başlangıcından önce hastaları ortak bir nörobiyolojik alt yapıya sahip olan ve belirli tedavilere benzer yanıt vermesi olası gruplara ayırabilmektir. Üzerinde çok çalışılmış örneklerden biri serotonin taşıyıcısını (5HT-T) kodlayan *SLC6A4* geninin promoter bölgesinde görülen polimorfizmdir; yazında daha çok kısa ve uzun varyantlarının üstünde durulur. Serotonin taşıyıcısının sinaptik aralıktaki serotonin düzeyi üzerinde belirleyici etkisi vardır [43]. Transkripsiyonel etkinliğinin zayıf olduğu saptanan kısa varyantın iki kopyasına sahip olanlarda MDB belirtileri, MDB tanısı ve özkıyım oranları daha yüksek bulunmuştur [44, 45]. İki uzun kopyaya sahip olmanın MDB’de daha iyi SSGİ yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [46, 47]. Bu gende görülen polimorfizmin tek başına olmasa da bir batarya içinde öngörme değeri olacağı düşünülmektedir [48]. Serotonin taşıyıcı geni dışında, STAR-D çalışmasında tedavi yanıtı üzerinde moderatör etki gösterdiği düşünülen genlerden bazıları: FK506-bağlayıcı protein (FKBP-5), glutamat reseptör iyonotropik kainat-1 (GRIK1), potasyum kanalı alt ailesi-K üye 2 (KCNK2), siklik-AMP yanıt elementi bağlayıcı protein 1 (CREB1)'dir [49]. Tedavi başlangıcında yetersiz antidepresan tedavi yanıtı ile ilişkilendirilen başka bir biyolojik işaret manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de görülen beyaz cevherde hiperintens lezyonlardır [50].

Kemirgenlerde stresin nörogenez üzerindeki etkisi ile hipokampusta BDNF miktarının düşüklüğü arasındaki ilişkiye ve antidepresanların hipokampus ve PFK'de BDNF düzeyini arttırdığına işaret eden bulgular depresyon hastalarında BDNF başta olmak üzere birçok nörotrofik faktörün periferik kan düzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur [51]. Sık olarak plazma BDNF düzeylerinin depresyonda kontrollere göre daha düşük olduğu ve çeşitli antidepresan tedavilerle yükseldiği saptanmıştır; ancak aksini gösteren bulgular da mevcuttur [52].

Depresyon patogenezinde ve antidepresan tedavilerin etki mekanizmalarında bağışıklık sisteminin rolü olduğuna işaret eden kanıtlar inflamatuvar süreç elemanlarını güçlü birer biyolojik belirteç adayı yapmıştır [53, 54]. IL-1b, IL-6,

TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin kan düzeylerinin hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada saptanmıştır [55, 56]. Bu hastalarda anhedoni, halsizlik, uyku bozukluğu belirtilerinin daha sık gözleendiği bildirilmiştir [57]. Yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyleri olan hastalarda antidepresan tedaviye yanıtın daha zayıf olduğu ve hastalığın daha kronik bir gidişi olduğu öne sürülmektedir [58], öyle ki bazı hastalarda anti-inflamatuvar girişimler depresif belirtileri ortadan kaldırabilmektedir [54]. Yapılan meta-analizler antidepresan tedavi sonrasında proinflamatuvar sitokin düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuştur [53, 59]. Bu düşüşün klinik iyileşme ile ilişkili olup olmadığı tartışmalı olsa da sitokinler, hastaları altta yatan etiyolojik mekanizmalar doğrultusunda ayırabilecek biyolojik belirteçlerin daha etkin tedavi algoritmaları oluşturulmasında sağlayabilecekleri katkılara işaret eder. Ancak çalışmalardan elde edilen heterojen bulgular, proinflamatuvar sitokinlerin depresyon patogenezindeki rolü hakkındaki bilgilerimizin henüz yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Gen çevre etkileşiminin karmaşık doğası göz önünde bulundurulduğunda tedavi öncesinde saptanan bir biyolojik belirteçin, tedavi başladıktan sonra oluşacak değişiklikleri öngörebilmesi güçtür. Bu nedenle tedavi sonlanımını öngörmede duruma bağlı, zamana yayılmış dinamik ölçümlerin tedavi öncesi gerçekleştirilen statik ölçümlerden daha kullanışlı olabileceği düşünülmektedir [60]. Başlanan tedavi ile nöroplastikliğin tetiklenip tetiklenmeyeceğini, tedavinin erken döneminde ölçülen bu tür dinamik belirteçlerin öngörebileceği düşünülmektedir [3]. Literatürde tedavi ile değişen, yanıt ile arasında nedensel ilişki olan biyolojik belirteçler mediyatör olarak anılmaktadır [61]. Tedaviye ikincil olarak değişen, bir şekilde tedavi yanıtı ile ilişkili olan ancak hastalığın düzelmesini sağlayan süreçlerle hiçbir ilişkisi olmayan mediyatörler de olabilir. İdeal bir mediyatör hastalık durumunda bir değişme olmadan tedavi yanıtı hakkında fikir verebilmelidir. Erken dönemde trofik faktörlerde, gen ifadesinde, işlevsel bağlantılılıkta ve beynin osilatuar aktivitesinde görülen veya görülmeyen değişikliğin tedavi yanıtı veya yanıtızsızlığını öngörmesi beklenir. Leuchter ve arkadaşları (2015) kantitatif EEG ile saptanan osilatuar senkronizasyonda (OS) görülen değişikliklerin tedavi yanıtını öngörmede umut



verici bir biyolojik belirteç olduğu düşünülmektedir. Özellikle theta (4-8 Hz), ve alpha (8-12 Hz) frekans bantlarında görülen değişikliklerin farmakoterapi, transkranyal manyetik stimülasyon (TMS), derin beyin stimülasyonu (DBS) sonrası tedavi yanıtı ve iyileşme ile ilişkili olduğunu ortaya konmuştur [62]. Olumlu klinik yanıtı öngörmek için en uygun ölçüm zamanının tedavi başladıktan bir hafta sonra olduğu bildirilmiştir [63]. Leuchter ve arkadaşları (2015) OS'yi MDB'da talamokortikal disritmi hipotezi ile ilişkilendirmiştir. OS'de erken dönemde görülen değişikliklerin antidepresan tedavi yanıtını öngörmesi ve yazarlara göre hastalık etiyojisi ve tedavi yanıtı ile arasındaki olası nedensel ilişki OS'yi iyi bir biyolojik belirteç adayı yapsa da OS'nin öngörme gücü henüz geniş klinik örneklemelerde çalışılmamıştır.

Duyguların MD'deki merkezi yerine rağmen, depresyon hastalarında tedavi sonlanımını öngörebilecek duygularla ilişkili biyolojik belirteçleri araştıran çalışmaların sayısı şaşırtıcı derecede azdır. Majör depresyon hastalarında yapılan çalışmalar antidepresan tedavinin henüz erken döneminde olumlu kelimelerin daha iyi hatırlandığını saptamış ve bu bulgunun belirtilerdeki gerileme ile paralel olduğunu ortaya koymuştur [64-66]. Belirtilerin toplamında henüz bir düzelme görülmeden ve duygudurumda öznel bir değişiklik ortaya çıkmadan duygusal işleme saptanan bu değişikliklerin tedavi sonlanımını öngörebileceği düşünülmektedir [65, 67, 68].

## **2.2. Majör Depresif Bozuklukta Duygusal İşleme (*Emotional Processing*)**

Duygusal uyarı tanıma ve hatırlama, duygusal uyarana dikkat etme gibi bilişsel süreçler duygusal işlemeyi oluşturur [6]. Depresyonda duygusal bilginin yanlı işlendiği yaygın kabul gören bir olgudur ve depresyonun bilişsel teorisi ortaya atıldığından beri vurgulanmaktadır. Çalışmalarda depresyon hastalarının hafıza, dikkat ve tanıma işlevleri ile ilişkili görevlerde olumlu uyarana aleyhine ve olumsuz uyarana lehine yanlı yanıtlar verdiği tekrar tekrar gösterilmiştir [64, 65]. Depresyonda belleğin yanlılığı üzerinde çok durulmuştur, özellikle kişinin kendisi ile ilgili bilgileri içerdiği durumlarda bu etkinin daha belirgin olduğuna dikkat çekilmektedir. Örneğin

depresyon hastalarının sağlıklı kontrollere göre kendileri ile ilgili daha çok olumsuz sıfat hatırladığı gösterilmiştir [69].

Duygusal uyarıları değerlendirme ve duygu reaktivitesinin düzenlenmesinde prefrontal devrelerin önemli rolü olduğu bilinmektedir [70]. Amigdala ve hipokampusun gelen bilginin duygusal yönünün işlenmesinde rolü bulunurken, prefrontal korteksin bu alanlar üzerinde düzenleyici rolü vardır. Anterior singulat korteksin (ASK) amigdala ile doğrudan bağlantıları vardır [71]; dorsolateral prefrontal korteks (dLPFK) ve orbitofrontal bölgeler üzerinden düzenleyici etki gösterir [70]. Majör depresif bozuklukta özellikle sağ amigdalanın açık veya maskelenmiş korkulu yüz ifadelerine tepkisinin arttığı bilinmektedir [72]. Amigdalanın gösterdiği bu yanıt dLPFK'nın yetersiz etkinliği ile açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre depresyon hastalarında dLPFK'da olumsuz içerikli uyarıları izlerken görülen azalmış etkinlik bu uyarıların yukarıdan aşağı (*top-down*) değerlendirilmesinde (*appraisal*) bir gerilemeye, yani amigdala üzerindeki önleyici (*inhibitor*) etkinin zayıflamasına neden olmaktadır [73] Bu bulguların bir kısmının antidepresan tedavi ile normal kontrollerle benzer düzeylere geldiği gösterilmiştir [74].

Harmer ve arkadaşları antidepresan tedavi etkisini bilişsel nöropsikolojik model ile açıklamaktadır [75]. Bu modele göre etkin depresyon tedavisinin doğrudan etkisi, yukarıda davranış ve nöral aktivite düzeylerinde varlığı ortaya konan duygusal işlemelemedeki yanlılığı düzeltmektir. Duygusal uyarının bilişsel işlenmesi ile ilgili bu değişiklikler tedavinin doğrudan farmakolojik etkisi ile ilişkilidir ve tedavinin ilerleyen döneminde ortaya çıkan duygudurum değişikliklerinden ayrılmaktadır. Antidepresan tedavinin ilk haftasında duygudurumda bir değişiklik olmaksızın duygusal yanlılığın azaldığı sağlıklı kontrollerde ve depresyon hastalarında gösterilmiştir [76, 77]. Tedavinin bu olası doğrudan etkisi ile duygudurumdaki iyileşme arasında geçen süre zarfında hastanın duygusal bağlantılarını tekrar öğrendiği düşünülmektedir [78]. Duygusal uyarı işlemelemede yanlılığı azalan hastanın duygusal bağlantılarını kendi sosyal çevresi içinde tekrar tekrar kurduğu iddia edilmektedir. Bu model ile uyumlu olarak yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada

tedavinin birinci haftasında mutlu yüzleri tanınmasında görülen artışın 8 haftalık sitalopram tedavisinin sonundaki iyileşmeyi öngördüğü bildirilmiştir [68]

Tıbbi yazında antidepresanların duygusal uyarıların işlenmesi üzerindeki doğrudan etkisini destekleyecek birçok veri bulunmaktadır. Depresyon hastaları ve sağlıklı bireylerle bir seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetinin tek dozunun etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo alan depresyon hastalarının kontrollere göre yüz ifadelerini tanıma ve özilişkili (*self-referent*) sıfatları sıralama ve hatırlama görevlerinde olumlu uyarı aleyhinde davrandıkları saptanmıştır. Reboksetin alan depresyon hastalarının anksiyete düzeylerinde ve duygudurumlarında bir değişiklik olmadığı halde olumsuz uyarı lehindeki yanlılıklarının zayıfladığı görülmüştür [64]. Bu durum duygusal işlemedeki bu değişikliklerin duygudurum ile ilişkili bir epifenomen değil de ilacın doğrudan etkisi olduğunu düşündürür. Depresyon hastalarında tedavinin erken döneminde duygu işlemede görülen değişikliklerin ilerleyen haftalarda görülecek klinik iyileşmeyi öngörmeyi sağlayabildiğini ortaya koyan çalışmalar bu değişiklikler ile antidepresanların etki mekanizmaları arasındaki ilişkiye dikkat çeker. Sitalopram veya reboksetinin iki hafta kullanımı sonrasında mutlu yüzleri tanımada saptanan artışın tedavinin dördüncü haftasındaki klinik iyileşme ile bağlantı gösterdiği bildirilmiştir [65].

Sağlıklı bireylerle yapılan çalışmaların sonuçları da antidepresanların akut ve subakut dönemde duygusal işleme üzerinde olumlu uyarı lehinde bir yanlılığa neden olduğu göstermektedir. Sitalopram veya reboksetin tedavilerinin yedinci gününde yüz tanıma testinde olumsuz yüz ifadelerini işlemede azalma olduğu [76], yedi günlük tedavi sonrasında olumlu kelimelerin daha çok hatırlandığı gösterilmiştir [76, 79]. Tek doz reboksetin sonrasında katılımcıların mutlu yüz ifadelerini daha çok hatırladığı saptanmıştır [80]. Serotonin ve/veya noradrenalin geri alım inhibitörleri dışında daha farklı etki mekanizmalarına sahip mirtazapin ve agomelatinin de duygusal işleme üzerinde benzer etki gösterdiği saptanmıştır. Tek doz mirtazapin sonrasında sağlıklı bireylerin korkulu yüzleri daha az tanıdığı [81] ve sağ amigdala yanıtlarının azaldığı [82]; daha çok olumlu sözcük geri

çağırdığı gözlenmiştir [81]. Benzer şekilde bir melatonerjik reseptör agonisti ve 5HT<sub>2C</sub> reseptör antagonisti olan agomelatinin de olumlu duygusal belleği arttırdığı ve üzgün yüzlerin tanınmasını azalttığı gösterilmiştir [66].

Duygu işlemede rolü olduğu düşünülen birçok beyin bölgesinin depresyon ve antidepresan tedavi ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar antidepresanların duygu işleme üzerindeki doğrudan etkilerini desteklemektedir. Antidepresan tedavinin amigdala, PFK, striatum ve talamus arasındaki eşleşmeyi (*coupling*) arttırarak depresyonda rolü olan duygusal devrelerde dinamik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir [83]. Sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda da bir-üç hafta arası SSGİ veya SNGİ kullanımının tehditkar yüz ifadelerine amigdalanın verdiği yanıtı azalttığı [84], olumlu yüz ifadelerine verdiği yanıtı arttırdığı gösterilmiştir [85]. Depresyon hastalarında olumsuz yüz ifadeleri ile amigdala, ventral striatum ve frontoparietal korteksin aktivitelerinin arttığı [86, 87]. Sekiz haftalık SSGİ tedavisi sonrasında normal düzeylere indiği [88] hatta antidepresan tedavinin yedinci günü gibi erken bir dönemde dahi amigdala yanıtının azaldığı gösterilmiştir [89]. Depresyon hastalarında anterior singulat korteksin nötr uyarın ile karşılaştırıldığında olumsuz duygusal uyarana daha az yanıt verdiği bildirilmiştir, 8 hafta venlafaksin kullanımı sonunda verilen yanıtın normal düzeylere geldiği, ayrıca henüz tedavinin ikinci haftasında insula yanıtının da değiştiği gösterilmiştir [70]. Uyarınların duygusal değerliğine göre beyin bölge ve devrelerinde verilen farklı yanıtlar, bu sonuçların antidepresanların kan akımı veya metabolizma üzerindeki özgül olmayan etkilerinin yansımaları olmadığını düşündürür.

Antidepresanlar açıkça olumlu uyarınların işlemlenmesini arttırırken, olumsuz uyarınların işlemlenmesi azaltmaktadır. Davranış düzeyinde bu etkinin duygudurum değişikliklerinden önce, tedavinin erken bir döneminde ortaya çıktığını gösteren bulgular görüntüleme çalışmaları ile de desteklenmiş, hatta erken dönemde saptanan bu değişikliklerin tedavi yanıtını öngörmeyi sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Depresyon hastalarının randomize olarak essitalopram veya plasebo grubuna ayrıldıkları bir çalışmada, 7 gün boyunca essitalopram alan hastaların,

HAM-D puanları plasebo grubundakilerle benzer olmasına rağmen korkulu yüzlere karşı amigdala yanıtlarının belirgin ölçüde azaldığı gözlenmiştir [78]. Arce ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada essitalopram tedavisinin 7.günü ile tedavi başlangıcı arasında beynin bazı devrelerinde görülen değişikliklerin altıncı haftadaki tedavi yanıtını öngörebileceği öne sürülmüştür [90]. Özellikle tedaviye yanıt verenlerde korku dolu yüz ifadelerine karşılık anterior singulat korteks, insula, talamus ve amigdalayı içeren bir ağın daha az etkinleştiği gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada bu bulgu doğrulanmıştır [77]. Essitalopram, sertralin ve venlafaksin yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi başlangıcında subliminal mutlu ve korku dolu yüz ifadelerine verilen azalmış yanıtın klinik yanıtı öngörebildiği gösterilmiştir. Özellikle amigdalada mutsuz yüz ifadelerine verilen yanıtta yüksekliğin venlafaksin tedavisine yanıtızsızlığı öngörmeyi sağladığı bildirilmiştir [72].

Duygu işlemlerde görülen yanlılıkların antidepresan tedavi yanıtını öngörmekle ilgili güçleri araştırılmakta, ancak yukarıda söz edilen testlerin tek tek kullanılması yeterli bulunmamaktadır. Etkin ve arkadaşları 2015 yılında 1008 depresyon hastası ile tedavi öncesinde psikomotor aktivite, yürütücü işlevler, bellek, işleme hızı ve duygusal işleme ile ilgili uyguladıkları 13 testten elde ettikleri sonuç ile hastaların essitalopram, sertralin ve venlafaksin tedavisine yanıtları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonunda 13 testin toplamında en düşük puanı alan dörtte birlik hasta grubunun 8 haftalık essitalopram tedavisine daha az yanıt verdiği gösterilmiştir [91].

Tarih boyunca birçok filozof tarafından duyguların bilişsel süreçlerin işleyişini bozduğu düşünülmüş, duygu ve düşüncelerin birbirlerinden ayrı iki dünya olduğu fikri kabul görmüştür. Son yıllarda ise duygusal süreçler ve bilişsel süreçlerin kesiştiği birçok defa gözler önüne serilmiştir [92]. Majör depresyonda duygu-biliş kesişiminde görülen değişiklikleri anlamak klinik tanı için başat önemi olan duyguların hastalığın etiyolojisinde ve tedavi yanıtındaki rolünün anlaşılması açısından önemlidir. Duygusal ve bilişsel sistemleri birbirinden ayırabilmek mümkün olmasa da, duygusal işlemlenin duygusal bir süreçten çok bilişsel bir sürece daha

yakın olduğu açıktır. Depresyonun bilişsel işlevler üzerine olan bilinen etkileri, bu çalışmaların bulgularının ne ölçüde duygusal süreçlerle ilgili olduğu konusunda soru işaretlerine yol açmaktadır. Bu nedenle bilişsel süreçlerin ölçümlerini daha az etkilemesi beklenen duygu reaktivitesi düzeneklerinin (kalp hızı çeşitliliği, solunumsal sinüs aritmisi, cilt iletkenliği ve DDİ) duygusal süreçleri anlamada yeni kapılar açabileceği düşünülebilir. Duygu-biliş kesişiminde yer alan duygusal işlemlenin depresyonun sınıflandırılmasında ve tedavi yanıtının öngörülmesinde değerli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu gelişmeye paralel bir gelişmenin de bilişsel süreçlerle daha az kesişen duygusal süreçler üzerinden yürüyebileceği öne sürülebilir.

### **2.3. Duygu Reaktivitesi**

Duygu reaktivitesi duyguya yol açan bir uyarıyı takiben ortaya çıkan kısa süreli duygusal yanıtlardır [93]. Uyanık olduğumuz her an dış dünyaya ve bedenimize ait duyumlar alırken, bir yandan da zihnimizden şimdiye, geçmişe ve geleceğe dair birçok düşünce, imaj, ses akmaktadır. Duygusal süreçleri hızlıca tetikleyen bu uyarılar sayesinde her gün birbirinden farklı birçok duyguyu bazen şiddetli bazen farkında bile olmadan ardı ardına yaşarız. Duygulardaki bu dinamik değişiklikler, onların bir afektif sistemin iç ve dış uyarılara verdiği yanıtlar olarak düşünülmesine yol açmıştır [94]. Uyarılara verilen duygusal reaksiyonların şiddeti ve zamanlamasının bireyler arası çeşitlilik gösterdiği ve bunun dayanıklılık, psikolojik işlevsellik ve iyilik halinin bir belirteci olduğu kabul görmektedir [95, 96]. Bazı yazarlara göre duygu reaktivitesi, belirli yanıt örüntülerinde genetik ve çevresel birçok faktörün oluşturduğu biyolojik bir yanlılıktır [97].

Duygu reaktivitesinin süregiden duygudurumun üzerine verilen bir yanıt olduğu, izole ortaya çıkmadığı düşünülür. Bu nedenle duygu reaktivitesini sadece bir uyarana verilmiş yanıt olarak değil, bir uyarı ile değişmiş duygusal durum olarak da tanımlamak gerekir [93]. Ancak çalışmalarda duygu reaktivitesi ile duygudurum arasındaki ilişki ihmal edilebilir ve elde edilen sonuçlarda iki kavramın ölçümleri birbirleri ile her zaman uyumlu değildir. Bu noktada duygudurum ve duygu

reaktivitesi ayırımına açıklık getirmek uygun olacaktır. Duygudurum çevredeki uyarılarla sıkı bir ilişkisi olmayan yaygın, yavaş değişim gösteren his durumları olarak tanımlanmaktadır [98]. Duygular ise uyarana verilen hızlı ve kısa süreli yanıt [93], bu yanıt öznel hislerde, davranışta ve fizyolojide kendini gösterir [98].

William James'in 1884'de yayınlamış olduğu 'Duygu Nedir?' adlı makalesinde yanıtlamaya çalıştığı soru psikoloji ve sinirbilim alanlarında süregelen bir tartışma konusu olmuştur. James ve Lange farklı somatoviserel değişikliklerin farklı duyguları ortaya çıkardığını öne sürmüşken; Cannon (1927) ise tersini iddia etmiş, otonomik değişimlerin duyguları etkilemek için yavaş ve farklılaşmamış olduğunu söylemektedir. O günden bu güne her iki hipotezi de destekleyecek birçok iddia ortaya atılmıştır [99-101]. Ancak her iki fikir de temel duyguların (neşe, üzüntü, şaşkınlık, öfke, korku, iğrenme) beyinde ve otonomik sistem etkinliğinde farklı örüntülerle ilişkili olduğunu kabul eder. Yapılan görüntüleme ve psikofizyoloji çalışmaları bu fikri desteklese de, meta-analizler sonuçların tutarsızlığına işaret eder [102, 103]. Lang ve arkadaşları (1990) duyguların stratejik ve taktiksel yönlerini tanımlayarak bu tutarsızlığa bir açıklama getirmeye çalışmışlardır [104]. Taktikler bağlama özgü örüntülerdir ve aynı duygunun farklı durumlarda farklı taktikler ile ilişkili olması otonomik etkinliğin gösterdiği çeşitliliği açıklayabilir. Stratejiler ise çekici (*apetitive*) uyarıyı korumak, itici (*aversive*) uyarıdan kaçmak gibi daha genel amaçlara yöneliktir. Dickinson ve Dearing 1979 yılında iki motivasyonel sistem tanımlamışlardır: itici ve çekici. Bradley ve Lang bu iki sistemin duyguların temeli olduğunu öne sürmüşlerdir [105]. İtici motivasyonel sistem ile olumsuz, hoş duyguların, çekici sistem ile ise olumlu, hoş duyguların ilişkili olduğu düşünülmektedir. Duygular harekete hazırlık olarak görülmektedir. İnsanlarda duygusal algı, düşünce ve görüntüler eski limbik devreleri ve refleks örüntülerini harekete geçiren motivasyonel ipuçları olarak davranır. Motivasyonel devreler, duygular aracılığı ile dikkati ve toplanan bilgiyi arttırmak, refleksif otonomik ve motor yanıtları tetikleme amacı ile kortikal ve subkortikal birçok alanı etkilerler ve böylelikle hayatta kalım ile ilgili uyarana dair işlemler o sırada sürmekte olan diğer işlemlerin önüne geçer.

İki uçlu motivasyonel sistemin izlerine dilde de rastlanmaktadır. İngilizcedeki duygu göndermeli sözcüklerin faktör analizinde değerlik (*valance*) ve uyarılabilirlik (*arousalability*) faktörlerinin varyansın çoğunu açıkladığı gösterilmiştir [104]. Uyarılabilirlik motivasyonel hareketlenmenin şiddetini yansıtır ve uyarının acı/ödül verme olasılığı, ne kadar uzakta olduğu ve hayatta kalım açısından önemi ile ilişkilidir. Heyecan-sakinlik ekseninde tanımlanır [106]. Değerlik ve uyarılabilirlik boyutları kullanılarak iki boyutlu bir duygu uzayı öne sürülmüştür. Bu uzayda temel duyguların iki eksen içinde yerleştikleri gösterilerek iki uçlu motivasyonel organizasyon iddiası desteklenmiştir [105]. Bir uyarana hızlı ve geçici yanıtın değerlendirilmesinin amaçlandığı duygu reaktivitesi çalışmalarında hemen her zaman iki boyutlu duygu uzayı kullanılmaktadır.

Duygu reaktivitesi duyguya yanıt veren birçok sistem üzerinden incelenebilir. Tıbbi yazında hangi sistemlerde duygusal yanıtların izini görebileceğimiz ve bu sistemlerin duygu reaktivitesi ile nasıl bir ilişkisi olduğuna dair henüz tam bir fikir birliği yoktur. Ancak Bylsma ve arkadaşlarının 2008'de öne sürdükleri üç yanıt sisteminin (davranışsal, öznel ve otonomik sinir sistemindeki periferik fizyolojik yanıtlar) üzerinde kısmen uzlaşmıştır [98]. Öznel deneyimlerin kaydedildiği özbildirim ölçekleri çalışmalarda en sık kullanılan ölçüm yöntemidir. Diğer ölçümlerle beraber ya da tek başına kullanılabilir. Genellikle uyarın esnasında ya da uyarının hemen sonrasında katılımcılara verilen olumlu olumsuz duygulanım ölçeği (PANAS) ya da "Self Assessment Manikin" (SAM) kullanılmaktadır. Davranışsal ölçümler mimiklerin kodlanması, yüz kaslarından elektromiyografik ölçümler ve duygu ile değişen irkilme yanıtı kaydı ile gerçekleştirilirken; fizyolojik ölçümler için otonomik sinir sisteminin periferik değerlendirilmesinde kabul gören nabız, kan basıncı, solunum sayısı, sempatik deri yanıtı, nabız çeşitliliği, respiratuvar sinüs aritmisi kullanılmaktadır. Bunların dışında hormonal parametreler ve nörogörüntüleme kullanılarak yapılan çalışmalar da bulunmaktadır [98]. Falkenberg ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada duygu reaktivitesi ölçümlerinin davranış, öznel deneyim ve psikofizyolojik boyutları arasında farklılık gösterebileceği ortaya konmuştur [107]. Bu nedenle farklı ölçütlerin birlikte



kullanılmasının duygusal işlevselliğın değerlendirilmesinde daha yararlı olacağı düşünölmektedir.

Çalışmalarda duygu reaktivitesi çoğunlukla laboratuvarıda duygu uyandırıcı bir uyaran yardımı ile tetiklenir. Bu amaçla hayal etme, film kesitleri, müzik, resim, öyküler veya hastanın kendi anıları kullanılabilir [107]. Psikolojik strese karşı reaktivitenin değerlendirilmesi için de Trier sosyal stres testi, soğuk baskı testi, mental aritmetik, topluluk önünde konuşma yapma gibi yöntemler kullanılmaktadır [108]. Duygu reaktivitesi üzerinde en belirgin etkinin film kesitleri ile elde edildiğı, özellikle kişisel bilgi içeren uyaranların daha çok reaktiviteye neden olduğı görölmüştür [107]. Pasif olarak maruz kalınan film, resim gibi uyaranların kullanıldığı düzeneklerle, katılımcının aktif rolü olan katılımcıya yaşadığı olumlu veya olumsuz bir olayın hayal ettirildiğı düzeneklerin kullandıldığı çalışmaların sonuçlarında farklılıklar görölebilmektedir [109]. Günlük hayattaki duygu içerikli uyaranların taklit edilmeye çalışıldığı laboratuvarıda kullanılan bu tekniklerin gerçek hayattaki karşılıkları üzerinde tartışmalar sürmektedir. Son yıllarda sık kullanılmaya başlanan deneyim örnekleme yöntemi (*experience sampling method-ESM*) ile günlük hayatın akışı içinde uyaranlarla tetiklenen duygu reaktivitesinin ölçülmesi mümkün olmuştur. Laboratuvarıda elde edilen sonuçlarla uyumsuz olduğı noktalar tespit edillmiştir [110].

Duygular ve duygudurum arasındaki ilişki ile ilgili amprik bilgi şaşırııcı derecede azdır. İlk bakışta olumlu duygudurumunun olumlu uyaranlara verilen tepkiyi, olumsuz duygudurumunun olumsuz uyaranlara verilen tepkiyi arttırması beklenir [111]. Bu kabülden hareketle de MDB'da duygu reaktivitesinin olumsuz içerikli uyaranlarla artacağı düşünölmektedir , olumsuzu güçlendirme olarak da bilinen bu hipotez özellikle bilişsel kuramda çok vurgulanır, olumsuz şemaların duygusal süreçleri bu yönde etkilediğı öne sürölmektedir. Benzer bir şekilde depresyonda olumlu uyaranlara verilen tepkinin de azaldığı yönünde izlenimler vardır. Olumluyu zayıflatmanın depresyonda anhedoni ile ilişkisi olduğı öne sürölmüştür [112]. Psikomotor retardasyon, yorgunluk, iştahsızlık gibi belirtiler depresyonda iştah sisteminde sorunlar olabileceğı fikrini desteklemektedir. Ancak

son yıllarda depresyon hastalarının hem olumlu hem olumsuz uyarılara karşı verdikleri tepkinin baskılanmış olduğunu bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır [111, 113]. Duygular ve duygudurum birbirinden ayrıldığında depresyon için tanı ölçütü olan mutsuzluk ve anhedoninin duygulardaki değil duygudurumdaki değişikliklere işaret ettiği görülmektedir. Öyle ki yapılan bir meta-analiz sonucunda depresyon hastalarının daha az olumlu duygudurum, daha çok çökkün duygudurum ve anhedoni bildirdiği, ancak olumlu ve olumsuz uyarılara verdikleri kısa süreli anlık yanıtların baskılandığı bulunmuştur [98]. Bu bulgulardan yola çıkarak Rottenberg ve Gottlib (2004) MD'da duygusal bağlama duyarsızlık (*emotion-context insensitivity- DBD*) varsayımını öne sürmüş ve depresyonda hem ödül hem de tehdit içerikli uyarılara karşı reaktivitenin azaldığına dikkati çekmiştir [111].

Çalışmamızda da başvurduğumuz ve duygu reaktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olan öz bildirim ölçeklerinden elde edilen bilgiler bize MD hastalarının duygulanımlarında olumlu içeriği olan film ve resimlere yanıt olarak daha az değişikliğin ortaya çıktığını göstermiştir [114, 115]. Rottenberg ve arkadaşları da hastaların mutlu içeriği olan filmlerle daha az mutlu olduğunu göstermişken, başka bir grup mutlu içeriği olan resimler kullanarak bu bulguyu teyit etmiştir [116, 117]. Olumsuz içeriği olan filmlere de duygusal yanıtın azalmış olduğu saptanmışken [115, 117] Rottenber ve ark., 2005a); olumsuz içerikli resimlerde kontrol grupları ve hastalar arasında bir fark saptanmamıştır [114, 116]. Duygu uyandırıcı uyarana bağlı olarak duygusal yanıt değişebilmektedir. Özellikle filmlerin resimlere göre daha güçlü bir uyarın olduğu gösterilmiştir [107]. Laboratuvar ortamında elde edilen öz bildirim verileri genel olarak DBD varsayımı desteklerken, günlük hayattan örnekler toplamayı hedefleyen ESM ile 90 dakikada bir elde edilen verilerden hastalarda daha yüksek oranda duygusal kararlılığın olmadığını saptamışlardır [118, 119]. Ancak daha kısa aralıklarla değerlendirmelerin yapılarak hesaplandığı durumlarda duyguların değişkenliğinin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır [120, 121]. Bu alandaki uzmanların görüşü MD olan hastalar sağlıklı insanlarda duygu uyandırdığı bilinen uyarılara saniye ya da dakikalar içinde daha az tepki verirken, bu hastaların duygulanımında saatler ve günler

ölçeğinde daha çok değişkenlik görülebildiği yönündedir. Bu değişkenliğin nedeni ruminasyonlar gibi bilişsel süreçler olabileceği gibi depresyon etiyojisinde rol alan veya depresyondan etkilenen sirkadyen ritm gibi süreçlerdeki bozukluklar olabilir [122].

Duygu reaktivitesi üzerine bilgi elde edilen başka bir kaynak ise otonomik sinir sisteminin dinlenme durumunda veya bir uyarana yanıt olarak gösterdiği değişkenliktir. Yazında depresyon ve kalp hızı değişkenliği (*Heart rate variability-KHD*) arasında ilişki kuran çalışma sayısı gittikçe artmaktadır[123-125]. Kalp hızı değişkenliği kalp hızının atımdan atıma gösterdiği değişkenliği ifade eder; sempatik ve parasempatik sistemlerin kalp üzerindeki etkisini yansıttığı düşünülmektedir [126]. Yüksek KHD sağlıklı kardiyak etkinlik ile ilişkiliyken düşük KHD yetersiz parasempatik veya aşırı sempatik etkinliğe işaret eder [127]. Kalp hızı değişkenliği ile sinir sisteminin çevresel uyarılarla orantılı olarak fizyolojik uyarılmışlık üzerinde gösterdiği etkinin incelenebileceği yaygın kabul görmüştür [128]. Kalp hızı değişkenliği duygu düzenleme yeteneği ile ilişkilendirilmektedir [129]. Dinlenme sırasındaki düşük KHD ile negatif duygulanım ve depresif belirtiler arasındaki ilişki ortaya konmuştur [130]. Depresyon hastalarında özellikle katılımcının etkin olduğu duygu uyandırıcı bir uyarının kullanıldığı testlerde KHD'nin azaldığı gösterilmiştir [131, 132]. Belli bir konuda konuşma hazırlama ve sunma şeklindeki stres yaratan ödevde özellikle parasempatik etkinlik ile ilişkili olduğu düşünülen solunuma bağlı sinüs aritmisinin (*Respiratory sinus arrhythmia- SSA*) de hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmişken [133], film izleme gibi bireyin etkin katılımını gerektirmeyen düzeneklerde KHD ve SSA reaktivitelerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır [117, 134]. Ancak aynı çalışmalarda gruplar arası bir fark gösterilmemiş olsa da KHD'si daha yüksek olan hastaların altı ay sonra iyileşme olasılıklarının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Etkin katılım isteyen testlerin kalp hızını arttırdığı, pasif testlerde ise kalp hızının düştüğü bildirilmiştir [135]. Dinlenme durumunda SSA'nın depresyon hastalarında daha düşük olduğunu [133], ve düşük SSA'nın depresyonun gidişinin kötü olması ile ilişkisini saptayan birçok çalışma olmakla birlikte [136-138], çelişkili bulgular da bildirilmiştir [139].

Dinlenme durumundaki ölçümlerle uyumlu şekilde çalışmaların çoğunda duygusal ve stresli durumlarla tetiklenen SSA reaktivitesinin depresyon hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir [133, 140]. Mutsuz filmlerde SSA reaktivitesinin azalmış olması ile antidepresan tedaviye yanıtızlık ilişkili bulunmuştur [141, 142]. Solunuma bağılı sinüs aritmisi reaktivitesini filmlerden daha çok tetikleyen konuşma ödevinin kullanıldığı bir çalışmada hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın belirtilerin iyileşme hızını ve iyileşmenin devamlılığını öngördüğü gösterilmiştir [98, 143].

Duygu reaktivitesi çalışmalarında yaygın kabul görmüş yöntemlerden bir başka fizyolojik ölçüm ise sempatik cilt yanıtıdır. Elektrodermal aktivite olarak da anılan sempatik cilt yanıtı ekrin ter bezlerinden ne kadar ter salgılandığına bağılı olarak değışkenlik göstermektedir. Bezlerin sekresyonu sempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve kişi duygusal, yeni veya dikkati çeken bir şey ile karşılaştığında, bezlerin salgısı artar [144]. Elektrodermal yanıt ve elektrodermal düzey olmak üzere iki ölçümü vardır. Elektrodermal yanıt duygu reaktivitesi ile daha sık ilişkilendirilse de her iki ölçümün de depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir [145, 146]. Fraguas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada üzüntülü bir uyaran esnasında ölçülen yüksek cilt iletkenliğinin olumlu tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [142]. Cilt yanıtlarının uyarının değıerliğı ile değıil uyarıcılığı ile arasında doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [104].

#### **2.4. Duygu ile Değışen İrkilme Yanıtı**

On dokuzuncu yüzyılın ortalarından itibaren reflekslerin çevredeki öncül uyarılardan etkilenebildiğı bilinmektedir. Beklenmedik bir uyarana verilen irkilme refleksinin de öncül veya arka plandaki uyarılara bağılı değışkenlik gösterdiği ortaya konmuş ve irkilme refleksindeki bu değışikliklerin normal ve patolojik bilgi işleme süreçlerinin araştırılmasında kullanılabileceğı öne sürülmüştür [147]. Bu alanda bazal irkilme refleksi, korku ile güçlenen irkilme refleksi, DDİ ve ön uyarı ile inhibisyon düzenekleri kullanılarak bir çok çalışma yapılmış, bir çok hastalığın

patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yaklaşık otuz yıl önce ortaya konmuş olan DDİ, duyu reaktivitesinin nesnel ölçütlerinden biri olarak kabul edilmekte ve katılımcının bildirim yanlılığından etkilenmediği için bu tür araştırmalarda önemli bir yeri doldurmaktadır [148]. İrkilme refleksi birçok hayvanda, bütün memelilerde ve her yaştaki insanda ölçülebilen bir beyin sapı refleksidir. Ölçümü kolay ve ucuz olan bu refleksin translasyonel doğası özellikle anksiyeteye yönelik ilaçların geliştirilmesinde korku ile güçlenen irkilme refleksi düzeneklerinin kemirgenlerde yaygın kullanılmasına neden olmuştur.

İrkilme refleksi beklenmedik ve yoğun bir uyarana verilen, bir dizi kasın muhtemelen bedeni ani saldırıdan koruyacak ve/veya kaçma yanıtını kolaylaştıracak şekilde hızlıca kasılmasından oluşan yaygın bir yanittir. İnsanlarda en belirgin birleşeni erken dönemde ortaya çıkan yüz ve ekstremitelerde rostrakaudal ilerleyen istemsiz kasılmalardır. İrkilme refleksi stereotipik olmakla beraber, refleksin büyüklüğü organizmanın içinde bulunduğu durumu yansıtacak şekilde değişkenlik gösterir. Öyle ki yapılan çalışmalar irkilme yanıtının duygusal durum ile de değiştiğini göstermiştir [104]. İrkilme büyüklüğündeki değişikliklerin anksiyete bozukluğu hastalarında ve depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklılıklar gösterdiği bilinmektedir [115, 149, 150].

Akustik uyararla tetiklenen irkilme refleksinin arkı kohlear kök nöronları, ponsun kaudalindeki retiküler çekirdeklerdeki (PnC) nöronlar ve spinal korddaki motor nöronlardan oluşur [151]. İrkilme refleksinin merkezi olduğu düşünülen PnC, ön beyin ve serebellum ile iletişim halindedir [152]. İrkilme refleksinin birçok durum ile değişkenlik gösteriyor olması, bu arkın diğer uyarıların yolları ile bir yerde çakıştığına işaret eder [153]. Sıçanda doğrudan akustik uyarıların dışında birçok beyin sapı çekirdeğinden de projeksiyon aldığı bilinmekte olan PnC'deki dev nöronların bu entegrasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir [154].

İrkilme refleksi insanlarda göz kırpma yanıtı ile ölçülmektedir. Göz kırpma yanıtı alışmaya (*habituation*) daha dirençlidir ve irkilme yanıtının en duyarlı bileşenidir [155]. Göz kırpma fasiyal sinir tarafından inerve edilen orbikularis okuli kasının hızlı bir şekilde kasılması sonucu oluşur. Göz kırpma refleksinin ölçümünün

kolay ve ucuz olması, gittikçe daha sık kullanılmasına neden olmuştur. Bu refleks hızlıca yükselen, şiddetli işitsel, görsel veya taktil uyarılar ile elde edilebilir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda geniş bant (*broadband*) veya beyaz gürültü (*white noise*) (90-110dB) gibi kısa sesler (50ms'ye kadar) ile elde edilen akustik irkilme çalışılmıştır. İrkilme yanıtını elde etmek için kullanılan beyaz gürültü şiddetli olmasına rağmen (intensity), kısa süreli olması nedeni ile işitme sistemine potansiyel zararlı etkiler açısından güvenlidir [156]. Orbikularis okuli kasının kasılması ile ilişkili elektriksel aktivite gözlerden birinin altına konan iki gümüş elektrotla alınan elektromiyografi (EMG) kaydı ile ölçülmektedir. Çalışmaların çoğu irkilme refleksinin büyüklüğünün bir göstergesi olarak EMG dalgasının genliğini analiz etmektedir.

İrkilme refleksi kişiler arası büyük değişkenlik gösterirken, bireyler içinde kararlılık gösterir [157]. Genetik farklılıklar, yaş, diurnal ritm, ortamın aydınlatması, arka plandaki sesler gibi birçok iç ve dış farklılık ve uyarandan etkilenir [158]. Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitik ajanlar genellikle bazal irkilme yanıtını baskılar [156]. Fluvoksamin ve reboksetinden farklı olarak sedatif etkileri olduğu bilinen sitalopram, agomelatin ve trisiklik antidepresanların da bazal irkilme yanıtını baskıladığı gösterilmiştir [66, 76, 159].

İrkilme refleksinin değişimini ele alan çalışmalarda tipik olarak irkilmeyi tetikleyici asıl uyarandan bir süre önce başka bir uyarın verilmektedir. İki uyarın arasındaki süreye bağılı olarak da ilk uyarının irkilmeyi tetikleyici uyarın üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir. Eğer iki uyarın arasındaki süre 20-60 ms kadar ise irkilme refleksi, bazal yani sadece irkilmeyi tetikleyen uyarının verildiği duruma göre güçlenir [147]. Ancak aradaki sürenin 30-200 ms olması durumunda irkilme refleksinin baskılandığı saptanmıştır ve bu etki tıbbi yazında ön uyarın ile inhibisyon (*prepulse inhibition- PPI*) olgusu şeklinde anılır [156]. Tutarlı göz kırpmaya yanıtı görülen sağlıklı erişkinlerin neredeyse %90'ında bazal duruma göre yaklaşık %80 civarında bir inhibisyon görülür [160]. Bu etki ilk uyarın görme, işitme, koku ve dokunma uyarını olması durumlarında ortaya çıkabilir ve her iki uyarının aynı duyu modalitesinden olması gerekmez. İnfantlarda ve hayvanlarda da PPI oluşturulabildiği

bildirilmiştir [152, 161]. Hem insanlarda hem de hayvanlarda ilk uyarana alışma geliştiği durumlarda bile baskılanmada bir farklılık görülmemesi, PPI'nin otomatik süreçler tarafından yürütüldüğünü düşündürmüştür [162].

PPI duyuşal-motor (*sensorimotor*) kapılamannın, yani irkilmeyi tetikleyici uyarannın bir ön uyarann ile ne dereceye kadar inhibe edilebildiğinin bir ölçütü olarak kabul edilmektedir [163]. Ön uyarı ile inhibisyon araştırmaları şizofreni hastalarında azalmış PPI saptanması ile popülerlik kazanmıştır. Bu bulgu şizofrenide bir çok defa tekrarlanmış [164-166], diğerk psikiyatrik hastalıklarda da gösterilmiştir [167]. İrkilme merkezine gelen inhibitör projeksiyonları etkinleştirdiğedi düşünölen PPI'da korteks, striatum, pallidum ve ponsu içeren bir yolağın rol oynadığı öne sürölmüştür [156]. Dopamin, serotonin veya kanabinoid reseptör agonistlerinin ve NMDA reseptör antagonistlerinin sistemik veya lokal uygulamalarının PPI'ı azalttığı; antipsikotiklerin ise PPI'ı güçlendirdiğedi bildirilmiştir [168-170]. Sonuç olarak bu bulguların şizofreninin klasik nörokimyasal dopamin veya glutamat hipotezi ile uyumlu olduğu söylenebilir. Ayrıca şizofreninin nörogelişimsel modeli çerçevesinde birçok defa PPI araştırma konusu olmuş ve gelişim dönemindeki erken veya geç dönem advers olayların etkisi gösterilmiştir [171, 172]. Özellikler neonatal lezyon modellerinde gelişimsel hipoksi, anne yoksunluğu veya sosyal izolasyon modellerinde PPI'nin yetersiz olduğu saptanmıştır [169, 173-177]. Benzer bir şekilde şizofreni için etiyopatogenetik faktörlerden kabul edilen gebelik esnasındaki iltihabi süreçlerin yavrularda PPI'ı etkilediğedi görölmüştür [178]. Son olarak sıçan ve insanlarda PPI yüksek derecede kalıtımsallık göstermektedir [179-181]. Bir endofenotip olarak PPI üzerine birçok çalışma yapılmıştır, ancak tablo şizofrenin tanısı ve klinik gidişini yordayan bir biyolojik belirteç ile tam olarak uyumlu değildir. Swerdlow ve arkadaşları 2008 yılında PPI'nin şizofrenideki kapılama bozukluklarının genetiği ve nörobiyolojisi için güvenilir, yaygın bir fenotip olduğu sonucuna varmışlardır [182]

Erken dönemde görölenin aksine ilk uyarandan yaklaşık 800 ms ve daha sonra gelen tetikleyici uyarannlar dikkat ve duygularla değişimi göstermektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda irkilme refleksinin uyarannın ilk uyarann ortaya çıktıktan

2000 ms gibi geç bir süre sonra verilmesi ile güçlendiği gösterilmiştir [147, 183]. Bu etki insanda ve hayvanda korku ile güçlenen irkilme yanıtı düzeneğinde belirgin olarak görülür. Brown ve arkadaşlarının 1951 yılında yaptıkları çalışmada itici koşulsuz uyaran ile nötr koşullu bir uyararı eşleştirerek, sıçanlar nötr uyarandan korkmaya şartlandırılmıştır [184]. Sonuçlar, akustik uyaran sonrasında ortaya çıkan irkilme refleksinin genliğinin koşullu uyarının varlığında daha büyük olduğunu ortaya koymuştur. Koşullu uyarının varlığında ve yokluğunda elde edilen irkilme reflekslerinin büyüklüğünün artması korku ile güçlendirilmiş irkilme etkisi (*fear potentiated startle effect*) olarak adlandırılmış ve korkunun işe vuruk (operasyonel) bir ölçütü olarak düşünülmüştür [156]. Daha sonra insanda da yapılan birçok çalışma itici durumların/olayların varlığında irkilme refleksinin genliğinin arttığını göstermiştir [185, 186]. Korku ile güçlendirilmiş irkilme düzeneğinin insanlarda kullanılan başka bir şekli, farklı duygusal değerliği (olumlu-olumsuz) olan sahnelerin gösterilmesi esnasında irkilme yanıtının değişiminin incelenmesidir. Vrana ve arkadaşları (1988) itici/hoş olmayan (örümcekler, zarar verilmiş bedenler), nötr (ev eşyaları) ve iştah açıcı/hoş (erotik resimler, bebek yüzleri) resimleri izleyen deneklerde irkilmeyi değerlendirmiştir. Sonuçta hoş olmayan resimleri izlerken nötr resimlerdekine göre irkilmenin, korku ile güçlendirilmiş irkilme etkisinde olduğu gibi arttığı gösterilmiştir [148]. Dikkati çeken bir başka nokta ise hoş resimler sırasında irkilmenin nötr resimlerdekine göre azaldığının saptanmasıdır. Yapılan çalışmalar, özellikle uyarıcılığı yüksek resimlerde, itici bir içerikte irkilmenin arttığını, hoş bir içerikte irkilmenin azaldığını tekrar tekrar ortaya koymuştur [148, 187, 188]. Farklı resimler kullanıldığında iki ayrı ölçüm zamanında bu etkinin orta derecede kararlılık gösterdiği bildirilmiştir [157]. İrkilme refleksinin duygulanım ile değişimi resim dışında film, ses ve kokuyu da içeren çeşitli uyaranlar ile de gösterilmiştir [189-191]. İlk uyaran ve irkilmeyi tetikleyici uyarının farklı duyu modalitelerinde olması duyguların irkilme üzerindeki etkisini güçlendirip azaltabilmekle beraber etkinin yönünü değiştirmez; bu tam da duyguların dikkat süreçlerinden farklı ek bir etkisi olduğuna işaret etmektedir [192]. Kendisi de olumsuz değerliği olan bir uyaran olan irkilme refleksinin olumlu uyarınlara



zayıflaması, olumsuz uyarılarla güçlenmesi motivasyonel hazırlığın (*motivational priming*) bir kanıtı olarak görülür. Bu görüşe göre itici/olumsuz resimler, savunmacı motivasyonel sistemin takip eden itici/olumsuz uyarılara daha güçlü koruyucu yanıt vermesine neden olurken; benzer bir şekilde olumlu uyarılar iştah açıcı motivasyonel sistemi harekete geçirir ve koruyucu refleksleri inhibe eder [193].

Sağlıklı duygu düzenlemesinde uyarana verilen tepkinin şiddeti veya hızı ile kadar bu tepkinin süresinin de önemli olduğu yaygın kabul görmektedir [194]. Benzer bir yaklaşım duygu reaktivitesi için de geçerlidir. Duygu ile değişen irkilme refleksinin kontrollerde duygu uyandırıcı resimler ortadan kalktıktan sonra bile uyarı devam ediyormuş gibi davrandığını ancak tekrarlayan depresyonu veya anhedonisi olan hastalarda DDİ'nin olumlu içeriği olan resimler den sonra resimlere göre değişmediğini bildirmiştir [150, 195]. Ancak bu konudaki yapılan çalışmalarda farklı sürelerde verilen tetikleyici uyarılar ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. O nedenle DDİ'nin duygu uyandırıcı uyarı sonrası zamansal seyri konusunda yorum yapmak henüz mümkün görünmemektedir. Yine de 2015 yılında yayınlanan ve psikolojik dayanıklılığı az olan bireylerde bir önceki uyarının olumsuz içerikli olması durumunda irkilme yanıtının duygu ile değişiminin azaldığını gösteren çalışmanın bulguları, duygu düzenleme işlevi ile DDİ arasında bir ilişkiye dikkat çekmiştir [96].

Uyarı öncesi, uyarının değerliğini belirten bazı ip uçlarının sunumu sırasında farklı zamanlarda verilen irkilme tetikleyici akustik uyarıların farklı etkileri olduğu görülmüştür. Dichter ve Tomarken yaptıkları çalışmada uyarıdan 750 ms önce akustik uyarı verdiklerinde depresyon hastalarında da sağlıklı kontrollerdeki gibi doğrusal bir irkilme yanıtı (olumlu<nötr<olumsuz) görüldüğünü göstermişlerdir [194]. Bu çalışmaya göre uyarıdan 2000 ms önce depresyon hastalarının irkilme yanıtları, uyarıdan sonra 3500 ms civarında verdikleri yanıtlara benzer şekilde uyarının değerliğinden etkilenmemektedir. Bu bulgular ile yazarlar DDİ'nin dikkat ile ilgili süreçlerden etkilendiğini ortaya koymuşlardır. Nitekim beklenti döneminde tetiklenen irkilme yanıtının dikkatsel uyanıklığın bir ölçütü, gelecek duygu yüklü uyarıya bir hazırlığı temsil ettiği olduğu düşünülmektedir

[196]. Bu çalışmada ayrıca uyarandan 300 ms sonra verilen uyarının da PPI oluşturduğu, irkilme yanıtının genel olarak hasta veya sağlıklı gruplarından bağımsız inhibe olduğu görülmüştür [194]. Ancak motivasyonel sistemleri uyarıcılığı yüksek erotik ve tehdit içerikli resimlerde 300 ms'deki akustik uyarının da yanıt olarak geç dönemdeki akustik uyarana benzer örüntüde DDİ oluşturduğu bildirilmiştir [197]. İki uyarın arasındaki süre ile oynayan bu çalışmalar DDİ'nin dikkat ve motivasyonel süreçlerle olan etkileşimine dikkati çekmektedir.

Korku ile güçlendirilmiş irkilme refleksinin insanda ve hayvanlarda amigdala ile ilişkili olduğu birçok defa gösterilmiştir. Amigdalanın irkilme refleksinin arkını PnC üzerinden etkilediği gösterilmiştir. Öyle ki amigdalanın elektriksel uyarımı sonucunda PnC'de potansiyel artışı ve nöronların ateşleme hızında artış olduğu saptanmıştır [198, 199]. Son yıllarda yapılan bir fMRI çalışmasında korkuya koşullanmış bireylerde irkilme yanıtı esnasında belirgin amigdala etkinliği görülmüştür [200]. Olumlu uyarının refleks üzerindeki etkisini de amigdala ile ilişkilendiren çalışmalar olduğu gibi bu sürecin nükleus akübens üzerinden olabileceği de düşünülmektedir. Hayvanlarda da yemeğin bir pekiştireç olarak kullanıldığı düzeneklerde irkilme yanıtının baskılandığı, bu etkinin amigdala değil nükleus akübens lezyonları ile ortadan kalktığı bildirilmiştir [201]. İnsanda yapılan çalışmalar hem olumlu hem olumsuz resim gösterimi esnasında amigdalanın etkinleştiğini ancak sadece olumlu resimlerle beraber nükleus akübens ve medial prefrontal korteksin etkinliğinin arttığını göstermiştir [202, 203]. Bu iki çalışmada irkilme yanıtı değerlendirilmemiş olsa da amigdalanın duygusal-motivasyonel süreçlerdeki müşterek rolünü göstermeleri nedeniyle bu bölümde bahsedilmeye değerdir.

İrkilme büyüklüğündeki değişikliklerin depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklılıklar gösterdiği bilinmektedir [115, 149, 150]. Depresyon hastalarında bazal irkilme yanıtının baskılandığını bildiren yayınlar olsa da bu bulgu yaygın değildir [115, 204]. Depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollerde ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda görülenin aksine olumsuz içerikli resim veya video gösterimi esnasında irkilme yanıtının azaldığı gösterilmiştir [134, 149, 150, 204,

205] . İrkilme yanıtındaki bu azalmanın hastalık şiddeti, hastalığın süregenleşmesi ve başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [115, 149, 150, 206]. Bu bulgular depresyonda duygu reaktivitesinin baskılandığını öne süren duygusal bağlama duyarsızlık varsayımını doğrulamaktadır. Öyle ki disforik bireylerde ve duygudurumlarını görsel analog ölçekte olumsuz doğru işaretleyen sağlıklı bireylerde bile olumsuz resimlerle irkilmenin depresyon hastalarında olduğu gibi baskılandığı bildirilmiştir [207, 208].

İrkilme refleksindeki değişikliklerin hastalığın durumuna bağlı değişen bir parametre mi olduğu yoksa bir riske mi işaret ettiği tartışılmaktadır. Serotonin taşıyıcı geninde kısa aleli olanlarda, bazal irkilme refleksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir[209]. Kısa alel taşıyıcılarının depresyon riskinin daha yüksek olduğu bilirse de amigdaladaki serotonerjik iletimin önemi göz önünde bulundurulduğunda bu bulgu önemli olabilir. Bir çalışmada iyileşmiş olan 25 depresyon hastasında, bazal irkilme refleksi değerlendirilmiş ve hastalar iki yıl boyunca izlenmişler [206]. İkinci yılın sonunda depresyonu yineleyen hastaların bazal irkilme refleksinin daha düşük olduğu saptanmış. Forbes ve arkadaşları (2005) yalnızca tekrarlayan depresyonu olan hastalarda DDİ'nin duygusal bağlama duyarsızlık ile uyumlu bir tablo oluşturduğunu bildirmişlerdir[150]. Tekrarlayan depresyonların farklı bir genetik yatkınlığa işaret edebileceğini savunan yazarlar olduğu düşünüldüğünde bu bulgunun DDİ'nin kalıtsal yönüne işaret ettiği düşünülebilir [210]. Duygu ile değişen irkilme refleksinin antidepresan tedavi yanıtı ile arasındaki ilişkiye odaklanan bir çalışmada depresyon hastalarında 12 haftalık bupropion tedavisi sonrasında depresyonun klinik olarak düzelmesine rağmen DDİ'deki baskılanmanın devam ettiği sonucuna varılmıştır; ancak örneklem bu yönde bir çıkarım yapmak için yetersiz kalmaktadır [149]. Depresyonda duygusal bağlama uyumsuzluk hipotezi ile uyumsuz olarak Grillon ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada depresyon riski yüksek olan hastalarda korku ile artmış irkilme refleksinin daha güçlü olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir [211]. Bütün bu bulgular irkilme refleksindeki değişikliklerin süreklilik arz eden bir duruma işaret ettiğini göstermektedir. Ancak iki çalışmada DDİ'nin bazal irkilme refleksinden farklı olarak kalıtımla güçlü bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir

[210, 212]. Benzer bir sonuç Brocke ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında da ortaya konmuştur [209]. 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise COMT val/val genotipi olanların olumsuz uyaranlar karşısında daha güçlü irkilme yanıtı gösterdiğini ve bu bireylerde met taşıyıcılarından farklı olarak çocukluk döneminde istismara maruz kalan bireylerde olumsuz uyaran ile irkilmenin daha güçlü olduğu bildirilmiştir [213]. Bu sonuçlar bize DDİ'nin kalıtsal yönü olabileceğini, ancak bu durumun gelişimsel ve güncel çevresel koşullardan etkilendiğini düşündürmektedir.

Depresyon dışındaki diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da irkilme refleksinin değişimi araştırılmıştır. Panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozuklukta bazal irkilme refleksinin artmış olduğu gösterilmiştir [214-216]. Anksiyete bozukluğu spektrumunda korku ile güçlenmiş irkilmenin arttığını ya da azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [196, 217]. Ancak depresyon ek tanısı olan anksiyete bozukluğu hastalarında DDİ örüntüsünün depresyondakine benzediği bildirilmiştir [218]. Patrick ve arkadaşları (1993) kriminal psikopatlerde depresyondakine benzer bir şekilde irkilmenin duygularla değişim göstermediğini bildirmiştir [219]. Ancak bir çalışmada bu örüntünün hastalar için yeni resimlerle ortaya çıktığı, tanıdık uyaranların karşısında sağlıklı kontrollere benzer irkilme yanıtı verdiklerini göstermiştir [220]. Fobi, depresyon ve psikopatide saptanan farklı irkilme örüntüleri, amigdala tarafından yönetilen korku devresinin bu hastalıklardaki rolleri hakkında bilgi verebilir. Anksiyete bozuklukları için DDİ'nin riski belirtebileceğini öne süren çalışmalarda korku dolu olma veya zarardan kaçınma özellikleri olanlarda olumsuz uyaranlar ile irkilmenin güçlendiği gösterilmiştir [221], Bununla beraber tıbbi yazında DDİ'nin tedavi ile değiştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Jong ve arkadaşları (1991) terapist eşliğinde gerçekleştirilen tek bir maruz bırakma seansından sonra fobik içerikle güçlenen irkilme refleksinin azaldığını göstermişlerdir [222]. Benzer şekilde Vrana ve arkadaşları (1992) davranışçı tedavinin, fobik içeriğin hayal edilmesi ile güçlenen refleksi baskıladığını göstermişlerdir [223]. Ayrıca irkilme yanıtında görülen tedavi öncesindeki güçlenmenin tedavi yanıtını öngördüğü, örümceğe maruz kaldıklarında

irkilmesi en çok güçlenen örümcek fobisi olan hastaların tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir [224].

Anksiyete bozuklukları spektrumu dışında alkol ve madde kötüye kullanımı alanında da DDİ düzenekleri sık kullanılmaktadır. Alkol bağımlılığında resim setlerinde alkol ile ilişkili ipuçları varlığının irkilme yanıtını baskıladığı birçok defa gösterilmiştir [225, 226]. Kesilmenin ilk dönemlerinde iştah açıcı uyarana yanıt şeklinde devam ettiği, ilerleyen dönemde ise itici yönde yanıt alındığı yani irkilme yanıtının arttığı saptanmıştır [227-229]. Alkol bağımlılığı riski olanların da alkol ile ilişkili ipuçlarına iştah açıcı uyarılara verdikleri yanıtlara benzer şekilde yanıtlar verdiği saptanmıştır [230]. Ayrıca alkol dışında opioidler gibi ödül yolağını etkinleştiren diğer maddeler ile de iştah açıcı yönde bir yanıt alındığı, korku ile güçlendirilmiş irkilme refleksinin baskılandığı, ancak kesilme durumunda da bu yanıtın güçlendiği gösterilmiştir [231]. Lemenager ve arkadaşları (2014) çalışmalarında alkol ile ilişkili ipuçları ile irkilme yanıtı baskılanan hastaların naltreksondan, güçlenen hastaların akamprosattan fayda gördüğünü ortaya koymuş; bu bulguları alkol için istek duymanın iki biçimi olarak kabul edilen ödül için istek duyma ve rahatlama için istek duyma kavramları ile ilişkilendirerek açıklamışlardır [226]. İlk durumda alkolün olumlu bir pekiştireç, ikinci durumda olumsuz bir pekiştireç olarak değerlendirildiği düşünülmektedir [226]. Alkol çalışmalarında da diğer alanlarda olduğu gibi öz bildirim değerlendirmeleri ile fMRI, irkilme ve elektrofizyoloji verileri arasında güçlü bir ilişki saptanmamıştır [232, 233].

Özetle, DDİ birçok psikiyatrik rahatsızlıkta duygu reaktivitesinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır ve değerlik boyutunu yansıtan tek ölçüm olması nedeniyle bu alanda oldukça önemlidir [104]. Majör depresyon hastalarında sağlıklılarda görülen olumlu uyarın ile irkilme yanıtında zayıflama ve olumsuz uyarın ile irkilme yanıtında güçlenme örüntüsü görülmemekte, hem olumlu hem olumsuz uyarınların karşısında alınan irkilme yanıtı nötr uyarın durumundan farklı olmamaktadır [115, 149]. Anksiyete bozukluğunda DDİ'nin tedavi ile değiştiği ve tedavi yanıtını öngördüğünü bildiren çalışmalar [223] Jong ve ark., 1996) olsa da MD'de DDİ'nin tedavi ile değişimini araştıran tek bir çalışmada bupropion kullanan 16 hasta

değerlendirilmiştir [149]. Bilindiği kadarı ile özgül olarak DDİ'nin tedavinin erken dönemindeki değişimi, şu ana kadar hiçbir çalışmada incelenmemiştir.

Depresyonda amigdala ve ASK'nın olumsuz uyaran varlığında yanıtlarında, etkinliklerinde artış olduğu, amigdala ve medial PFK arasındaki bağlantılılığın azaldığı pozitif uyaran ile de amigdala yanıtının azaldığı bildirilmiştir [73, 86, 234]. Bu etkinlik değişikliklerinin özellikle serotonerjik tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir [87, 88, 235]. Tedavi öncesinde saptanan amigdala etkinliğindeki düşüklüğün tedavi sonrasında kontrollerle karşılaştırılabilir düzeye yükseldiği ve amigdala etkinliği düşük olanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği, hatta amigdala etkinliği yüksek olanların özellikle venlafaksine yanıt vermediği bulunmuştur [72]. Amigdala etkinliğinin tedavinin erken döneminde başladığını gösteren bir çalışma Godlewska ve arkadaşları (2016) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada essitalopram tedavisinin yedinci gününde ASK, insula, amigdala ve talamusu içeren bir devrede korku dolu veya mutlu resimlerle tetiklenen etkinliğin bazal duruma göre düşük olmasının tedavi yanıtını öngörebildiği ve bu etkinin klinik belirtilerin gerilemesinden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir [89]. Duygu ile değişen irkilme refleksinin nöral yollarının bahsi geçen bu bölgelerle örtüşüyor olması tanı ve tedavide oynayabileceği rol hakkında bize fikir verir. Pissiotta ve arkadaşları (2003) sağlıklılarda korku ile güçlenen irkilme refleksi esnasında PET tarama ile solda amigdala, hipokampus ve ASK'da etkinlik artışı olduğunu saptamışlardır [236]. Amigdalanın hem olumlu, hem de olumsuz uyaran varlığında PnC üzerinden irkilme yanıtını düzenleyici etkisi olduğu akla gelmelidir [202, 203]. Ayrıca bir çalışmada depresyon hastalarında etkinliğinin azaldığı bilinen dlPFK'nin sağlıklı bireylerde TMS ile baskılanması sonucunda DDİ'nin bozulduğu bildirilmiştir [237]. Bütün bu bulgular DDİ'nin söz konusu devrelerin durumu hakkında bize bilgi verebileceğini düşündürür. Bu yönüyle erken yanıtın saptanmasında kullanılabileceği gibi, tedavi öncesi değerlendirilen DDİ depresyon hastalarını altta yatan nörobiyolojik farklara göre ayırmayı sağlayan biyolojik belirteçler içinde yer alabilir ve çok tartışmalı bir konu olan depresyon alt tiplerini belirlemede rol oynayabilir. Ayrıca DDİ'nin translasyonel doğası prelinik çalışmaların kliniğe yansımalarını güçlendirecektir.

### 3. YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde ve Odyoloji-Konuşma Bozuklukları Ünitesi'nde yürütülmüştür. Mayıs 2016 ve Kasım 2016 tarihleri arasında psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Sorumlu doktorları tarafından yapılan değerlendirme ile MD tanısı konulup, antidepresan ilaç tedavisi başlanması planlanan hastalardan olurları alınanlar çalışmaya dahil edilme açısından değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler arasından seçilmiştir. Gönüllüler DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme ile değerlendirilmiş, halen ve özgeçmişlerinde psikiyatrik rahatsızlığı olmayan gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Toplam 42 depresyon hastası ve 35 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Depresyon hastalarından 6'sı deney sırasındaki teknik aksaklıklardan ötürü çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarından 6'şar katılımcı kayıt süresince yeterli sayıda irkilme yanıtları olmadığı için analize dahil edilmemiştir (sırasıyla %14,28 ve %17,24). Tablo 1'de analize dahil edilen katılımcıların tekrarlayan seanslara katılımı görülmektedir. Hasta grubu (K:E= 18:12) ve kontrol grubu (K:E= 17:12) arasında yaş ve eğitim yılı açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.1.).

**Tablo 3.1. Her Seansa Katılan Katılımcı Sayısı**

	İlk değerlendirme	2. hafta	8.hafta
Hasta	30	16	13
Kontrol	29	16	0

### 3.1. Araştırmaya dahil olma ve araştırmaya alınmama kriterleri

Çalışmaya 18-65 yaş aralığında olan, DSM IV MD tanı ölçütlerini karşılayan ve doktoru tarafından sadece serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tedavisi ile izlenmesine karar verilmiş, bilgilendirilmiş olur veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Halen ya da geçmişte DSM IV'e göre şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, organik psikoz, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı konulan, çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı olan, işitme engeli olan, gebe ya da emzirmekte olanlar çalışmaya alınmamıştır. 2013 yılında DSM V piyasaya sürülmüş olsa da, yapılandırılmış bir tanısı görüşme formu olan "DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme" formunun kullanılacak olması ve tanısı açısından DSM IV ve DSM V arasında fark olmaması nedeni ile tanı aşamasında DSM-IV ölçütlerinin kullanılması uygun görülmüştür.

Psikoaktif ajanların duyu reaktivitesi üzerinde etkisi olduğunu öne süren yayınlar bulunmaktadır (Fraguas ve ark. 2007; Blysmas ve ark. 2008). Bu nedenle olası varyasyonu azaltmak için çalışmaya dahil edilecek hasta grubu klinikte en sık kullanılan antidepresan ilaç grubu olan SSGİ reçete edilmiş olanlarla sınırlandırılmıştır.

Kontrol grubu olarak 18-65 yaş aralığında olan, halen ya da geçmişte DSM IV'e göre MD, bipolar bozukluk, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı olmayan, çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı, işitme engeli olmayan en az ilköğretim mezunu gönüllüler çalışmaya alınmıştır.



## **3.2. Katılımcılara uygulanan ölçekler ve formlar**

### **3.2.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)**

DSM-IV'e göre birinci ekseninde yer alan psikiyatrik bozuklukların tanısını belirlemek amacıyla geliştirilmiş yapılandırılmış bir görüşmedir [238]. Türkçe uyarlaması yapılmıştır [239]. Depresyon tanı doğrulaması ve eşlik eden birinci eksen psikiyatrik bozuklukların saptanması amaçlanmıştır.

### **3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, toplam 17 sorudan oluşan bir ölçektir. Çökkün duygudurum, bedensel belirtiler, ruhsal anksiyete gibi başlıklardan oluşur. Yapılandırılmış bir görüşme ile klinisyen tarafından uygulanır [240]. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [241].

### **3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)**

Hastaların anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmeyi amaçlayan ve görüşmeci tarafından değerlendirilen toplam 14 sorudan oluşan bir ölçektir [242]. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [243].

### **3.2.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**

Beck (1961) tarafından geliştirilen BDÖ, depresyonla ilgili olarak duygusal, bilişsel ve motivasyonel boyutlarda gözlenen belirtilerin şiddetini ölçmeyi amaçlayan, 21 maddeden oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her bir madde, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü ifade eden az-dan çoğa doğru derecelendirilmiş tümcelerden oluşmaktadır [244]. Bir diğer çevirisinin ve bu ölçeğin Türkçe'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli (1988) tarafından yapılmış ve BDÖ'nün kesme puanınının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir [245].

### 3.2.5. Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI I-II)

Envanter her biri 20 maddelik belirli an ve koşullarda nasıl hissedildiğini değerlendiren ‘Durumluk Kaygı Ölçeği’ ve durum ve koşuldan bağımsız olarak nasıl hissedildiğini değerlendiren ‘Sürekli Kaygı Ölçeği’ şeklinde iki ölçekten oluşur [246]. Her iki ölçek 20’şer sorudan oluşur, hastalar tarafından doldurulur ve sorular 1-4 arası puanlandırılır. Büyük puanlar yüksek kaygı seviyesini gösterir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [247].

### 3.2.6. Bilgi Formu

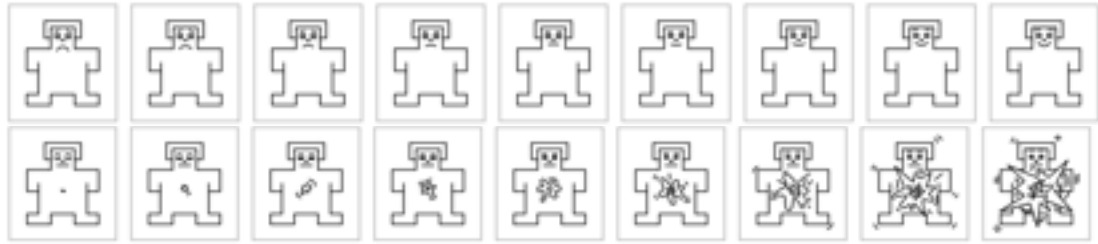
Araştırmacılar tarafından hazırlanan bilgi formu ile hastanın sosyodemografik özellikleri ve şimdiki depresyon nöbetinin süresi, varsa daha önce bu nöbet için görmüş olduğu tedavilerle ilgili bilgiler, geçmişte depresyon nöbeti öyküsü ve özellikleri, özkıym girişimi öyküsü, tedavi görmesini gerektiren bedensel hastalık öyküsü, bedensel hastalıklarına yönelik kullanmakta olduğu ek tedavilerle ilgili bilgiler, soygeçmişinde başta depresyon olmak üzere ruhsal bozukluk öyküsü, ve özkıym öyküsü gibi klinikle ilgili bilgiler kaydedilmiştir.

### 3.3. Psikofizyoloji Laboratuvarında Yapılan Ölçümler

Katılımcılarda duygu uyandırabildiği birçok çalışmada gösterilmiş 1000’den fazla resim içeren uluslararası afektif resim sisteminde IAPS her resim için 1 ve 9 arasında değişen normatif değerlik ve uyarıcılık değerleri bulunmaktadır. IAPS’ı geliştiren gruba ulaşarak resim setini kendilerine başvuran araştırmacılar ile paylaşan Lang ve arkadaşlarından IAPS temin edilmiştir [104]. Resimlerin gösteriminden hemen sonra katılımcıların SAM ile değerlendirdikleri değerlik 9’a yaklaştıkça resmin içeriği olumlu, 1’e yaklaştıkça olumsuz olarak yorumlanırken, uyarıcılık 9’a yaklaştıkça resmin uyarıcılığı artmakta, 1’e yaklaştıkça azalmaktadır (Şekil 3.1.). İrkilme refleksinin duyguya bağlı değişiminin incelenmesi için uyarıcılığı yüksek resimler kullanılması önerildiği için [187], nötr grup hariç olumlu ve olumsuz resimlerin uyarıcılık değeri 5’in üzerinde olan resimlerden seçilmesine karar verilmiştir.

Katılımcılar yayımlanmış değerlik ve uyarıcılık değerlerine bağlı seçilmiş biri alıştırma diğeri ise deney seti olmak üzere iki set resim izlemiştir. Alıştırma seti biri olumlu, biri olumsuz ve biri nötr içerikli üç resim kategorisinden oluşmuştur. IAPS içinden olumlu resimler normatif değerlik değeri 5, uyarıcılık değeri 5'in üzerindeki, olumsuz resimler normatif değerlik değeri 4'ün altında, uyarıcılık değeri 5'in üzerindeki, nötr resimler ise normatif değerlik değeri 4.5-5.5 arasında, uyarıcılık değeri 5'in altında olacak şekilde 3 set resim seçilmiştir. Deney setinde 15 olumlu, 15 olumsuz ve 15 nötr içerikli resim gösterilmiştir. Resimler iki aynı resim kategorisi peş peşe gelmeyecek şekilde sıralanmıştır. Her değerlendirme noktasında (0., 2. ve 8. hafta) kullanılan resim setleri birbirinden farklı olmakla birlikte normatif değerlik ve uyarılabilirlik puanları açısından aralarında fark saptanmamıştır (Uyarılabilirlik puanı için hasta grubunda  $F(2,24)=0.309$   $p=0.737$ , kontrol grubunda  $F(1,15)=0.966$ ,  $p=0.341$ ; değerlik puanları için hasta grubunda  $F(2,24)=3.33$   $p=0.53$ , kontrol grubunda  $F(1,15)=0.017$   $p=0.897$ ). Deney süresince resimler 6 saniye boyunca ekranda görüldükten sonra SAM 15 saniye boyunca ekranda kalmıştır. Bunu mavi bir ekran takip etmiş, iki resim arası süre toplamda 29 saniye olmuştur (Şekil 3.2.).

Deneyler Odyoloji-Konuşma Bozuklukları Ünitesi'nin loş ve sessiz bir odasında gerçekleştirilmiştir. Aydınlatılmış onamları alınan katılımcılar, 29.4 cm LCD ekrana yaklaşık yarım metre uzakta rahatça bir koltuğa oturtulmuşlardır. O sırada özbildirim gerektiren ölçekleri doldurmaları için süre tanınmıştır. Cilt hazırlanmış, elektrokardiyografi, irkilme refleksi ve elektrodermal yanıtı kaydetmek için yüzeysel elektrotlar yerleştirilmiştir. Sonrasında katılımcılardan kulaklıkları takmaları istenmiş ve kulaklıklardan sesler duyacaklarını ancak bu sesleri dikkate almamaları, ekranda bir dizi resim gösterileceği ve her resimden sonra bu resimlerle ilgili nasıl hissettiklerini derecelendirmelerinin isteneceği söylenmiştir. Katılımcılardan her resmin gösterilmesinden sonra iki derecelendirme yapmaları beklenmiştir: (1) değerlik: resme bakarken nasıl hissettiğini olumlu ve olumsuz arasındaki 9 kademeli ölçekte derecelendirmeleri ve (2) uyarılmışlık: resme bakarken



**Şekil 3.1. Self Assesment Manikin.** Üst sırada değerliğin değerlendirilmesinde puan soldan sağa doğru olumluya gidiyor, artıyor. Alt sıra uyarılabilirliğin değerlendirilmesinde puan soldan sağa doğru gittikçe uyarılmışa gidiyor, artıyor.

ne kadar uyarılmış/heyecanlı-sakin/dingin hissettiklerini sakın ve uyarılmış arasındaki 9 kademeli ölçekte derecelendirmeleri istenmiştir. Katılımcılar ile alıştırma setinde üç uygulama yapılarak testi anladıklarından emin olunması hedeflenmiştir.

İrkilme refleksini ortaya çıkarmak üzere akustik uyarı 50 ms uzunluğunda 101 dB beyaz gürültü şeklinde her iki kulaktan, resim gösterildikten randomize bir şekilde 3500 ms-4500 ms sonra verilmiştir. Akustik uyarının şiddeti profesyonel bir ses düzeyi ölçer ile doğrulanmıştır. Tıbbi yazında duygu ile değişen irkilme refleksinin bu aralıkta verilen akustik uyarın ile tetiklendiği gösterilmiştir [194]. Deney setindeki 45 resimden 36 tanesinde akustik uyarın verilmiştir. Habitasyonu azaltmak amacı ile her üç kategoriden ikişer tane olmak üzere 6 resimde akustik uyarın verilmemiş, 3 tanesinde resimler arasında geçen sürede, değerlendirme ekranı kaybolduktan 6-8 ms sonra verilmiştir. Resim gösterimi ve akustik uyarının verilmesi 2009'da Doç.Dr.Çağrı Temuçin tarafından geliştirilen program (NI LabVIEW) ile kontrol edilmiştir.

İrkilme refleksinin göz kırpma bileşeni, sol gözün altına yerleştirilen yüzeyel Ag/AgCl elektrotla orbikularis okuli kasının elektromiyografik aktivitesinin eşzamanlı kaydedilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Sol tarafta aktif elektrot lateral kantus altında orbikularis okülü kasının göbeğine, referans elektrot ise aynı tarafta burnun lateraline, zigomatik kemiğe de toprak elektrodu yerleştirilmiştir. Kayıt BITalino Board Kit üzerinden gerçekleştirilmiştir. Empedans düşük tutulmaya çalışılmıştır. Örneklem hızı 1000 kHz/sn olarak ayarlanmıştır. Ham EMG sinyali bant geçirici

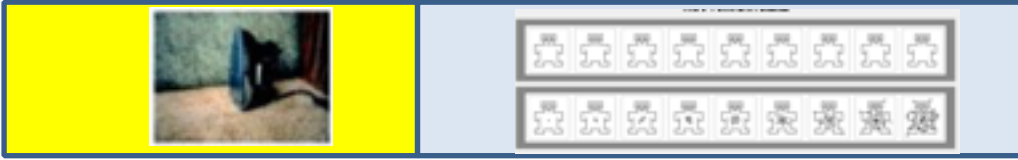
A)



B)



C)



**Şekil 3.2. Resimlerin gösterimi ve seslerin verilmesi. A) Olumlu koşul.** Resimin gösterilmesinden itibaren 3500-4500 ms aralığında rastgele bir noktada akustik uyarın verilmiştir. 6. saniyede ekrana SAM gelmiş ve katılımcılardan resimlerin uyarılabilirlikleri ile değerliklerini derecelendirmeleri istanmıştır. 21.saniyede SAM kaybolmuş ve mavi bir ekran 29. saniyeye kadar gösterilmiştir. Akustik uyarana alışılmaması için **B'de** olduğu gibi bazı resimlerde ses 27 ve 29. saniye arasında verilmiştir. **B) Olumsuz koşul. C) Nötr koşul**

filtreden geçirildikten sonra (yüksek geçiren filtre 24 Hz, düşük geçiren filtre 490 Hz) rektifiye edilmiştir. İrkilme refleksi ölçümü için EMG sinyalin genlik ve negatif alanı hesaplanmıştır.

### 3.4. Çalışma Deseni

Çalışma koşullarını karşıladığı saptanıp, bilgilendirilmiş onamları alınan hastaların depresyon tanıları SCID-I ile doğrulanmıştır. Araştırma süresince hastalara doktorları tarafından önerilen tedavilere müdahale edilmemiştir.

Hastalar tedavi başlanmadan önce, 2. hafta sonunda ve 8. hafta sonunda olmak üzere üç kez değerlendirilmiştir. Tedavi başlangıcında yapılan ilk değerlendirmede sosyodemografik ve klinik özelliklere yönelik bilgi formu doldurulmuş, depresyon nöbetinin klinik özellikleri ve şiddetini saptamak amacıyla BDÖ ve HAM-D; o dönemde ve geneldeki anksiyete düzeylerini belirlemek için HAM-A, STAI- I ve STAI-II uygulanmıştır; duygu reaktivitesi ölçümleri için duygusal içerikli resim gösterimi esnasında özbildirim ölçek puanları ve akustik uyaran sonrası göz kırpma refleksinin genliği ve negatif alanı kaydedilmiştir. Laboratuvarında yapılan ölçümler her bir hasta için yaklaşık 60 dakika sürmüştür.

Tedavinin 2. ve 8. haftalarında yapılan görüşmelerde tedavi yanıtını değerlendirmek üzere HAM-D, HAM-A, STAI-I ve BDÖ ölçekleri yeniden uygulanmış, tedavi ile değişimi değerlendirmek üzere duygu reaktivitesi ölçümleri tekrarlanmıştır. Labortuvarında yapılan ölçümler her iki seansta da her hasta için yaklaşık 60 dakika sürmüştür.

Kontrol grubu, çalışmaya katılmaya gönüllü, bilgilendirilmiş onamları alınmış, halen ve geçmişteki psikiyatrik durumları SCID-I ile değerlendirilmiş ve halen ve özgeçmişte psikiyatrik rahatsızlığı bulunmayan bireylerden oluşmuştur. İlk değerlendirmede hasta grubunda kullanılan ile aynı bilgi formu doldurulmuştur. Duygusal içerikli resim gösterimi esnasında özbildirimleri ile akustik uyaran verildiğinde göz kırpma reflekslerinin genliği kaydedilerek duygu reaktiviteleri ölçülmüştür.

### 3.5. Değerlendirme ve istatistiksel yöntemler

Elektrofizyolojik incelemelerde irkilme yanıtının genliği hesaplanmıştır [155]. Katılımcılar arası ve seanslar arası değişkenliği kontrol etmek amacı ile her seansta resim gösterimi sırasında elde edilen irkilme verilerinin ortalaması ve standart sapması kullanarak T değerleri elde edilmiştir (Formül 3.1.).

$$\begin{aligned}
 X_i &= i \text{ numaralı denemede hesaplanan irkilme genliği} \\
 m &= \text{Seans içindeki bütün irkilme yanıtlarının ortalaması} \\
 s &= \text{Seans içindeki bütün irkilme yanıtlarının standart sapması} \\
 T &= (X_{i-m} / s) * 10 + 50 \quad (3.1.)
 \end{aligned}$$

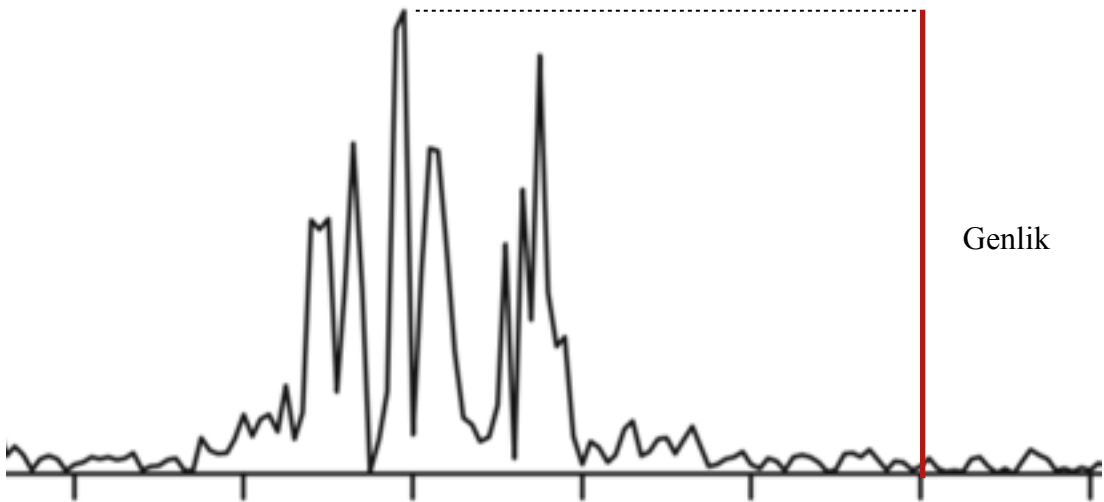
T değeri 80'nin üzerinde olan irkilme değerleri analizden çıkartılmıştır. Hasta grubunda 12, kontrol grubunda ise 6 irkilmenin değerleri analize alınmamıştır. Olumlu ve olumsuz koşulların irkilme genliği üzerindeki etkisini ayırt edebilmek için olumlu ve olumsuz koşullarda elde edilen yanıtların genliği nötr koşulda elde edilen yanıtların genliğinden çıkartılmıştır (Formül 3.2.)

$$\begin{aligned}
 P &= \text{Olumlu koşulda elde edilen irkilme genliği} \\
 N &= \text{Olumsuz koşulda elde edilen irkilme genliği} \\
 No &= \text{Nötr koşulda elde edilen irkilme genliği} \\
 \text{Olumlu fark} &= P - No \\
 \text{Olumsuz fark} &= No - P \quad (3.2)
 \end{aligned}$$

Alıştırma denemeleri analizlere katılmamıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20.0.0 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İrkilme yanıtı ile Grup (hasta, kontrol), Seans (0.,2. ve 8. hafta) x Koşul (olumlu, olumsuz, nötr) ilişkilerini saptamak için tekrarlayan ölçümler ANOVA kullanılmıştır. Gruplarda seanslara göre katılımcı sayısı değiştiği için ilk seans (n=30:29, hasta:kontrol), ilk iki seans için (n=16:16) ve üç seans için (n=13, yalnız hasta grubu) ayrı ayrı tekrarlayan ölçüm (*repeated measures*) ANOVA uygulanmıştır. Benzer

analizler özbildirim (değerlik, uyarılabilirlik) puanları için de tekrarlanmıştır. Tekrarlayan ölçümler ANOVA için gereken koşullar olan grupların varyans ve kovaryanslarının eşit olması sırası ile Levene testi ve kovaryans matrislerinin eşitliği Box testi ile değerlendirilmiştir. Mauchly'nin "sphericity" testi ile "sphericity" varsayımı test edilmiş, gerektiği yerde Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır. Hasta grubunda depresyon ve anksiyete puanlarındaki değişim ile irkilme yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için, irkilme yanıtı parametrelerinin ve puanların seanslar arası değişimi arasındaki ilişki Pearson bağıntı analizi ile incelenmiştir. İlk seansa ya da iki seansa birden katılan hastalar ile her üç seansa da katılan hastalar arasında yaş, cinsiyet, toplam depresyon sayısı, şimdiki atağın süresi, depresyon ve anksiyete puanları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  koşulu aranmıştır. Kontrast analizleri için p'nin ilk seansların karşılaştırıldığı durumda 0.025, ikinci seansların karşılaştırıldığı durumda 0.012'den küçük olması koşulu aranmıştır.



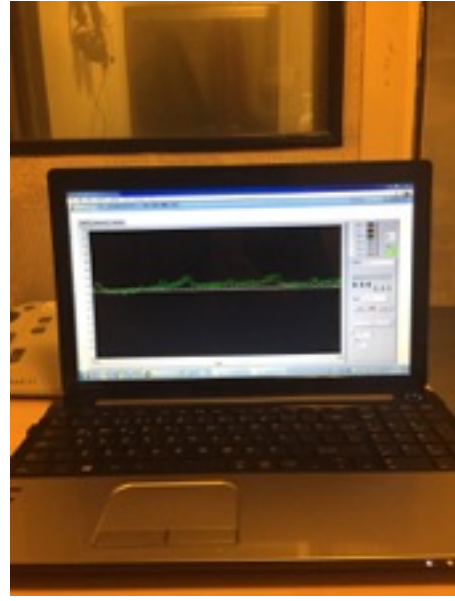
**Şekil 3.3. Filtreden geçirilmiş ve rektifiye edilmiş EMG sinyali.** Genlik büyüklüğünü ölçmek için o yanıtta en yüksek nokta tespit edilir.



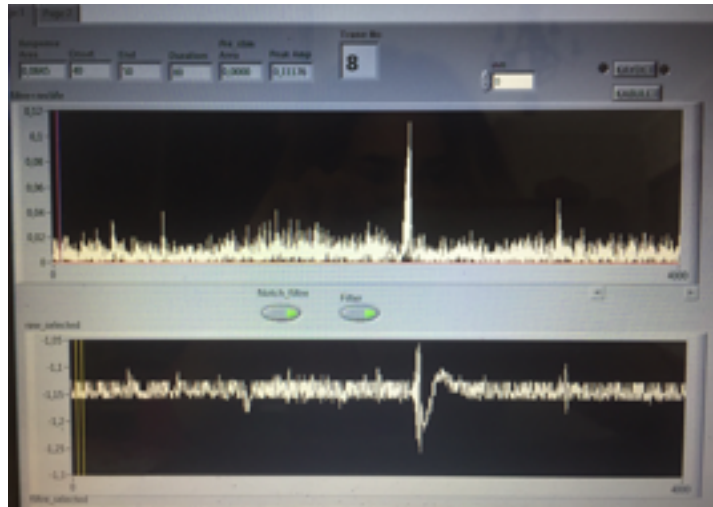
A)



B)



C)



**Şekil 3.4 Laboratuvarda duygu reaktivitesi ölçümü.** Deney sırasında katılımcı içerideki odada iken, araştırmacı bilgisayarın bulunduğu ön odada bilgisayardan elektrofizyolojik kaydı takip edebilmiştir (A,B). Analiz ekranında filtreden geçirilmiş irkilme yanıtları, yukarıdaki aşağıdaki yanıtın rektifiye edilmiş halidir (C).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Yapısı

Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1’de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından fark yoktur ( $Hasta_{ort}=33.63\pm 11.05$  ve  $Kontrol_{ort}=32.89\pm 9.37$ ,  $p=0.826$ ). Ancak eğitim yılı açısından iki grup arasında fark saptanmıştır ( $Hasta_{ort}=12.96$  ve  $Kontrol_{ort}=17.41$ ,  $p=0.001$ ).

Yapılan analizlerle çalışma süresince yitirilen hastaların çalışmaya devam eden hastalardan yaş ( $z = -1.021$ ,  $p = 0.307$ ), eğitim yılı ( $z = -0.211$ ,  $p = 0.833$ ), şu anki atağın süresi ( $z = -0.947$ ,  $p = 0.344$ ), toplam depresyon sayısı ( $z = -0.023$ ,  $p = 0.981$ ) parametreleri açısından farklı olmadığı gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri.**

	<b>Hasta (ort±ss)</b>	<b>Kontrol (ort±ss)</b>
<b>Cinsiyet</b>	17:13 (K:E)	17:12
<b>Yaş</b>	33,63 (±11,05)	32,89 (±9,37)
<b>Eğitim yılı</b>	12,96 (±5,81)	17,41 (±4,65)
<b>Şu anki atağın süresi</b>	10,63(±9,58)	-
<b>Toplam depresyon sayısı</b>	1,56(±0,62)	0
<b>Ailede depresyon hikayesi</b>	6	5
<b>Çalışma esnasında antidepresan kullanımı</b>	2	-
<b>Geçmişte depresyon hikayesi</b>	14	-
<b>Bedensel hastalık</b>	2	-

### 4.2. Depresyon ve Anksiyete Puanlarının Seanslara göre Değişimi

Hasta grubunda depresyon ve anksiyete ölçeklerinin seanslara göre değişimi Tablo 4.2’de görülmektedir.

Yapılan analizlerle çalışma süresince yitirilen hastaların çalışmaya devam eden hastalardan HAM-D ( $z = -0.209$ ,  $p = 0.835$ ), HAM-A ( $z = -0.928$ ,  $p = 0.353$ ), BDI

( $z = -0.746$ ,  $p = 0.456$ ), STAI-I ( $z = -0.233$ ,  $p = 0.816$ ) ve STAI-II ( $z = -1.136$ ,  $p = 0.256$ ) parametreleri açısından farklı olmadığı gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Depresyon ve Anksiyete Skorlarının Seanslara göre Değişimi.**

	1.seans (ort±ss)	2.seans (ort±ss)	3.seans (ort±ss)	z	p
<b>HAM-D</b>	13,35±2,95	8,35±4,55	6,85±5,09	0,209	<0.005
<b>HAM-A</b>	12,57 ±4,65	7,50±4,03	6,14±5,50	0,928	<0.005
<b>BDI</b>	23,00±7,07	18,80±12,29	18,00±13,71	0,746	0,232
<b>STAI-I</b>	39,77	37,33	37,77	0,233	0,177

### 4.3. Kontrol ve Hasta Grupları arasında 1. Seansta Duygu Reaktivitesi Açısından Gözlenen Farklar

#### 4.3.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi

Kontrol ( $n=29$ ) ve hasta ( $n=30$ ) gruplarında akustik uyaran ile irkilme yanıtının genliği incelendiğinde iki grup arasında üç koşuldaki tepkilerin hepsinin ortalamaları açısından fark olmadığı görülmüştür ( $m_{kontrol}=0.148±0.15$ ,  $m_{hasta}=0.163±0.15$   $p=0.488$ ). İrkilme yanıtları olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında da iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p_{olumlu}=0.332$ ,  $p_{nötr}=0.544$ ,  $p_{olumsuz}=0.682$ ; Tablo 4.3.). Kontrol grubunda olumsuz koşulda irkilme genliğinin olumlu koşula göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (ortalama fark=0.018, (95% CI, -0.24-0.30),  $p=0.015$ ). Ancak hastalarda 3 farklı koşul (olumlu, nötr, olumsuz) arasında irkilme genliğinde fark görülmemiştir ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.197$ ,  $p_{olumlu*nötr}=1.000$   $p_{olumsuz*nötr}=0.570$ , Tablo 4.4.). Kontrol grubunda olumlu, olumsuz ve nötr koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ( $F(1,57)=7.608$ ,  $p=0.003$ ,  $\eta^2 = 0.878$ ), hasta grubunda bu ilişkinin doğrusal olmadığı görülmüştür ( $F(1,29)=0.990$ ,  $p=0.328$ , Şekil 4.1.).

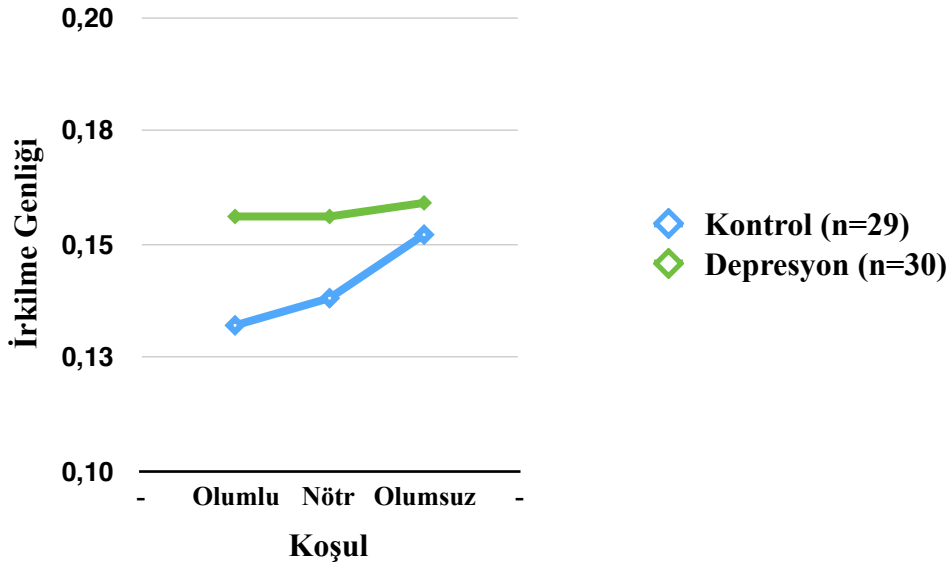
**Tablo 4.3. Üç farklı koşullarda genlik büyüklüğünün kontrol grubu ve hastalar arasındaki farkı.**

Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Olumlu</b>	-0,022	0,322	-0,068	0,023
<b>Nötr</b>	-0,012	0,544	-0,053	0,028
<b>Olumsuz</b>	-0,010	0,682	-0,060	0,039

**Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul arasında irkilme genliklerinin grup içi karşılaştırılması.**

Grup			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Kontrol</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	-0,003	1,000	-0,30	0,024
	<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,018	<b>0,015</b>	-0,033	-0,003
	<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,015	0,397	-0,009	0,039
<b>Hasta</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	0,007	1,000	-0,20	0,33
	<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,006	1,000	-0,021	0,009
	<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,013	0,569	-0,011	0,036

Ham irkilme genliği verileri ile olduğu gibi ham verilerin normalize edilmesi ile saptanan T değerleri ile de aynı analizler yapılmıştır. İrkilme yanıtları olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında, olumlu koşulda kontrol grubunda normalize edilmiş genliğin hastalardan daha düşük olduğu saptanmış (Ortalama fark=-1.633, (95% CI, -3.247- -0.20),  $p=0.047$ ); diğer koşullar için gruplar arasında bir fark saptanmamıştır ( $p_{nötr}=0.148$ ,  $p_{olumsuz}=0.087$ ). Kontrol grubunda olumsuz koşulda irkilme genliğinin olumlu koşula göre daha yüksek olduğu, nötr koşula göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. (Ortalama fark $_{olumsuz*olumlu}=3.17$  (%95 CI, 0.849-5.509),  $p=0.004$ ; ortalama fark $_{olumsuz*nötr}=2.037$  (%95 CI, -0.126-4.200),



**Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul ile saptanan ortalama irkilme genliklerinin grafiği.**

$p=0.071$ ).. Hastalarda farklı değerlikli resimlerin karşısında irkilme genliğinde fark görülmemiştir ( $p_{olumlu*olumsuz}=1.000$ ,  $p_{olumlu*nötr}=1.000$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=1.000$ , Tablo 4.7) . Kontrol grubunda olumlu, nötr ve olumsuz koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ancak hasta grubunda yanıtların doğrusal ilişki göstermediği görülmüştür (Kontrol  $F(1,28)=11.433$ ,  $p=0.002$ ,  $\eta^2=0.290$ ; Hasta  $F(1,29)= 0.065$ ,  $p=0.800$ ,  $\eta^2 =0.002$ ; Şekil 4.2.).

**Tablo 4.5. Üç farklı koşulda normalize edilmiş genlik büyüklüğünün (T değeri) kontrol grubu ve hastalar arasındaki farkı.**

Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	$p$	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Olumlu</b>	-1,633	<b>0,047</b>	-3,247	-0,020
<b>Nötr</b>	-1,198	0,148	-2,834	0,439
<b>Olumsuz</b>	1,307	0,087	-0,197	2,811

Olumlu ve olumsuz koşulların genlik üzerindeki etkisini incelemek için olumlu ve olumsuz koşullarda saptanan genlik değerlerinin nötr koşuldakilerden farkı hesaplanmıştır (olumlu ve olumsuz fark). Hasta ve sağlıklı kontrollerin olumlu ve olumsuz fark değerleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır

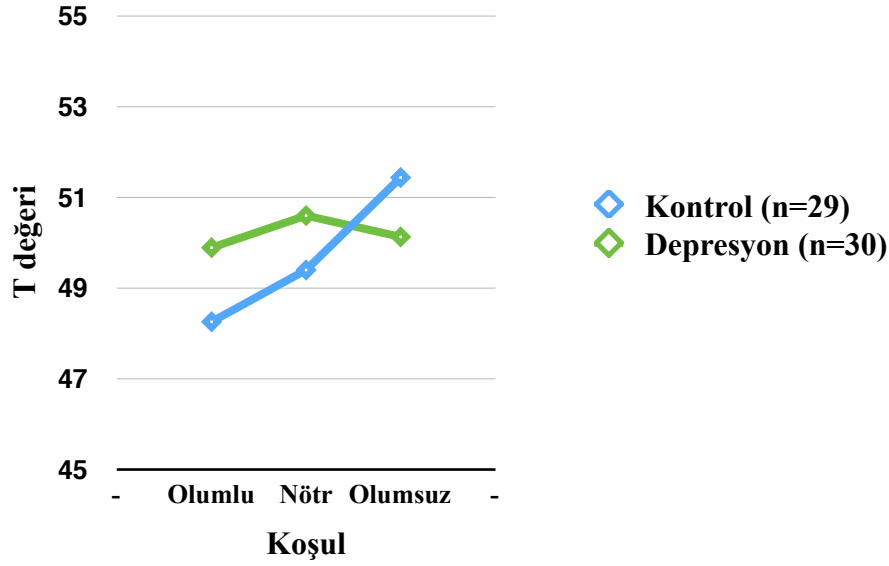
( $p_{olumlu}=0.514$ ,  $p_{olumsuz}=0.871$ ). Kontrol grubunda olumlu ve olumsuz koşulların irkilme genliği üzerindeki etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (ortalama fark=-0.0018, (%95 CI -0.031- -0.006),  $p= 0,005$ ). Hastalarda olumlu ve olumsuz resim izlenmesinin nötre göre etkileri arasında farkı gösterilememiştir ( $p=0.339$ ).

**Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, farklı koşullarda T değerlerinin grup içi karşılaştırılması.**

Grup			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	Olumlu	Nötr	-1,142	0,779	-3,617	1,333
	Olumlu	Olumsuz	-3,179	<b>0,004</b>	-5,509	-0,849
	Olumsuz	Nötr	2,037	0,071	-0,126	4,200
Hasta	Olumlu	Nötr	-0,707	1,000	-3,140	1,726
	Olumlu	Olumsuz	-0,239	1,000	-2,530	2,052
	Olumsuz	Nötr	0,468	1,000	-2,595	1,659

#### 4.3.2. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar

Sağlıklı kontrollerin olumlu, olumsuz ve nötr içerikli resimlerin değerliklerini (olumlu-olumsuzluk derecelerini) değerlendirirken hastalara göre olumlu ve olumsuz resimleri sırasıyla daha olumlu ve olumsuz olarak yorumladığı ancak nötr içerikli resimlerde iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (Ortalama fark= 0.771(%95 CI, 0.355 - 1.187),  $p_{olumlu}<0.0005$ ; ortalama fark=-0.584 (%95 CI, -1.165 - -0.003),  $p_{olumsuz}=0.049$ ;  $p_{nötr}=0.231$ ; Tablo 4.9). Hasta ve kontrol gruplarının kendi içlerinde en düşük olumsuz resimlere, en yüksek olumlu resimlere puan verdiği saptanmıştır (Tablo 4.8.). Her iki grupta da olumlu, nötr ve olumsuz koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği görülmüştür (Kontrol  $F(1,28)=170.352$ ,  $p<0.0005$ ,  $\eta^2 =0.859$ ; Hasta  $F(1,29)= 34.236$ ,  $p<0.0005$ ,  $\eta^2 =0.541$ ; Şekil 4.3.).

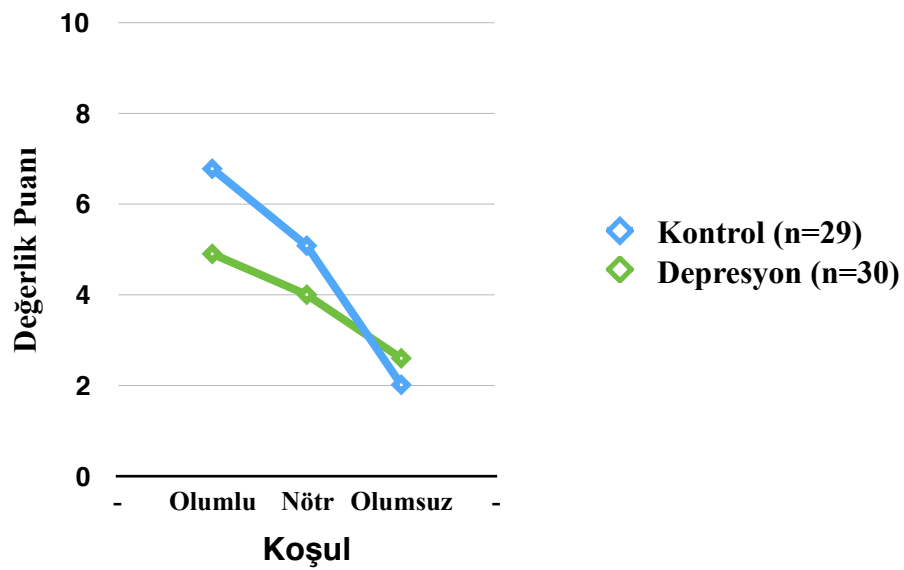


Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul ile saptanan ortalama T değerlerinin grafiği.

İki grup resimleri uyarıcılık açısından benzer değerlendirmiştir ( $p_{olumlu}=0.295$ ,  $p_{nötr}=0.282$ ,  $p_{olumsuz}=0.142$ ). Her iki grupta da olumsuz resimlerin uyarıcılığı diğer resimlerden yüksek, nötr resimlerin uyarıcılığı ise diğer resimlerden anlamlı olarak daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşulda uyarılabilirlik puanlarının grup içi karşılaştırılması

Grup			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	Olumlu	Nötr	1,332	<0,0005	0,696	1,968
	Olumlu	Olumsuz	-1,838	<0,0005	-2,752	-0,923
	Olumsuz	Nötr	3,170	<0,0005	2,351	3,989
Hasta	Olumlu	Nötr	1,243	<0,0005	0,618	1,869
	Olumlu	Olumsuz	-1,627	<0,0005	-2,526	-0,728
	Olumsuz	Nötr	2,870	<0,0005	2,065	3,676



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşul için bildirilen ortalama değerlik puanlarının grafiği.

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarında 1.seansta, 3 farklı koşulda değerlik puanlarının grup içi karşılaştırılması

Grup			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	Olumlu	Nötr	1,696	<0,0005	1,290	2,101
	Olumlu	Olumsuz	4,762	<0,0005	4,050	5,474
	Olumsuz	Nötr	-3,066	<0,0005	-3,622	-2,511
Hasta	Olumlu	Nötr	-1,104	<0,0005	0,706	1,503
	Olumlu	Olumsuz	3,407	<0,0005	2,707	4,107
	Olumsuz	Nötr	-2,302	<0,0005	-2,848	-1,756

Tablo 4.9. Üç farklı koşulda gruplar arasında resimlerin değerlendirilmesindeki farklar (Değerlik)

Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Olumlu	0,771	<0,0005	0,355	1,187
Nötr	0,180	0,231	-0,118	0,477
Olumsuz	-0,584	0,049	-1,165	-0,003



#### 4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında 1. ve 2. Seanslar Arasında Duygu Reaktivitesi Açısından Gözlenen Farklar

##### 4.4.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi

Kontrol (n=16) ve hasta (n=16) grupları arasında uygulanan tekrarlayan ölçüm ANOVA neticesinde seans ve grup değişkenleri arasında etkileşim olduğu saptanmıştır ( $F(1,30)=4.451, p=0.043$ ). Genel irkilme büyüklüğü ortalamasının ikinci seansta hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (Ortalama fark<sub>1.seans</sub>=-0.049, (%95 CI, -0.102-0.005),  $p=0.075$ ; ortalama fark<sub>2.seans</sub>=-0.097, (%95 CI, -0.161-0.034),  $p=0.004$ ). İrkilme yanıtları olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında genlik büyüklükleri kontrol grubunda seanslar arasında değişiklik göstermemiştir ( $p_{olumlu}=0.612, p_{nötr}=0.798, p_{olumsuz}=0.683$ ). Hasta grubunda ise üç koşulda da verilen tepkilerin ikinci seansta daha yüksek olduğu; ancak olumlu koşulda istatistiksel olarak anlamlı olan bu artışın nötr ve olumsuz koşullarda anlamlı olma eğiliminde olduğu saptanmıştır (ortalama fark<sub>olumlu</sub>=-0.046 (%95 CI, -0,87- -0,006),  $p=0.027$ ; ortalama fark<sub>nötr</sub>=0,37 (CI, -0,80- -0,006),  $p=0.062$ ;  $p_{olumsuz}=0.091$ ). İki grup arasında ilk seansta koşullara göre fark saptanmazken ( $p_{olumlu}=0.063, p_{nötr}=0.150, p_{olumsuz}=0.120$ ); ikinci seansta olumlu, olumsuz ve nötr resimlerde verilen yanıtların genliğinin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p_{olumlu}=0.002, p_{nötr}=0.012, p_{olumsuz}=0.09$ , Tablo 4.15). Kontrol grubunda her iki seansta da olumlu, olumsuz ve nötr koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ( $F_{1.seans}(1,15)=6.864 p=0.019, \eta^2=0.314$ ;  $F_{2.seans}(1,15)=115.537, p=0.003, \eta^2=0.450$ ); ancak hasta grubunda bu ilişkinin doğrusal olmadığı saptanmıştır ( $p_{1.seans}=0.633, p_{2.seans}=0.913$ ; Şekil 4.4). Hasta grubunda iki seansta da seans içinde farklı koşullarda verilen yanıtlar arasında fark gösterilmemişken (Seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}=1.000, p_{olumlu*nötr}=1.000, p_{olumsuz*nötr}=0.662$ ; Seans 2  $p_{olumlu*olumsuz}=1.000, p_{olumlu*nötr}=0.485, p_{olumsuz*nötr}=0.487$ ); kontrollerde ikinci seansta olumsuz ve olumlu resimlerde verilen tepkiler arasında fark saptanmıştır (Seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}=0.088, p_{olumlu*nötr}=1.000 p_{olumsuz*nötr}=1.000$ ;

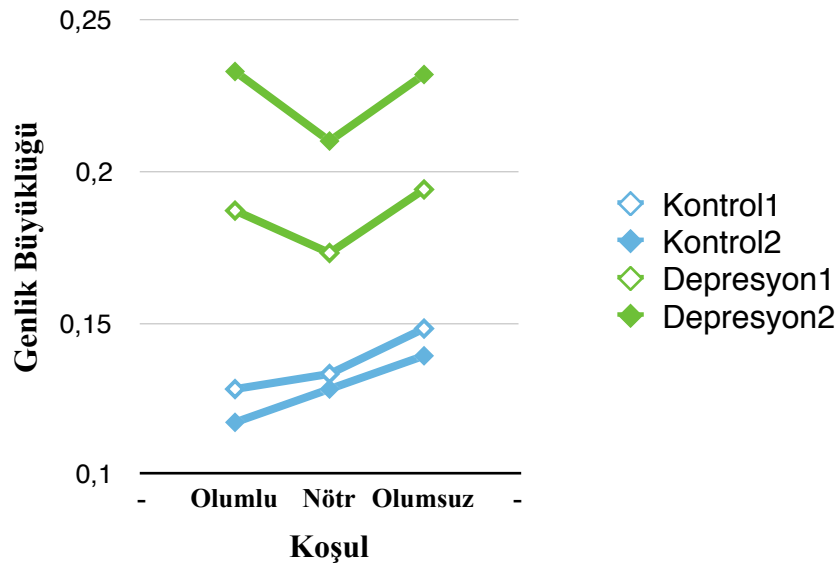
Seans 2 ortalama fark<sub>olumlu\*olumsuz</sub>=-0.020 (%95 CI, -0.042-0.002),  $p=0.031$ ,  $p_{olumlu*nötr}=1.000$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=1.000$ ; tablo 4.10.).

**Tablo 4.10. Üç farklı koşulda genlik büyüklüğünün kontrol grubu ve hastalar arasında seanslara göre farkı.**

Seans	Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>1</b>	<b>Olumlu</b>	-0,060	0,063	-0,123	0,004
	<b>Nötr</b>	-0,040	0,120	-0,091	0,011
	<b>Olumsuz</b>	-0,046	0,150	-0,110	-0,091
<b>2</b>	<b>Olumlu</b>	-1,16	<b>0,002</b>	0,187	0,045
	<b>Nötr</b>	-0,082	<b>0,012</b>	-0,145	-0,019
	<b>Olumsuz</b>	-0,093	<b>0,009</b>	-0,161	-0,025

**Tablo 4.11. Hasta ve kontrol gruplarında 1. ve 2. seansta, 3 farklı koşulda genlik büyüklüklerinin grup içi karşılaştırılması.**

Grup	Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Kontrol</b>	<b>1</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	-0,006	1,000	-0,054	0,043
		<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,20	0,088	-0,042	0,002
		<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,014	1,000	-0,028	0,057
	<b>2</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	-0,10	1,000	-0,051	0,031
		<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,022	<b>0,031</b>	-0,043	-0,002
		<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,012	1,000	-0,028	0,052
<b>Hasta</b>	<b>1</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	0,014	1,000	-0,034	0,062
		<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,007	1,000	-0,029	0,015
		<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,021	0,662	-0,022	0,064
	<b>2</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	0,024	0,455	-0,017	0,065
		<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	0,001	1,000	-0,019	0,022
		<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	0,023	0,487	-0,17	0,063



**Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşulda altında genlik büyüklüğünün grafiği.**

Normalize edilmiş genlik büyüklükleri olan T değerleri üzerinde grup ve seansın anlamlı bir etkileşimi olduğu karma tip tekrarlayan ölçümler ANOVA ile gösterilmiştir ( $F(1,30)=8.403$ ,  $p=0.007$ ). İrkilme yanıtları seanslara ve olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında, birinci seansta her üç koşulda da gruplar arası fark görülmezken ( $p_{olumlu}=0.052$ ,  $p_{nötr}=0.359$ ,  $p_{olumsuz}=0.104$ ); ikinci seansta olumsuz resimlere verilen tepkinin kontrollerde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p_{olumlu}=0.348$ ,  $p_{nötr}=0.201$ ,  $p_{olumsuz}=0.015$ ). Olumlu, olumsuz ve nötr resimlerde elde edilen yanıtlar her iki grupta da seanslar arasında değişiklik göstermemiştir (Kontrol  $p_{olumlu}=0.542$ ,  $p_{nötr}=0.237$ ,  $p_{olumsuz}=0.301$ ; hasta  $p_{olumlu}=0.557$ ,  $p_{nötr}=0.301$ ,  $p_{olumsuz}=0.958$ ). Kontrol grubunda hem birinci hem de ikinci seansta olumlu ve olumsuz koşullarda hesaplanan T değerleri arasında fark saptanmıştır (Ortalama fark<sub>1.seans</sub> = -3.937 (%95 CI, -5.284-1.949),  $p_{olumlu*olumsuz}=0.014$ ; ortalama fark<sub>2.seans</sub> = -4.270 (%95 CI, -7.344- -1.195),  $p_{olumlu*olumsuz}=0.004$ ;  $p_{olumsuz*nötr}=0.188$  ve  $p_{olumlu*nötr}=0.755$ ). Kontrol grubunda her iki seansta da olumlu ve olumsuz ve nötr koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ( $F_{1.seans}(1,15)=8.907$   $p=0.009$ ,  $\eta^2=0.373$ ;  $F_{2.seans}(1,15)=19.689$ ,  $p<0.0005$ ,  $\eta^2=0.568$ )

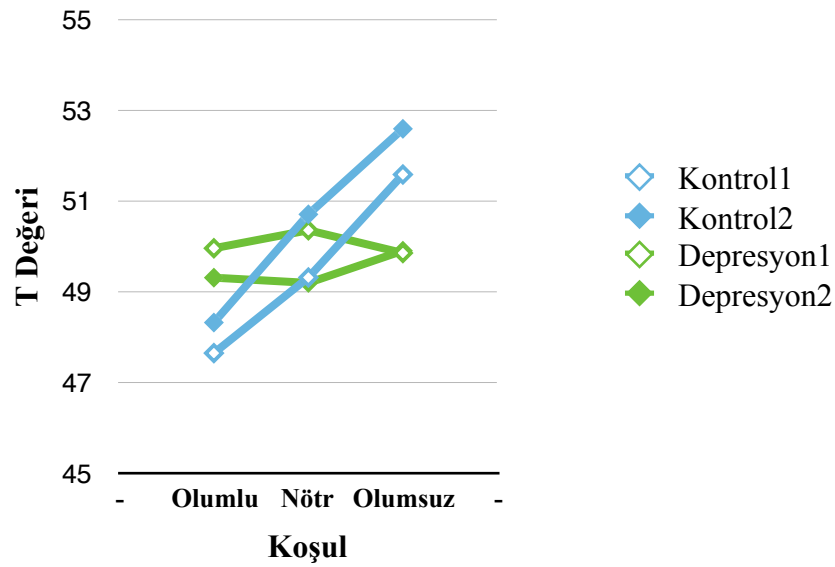
ancak hasta grubunda bu ilişkinin doğrusal olmadığı görülmüştür ( $p_{1.seans}=0.935$ ,  $p_{2.seans}=0.681$ , Şekil 4.5.).

**Tablo 4.12. Üç farklı koşulda T değerlerinin kontrol grubu ve hastalar arasında seanslara göre farkı.**

Seans	Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
1	Olumlu	-2,311	0,052	-4,644	0,021
	Nötr	-0,040	0,359	-3,319	1,238
	Olumsuz	-0,046	0,104	-0,375	3,837
2	Olumlu	-0,989	0,348	-3,106	1,128
	Nötr	1,511	0,201	-0,848	3,869
	Olumsuz	2,686	<b>0,015</b>	0,564	4,808

**Tablo 4.13. Hasta ve kontrol gruplarında 1. ve 2. seansta, 3 farklı koşulda T değerlerinin grup içi karşılaştırılması.**

Grup	Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	1	Olumlu	Nötr	-1,667	0,755	-5,284	1,949
		Olumlu	Olumsuz	-3,937	<b>0,014</b>	-7,211	-0,663
		Olumsuz	Nötr	2,270	0,188	-0,706	5,246
	2	Olumlu	Nötr	-2,385	0,098	-5,086	0,317
		Olumlu	Olumsuz	-4,270	<b>0,004</b>	-7,344	-1,195
		Olumsuz	Nötr	1,885	0,364	-1,114	4,883
Hasta	1	Olumlu	Nötr	-0,395	1,000	-4,013	3,220
		Olumlu	Olumsuz	0,105	1,000	-3,169	3,379
		Olumsuz	Nötr	-0,501	1,000	-3,477	2,475
	2	Olumlu	Nötr	0,115	1,000	-2,587	2,816
		Olumlu	Olumsuz	-0,594	1,000	-3,669	2,480
		Olumsuz	Nötr	0,709	1,000	-2,289	3,708



**Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşul altında T değerinin grafiği.**

Olumlu ve olumsuz koşulların seanslara göre genlik üzerindeki etkisini incelemek için olumlu ve olumsuz fark değerleri hesaplanmıştır. Bütün koşul seans eşleşmelerinde iki grup arasında nötre göre olumlu ve olumsuz fark değerleri açısından fark saptanmamıştır (Seans 1  $p_{olumlu}=0.470$ ,  $p_{olumsuz}=0.784$ ; seans 2  $p_{olumlu}=0.52$ ,  $p_{olumsuz}=0.635$ ). Her iki grupta da seanslar arasında içinde olumlu ve olumsuz fark değerlerinde değişiklik görülmemiştir (Kontrol  $p_{olumlu}=0.866$ ,  $p_{olumsuz}=0.914$ ; hasta  $p_{olumlu}=0.714$ ,  $p_{olumsuz}=0.942$ ). Kontrol grubunda iki seans içinde de olumsuz fark değerlerinin olumlu fark değerlerinden yüksek olduğu saptanmıştır. (Ortalama fark<sub>1.seans</sub> = -0.20 (%95 CI, -0.038 - -0.002),  $p=0,030$ ; ortalama fark<sub>2.seans</sub> = -0.22 (%95 CI, -0.038 - -0.005),  $p=0,011$ ). Hasta grubunda fark değerleri arasında iki seansta da fark saptanmamıştır ( $p_{1.seans}=0.439$ ,  $p_{2.seans}=0.909$ ).

#### 4.4.2 Özbildirim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Karma tip tekrarlayan ölçümler ANOVA kullanılarak resimlerin değerlik puanları üzerinde seans ve grup etkileşimi ( $F(1,30)=2.444$ ,  $p=0.030$ ) ile valans ve grup etkileşimi olduğu ( $F(1,30)=7.168$ ,  $p<0.0005$ ) saptanmıştır. Olumlu resimlerin değerlendirilmesi iki grup için de iki seans arasında değişmezken ( $p_{kontrol}=0.558$  ve  $p_{hasta}=0.348$ ), nötr ve olumsuz resimlerin puanı hastalarda ikinci seansta daha düşük

saptanmıştır (Kontrol  $p_{n\ddot{o}tr}=0.406$ ,  $p_{olumsuz}=0.850$ ; hasta  $p_{n\ddot{o}tr}=0.011$  ve  $p_{olumsuz}=0.052$ ). Sağlıklı kontroller, hastalara g\ddot{o}re değerlik puanlarını birinci seansta olumlu koşul i\ddot{c}in daha y\ddot{u}ksek, olumsuz koşul i\ddot{c}in daha d\ddot{u}ř\ddot{u}k bildirmiştir ( $p_{olumlu}<0.0005$ ,  $p_{n\ddot{o}tr}=0.447$ ,  $p_{olumsuz}=0.080$ , Tablo 4.14.). İkinci seansta ise olumlu ve n\ddot{o}tr resimler sağlıklı kontroller tarafından daha olumlu olarak değerlendirilmiştir ( $p_{olumlu}=0.007$ ,  $p_{n\ddot{o}tr}=0.002$ ,  $p_{olumsuz}=0.853$ , Tablo 4.14.). T\ddot{u}m GrupxSeansxKoşul durumlarında katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde en d\ddot{u}ř\ddot{u}k olumsuz resimlere, en y\ddot{u}ksek olumlu resimlere puan vermiştir (Seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}<0.005$ ,  $p_{olumlu*n\ddot{o}tr}<0.005$ ,  $p_{olumsuz*n\ddot{o}tr}<0.005$ ; Seans 2  $p_{olumlu*olumsuz}<0.005$ ,  $p=0.031$ ,  $p_{olumlu*olumsuz}<0.005$ ,  $p_{olumsuz*n\ddot{o}tr}<0.005$ ; tablo 4.10.). Her iki grupta da olumlu, n\ddot{o}tr ve olumsuz koşullarda verilen yanıtların her iki seansta da birbirleri ile doğrusal bir ilişki g\ddot{o}sterdiği g\ddot{o}r\ddot{u}lm\ddot{u}řt\ddot{u}r (Kontrol  $F_{1.seans}(1,15)=724.016$ ,  $p=<0.0005$ ,  $\eta^2=0.980$  ve  $F_{2.seans}(1,15)=2012.514$ ,  $p<0.0005$ ,  $\eta^2=0.993$ ; hasta  $F_{1.seans}(1,15)=49.271$ ,  $p=<0.0005$ ,  $\eta^2=0.767$  ve  $F_{2.seans}(1,15)=152.141$ ,  $p=<0.0005$ ,  $\eta^2=0.910$ ; şekil 4.6.).

**Tablo 4.14. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara g\ddot{o}re 3 farklı koşul i\ddot{c}in bildirilen değerlik puanlarının karşılaştırılması.**

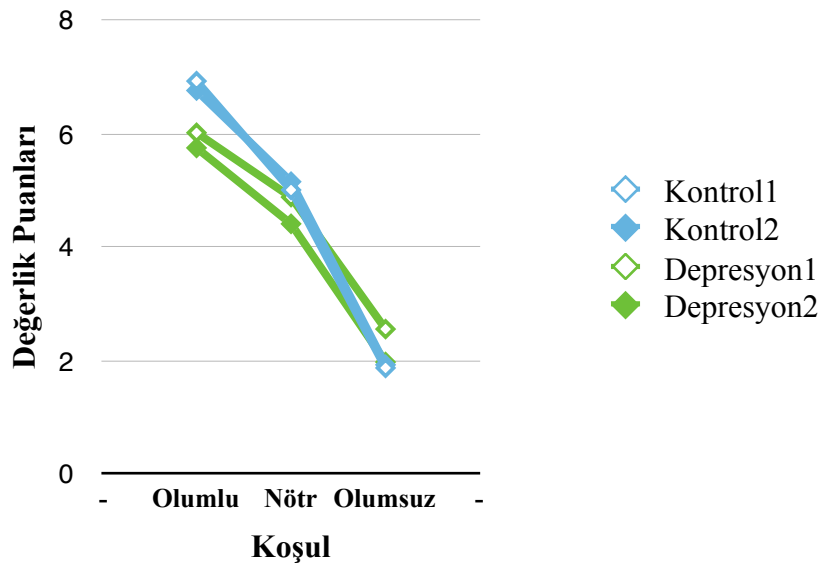
Seans	Koşul	Ortalama Fark (Kontrol-Hasta)	P	CI alt sınır	CI \ddot{u}st snır
1	<b>Olumlu</b>	0,911	<b>&lt;0,0005</b>	0,460	1,362
	<b>N\ddot{o}tr</b>	0,126	0,447	-0,207	0,458
	<b>Olumsuz</b>	-0,686	0,080	-1,459	0,088
2	<b>Olumlu</b>	1,012	<b>0,007</b>	0,299	<b>1,725</b>
	<b>N\ddot{o}tr</b>	0,742	<b>0,002</b>	-1,196	-0,288
	<b>Olumsuz</b>	-0,050	0,853	-0,592	0,492

İki grup koşullara g\ddot{o}re uyarılabilirliklerini benzer değerlendirmiştir (Seans 1  $p_{olumlu}=0.389$ ,  $p_{n\ddot{o}tr}=0.482$ ,  $p_{olumsuz}=0.134$ ; seans 2  $p_{olumlu}=0.794$ ,  $p_{n\ddot{o}tr}=0.753$ ,  $p_{olumsuz}=0.665$ ). Her iki grupta da genel olarak olumsuz resimler ile katılımcılar kendilerini daha uyarılmış hissetmiş; en az n\ddot{o}tr resimde/koşulda uyarıldıklarını bildirmişlerdir (Kontrol seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}=0.003$ ,  $p_{olumsuz*n\ddot{o}tr}<0.0005$ ,

$p_{\text{olumlu}*\text{nötr}}=0.002$  ve seans 2  $p_{\text{olumlu}*\text{olumsuz}}=0.249$ ,  $p_{\text{olumsuz}*\text{nötr}}<0.0005$ ,  $p_{\text{olumlu}*\text{nötr}}<0.0005$ ; hasta seans 1  $p_{\text{olumlu}*\text{olumsuz}}=0.015$ ,  $p_{\text{olumsuz}*\text{nötr}}<0.0005$ ,  $p_{\text{olumlu}*\text{nötr}}=0.009$  ve seans 2  $p_{\text{olumlu}*\text{olumsuz}}=0.502$ ,  $p_{\text{olumsuz}*\text{nötr}}=0.001$ ,  $p_{\text{olumlu}*\text{nötr}}<0.0005$ ; Tablo 4.15). İki seansta da olumlu ve olumsuz koşulda kontrol ve hasta gruplarında uyarılabilirlik puanları açısından fark görülmemiştir (sırası ile  $p_{\text{olumlu}*\text{olumsuz}}=0.249$  ve  $p_{\text{olumlu}*\text{olumsuz}}=0.502$  ). Olumlu, olumsuz ve nötr resimler ile uyarılabilirlik puanları her iki grupta da seanslar arasında değişiklik göstermemiştir (Kontrol  $p_{\text{olumlu}}=0.665$ ,  $p_{\text{nötr}}=0.991$ ,  $p_{\text{olumsuz}}=0.062$ ; hasta  $p_{\text{olumlu}}=0.230$ ,  $p_{\text{nötr}}=0.712$ ,  $p_{\text{olumsuz}}=0.358$ ).

**Tablo 4.15. Hasta ve kontrol gruplarında her seans içinde 3 farklı koşul altında bildirilen uyarılabilirlik puanları.**

Grup	Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	1	Olumlu	Nötr	1,223	<b>0,002</b>	0,393	2,053
		Olumlu	Olumsuz	-2,077	<b>0,003</b>	-3,504	-0,650
		Olumsuz	Nötr	3,300	<b>&lt;0,005</b>	1,986	4,614
	2	Olumlu	Nötr	1,400	<b>&lt;0,005</b>	0,714	2,087
		Olumlu	Olumsuz	-1,003	0,249	-2,422	0,415
		Olumsuz	Nötr	2,404	<b>&lt;0,005</b>	1,082	3,725
Hasta	1	Olumlu	Nötr	1,055	<b>0,009</b>	0,225	1,885
		Olumlu	Olumsuz	-1,712	<b>0,015</b>	-3,139	-0,284
		Olumsuz	Nötr	2,766	<b>&lt;0,005</b>	1,452	4,080
	2	Olumlu	Nötr	1,409	<b>&lt;0,005</b>	0,723	2,095
		Olumlu	Olumsuz	-0,791	0,502	-2,210	0,627
		Olumsuz	Nötr	2,200	<b>0,001</b>	0,878	3,522



**Şekil 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında seanslara göre 3 farklı koşul altında değerlik puanlarının grafiği.**

#### 4.5. Hastalarda Seanslar arası Duygu Reaktivitesinde Gözlenen Farklar

##### 4.5.1. İrkilme Yanıtının Değerlendirilmesi

İrkilme yanıtlarının genlikleri seanslar arasında genel ortalamaları (her üç koşun ortalaması) açısından farklılık göstermemektedir ( $F(2,24)=1.557$ ,  $p=0.231$ ). İrkilme yanıtları olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında da seanslar arasında fark saptanmamıştır, yalnızca olumsuz koşulda verilen irkilme yanıtının genliğinde birinci seanstan ikinci seansa artış görülmüştür (Olumlu  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=0.884$ ; nötr  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=0.718$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; olumsuz  $p_{1*2}=0.027$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=0.776$ ). İlk iki seansta irkilme genliği koşullar arasında değişmezken; 3.seansta olumsuz koşuldaki irkilme yanıtı olumlu koşuldakinden yüksek bulunmuştur (Ortalama fark=-0.019 (%95 CI, -0.036- -0.002),  $p=0.027$ ; Tablo 4.16). İlk iki seans içinde olumlu, olumsuz ve nötr koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki göstermediği görülmüştür ( $F_{1.seans}(1,12)=0.321$ ,  $p=0.581$ ,  $\eta^2=0.026$  ve  $F_{2.seans}(1,12)=0.579$ ,  $p=0.461$ ,  $\eta^2=0.046$ ). Ancak üçüncü seansa geldiğinde koşullara verilen irkilme yanıtlarının genlikleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $F(1,12)=9.742$ ,  $p=0.009$ ,  $\eta^2=0.448$ ).



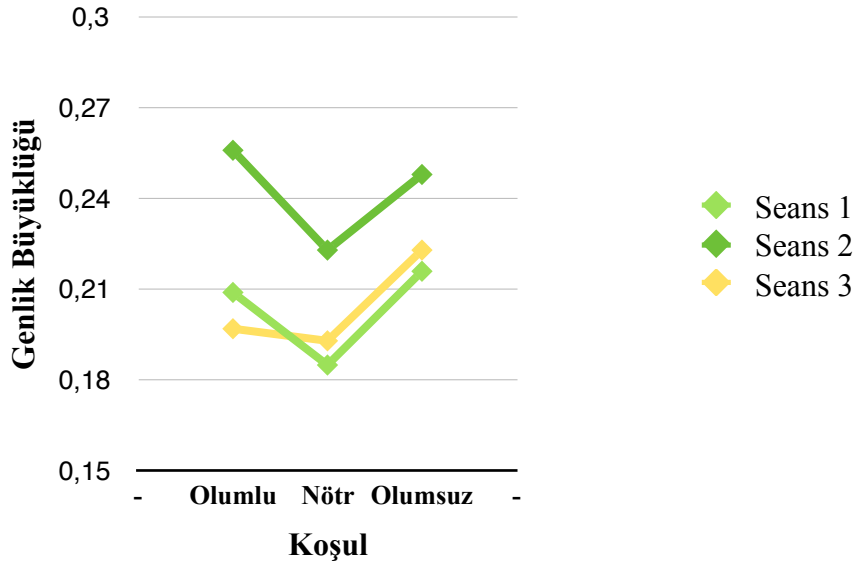
**Tablo 4.16. Hastaların her seans içinde 3 farklı koşulda tetiklenen irkilme yanıtlarının ortalama genlikleri arasındaki farklar.**

Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
1	Olumlu	Nötr	0,023	1,000	-0,063	0,110
	Olumlu	Olumsuz	-0,007	1,000	-0,039	0,026
	Olumsuz	Nötr	-0,030	0,884	-0,046	0,106
2	Olumlu	Nötr	0,033	0,718	-0,041	0,106
	Olumlu	Olumsuz	0,008	1,000	-0,021	0,036
	Olumsuz	Nötr	0,025	1,000	-0,045	0,095
3	Olumlu	Nötr	0,004	1,000	-0,050	0,059
	Olumlu	Olumsuz	-0,019	<b>0,027</b>	-0,036	-0,002
	Olumsuz	Nötr	-0,23	0,776	-0,032	0,078

İrkilme yanıtları olumlu, nötr ve olumsuz koşullara göre ayrıldığında T değerleri açısından seanslar arasında fark saptanmamıştır (Olumlu  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=0.370$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; nötr  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; olumsuz  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ). İlk iki seansta T değerinin koşullar arasında değişmediği görülmüştür (Seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}=1.000$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=1.000$  ve  $p_{olumlu*nötr}=1.000$ ; seans 2  $p_{olumlu*olumsuz}=1.000$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=1.000$  ve  $p_{olumlu*nötr}=1.000$ ). 3. seansta ise olumsuz koşuldaki ortalama T değerinin olumlu koşuldan anlamlı bir biçimde yüksek olduğu saptanmıştır (Ortalama fark $_{olumlu*olumsuz}=0.004$ , (%95CI, -5.175- -0.598),  $p=0.013$ ;  $p_{olumlu*nötr}=1.000$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=1.000$ ). İlk iki seansta olumlu, olumsuz ve nötr koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki göstermediği görülmüştür ( $F_{1.seans}(1,12)=0.20$ ,  $p=0.891$ ;  $F_{2.seans}(1,12)=0.026$ ,  $p=0.874$ ). Üçüncü seansta bu ilişkinin doğrusal bir örüntü aldığı ortaya çıkmıştır ( $F_{3.seans}(1,12)=12.287$ ,  $p=0.04$ ,  $\eta^2=0.204$ ; Şekil 4.7).

**Tablo 4.17. Hastaların her seans içinde 3 farklı koşulda tetiklenen irkilme yanıtlarının T değerleri arasındaki farklar**

Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
1	Olumlu	Nötr	-0,002	1,000	-5,307	5,304
	Olumlu	Olumsuz	0,023	1,000	-3,946	4,365
	Olumsuz	Nötr	0,030	1,000	-4,291	3,869
2	Olumlu	Nötr	0,008	1,000	-2,311	3,708
	Olumlu	Olumsuz	0,033	1,000	-4,240	4,767
	Olumsuz	Nötr	0,025	1,000	-2,605	3,476
3	Olumlu	Nötr	-0,019	0,335	-4,614	1,090
	Olumlu	Olumsuz	0,004	<b>0,013</b>	-5,175	-0,598
	Olumsuz	Nötr	-0,23	1,000	-3,184	5,432



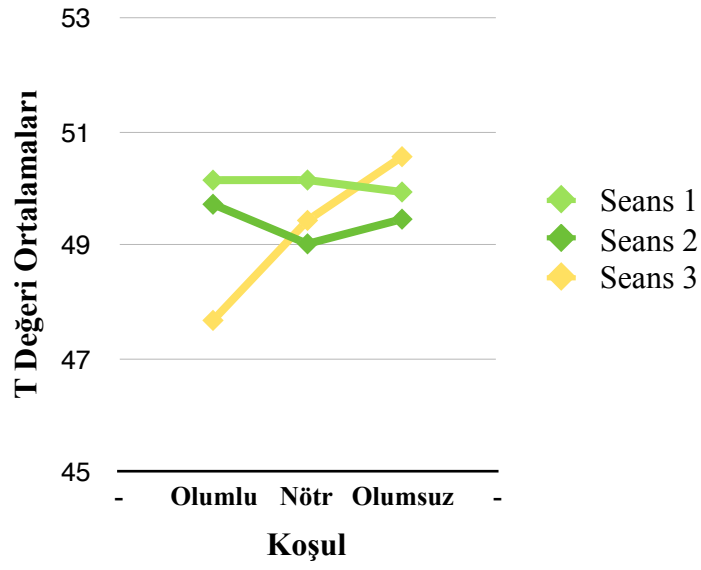
**Şekil 4.7. Hastalarda (n=13) seanslara göre 3 farklı koşul altında genlik büyüklüğünün değişimi.**

Seanslar arasında olumlu ve olumsuz fark değerleri açısından fark bulunmamıştır (Olumlu  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; olumsuz  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ). İlk iki seansta olumlu ve olumsuz fark değerleri açısından fark gözlenmezken üçüncü seansta olumsuz fark değeri olumluya göre daha yüksek saptanmıştır. ( $p_{1.seans}=0,586$ ,  $p_{2.seans}=0.472$ ; ortalama fark<sub>3.seans</sub>=-0.019, (%95CI,-0.33- -0.66),  $p=0,009$ ).

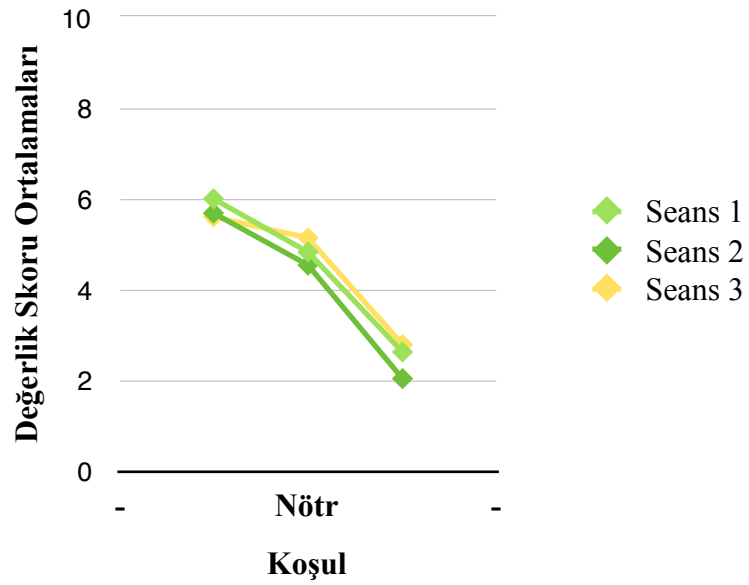
#### 4.5.2. Özbildirim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Depresyon hastalarının olumlu resimleri derecelendirmeleri birçok durumda üç seans arasında değişmezken, yalnızca üçüncü seansta hastalar ikinci seansa göre olumsuz ve nötr resimleri daha olumlu değerlendirilmiştir (Olumlu  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=0.780$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; nötr  $p_{1*2}=0.684$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=0.029$ ; olumsuz  $p_{1*2}=0.660$ ,  $p_{1*3}=0.249$ ,  $p_{2*3}=0.023$ ). Her üç seansta en düşük olumsuz resimlere, en yüksek olumlu resimlere puan verildiği saptanmıştır, sadece üçüncü seansta olumlu ve nötr resimlerin derecelendirilmeleri arasında fark saptanmamıştır (Seans 1  $p_{olumlu*olumsuz}<0.0005$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=0.001$ ,  $p_{olumlu*nötr}=0.001$ ; seans 2  $p_{olumlu*olumsuz}<0.0005$ ,  $p_{olumsuz*nötr}<0.0005$ ,  $p_{olumlu*nötr}=0.006$ ; seans 3  $p_{olumlu*olumsuz}<0.0005$ ,  $p_{olumsuz*nötr}<0.005$ ,  $p_{olumlu*nötr}=0.454$ ). Her üç seans içinde de olumlu, nötr ve olumsuz koşullarda verilen yanıtların birbirleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ortaya çıkmıştır ( $F_{1.seans}(1,12)=30.795$ ,  $p=<0.0005$ ,  $\eta^2=0.720$  ve  $F_{2.seans}(1,12)=100.634$ ,  $p<0.0005$ ,  $\eta^2=0.893$ ;  $F_{3.seans}(1,12)=60.509$ ,  $p=<0.0005$ ,  $\eta^2=0.835$ ; Şekil 4.8).

Resimlerin uyarılabilirlik puanlarının seanslar arası değişmediği görülmüştür (Olumlu  $p_{1*2}=0.530$ ,  $p_{1*3}=0.661$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; nötr  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ; olumsuz  $p_{1*2}=1.000$ ,  $p_{1*3}=1.000$ ,  $p_{2*3}=1.000$ ). Üç seansın içinde de olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimlerin uyarılabilirlikleri çoğunlukla birbirlerinden farklı bulunmuştur (Tablo 4.18). Yalnızca ikinci seansta olumlu ve olumsuz koşulların derecelendirilmesi açısından fark bulunmamıştır ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.542$ ). İlk seansta olumlu ve nötr resimler arasındaki fark anlamlılığa yakındır ( $p_{olumlu*nötr}=0.077$ ).



Şekil 4.8. Hastalarda (n=13) seanslara göre 3 farklı koşul altında T değerininin değişim grafiği.



Şekil 4.9. Hastalarda (n=13) seanslara göre 3 farklı koşul altında değerlik skorlarının değişimi.

**Tablo 4.18. Hastaların seans içinde 3 farklı koşulda bildirdikleri uyarılabilirlik skorları arasındaki farklar.**

Seans			Ortalama Fark	<i>p</i>	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>1</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	0,927	0,077	-0,085	1,939
	<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-2,026	<b>0,019</b>	-3,729	-0,323
	<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	2,953	<b>0,001</b>	1,393	4,513
<b>2</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	1,431	<b>0,002</b>	0,561	2,301
	<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-0,841	0,542	-2,485	0,804
	<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	-2,272	<b>0,005</b>	0,692	3,852
<b>3</b>	<b>Olumlu</b>	<b>Nötr</b>	1,666	<b>0,001</b>	0,744	2,589
	<b>Olumlu</b>	<b>Olumsuz</b>	-1,113	<b>&lt;0,0005</b>	-1,651	-0,574
	<b>Olumsuz</b>	<b>Nötr</b>	2,799	<b>&lt;0,0005</b>	1,817	3,472

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda duygu reaktivitesinin depresyon hastalarında antidepresan tedavi ile değişiminin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla antidepresan tedavi başlangıcında ve tedavinin 2. ve 8. haftasında duygu ile değişen irkilme (DDİ) yanıtı ölçümleri yapılmış ve öz bildirim ölçekleri uygulanmıştır. Duygu ile değişen irkilme refleksinin depresyon hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı bir örüntü gösterdiğini saptayan birçok çalışma yayınlanmış olsa da [115, 149]; tıbbi yazında antidepresan tedavi altında gerek DDİ'nin gerek diğer duygu reaktivitesi parametrelerinin seyrini inceleyen izlem çalışması bulunmamaktadır. Özellikle tedavinin erken dönemindeki değişiklikler şu ana kadar herhangi bir çalışmada ele alınmamıştır. Ayrıca ek tanısı olanların çalışmaya dahil edilmemesi, hastaların büyük çoğunluğunun (28/30) başlangıç değerlendirmesinde ilaç kullanmıyor olması çalışmamızın diğer güçlü yönleridir.

Çalışmaya başlangıçta 30 depresyon hastası ve 29 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İkinci ve 8. haftalarda çalışmaya devam eden hastaların sayısı sırası ile 16 ve 13'tür. Yapılan analizlerde, yitirilen hastalar ve çalışmaya devam eden hastalar arasında yaş, eğitim yılı, toplam depresyon sayısı, şimdiki atağın süresi, tedavi başlangıcındaki anksiyete ve depresyon puanları açısından fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmaya devam eden hastaların HAM-D ve HAM-A puanları ikinci haftada azalma olmuş, sekizinci hafta ölçümlerinde azalmaya devam etmiştir.

Duygu ile değişen irkilme refleksinin genliğinin ölçüldüğü çalışmalar sağlıklı kontrollerde olumlu koşullarda irkilme genliğinin nötre göre azaldığı, olumsuz koşullarda ise arttığını ve koşullara verilen yanıtların doğrusal bir örüntü gösterdiğini tekrar tekrar ortaya koymuştur [105, 148, 187]. Depresyon hastalarında ise farklı değerlik koşullarında tetiklenen irkilme yanıtlarının arasında fark ve doğrusal bir örüntü olmadığı birçok defa gösterilmiştir [194, 149, 115]. Öyle ki bu olgu depresyon hastalarında duygu reaktivitesinin baskılandığına işaret eden duygusal bağlama duyarsızlık hipotezinin öne sürülmesine neden olmuştur [111]. Sağlıklı kontrollerde ve hastalarda DDİ'nin farklı paternlerine ilişkin bu bulgular, tıbbi yazında birçok defa tekrarlanmıştır. Şu ana kadar bu alanda tıbbi yazında saptanmış

bulgulardan da faydalanarak bu ölçümün MD’de biyolojik belirteç olarak geçerliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla tedavi başlamadan önce hasta (n=30) ve kontrollerde (n=29) gerçekleştirilen ölçümler irkilme genliğinin büyüklüğü ve onun normalize edilmiş değeri olan T değeri ve olumlu/olumsuz fark değerleri açısından birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Üç koşulun (olumlu, nötr, olumsuz) birlikte ortalaması alındığında iki grup arasında genlik büyüklüğü açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuç iki grubun deney şartlarında irkilebilirlik açısından farklı olmadığını düşündürmektedir. Hasta ve kontrollerin koşullara göre irkilme yanıtları sıklıkla birbirlerinden farklı değilken, sadece kontrol grubunda koşullar kendi içinde karşılaştırıldığında hem genlik büyüklüğünün hem de T değerinin olumsuz koşulda olumlu koşula göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgularla uyumlu olarak kontrol grubunda olumsuz fark değeri, olumlu fark değerinden yüksek bulunmuştur. Hastalarda koşullar arasında irkilme yanıtları açısından bir fark saptanmamıştır. Ayrıca sadece kontrol grubunda olumlu, nötr ve olumsuz koşullarda tetiklenen yanıtlar arasında doğrusal bir örüntü saptanmıştır. Tıbbi yazın ile oldukça uyumlu olan bu bulgular düzeneğimizin DDI’nin hasta ve kontrollerdeki seyrini ayırt etmek için yeterli olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda duygu reaktivitesini değerlendirmek için kullandığımız diğer yöntem olan öz bildirimler de düzeneğimizin geçerliliğini desteklemiştir. Her iki grup da olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimleri normatif değerlerle uyumlu derecelendirmiştir. Bu bulgu çalışmamızda resimlerle duygu uyandırabildiğimizi gösterir. Farklı resimlerde/koşullarda bildirilen değerlerin iki grup içinde de doğrusal bir örüntü oluşturduğu saptanmıştır. Tıbbi yazın ile uyumlu olarak kontrollerin olumlu resimleri daha olumlu, olumsuz resimleri daha olumsuz değerlendirdiği görülmüştür [248]. İki grubun değerlik puanları arasında fark saptanmışken uyarılabilirlik puanları arasında fark olmaması tıbbi yazında sık karşılaşılan bir bulgudur [194, 111, 248]. Değerlik puanlarının uyarının katılımcıda uyandırdığı çekilme-itilme hissiyatını, uyarılabilirlik puanlarının ise uyarının oluşturduğu gerginliği yansıttığı öne sürülmektedir [249]. Çalışmalarda duygu uzayının bu iki eksenini, farklı tür yanıtlar ile bağlantılı bulunmuştur. Örneğin değerlik puanlarının

irkilme refleksinin değişimi ve kalp hızı çeşitliliği ile bağlantılı olduğu bildirilmişken uyarılabilirlik puanlarının cilt iletkenliği ve geç uyarı ilişkili potansiyeller ile ilişkisi ortaya konmuştur [250]. Resmin izlenme zamanı ve hatırlanması ile gcl bir ilişkisi olan uyarılabilirliğin dikkat süreçlerine işaret ettiği ne srlmektedir [104]. Elbette duygu uzayının eksenleri birbirlerinden farklı süreçleri yansıtıyor olsalar da etkileşim içindedir. Örneğin Cuthbert ve arkadaşları (1996) katılımcıların uyarıcılığını yüksek buldukları resimleri içeriğine göre daha olumlu ve daha olumsuz olarak değerlendirdiklerini göstermişlerdir [187]. Öyle ki tıbbi yazında DDİ'yi gösteremeyen çalışmalarda resimlerin uyarıcılığının düşük olduğu görülmektedir [98]. Bu bilgiden yararlanarak çalışma için IAPS'ten normatif değerlik ve uyarılabilirlik puanlarına göre üç seansta kullanmak üzere üç ayrı set seçilmiştir. Bu resimlerin hem normatif puanları hem de kategori (spor, kaza, ocuk, yılan gibi) açısından farklılık göstermemelerine dikkat edilmiştir. Üç set içinde olumlu ve olumsuz resimlerin normatif uyarılabilirlik puanları karşılaştırıldığında birbirlerinden farklı olmadığı gösterilmiştir ( $p_{\text{olumlu*olumsuz,1.set}}=0,157$  ,  $p_{\text{olumlu*olumsuz,2.set}}=0,171$  ,  $p_{\text{olumlu*olumsuz,3.set}}=0,100$ ). Bu nedenle çalışmamızda hem depresyon hastalarının hem de sağlıklı kontrollerin olumsuz resimlerin uyarıcılığının olumlu resimlerden daha yüksek bildirmeleri şaşırtıcıdır. Beklenen olumlu ve olumsuz resimlerin uyarıcılığının benzer olması ve ntrden yüksek olmasıdır [249]. Yalnızca ikinci seansta olumlu ve olumsuz koşullar arasında fark saptanmamıştır. Katılımcıların resimlere verdiği uyarılabilirlik puanları yaş, psikopatoloji ve beyin hasarından etkilendiği; anksiyete bozukluğu olan hastaların uyarıcılığı yüksek resimleri olumsuz ve olumlu resimlerin uyarıcılığını düşük olarak değerlendirdikleri gösterilmiştir [104]. Başlangıçta katılımcıların anksiyete düzeylerinin yüksek olması akla yatkın gelse de çalışmamızda hasta grubunda anksiyetenin en az olduğu nc seansta da bu tablonun devam ediyor oluşu bu savı desteklememektedir. Öte yandan IAPS'nin normatif puanlarını belirleyecek Türkiye'de yapılmış bir çalışma yoktur. Ele aldığımız popülasyon olumsuz resimleri daha uyarıcı bulma eğiliminde olabilir. Yine de çalışmamızda kontrol grubunda DDİ'nin saptanması, olumsuz resimlerin uyarıcılığının yksekliliğine rağmen, her iki koşulda da resimlerin uyarıcılığının



yeterli olduğunu gösterir. Cilt iletkenliği gibi uyarılabilirlik ile ilişkisi daha iyi bilinen yöntemler özbildirimler ile elde edilen bu sonucun duygu yanıtının başka türlerinde de ortaya çıkacak bir tablo olup olmadığı hakkında bize fikir verecektir. Resimler ile ilgili hafızanın değerlendirilmesi veya resimlerin izlenme süresinin kayıt edilmesi katılımcıların uyarılabilirlik puanları ile bildirdikleri duygularının, tıbbi yazındaki uyarılabilirlik kavramı ile ne kadar uyumlu olduğunu bize gösterebilir. Uyarılabilirlik, değerliğe göre anlaşılması daha güç bir kavram olduğu için katılımcılar özbildirimi uygun gerçekleştirememiş olabilirler. Ancak her iki grupta da olumlu ve olumsuz resimlerin daha uyarıcı bulunması bu fikirden bizi uzaklaştırmıştır.

Yukarıda söz edildiği gibi tedavi başlangıcında hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar bize düzeneğimizin DDI'yi değerlendirmek için yeterli olduğunu göstermiştir. Üç farklı koşulda (olumlu, nötr ve olumsuz) tetiklenen yanıtlar arasında ortaya çıkan doğrusal örüntü kontrol grubunda görülürken, hastalarda görülmemiştir. Bu durumda DDI'nin depresyon hastalarını belirlemede veya gruplandırmada işimize yarayacak bir biyolojik belirteç olabileceği öne sürülebilir. Nitekim bazal irkilme refleksi daha zayıf olan hastaların iki yıl sonra tekrar depresyona girme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [206]. Grillon ve arkadaşları (2005) korku ile güçlenmiş irkilme yanıtları yüksek olan bireylerde depresyon riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [211]. Depresyon hastalarında tedavi sonlanımını öngörebilmek için yukarıdaki gibi bazal ölçümler kadar tedavinin erken döneminde gerçekleştirilecek ölçümlerden de faydalanılabileceği düşünülmektedir [33]. Buradan yola çıkarak çalışmamızda DDI'nin hem tedavi öncesinde tanı alt gruplarını belirleyebilmek ve erken dönem tedavi yanıtı ile gidişi ve sonlanımı öngörmek için bir belirteç adayı olma olasılığı araştırılmıştır. Depresyonda DDI'de saptanan değişikliklerin stabil bir gösterge mi olduğu ya da durumsal bir özellik mi olduğu henüz tartışmalıdır. Bazı yazarlar bazal irkilme yanıtının kalıttan daha çok etkilenen daha stabil bir olgu olduğunu, DDI'nin ise hem kalıtsal hem çevresel faktörlerle şekillendiğini öne sürmektedir [211, 212, 213]. Ancak tıbbi yazında DDI'nin tedavi ile değişimini inceleyen tek bir

çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 16 hasta ve 16 kontrolde bupropion tedavisinden önce ve tedavinin ikinci ayında ölçümler yapılmış ancak irkilme genliği üzerinde seans veya grubun etkisi gösterilememiştir [149]. Duygu ile değişen irkilme refleksinde tedavinin erken dönemindeki olası değişiklikleri ele alan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda antidepresan tedavinin, erken dönemde duygu reaktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile kontrol (n=16) ve hasta gruplarının (n=16) tedavinin başlangıcında ve ikinci haftasındaki irkilme yanıtları ve öz bildirim puanları karşılaştırılmıştır. Seanslar arasında koşullara göre yanıtların her iki grupta da değişmediği görülmüştür. Kontrol grubunda her iki seansta da irkilme yanıtları olumsuz koşulda olumlu koşuldan daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca kontrollerde koşullara göre irkilme genliklerinin büyüklükleri ve T değerleri kendi aralarında doğrusal ilişki göstermiştir. Hastalarda iki seans içinde de koşullara göre irkilme yanıtları arasında fark yoktur ve bu yanıtlar kendi aralarında doğrusal örüntü oluşturmamaktadır. Duygu ile değişen irkilme refleksini doğrudan yansıtan parametreler olarak düşünülen olumlu ve olumsuz fark değerleri arasında hasta grubunda fark saptanmamışken, kontrol grubunda her iki seansta da olumsuz farkın daha yüksek olduğu görülmüştür. Özetle hem hastalar hem de kontrollerde DDİ'nin birinci seanstaki davranışı, ikinci seansta da devam etmektedir. Yani hastalarda hem tedaviden önce hem de tedavinin ikinci haftasında irkilme yanıtı duygu uyandırıcı koşullara göre değişmemektedir. Kontrolde ise DDİ'nin doğrusal örüntüsü seanslar arasında değişiklik göstermemiştir. Bu bulgu düzeneğin tekrar kullanımları arasında tutarlılık olduğunu düşündürmektedir. Tıbbi yazında DDİ ile izlem çalışması pek olmasa da olanların sonuçları seanslar arası tutarlılığı desteklemektedir [149, 157]. Farklı duygu uyandırıcı koşullarda verilen yanıtların kendi içlerindeki ilişki seanslar arası değişmese de, hastaların genel irkilme genliği ortalamaları ikinci seansta ilk seansa göre artmıştır. Artışın kaynağının öncelikle olumlu koşulda verilen yanıtlar olsa da bütün koşullarda yanıtların ikinci seansta yükseldiği ve kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Hastalarda tedavinin ikinci haftasında duygusal bağlamdan bağımsız yani tüm koşullarda ortaya çıkan bir artışın antidepresan tedavi ile ilgili olabileceği akla ilk gelen olasılıklardan

biridir. Amitritilin ve sitalopramın bazal irkilme yanıtını baskıladıkları, setralin, fluvoksamin ve reboksetinin etkilemediği bildirilmiştir [156]. DDİ'nin antidepresan ile değişimini ele alan tek çalışmada bupropion ile ikinci ayda bazala göre bir değişiklik saptanmamıştır. Genel irkilebilirliği arttıracak bir başka neden de anksiyete olabilir. Ancak hastaların anksiyete düzeyleri seanslar arasında anlamlı düşüş göstermektedir.

Hasta ve kontrollerin ilk iki seansta özbildirim puanları birbirleriyle karşılaştırıldığında, ilk seansta kontrollerin hastalara göre olumlu resimleri daha olumlu, olumsuz resimleri ise daha olumsuz derecelendirdikleri görülmüştür. İkinci seansta ise olumlu ve nötr resimler için bildirilen puanlar kontrol grubunda hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ikinci seansta iki grup arasındaki farkın değiştiğine işaret ediyormuş gibi görünse de, aslında ikinci seansta hasta grubunda olumsuz ve nötr resimlere verilen puanların ilk seansa göre düşmesinin bir sonucudur. Nitekim özbildirimlerde olumsuz resimlere verdikleri puanlar nötre göre düzeltildiğinde hastaların puanlarının kontrollerden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre hastaların olumsuz ve nötr resimleri ilk seansa göre daha olumsuz değerlendirmiş olduğu anlaşılmaktadır. İki ay içinde özbildirim puanlarının değişimi incelendiğinde, 13 hastanın dahil edildiği analizde seanslar arasında anlamlı fark olmadığı sadece üçüncü seansta olumsuz ve nötr resimlerin olumlu yönünde değerlendirildiği saptanmıştır. Bu sonuçlar depresyon hastaları söz konusu olduğunda ilk anda kulağa oldukça tanıdık gelmektedir. Uyarıların olduklarından daha olumsuz değerlendirilmeleri yani olumsuz yanlılık depresyonda sık karşılaşılan bir olgudur ve tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir [63, 64]. Ancak olumsuz yanlılığın tedavinin başlangıcında var olmadan ikinci seansta ortaya çıkmasını yorumlamak kolay değildir. Aksine sağlıklı kontrollerde ve depresyon hastalarında yapılan çalışmalar antidepresan tedavinin ilk haftasında klinik yanıt görülmeden önce olumsuz yanlılığın azaldığını göstermişlerdir [76, 77]. İkinci seansta değerlik puanlarındaki bu değişimin bir nedeni de hastaların zihninde olan hastalık kalıpları olabilir. Hastalar depresyonda bir bireyin olması gerektiği gibi davranıyor olabilir [93]. Ek olarak, bu beklenmedik sonucun kaynağı analizde özbildirimlerde hastaların

bazal duygulanımını hesaba katmıyor oluşumuz olabilir. Tıbbi yazında bazal ölçümlere göre düzeltmenin verileri farklı yönr götürdüğünü gösteren çalışmalar vardır [93]. Düzeltme için alternatif bir seçenek ise olumlu ve olumsuz resimlerde bildirilen puanların, bazal ölçüm yerine nötr puanlara göre düzeltilmesidir. Çalışmamızda olumlu-olumsuz resimlere verilen değerlik ve uyarılabilirlik puanlarının nötre göre düzeltilmesi sonucunda değerlik puanlarının seanslar arası değişim ortadan kalkmıştır. Ancak depresyonda nötr koşulda verilen yanıtların da seanslar arası değişebileceği göz önünde bulundurulduğunda bu yöntem seanslar arası değişimi belirlemek için pek uygun olmayabilir.

Son olarak hasta grubunda (n=13) duygu reaktivitesinin antidepresan tedavi altında iki ay içindeki değişiminin incelenmesi amacı ile tedavi başlangıcı, tedavinin ikinci haftası ve sekizinci haftasında yapılan DDİ ölçümleri karşılaştırılmıştır. Hastaların irkilme genlik büyüklüklerinin üç koşul için ortalamasının seanslar arası anlamlı olarak fark etmediği ortaya çıkmıştır. Ancak 16 hasta ve 16 kontrolün kullanıldığı yukarıda söz edilen ikinci karşılaştırmada ikinci seansta irkilebilirliğin arttığı saptanmıştır. On üç hastanın dahil edildiği üçüncü analizde de ikinci haftada genel irkilme genliği ilk ve son seanslara göre daha yüksek ölçülmüştür ama bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni örneklem büyüklüğündeki düşüş olabilir. Hastaların ilk iki seansta genlik büyüklükleri ve T değerlerinin koşullara bağlı değişiklik göstermediği ve kendi içlerinde doğrusal bir örüntü oluşturmadıkları görülmüştür. 3. seansta ise hem T değeri hem de genlik büyüklüğünün olumsuz koşulda olumlu koşula göre daha yüksek olduğu ve kendi içlerinde doğrusal bir örüntü gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca ilk iki seansta anlamlı fark göstermeyen olumlu ve olumsuz fark değerlerinin, üçüncü seansta olumsuz fark değeri lehinde farklılaştığı bulunmuştur. Bu bulgular çalışmamızda kontrol grubunda elde edilen sonuçlar ile oldukça uyumludur. Hasta grubunda ortalama HAM-D puanının 3. seansta  $6.85 \pm 5.09$  olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastaların depresyonlarının düzelmesi ile DDİ'lerinin de sağlıklı kontrollerdekine davranışa benzediği öne sürülebilir. Aslında çalışmanın bu deseni hastaların bazalde ve tedavinin ikincisi haftasındaki DDİ özelliklerinin tedavinin ikinci ayındaki

düzelmeyi öngörüp öngörmeyeceğini test etmek amacı ile kurulmuştur. Ancak çalışmada kalan hasta sayısının yetersiz olması böyle bir analizin yapılmasına olanak vermemiştir. Yine de irkilme genliği ve T değerindeki seanslar arası değişimin depresyon ve anksiyete düzeyindeki değişimle bağlantısı incelenmiş ve HAM-D puanları ile irkilme yanıtı veya öz bildirim puanları arasında bir bağlantı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda duygu reaktivitesi iki duygusal yanıt türü üzerinden incelenmiştir. İrkilme yanıtının kontrollerde duygusal koşullara bağlı değiştiği saptanmışken, hastalarda tedaviden önce ve tedavinin ikinci haftasında duygusal koşullara göre değişkenlik göstermediği ancak tedavinin ikinci ayında kontrollerde olduğu gibi hastaların da olumlu koşulda irkilme yanıtlarının baskılandığı, olumsuz koşulda ise güçlendiği saptanmıştır. Dikkati çeken bir nokta değerlik puanlarında hastaların da kontroller gibi duygusal koşullarda reaktivitelerinin, kontrollere göre daha az olsa da devam ediyor olmasıdır. Depresyon hastalarında öz bildirim puanları ile bu sonuca ulaşmış birçok çalışma vardır [113, 149, 150, 194, 204]. Ancak Rottenberg 2005 yılında duygusal bağlam duyarsızlık hipotezini öz bildirim verileri üzerinden öne sürmüştür [111]. Öz bildirim sonuçları ile irkilme yanıtları arasındaki bu tutarsızlığı, depresyonun farklı duygusal yanıt türlerini/sistemlerini farklı şekilde etkilediğinin bir göstergesi olarak yorumlayanlar da vardır [194]. Başka bir değişle duygu uyandırıcı bir uyaran karşısında davranış, öz bildirim ve fizyolojik yanıtlar birbirinden ayrışır. Bu olgu duygusal yanıt türlerinin bağımsızlığına da dikkat çekmektedir. Duygusal yanıtın modüler yapısını destekleyen başka bir özellik de yalnızca güçlü uyaranların farklı boyuttaki duygu yanıtların eşleştirebilmesidir [251, 252]. Bizim çalışmamızda uyarılabilirlik puanlarının yüksekliği ve kontrol grubunda DDİ'nin klasik örüntüsünün saptanması uyarımızın güçsüz olduğu savından bizi uzaklatırmaktadır. Ancak değerlik puanları, uyarılabilirlik puanları ve irkilme yanıtının genlik büyüklüğü depresyonda farklı etkilenen sistemlerin çıktıkları olabilir. Sloan ve Sandt (2010) DDİ'nin duygusal sistemin değil ilk sırada motivasyonel sistemin bir yanıtı olduğunun altını çizmişlerdir [253]. Birçok yazara göre duygu işleme ve duygusal yanıt, duygu uyandırıcı bir uyarının motivasyonel sistemde

yarattığı yaklaşma-uzaklaşma tepkisinin başlattığı bir dizi duyu ve motor sürecin sonucudur [105, 251]. İrkilme yanıtı bu sürecin başında yer alırken, özbidirimler duyu işlemlenin bir ürünüdür ve yanıtlar duyu-biliş arasındaki etkileşimin sonucudur. Şöyleki Robinson ve Clore (2002) duyu özbidirimleri ile ilgili önerdikleri modelde katılımcıların duygularını bildirirken dört tür bilgiden faydalandığını öne sürmüşlerdir [254]. İlki o an hissediyor oldukları, gerçek yaşantılarına ait yaşantısal bilgidir. İkincisi geçmişteki özel anlardan bazı düşünce ve detayların geri çağırılmasına bağlı epizodik bellektir (örneğin, geçenlerde önümdeki araba kaza yaptığında korkmuştum.). Üçüncü olarak katılımcılar duruma özel inançları bildirimlerini etkileyebilir (örneğin, pasta insanı mutlu eder.). Son olarak kendi kimlikleri ile ilgili inançları önemli olabilir (örneğin, depresyondaki bir kişi iyi hissetmez.). Bu kaynaklardan mümkün olduğunca en duruma özgü olanının tercih edildiği öne sürülmektedir. Nitekim bir çalışmada uyarının duygusal şiddeti/yarattığı geriginlik arttıkça, yani uyarıcılığı arttıkça yaşantısal bilgi ve o anki duruma özgü inançlardan faydalandığını bildirmiştir [93]. Görüldüğü gibi katılımcıların özbidirimleri uyarana bağlı olarak farklı kaynaklardan etkilenebilmektedir. Bu durumun değerlik puanlarının kendi içinde veya başka ölçümlerle aralarındaki ayrılığa açıklama getirebileceği düşünülmektedir. İrkilme yanıtı bu tarz kaynaklardan etkilenmeye açık görünmemektedir.

Özetle, yapılan analizler hastaların irkilme yanıtlarının kontrollerden farklı olarak tedavinin başında ve ikinci haftasında duygusal koşuldan etkilenmediği ancak tedavinin ikinci ayında kontrollere benzer doğrusal bir örüntü ortaya çıkardığı göstermiştir. Örneklemin küçük olması nedeniyle, bazal ölçümlerin tedavi yanıtını öngörmedeki katkısını ve irkilme yanıtındaki bu seyrin depresyonun başka hangi özellikleri ile bağlantılı olduğunu incelememiz mümkün olmamıştır. Hastalarda irkilme yanıtının 2. ayın sonunda, kontrollerdeki örüntüye benzer hale gelmesi, DDİ'nin tedavi ile değişen durumsal bir özellik olduğunu düşündürmektedir. Ancak daha geniş örneklerde ve tedaviye yanıt vermiş olan ve olmayan hastalarda DDİ'nin değerlendirilmesi ve biyolojik bir belirteç olarak kullanımının gözden geçirilmesi gerekmektedir. Olasılıkla karmaşık gen çevre etkileşimlerinin ürünü olan DDİ'nin hastaların bir kısmında tedavi yanıtından bağımsız şekilde davranması

mümkündür. Yapılan çalışmalar DDİ'nin hem durumsal hem de stabil bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir [211, 212, 213]. İlk bakışta biyolojik bir belirteç için uygun olmayan bu özellik, DDİ'nin davranışının daha çok anlaşılması ile bir avantaj haline gelebilir. Öyleki MD'da irkilme yanıtındaki değişikliklerin hastalık şiddeti, hastalığın süregenleşmesi ve başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [115, 149, 150, 194, 206]. Bütün bu sonuçlar DDİ'nin depresyon alt tiplerinin belirlenmesinde (erken başlangıçlı, çok tekrarlayan, kalıntı belirtilerle giden gibi), tedavi yanıtını öngörmede ve gidişi belirlemede kullanılabilir bir belirteç olma olasılığına işaret etmektedir.

On altı hastanın kontrol grubu ile karşılaştırılması ve ayrıca, aynı gruptan 13 hastanın kendi arasında karşılaştırılmasının sonuçları birlikte yorumlandığında antidepresan tedavi ile ikinci haftada genel irkilebilirliğin arttığı ve ikinci ayda tekrar bazal seviyelere düştüğü dikkati çekmektedir. Ayrıca öz bildirimlerin değerlendirilmesi sonucunda tedavi öncesinde uyarılara tepkileri kontrollere göre daha az olan hastaların, ikinci seansta değerlik puanlarının silik de olsa olumsuz yanlılık lehinde bir tabloya işaret ettiği ve bu tablonun hastaların 3. seansta ikinci seansa göre olumsuz ve nötr resimleri olumlu yönde değerlendirmesi şeklinde değiştiği görülmüştür. Bu sonuçların iki karşılaştırmanın sentezi olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Ancak yine de net olarak, antidepresan tedavinin ikinci haftasında duygu reaktivitesinde bir değişiklik olmuş ve ikinci ayda değişiklik kaybolarak tekrar bazaldeki durumuna dönmüştür. Yalnız tıbbi yazında antidepresan tedavilerle erken dönemde irkilme yanıtlarının düştüğü ya da değişmediği bildirilmiştir [76, 211]. Ayrıca tedavinin ilk haftalarında beklenen ise olumsuz yanlılığın azalıp olumlu yanlılığın artmasıdır [76, 216]. Hastaların anksiyete düzeyleri ise bu tabloyu açıklayacak bir gidiş göstermemiştir. Daha büyük örneklemeler kullanılarak ve kalp hızı değişkenliği, sempatik cilt yanıtı gibi diğer duygusal yanıt sistemlerinin değerlendirileceği çalışmalarla, duygu reaktivitesinde tedavinin ikinci haftasında görülen bu değişikliklerin doğası daha iyi anlaşılabilir.

MD'da gidişi belirlemek ve erken yanıtı saptamak amacı ile birlikte veya tek başına kullanılması önerilen birçok biyolojik belirteç önerilmiştir. Bilişsel ve duygusal işleme düzeneklerinden elde edilen sonuçlar bu testlerin özellikle birlikte kullanıldığında gidişi belirlemede faydalı olabileceğini göstermiştir [36].

Ancak kanımızca DDİ, bir olumlu ya da olumsuz yanlılığın değerlendirildiği duygu işleme ödevlerinden farklıdır. Duygu işleme ödevlerinde açıkça duygu ve bilişin etkileşmesine ihtiyaç vardır. Bu ödevlerin yerine getirilmesini sağlayacak geniş nöronal ağlardaki değişikliklerin davranışa yansımalarını görebilmek için olasılıkla birçok nörotransmitter sisteminde aynı anda ve belirgin oranda değişiklik olmuş olması beklenir. Nitekim bu çalışmada duygu işlemeyle karşılaştırıldığında erken motivasyonel devrelerle kontrol edilen DDİ'nin, nöronal ağlardaki küçük ölçekli bir tedavi yanıtını daha erken yansıtabileceğini öne sürülmüştür. Ancak çalışmamız bize hastalarda DDİ'nin erken dönemde değil 8. haftada değiştiği saptanmıştır. Büyük ölçekli ve nörogörüntülemenin eşlik ettiği çalışmalar ile DDİ'nin nöronal ağlardaki değişikliklerle ilişkisinin seyri araştırılabilir.

Duygu ile değişen irkilme refleksinin analizinde tıbbi yazın genellikle genlik ve T değeri üzerine yoğunlaşmıştır. Bunların yanında düzeltilmiş genlik büyüklüğü sık kullanılmaktadır [149, 194]. Uyarıdan önceki 50 ms'nin ortalama büyüklüğüne göre düzeltilen genlik büyüklüğünün kullanıldığı analizlerin sonucu ile bizim çalışmamızın sonuçları benzer görünmektedir. İrkilme yanıtını değerlendirmek için kullanılacak diğer parametreler irkilmenin negatif alanı ve latansıdır. Genlik, negatif alan ve latansın irkilme üzerindeki birbirinden farklı etkileri yansıtabilecekleri iddia edilmektedir [155]. Bu nedenle negatif alan ve latans analizlerin yapılması, depresyonda DDİ'nin seyrini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklemin küçüklüğüdür. Daha büyük örneklerle bazal ölçümlerin, depresyonun alt tiplerini, gidişi veya tedavi yanıtını öngörebilme gücü araştırılabilir. Yine büyük örneklerde ikinci ayda tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların karşılaştırılarak incelenmesi, DDİ'nin durumsal ya da stabil özellikleri hakkında bize fikir verebilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sağlıklı kontrollerin olumlu bir resim gösterimi sırasında akustik uyarana verdikleri irkilme yanıtının genliği nötr koşuldakinden düşük, olumsuz bir resim gösterimi sırasında ise nötr koşuldan yüksektir. Bu olgu DDI'nin doğrusal örüntüsü olarak adlandırılır.
2. Depresyon hastalarında DDI baskılanmıştır.
3. Özbildirim ölçeğinden depresyon hastalarının kontrollere göre hem olumsuz hem de olumlu resimlere daha az tepki verdikleri görülmüştür.
4. Son iki bulgu depresyonda duygusal bağlama duyarsızlık hipotezini desteklemektedir.
5. Hastalarda antidepresan tedavinin ikinci ayında ise DDI'nin sağlıklı kontrollerdeki gibi doğrusal bir örüntü oluşturduğu gözlenmiştir.
6. Hasta grubunda DDI açısından tedavi başlamadan önce ve tedavinin ikinci haftasında alınan ölçümler arasında fark saptanmamıştır.
7. Duygu ile değişen irkilme refleksinin depresyon hastalarını tanı alt gruplarına ayırmak, antidepresan yanıtını öngörmek ve gidişi belirlemek için kullanılabilme potansiyeli vardır. Bu amaçla daha büyük ölçekli çalışmalar yapılmasına gerek vardır. Farklı belirtilerin hakim olduğu, farklı şiddette rahatsızlığı olan bir örneklem DDI'nin seyrini anlayabilmemiz için önemli olacaktır.
8. İzlem sonunda yanıt alınan ve alınmayan hastaların karşılaştırılabilmesi mümkün olursa bu belirtecin durumsal ya da stabil bir özellik olması ile ilgili de daha fazla yorum yapılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kessler, R.C., et al., Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med*, 2008. **38**(3): p. 365-74.
2. Ising, M., et al., A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. **66**(9): p. 966-75.
3. Leuchter, A.F., et al., A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009. **11**(4): p. 435-46.
4. Khodayari-Rostamabad, A., et al., Using pre-treatment EEG data to predict response to SSRI treatment for MDD. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010. **2010**: p. 6103-6.
5. Gong, Q., et al., Prognostic prediction of therapeutic response in depression using high-field MR imaging. *Neuroimage*, 2011. **55**(4): p. 1497-503.
6. Pringle, A. and C.J. Harmer, The effects of drugs on human models of emotional processing: an account of antidepressant drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015. **17**(4): p. 477-87.
7. Alonso, R., et al., Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry*, 2004. **9**(3): p. 278-86, 224.
8. Erol, N., et al., *Türkiye Ruh Sağlığı Profili*. T:C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi. 1998.
9. Moussavi, S., et al., Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 851-8.
10. Mykletun, A., et al., Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*, 2009. **195**(2): p. 118-25.
11. Olesen, J., et al., The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 2012. **19**(1): p. 155-62.
12. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 2013.
13. Katz, M.H., Integrating prediction rules into clinical work flow. *JAMA Intern Med*, 2013. **173**(17): p. 1591.
14. Katz, M.M., C.L. Bowden, and A. Frazer, Rethinking depression and the actions of antidepressants: uncovering the links between the neural and behavioral elements. *J Affect Disord*, 2010. **120**(1-3): p. 16-23.
15. van Loo, H.M., et al., Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med*, 2012. **10**: p. 156.
16. Basso, M., et al., Neuropsychological correlates of symptom dimensions in inpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2013. **207**(1-2): p. 61-7.
17. Covington, H.E., 3rd, V. Vialou, and E.J. Nestler, From synapse to nucleus: novel targets for treating depression. *Neuropharmacology*, 2010. **58**(4-5): p. 683-93.
18. Baumeister, H. and G. Parker, A second thought on subtyping major depression. *Psychother Psychosom*, 2010. **79**(6): p. 388-9.

19. Uher, R., et al., Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*, 2008. **38**(2): p. 289-300.
20. Labermaier, C., M. Masana, and M.B. Muller, Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field? *Dis Markers*, 2013. **35**(1): p. 23-31.
21. Schmidt, H.D., R.C. Shelton, and R.S. Duman, Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2375-94.
22. Cuijpers, P., et al., The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*, 2013. **12**(2): p. 137-48.
23. Kennedy, N. and E.S. Paykel, Treatment and response in refractory depression: results from a specialist affective disorders service. *J Affect Disord*, 2004. **81**(1): p. 49-53.
24. Keller, M.B., et al., Untangling depression and anxiety: clinical challenges. *J Clin Psychiatry*, 2005. **66**(11): p. 1477-84.
25. Fava, M., et al., Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 2008. **165**(3): p. 342-51.
26. Gaynes, B.N., et al., The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*, 2008. **75**(1): p. 57-66.
27. Gelenberg, A., et al., Practice Guideline for The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. American Psychiatric Association, 2010. **155**: p. 123-9.
28. Keller, M.B., Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*, 2003. **289**(23): p. 3152-60.
29. Zimmerman, M., M.A. Posternak, and I. Chelminski, Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Clin Psychiatry*, 2004. **65**(2): p. 163-8.
30. Watanabe, K., [Changes in pharmacotherapy for depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2010. **112**(11): p. 1105-14.
31. McIntyre, R.S., A. Fallu, and J.Z. Konarski, Measurable outcomes in psychiatric disorders: remission as a marker of wellness. *Clin Ther*, 2006. **28**(11): p. 1882-91.
32. Quitkin, F.M., et al., Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 1996. **15**(4): p. 390-4.
33. Posternak, M.A. and M. Zimmerman, Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2005. **66**(2): p. 148-58.
34. Gudayol-Ferre, E., et al., Prediction of the time-course pattern of remission in depression by using clinical, neuropsychological, and genetic variables. *J Affect Disord*, 2013. **150**(3): p. 1082-90.
35. Stassen, H.H., A. Delini-Stula, and J. Angst, Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1993. **3**(2): p. 127-35.

36. Angst, J. and C. Ernst, Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993. **8**(4): p. 211-5.
37. Stassen, H.H., et al., Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(8): p. 1195-205.
38. Kemp, A.H., et al., Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*, 2008. **13**(12): p. 1066-86; quiz 1087-8.
39. Trivedi, M.H., et al., Use of treatment algorithms for depression. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(9): p. 1458-65.
40. Leuchter, A.F., et al., Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep*, 2010. **12**(6): p. 553-62.
41. Tadic, A., et al., Peripheral blood and neuropsychological markers for the onset of action of antidepressant drugs in patients with Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*, 2011. **11**: p. 16.
42. Insel, T.R., The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2014. **171**(4): p. 395-7.
43. Lesch, K.P., et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996. **274**(5292): p. 1527-31.
44. Caspi, A., et al., Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003. **301**(5631): p. 386-9.
45. Uher, R. and P. McGuffin, The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry*, 2010. **15**(1): p. 18-22.
46. Serretti, A., et al., Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(3): p. 247-57.
47. Huezo-Diaz, P., et al., Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*, 2009. **195**(1): p. 30-8.
48. McGuffin, P., S. Alsabban, and R. Uher, The truth about genetic variation in the serotonin transporter gene and response to stress and medication. *Br J Psychiatry*, 2011. **198**(6): p. 424-7.
49. Lin, E. and P.S. Chen, Pharmacogenomics with antidepressants in the STAR\*D study. *Pharmacogenomics*, 2008. **9**(7): p. 935-46.
50. Alexopoulos, G.S., et al., Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 2008. **165**(2): p. 238-44.
51. Duman, R.S. and L.M. Monteggia, A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006. **59**(12): p. 1116-27.
52. Krishnan, V. and E.J. Nestler, The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008. **455**(7215): p. 894-902.
53. Hannestad, J., N. DellaGioia, and M. Bloch, The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2452-9.

54. Raison, C.L. and A.H. Miller, Role of inflammation in depression: implications for phenomenology, pathophysiology and treatment. *Mod Trends Pharmacopsychiatri*, 2013. **28**: p. 33-48.
55. Thomas, A.J., et al., Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(1): p. 175-7.
56. Kahl, K.G., et al., Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 2006. **59**(7): p. 667-71.
57. Rush, G., et al., Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*, 2016. **205**: p. 60-68.
58. Vogelzangs, N., et al., Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology*, 2014. **39**(7): p. 1624-34.
59. Hiles, S.A., et al., Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2012. **42**(10): p. 2015-26.
60. El-Hage, W., et al., Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol*, 2013. **4**: p. 146.
61. Kraemer, H.C., et al., Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*, 2002. **59**(10): p. 877-83.
62. Leuchter, A.F., et al., Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014. **16**(4): p. 525-37.
63. Cook, I.A., et al., Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 2002. **27**(1): p. 120-31.
64. Harmer, C.J., et al., Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 2009. **166**(10): p. 1178-84.
65. Tranter, R., et al., The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord*, 2009. **118**(1-3): p. 87-93.
66. Harmer, C.J., et al., Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol*, 2011. **25**(9): p. 1159-67.
67. Harmer, C.J., et al., Negative ion treatment increases positive emotional processing in seasonal affective disorder. *Psychol Med*, 2012. **42**(8): p. 1605-12.
68. Shiroma, P.R., et al., Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014. **29**(11): p. 1132-9.
69. Bradley, B. and A. Mathews, Negative self-schemata in clinical depression. *Br J Clin Psychol*, 1983. **22 (Pt 3)**: p. 173-81.
70. Davidson, R.J., et al., The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(1): p. 64-75.

71. Johansen-Berg, H., et al., Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex*, 2008. **18**(6): p. 1374-83.
72. Williams, L.M., et al., Amygdala Reactivity to Emotional Faces in the Prediction of General and Medication-Specific Responses to Antidepressant Treatment in the Randomized iSPOT-D Trial. *Neuropsychopharmacology*, 2015. **40**(10): p. 2398-408.
73. Hamilton, J.P., et al., Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*, 2012. **169**(7): p. 693-703.
74. Ma, Y., Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2015. **20**(3): p. 311-9.
75. Harmer, C.J., G.M. Goodwin, and P.J. Cowen, Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*, 2009. **195**(2): p. 102-8.
76. Harmer, C.J., et al., Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*, 2004. **161**(7): p. 1256-63.
77. Godlewska, B.R., et al., Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychol Med*, 2012. **42**(12): p. 2609-17.
78. Harmer, C.J. and P.J. Cowen, 'It's the way that you look at it'--a cognitive neuropsychological account of SSRI action in depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013. **368**(1615): p. 20120407.
79. Browning, M., et al., A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol*, 2007. **21**(7): p. 684-90.
80. Harmer, C.J., et al., Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 2003. **28**(1): p. 148-52.
81. Arnone, D., et al., Early effects of mirtazapine on emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009. **203**(4): p. 685-91.
82. Rawlings, N.B., et al., A single dose of mirtazapine modulates neural responses to emotional faces in healthy people. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010. **212**(4): p. 625-34.
83. Chen, Z., J. Yang, and A. Tobak, Designing new treatments for depression and anxiety. *IDrugs*, 2008. **11**(3): p. 189-97.
84. Harmer, C.J., et al., Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry*, 2006. **59**(9): p. 816-20.
85. Norbury, R., et al., Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009. **206**(2): p. 197-204.
86. Fu, C.H., et al., Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 2004. **61**(9): p. 877-89.

87. Victor, T.A., et al., Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2010. **67**(11): p. 1128-38.
88. Sheline, Y.I., et al., Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 2001. **50**(9): p. 651-8.
89. Godlewska, B.R., et al., Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Transl Psychiatry*, 2016. **6**(11): p. e957.
90. Arce, E., et al., Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008. **196**(4): p. 661-72.
91. Etkin, A., et al., A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology*, 2015. **40**(6): p. 1332-42.
92. Okon-Singer, H., et al., The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Front Hum Neurosci*, 2015. **9**: p. 58.
93. Nelson, B.D., et al., Defining reactivity: how several methodological decisions can affect conclusions about emotional reactivity in psychopathology. *Cogn Emot*, 2011. **25**(8): p. 1439-59.
94. Kuppens, P., Z. Oravecz, and F. Tuerlinckx, Feelings change: accounting for individual differences in the temporal dynamics of affect. *J Pers Soc Psychol*, 2010. **99**(6): p. 1042-60.
95. Houben, M., W. Van Den Noortgate, and P. Kuppens, The relation between short-term emotion dynamics and psychological well-being: A meta-analysis. *Psychol Bull*, 2015. **141**(4): p. 901-30.
96. Waugh, C.E. and E.H. Koster, A resilience framework for promoting stable remission from depression. *Clin Psychol Rev*, 2015. **41**: p. 49-60.
97. Cole, P.M., et al., Individual differences in emotion regulation and behavior problems in preschool children. *J Abnorm Psychol*, 1996. **105**(4): p. 518-29.
98. Bylsma, L.M., B.H. Morris, and J. Rottenberg, A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev*, 2008. **28**(4): p. 676-91.
99. Schachter, S. and J.E. Singer, Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev*, 1962. **69**: p. 379-99.
100. Damasio, A.R., Descartes' error and the future of human life. *Sci Am*, 1994. **271**(4): p. 144.
101. Barrett, L.F., Solving the emotion paradox: categorization and the experience of emotion. *Pers Soc Psychol Rev*, 2006. **10**(1): p. 20-46.
102. Vytal, K. and S. Hamann, Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci*, 2010. **22**(12): p. 2864-85.

103. Lindquist, K.A. and L.F. Barrett, A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends Cogn Sci*, 2012. **16**(11): p. 533-40.
104. Lang, P.J., M.M. Bradley, and B.N. Cuthbert, *Emotion, attention, and the startle reflex*. *Psychol Rev*, 1990. **97**(3): p. 377-95.
105. Lang, P.J. and M.M. Bradley, Emotion and the motivational brain. *Biol Psychol*, 2010. **84**(3): p. 437-50.
106. Lang, P.J., M.M. Bradley, and B.N. Cuthbert, Emotion and motivation: measuring affective perception. *J Clin Neurophysiol*, 1998. **15**(5): p. 397-408.
107. Falkenberg, I., et al., Mood induction in depressive patients: a comparative multidimensional approach. *PLoS One*, 2012. **7**(1): p. e30016.
108. Kirschbaum, C., K.M. Pirke, and D.H. Hellhammer, The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 1993. **28**(1-2): p. 76-81.
109. Westerman, G.H., et al., Relationship of stress and performance among first-year dental students. *J Dent Educ*, 1986. **50**(5): p. 264-7.
110. Thompson, R.J., et al., The everyday emotional experience of adults with major depressive disorder: Examining emotional instability, inertia, and reactivity. *J Abnorm Psychol*, 2012. **121**(4): p. 819-29.
111. Rottenberg, J., J.J. Gross, and I.H. Gotlib, Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 2005. **114**(4): p. 627-39.
112. Henriques, J.B. and R.J. Davidson, Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol*, 1991. **100**(4): p. 535-45.
113. Gehricke, J. and D. Shapiro, Reduced facial expression and social context in major depression: discrepancies between facial muscle activity and self-reported emotion. *Psychiatry Res*, 2000. **95**(2): p. 157-67.
114. Sloan, D.M., et al., Subjective and expressive emotional responses in depression. *J Affect Disord*, 1997. **46**(2): p. 135-41.
115. Kaviani, H., et al., Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J Affect Disord*, 2004. **83**(1): p. 21-31.
116. Dunn, B.D., et al., Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *J Abnorm Psychol*, 2004. **113**(4): p. 654-60.
117. Rottenberg, J., et al., Emotional intensity of idiographic sad memories in depression predicts symptom levels 1 year later. *Emotion*, 2005. **5**(2): p. 238-42.
118. Silk, J.S., et al., Daily emotional dynamics in depressed youth: a cell phone ecological momentary assessment study. *J Exp Child Psychol*, 2011. **110**(2): p. 241-57.
119. Thompson, R.J., H. Berenbaum, and K. Bredemeier, Cross-sectional and longitudinal relations between affective instability and depression. *J Affect Disord*, 2011. **130**(1-2): p. 53-9.



120. Koval, P. and P. Kuppens, Changing emotion dynamics: individual differences in the effect of anticipatory social stress on emotional inertia. *Emotion*, 2012. **12**(2): p. 256-67.
121. Koval, P., et al., Affect dynamics in relation to depressive symptoms: variable, unstable or inert? *Emotion*, 2013. **13**(6): p. 1132-41.
122. Rottenberg, J. and A.C. Hindash, Emerging evidence for emotion context insensitivity in depression. *Current Opinion in Psychology*, 2015. **4**: p. 1-5.
123. Carney, R.M., et al., Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(13): p. 1486-91.
124. Henje Blom, E., et al., Adolescent girls with emotional disorders have a lower end-tidal CO<sub>2</sub> and increased respiratory rate compared with healthy controls. *Psychophysiology*, 2014. **51**(5): p. 412-8.
125. Yaroslavsky, I., J. Rottenberg, and M. Kovacs, Atypical patterns of respiratory sinus arrhythmia index an endophenotype for depression. *Dev Psychopathol*, 2014. **26**(4 Pt 2): p. 1337-52.
126. Berntson, G.G., et al., Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 1997. **34**(6): p. 623-48.
127. Michels, N., et al., Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol*, 2013. **94**(2): p. 433-40.
128. Thayer, J.F., S.S. Yamamoto, and J.F. Brosschot, The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, 2010. **141**(2): p. 122-31.
129. Porges, S.W., et al., Cardiac vagal tone: stability and relation to difficultness in infants and 3-year-olds. *Dev Psychobiol*, 1994. **27**(5): p. 289-300.
130. Beauchaine, T., Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev Psychopathol*, 2001. **13**(2): p. 183-214.
131. Salomon, K., et al., Major depressive disorder is associated with attenuated cardiovascular reactivity and impaired recovery among those free of cardiovascular disease. *Health Psychol*, 2009. **28**(2): p. 157-65.
132. Philips, H.C., Imagery and pain: the prevalence, characteristics, and potency of imagery associated with pain. *Behav Cogn Psychother*, 2011. **39**(5): p. 523-40.
133. Rottenberg, J., et al., RSA fluctuation in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 2007. **44**(3): p. 450-8.
134. Rottenberg, J., et al., Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion*, 2002. **2**(2): p. 135-46.
135. Lacey, J.I. and B.C. Lacey, On heart rate responses and behavior: a reply to Elliott. *J Pers Soc Psychol*, 1974. **30**(1): p. 1-18.
136. Balogh, S., et al., Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1993. **29**(2): p. 201-6.
137. Carney, R.M., K.E. Freedland, and P.K. Stein, *Anxiety, depression, and heart rate variability*. *Psychosom Med*, 2000. **62**(1): p. 84-7.

138. Chambers, A.S. and J.J. Allen, Vagal tone as an indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology*, 2002. **39**(6): p. 861-4.
139. Rottenberg, J., et al., Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2002. **71**(1-3): p. 265-72.
140. Bylsma, L.M., et al., Respiratory sinus arrhythmia reactivity in current and remitted major depressive disorder. *Psychosom Med*, 2014. **76**(1): p. 66-73.
141. Rottenberg, J., et al., Vagal withdrawal to a sad film predicts subsequent recovery from depression. *Psychophysiology*, 2005. **42**(3): p. 277-81.
142. Fraguas, R., Jr., et al., Autonomic reactivity to induced emotion as potential predictor of response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res*, 2007. **151**(1-2): p. 169-72.
143. Rottenberg, J., et al., Cardiac vagal control in the severity and course of depression: the importance of symptomatic heterogeneity. *J Affect Disord*, 2007. **103**(1-3): p. 173-9.
144. Sequeira, H., et al., *Electrical autonomic correlates of emotion*. *International journal of psychophysiology*, 2009. **71**(1): p. 50-56.
145. Iacono, W.G., et al., Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1983. **40**(5): p. 557-65.
146. Ward, N.G., H.O. Doerr, and M.C. Storrie, Skin conductance: a potentially sensitive test for depression. *Psychiatry Res*, 1983. **10**(4): p. 295-302.
147. Graham, F.K., The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 1975. **12**(3): p. 238-248.
148. Vrana, S.R., E.L. Spence, and P.J. Lang, The startle probe response: a new measure of emotion? *J Abnorm Psychol*, 1988. **97**(4): p. 487-91.
149. Dichter, G.S., et al., Early- and late-onset startle modulation in unipolar depression. *Psychophysiology*, 2004. **41**(3): p. 433-40.
150. Forbes, E.E., et al., Affect-modulated startle in adults with childhood-onset depression: relations to bipolar course and number of lifetime depressive episodes. *Psychiatry Res*, 2005. **134**(1): p. 11-25.
151. Lee, Y., et al., A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci*, 1996. **16**(11): p. 3775-89.
152. Hoffman, H.S. and J.R. Ison, Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev*, 1980. **87**(2): p. 175-89.
153. Blumenthal, C., E. Eng, and J.C. Thomas, STEP sisters, sex, and STDs: a process evaluation of the recruitment of lay health advisors. *Am J Health Promot*, 1999. **14**(1): p. 4-6, ii.
154. Fendt, M., L. Li, and J.S. Yeomans, Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **156**(2-3): p. 216-24.
155. Blumenthal, T.D. and J.C. Franklin, *The startle eyeblink response*. *Methods in social neuroscience*, 2009: p. 92-117.

156. Grillon, C. and J. Baas, A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol*, 2003. **114**(9): p. 1557-79.
157. Larson, C.L., et al., Temporal stability of the emotion-modulated startle response. *Psychophysiology*, 2000. **37**(1): p. 92-101.
158. Koch, M., The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*, 1999. **59**(2): p. 107-28.
159. Longmore, J., et al., Effects of a controlled-release formulation of trazodone on psychomotor and autonomic functions in healthy volunteers: comparison with trazodone (conventional formulation), amitriptyline and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988. **34**(1): p. 97-9.
160. Fillion, D.L. and A.B. Poje, Selective and nonselective attention effects on prepulse inhibition of startle: a comparison of task and no-task protocols. *Biol Psychol*, 2003. **64**(3): p. 283-96.
161. Balaban, M.T., B.J. Anthony, and F.K. Graham, Prestimulation effects on blink and cardiac reflexes of 15-month human infants. *Dev Psychobiol*, 1989. **22**(2): p. 115-27.
162. Wu, M.F., et al., Startle reflex inhibition in the rat: its persistence after extended repetition of the inhibitory stimulus. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 1984. **10**(2): p. 221-8.
163. Fendt, M. and M. Koch, Translational value of startle modulations. *Cell and tissue research*, 2013. **354**(1): p. 287-295.
164. Weike, A.I., U. Bauer, and A.O. Hamm, Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 2000. **47**(1): p. 61-70.
165. Swerdlow, N.R., et al., Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(12): p. 1325-35.
166. Light, G.A., et al., Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One*, 2012. **7**(7): p. e39434.
167. Braff, D.L., M.A. Geyer, and N.R. Swerdlow, Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **156**(2-3): p. 234-58.
168. Swerdlow, N.R., et al., Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1994. **51**(2): p. 139-54.
169. Geyer, M.A., et al., Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **156**(2-3): p. 117-54.
170. Swerdlow, N.R., et al., Antipsychotic effects on prepulse inhibition in normal 'low gating' humans and rats. *Neuropsychopharmacology*, 2006. **31**(9): p. 2011-21.

171. Lipska, B.K., et al., Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology*, 1995. **122**(1): p. 35-43.
172. Buuse, M., B. Garner, and M. Koch, Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: effects on prepulse inhibition. *Current molecular medicine*, 2003. **3**(5): p. 459-471.
173. Weiss, I.C., et al., Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague--Dawley rats. *Behav Brain Res*, 2001. **121**(1-2): p. 207-18.
174. Ellenbroek, B.A. and A.R. Cools, Early maternal deprivation and prepulse inhibition: the role of the postdeprivation environment. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002. **73**(1): p. 177-84.
175. Lipska, B.K. and D.R. Weinberger, A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotoxicity research*, 2002. **4**(5-6): p. 469-475.
176. Van den Buuse, M., B. Garner, and M. Koch, Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: effects on prepulse inhibition. *Curr Mol Med*, 2003. **3**(5): p. 459-71.
177. Schmitt, A., et al., Altered NMDA receptor expression and behavior following postnatal hypoxia: potential relevance to schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*, 2007. **114**(2): p. 239-48.
178. Meyer, U., et al., Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005. **29**(6): p. 913-947.
179. Anokhin, A.P., et al., Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett*, 2003. **353**(1): p. 45-8.
180. Palmer, A.A., et al., Identification of quantitative trait loci for prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003. **165**(3): p. 270-9.
181. Schwabe, K. and M. Koch, Effects of aripiprazole on operant responding for a natural reward after psychostimulant withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. **191**(3): p. 759-65.
182. Swerdlow, N.R., et al., Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008. **199**(3): p. 331-88.
183. Hoffman, H.S. and B.L. Wible, Temporal parameters in startle facilitation by steady background signals. *J Acoust Soc Am*, 1969. **45**(1): p. 7-12.
184. Brown, J.S., H.I. Kalish, and I.E. Farber, Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J Exp Psychol*, 1951. **41**(5): p. 317-28.
185. Hamm, A.O. and R. Stark, Sensitization and aversive conditioning: effects on the startle reflex and electrodermal responding. *Integr Physiol Behav Sci*, 1993. **28**(2): p. 171-6.

186. Grillon, C. and M. Davis, Fear-potentiated startle conditioning in humans: explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*, 1997. **34**(4): p. 451-8.
187. Cuthbert, B.N., M.M. Bradley, and P.J. Lang, Probing picture perception: activation and emotion. *Psychophysiology*, 1996. **33**(2): p. 103-11.
188. Bradley, M.M. and P.J. Lang, Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 2000. **37**(2): p. 204-15.
189. Jansen, D.M. and N.H. Frijda, Modulation of the acoustic startle response by film-induced fear and sexual arousal. *Psychophysiology*, 1994. **31**(6): p. 565-71.
190. Miltner, W., et al., Emotional qualities of odors and their influence on the startle reflex in humans. *Psychophysiology*, 1994. **31**(1): p. 107-10.
191. Ehrlichman, H., et al., Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*, 1995. **32**(2): p. 150-4.
192. Fillion, D.L., M.E. Dawson, and A.M. Schell, Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol*, 1993. **35**(3): p. 185-200.
193. Lang, P.J., et al., Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology*, 1998. **35**(2): p. 199-210.
194. Dichter, G.S. and A.J. Tomarken, The chronometry of affective startle modulation in unipolar depression. *J Abnorm Psychol*, 2008. **117**(1): p. 1-15.
195. Larson, C.L., J.B. Nitschke, and R.J. Davidson, Common and distinct patterns of affective response in dimensions of anxiety and depression. *Emotion*, 2007. **7**(1): p. 182-91.
196. Lang, P.J., et al., Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 1993. **30**(3): p. 261-73.
197. Gard, D.E., et al., Impact of motivational salience on affect modulated startle at early and late probe times. *Int J Psychophysiol*, 2007. **66**(3): p. 266-70.
198. Wu, M.F., S.S. Suzuki, and J.M. Siegel, Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle. *Brain Res*, 1988. **457**(2): p. 399-406.
199. Koch, M. and U. Ebert, Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res*, 1993. **93**(2): p. 231-41.
200. van Well, S., et al., Neural substrates of individual differences in human fear learning: evidence from concurrent fMRI, fear-potentiated startle, and US-expectancy data. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2012. **12**(3): p. 499-512.
201. Schmid, A., M. Koch, and H.U. Schnitzler, Conditioned pleasure attenuates the startle response in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 1995. **64**(1): p. 1-3.
202. Sabatinelli, D., et al., Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 2007. **98**(3): p. 1374-1379.
203. Wendt, J., et al., Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, 2008. **45**(2): p. 205-15.

204. Allen, N.B., J. Trinder, and C. Brennan, Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol Psychiatry*, 1999. **46**(4): p. 542-50.
205. Mneimne, M., W. McDermut, and A.S. Powers, Affective ratings and startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion*, 2008. **8**(4): p. 552-9.
206. O'Brien-Simpson, L., et al., Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered. *Journal of affective disorders*, 2009. **112**(1): p. 243-249.
207. Grusser, S.M., et al., The influence of current mood on affective startle modulation. *Exp Brain Res*, 2007. **177**(1): p. 122-8.
208. Taubitz, L.E., J.S. Robinson, and C.L. Larson, Modulation of the startle reflex across time by unpleasant pictures distinguishes dysphoric from non-dysphoric women. *International Journal of Psychophysiology*, 2013. **87**(2): p. 124-129.
209. Brocke, B., et al., Serotonin transporter gene variation impacts innate fear processing: Acoustic startle response and emotional startle. *Mol Psychiatry*, 2006. **11**(12): p. 1106-12.
210. Vaidyanathan, U., et al., The effects of recurrent episodes of depression on startle responses. *Psychophysiology*, 2014. **51**(1): p. 103-109.
211. Grillon, C., et al., Families at high and low risk for depression: a three-generation startle study. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(9): p. 953-60.
212. Anokhin, A.P., S. Golosheykin, and A.C. Heath, Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: a twin study. *Psychophysiology*, 2007. **44**(1): p. 106-12.
213. Klauke, B., et al., Affect-modulated startle: interactive influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and childhood trauma. *PLoS One*, 2012. **7**(6): p. e39709.
214. Grillon, C., Startle reactivity and anxiety disorders: aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biol Psychiatry*, 2002. **52**(10): p. 958-75.
215. Pole, N., The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 2007. **133**(5): p. 725-46.
216. Vaidyanathan, U., C.J. Patrick, and B.N. Cuthbert, Linking dimensional models of internalizing psychopathology to neurobiological systems: affect-modulated startle as an indicator of fear and distress disorders and affiliated traits. *Psychol Bull*, 2009. **135**(6): p. 909-42.
217. Fani, N., et al., Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. *Psychol Med*, 2012. **42**(3): p. 533-43.
218. Taylor-Clift, A., et al., Emotion-modulated startle in anxiety disorders is blunted by co-morbid depressive episodes. *Psychol Med*, 2011. **41**(1): p. 129-39.
219. Patrick, C.J., M.M. Bradley, and P.J. Lang, Emotion in the criminal psychopath: startle reflex modulation. *J Abnorm Psychol*, 1993. **102**(1): p. 82-92.
220. Baskin-Sommers, A.R., J.J. Curtin, and J.P. Newman, Emotion-modulated startle in psychopathy: clarifying familiar effects. *J Abnorm Psychol*, 2013. **122**(2): p. 458-68.

221. Cook, E.W., 3rd, et al., Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology*, 1992. **29**(6): p. 633-45.
222. de Jong, P. and H. Merckelbach, Covariation bias and electrodermal responding in spider phobics before and after behavioural treatment. *Behav Res Ther*, 1991. **29**(4): p. 307-14.
223. Vrana, S.R., J.A. Constantine, and J.S. Westman, Startle reflex modification as an outcome measure in the treatment of phobia: Two case studies. *Behavioral Assessment*, 1992.
224. de Jong, P.J., P. Muris, and H. Merckelbach, UCS inflation and human aversive autonomic conditioning. *Biol Psychol*, 1996. **43**(3): p. 227-39.
225. Rubio, G., et al., Variables involved in the cue modulation of the startle reflex in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*, 2013. **18**(1): p. 170-80.
226. Lemenager, T., et al., Association between alcohol-cue modulated startle reactions and drinking behaviour in alcohol dependent patients - results of the PREDICT study. *Int J Psychophysiol*, 2014. **94**(3): p. 263-71.
227. Mucha, R.F., et al., Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000. **151**(4): p. 428-32.
228. Saladin, M.E., et al., The human startle reflex and alcohol cue reactivity: effects of early versus late abstinence. *Psychol Addict Behav*, 2002. **16**(2): p. 98-105.
229. Heinz, A., et al., Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol*, 2003. **38**(1): p. 35-9.
230. Zimmermann, U., et al., Effects of Ethanol Administration and Induction of Anxiety-Related Affective States on the Acoustic Startle Reflex in Sons of Alcohol-Dependent Fathers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2004. **28**(3): p. 424-432.
231. Fendt, M. and R.F. Mucha, Anxiogenic-like effects of opiate withdrawal seen in the fear-potentiated startle test, an interdisciplinary probe for drug-related motivational states. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **155**(3): p. 242-50.
232. Tiffany, S.T. and C.A. Conklin, A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction*, 2000. **95 Suppl 2**: p. S145-53.
233. Drummond, P.D., et al., Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology*, 2001. **57**(7): p. 1296-303.
234. Delvecchio, G., et al., Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. **22**(2): p. 100-13.
235. Anand, A. and A. Shekhar, Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. **985**: p. 370-88.
236. Pissioti, A., et al., Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *Eur J Neurosci*, 2003. **18**(5): p. 1325-31.

237. Hurlemann, R., et al., Diminished appetitive startle modulation following targeted inhibition of prefrontal cortex. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 8954.
238. First, M.B., *Structured clinical interview for the DSM (SCID)*. 1995: Wiley Online Library.
239. Özkürkçügil, A., Ö. Aydemir, and M. Yıldız, *DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999.
240. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1960. **23**(1): p. 56-62.
241. Akdemir, A., et al., Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*, 2001. **42**(2): p. 161-165.
242. Hamilton, M., The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 1959. **32**(1): p. 50-5.
243. Yazıcı, M.K., et al., Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk Psikiyatri Derg*, 1998. **9**: p. 114-117.
244. Beck, A.T., et al., An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961. **4**: p. 561-71.
245. Hisli, N., Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikologlar Dergisi*, 1988. **6**(22)(118-126).
246. Spielberger, C.D., R.L. Gorsuch, and R.E. Lushene, *Manual for the state-trait anxiety inventory*. 1970.
247. Öner, N. and A. Le Compte, *Durumluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı*. 1983: İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Matbaası.
248. Moran, E.K., N. Mehta, and A.M. Kring, Emotional responding in depression: distinctions in the time course of emotion. *Cogn Emot*, 2012. **26**(7): p. 1153-75.
249. Bradley, M.M. and P.J. Lang, Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 1994. **25**(1): p. 49-59.
250. Cuthbert, B.N., et al., Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol*, 2000. **52**(2): p. 95-111.
251. Lang, P.J., et al., Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: the problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol*, 1983. **92**(3): p. 276-306.
252. Mauss, I.B., et al., The tie that binds? Coherence among emotion experience, behavior, and physiology. *Emotion*, 2005. **5**(2): p. 175-90.
253. Sloan, D.M. and A.R. Sandt, Depressed mood and emotional responding. *Biol Psychol*, 2010. **84**(2): p. 368-74.
254. Robinson, M.D. and G.L. Clore, Belief and feeling: evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychol Bull*, 2002. **128**(6): p. 934-60.



## 8. EKLER

## EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-105

## ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 22.02.2016 PAZARTESİ  
**Toplantı No** : 2016/04  
**Proje No** : GO 15/717 (İlk Değerlendirme Tarihi: 18.11.2015)  
**Karar No** : GO 15/717 - 04

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Suzan ÖZER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Onur GÖKÇEN, Yrd. Doç. Dr. Koray BAŞAR, Doç. Dr. Çağrı TEMUÇİN ve Prof. Dr. Berna D. ULUĞ ile birlikte çalışacakları, Arş. Gör. Dr. Zümrüt Duygu ŞEN'in tezi olan GO 15/717 kayıt numaralı ve "Majör Depresyon Hastalarında Duygu Reaktivitesinin Antidepresan Tedavi ile Değişimi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |                                   |          |                                       |       |
|-----------------------------------|----------|---------------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu   | (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMIROĞLU       | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten Akarsu        | (Üye)    | 11. Prof. Dr. Neğmet SAĞLAM           | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara     | (Üye)    | IZINLI                                |       |
| 4. Prof. Dr. Cenk Sökmenşür       | (Üye)    | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN             | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu | (Üye)    | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR         | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal Özgül      | (Üye)    | 14. Yrd Doç. Dr. Can Ebru KURT        | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan      | (Üye)    | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin Turnagöl | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Elmas YALÇIN   | (Üye)    | 16. Öğr. Gör. Müge DEMİR              | (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL  | (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN         | (Üye) |
|                                   |          | 18. Av. Meltem Onurlu                 | (Üye) |

## EK-2: Tez Çalışmasında Kullanılan Form ve Ölçekler

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

### HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

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

## HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
<b>TOPLAM PUAN:</b>	.....
<b>PSİŞİK (1,2,3,5,6)</b>	.....
<b>SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)</b>	.....

**STAI FORM TX-1**

**YÖNERGE:** aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

## STAI FORM TX-2

**YÖNERGE:** aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çoğu zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yorulurum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alır ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sakıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunuz.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Aklım başımda ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Tel :

Protokol Numarası

**BİLGİ FORMU**

Dosya Numarası

Hastanın Adı Soyadı

Görüşmenin Yapıldığı Tarih

G G A A Y Y Y Y

**1. MEVCUT DEPRESYON DÖNEMİNDE ALDIĞI TEDAVİ**

En son Antidepresan kullanım tarihi:.....

Önerilen Antidepresan Adı ve Dozu:..... mg

Anksiyolitik Adı ve Dozu:..... mg

İnsomnia Tedavisi ve Dozu:..... mg

Duygudurum Düzenleyici / Doz/Süre:..... /..... /..... mg (min. 4 hafta)

Antipsikotik / Doz/Süre:..... /..... /..... mg (min. 4 hafta)

Diğer Psikotrop İlaçlar ve Dozu: ..... mg

Psikoterapi: .....

**2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER**

Doğum tarihi (yıl):.....

Cinsiyeti: Erkek  Kadın Medeni durumu: Bekar  Evli  Dul  Boşanmış  Diğer  .....Meslek: Öğrenci  Ev kadını  Çalışıyor  İşsiz  Emekli  Diğer  .....

Eğitim süresi: ..... yıl

Eğitim düzeyi: Okur-yazar değil  Okur-yazar  İlköğretim  Lise  Yüksekokul /Üniversite **3. PSİKIYATRİK ÖZGEÇMİŞ**

Hikayede tespit edilen ilk depresyon dönemi yaşı: .....

İlk depresyon tanı konulma yaşı: .....

Geçmişte antidepresan ilaç kullanımı öyküsü: Yok  Var MDB harici psikiyatrik ek tanı: Yok  Var  ..... (tanıyı belirtiniz)

Mevcut dönem dahil toplam depresyon dönemi sayısı: .....

Tel :

Protokol Numarası

Mevcut değişiklik dahil son 1 yıl içindeki depresif dönem sayısı : .....

Mevcut dönemin süresi (ne kadar süredir tedavisiz): .....(.....)

Mevcut dönem için aldığı tedaviler (ne kadar süredir tedavi almıyor?)

Tedavisiz  Antidepresan  ..... Diğer  .....  
 ilaç tedavileri

EKT  .....Yatarak tedavi  Psikoterapi  .....Diğer  .....

Depresyon için daha önce kullanılan ilaç tedavileri: .....

Geçmişte psikoterapi öyküsü: Yok  Var Geçmişte EKT öyküsü: Yok  Var Bir psikiyatri servisine yatış öyküsü: Yok  Var 

Varsa toplam yatış sayısı: .....

İntihar girişimi: Yok  Var 

Varsa toplam intihar girişimi sayısı: .....

**4. PSİKİYATRİK SOYGEÇMİŞ**Ailede depresyon öyküsü: Yok  Var 

(Tüm aile öyküleri hastanın 1. Derece yakınlarının öyküsü dikkate alınarak not edilecektir)

Ailede depresyon tedavisi öyküsü: .....

Ailede başka psikiyatrik hastalık öyküsü: Yok  Var 

Varsa belirtiniz: .....

Ailede intihar girişimi öyküsü: Yok  Var  Varsa belirtiniz.....**5. BEDENSEL HASTALIK ÖYKÜSÜ**Kronik, takip ve tedavi gerektiren bedensel hastalık: Yok  Var Depresyonla ilişkili olabilecek sistemik ilaç kullanım öyküsü: Yok  Var Varsa belirtiniz: Antihipertansif  OKS  H2 R ant.  KT Ajan  KS  Diğer **6. DAHA ÖNCE ANTİDEPRESANLARA VERİLEN YANITI TARİF EDİNİZ**

EVET

HAYIR

Manik/hipomanik değişimler

Tedaviye direnç

Tel :	Protokol Numarası <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
-------	---

İrritabilite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kısmi yanıt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yanıt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Düzelme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İyileşme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yan etkiler nedeniyle kullanamama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilinmeyen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 7. YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME İLE KONULAN DSM-4 TANISI

#### 8. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME DURUMU

Evet       Hayır

#### 9. ÖLÇEK PUANLARI

	0. Hafta	2. Hafta	8. Hafta
HAM-A			
HAM-D			
BDI			
STAI 1			
STAI 2			



**BDE**

Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra o maddenin yanındaki harfi yuvarlak içine alınız.

1. a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.  
b) Kendimi üzgün hissediyorum.  
c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygulardan kurtaramıyorum.  
d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.

2. a) Gelecekte umutsuz değilim.  
b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum  
c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.

3. a) Kendimi başarısız görmüyorum.  
b) Çevremdeki pek çok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
c) Geriye dönüp baktığımda çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.  
d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4. a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.  
b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.  
c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.  
d) Bana zevk veren hiçbir şey yok.

5. a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.  
b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.

6. a) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.  
b) Bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum.  
c) Cezalandırılmayı bekliyorum.  
d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7. a) Kendimden hoşnutum.  
b) Kendimden pek hoşnut değilim.  
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
d) Kendimden nefret ediyorum.

8. a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.  
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.  
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

9. a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.  
c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.  
d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10. a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
 b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.  
 c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.  
 d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

11. a) Her zamankinden daha sinirli değilim.  
 b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.  
 c) Çoğu zaman sinirliyim.  
 d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.

12. a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
 b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
 c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
 d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

13. a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.  
 b) Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.  
 c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
 d) Artık hiç karar veremiyorum.

14. a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.  
 b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.  
 c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
 d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

15. a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
 b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.  
 c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
 d) Hiçbir iş yapamıyorum.

16. a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.  
 b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.  
 c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.  
 d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17. a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
 b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.  
 c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.  
 d) Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum.

18. a) İştahım eskisinden pek farklı değil.  
 b) İştahım eskisi kadar iyi değil.  
 c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.  
 d) Artık hiç iştahım yok.

19. a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.  
c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kilo kaybettim.  
d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kilo kaybettim.  
Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet ( ) Hayır ( )

20. a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.  
c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21. a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkati çeken bir şey yok.  
b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.  
d) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

### (Hekimin Açıklaması)

Depresyon hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Majör Depresyon Hastalarında Duygusal Reaktivitenin Tedavi ile Değişimi" dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararnızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, depresyon hastalarının çevreye verdikleri duygusal tepkilerin antidepresan tedavi ile nasıl değiştiğini saptamak ve ilaçla tedavisine yanıtı belirleyen bir belirteç olup olamayacağını değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Nöroloji Anabilim Dallarının katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başansı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Zümrüt Duygu Şen veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışma süresince başlangıçta, 2. haftada ve 8. haftada laboratuvar ortamında gözünüzün etrafına ve elinize takılan elektrotlar yardımı ile ve sizin bildirimleriniz ile duygu uyandırmasını beklediğimiz resimlere tepkiniz kaydedilecektir. Canınızı yakmayacak ve herhangi bir riski olmayan bu ölçüm yaklaşık 15 dakika sürecektir.

Kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

### (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Zümrüt Duygu Şen tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim

uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırımcı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Zümrüt Duygu Şen'i ve Dr Suzan Özer'i, 3051874 (iş) no'lu telefondan ve HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı  
Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.  
İmza

Görüşme tanığı  
Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.  
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim  
Adı soyadı, unvanı:  
Adres:  
Tel.  
İmza

