T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI'NA EŞLİK EDEN DEPRESYONUN BELİRLEYİCİLERİ VE NÖROANATOMİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HALE YAPICI ESER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ASLI KURUOĞLU

ANKARA
NİSAN 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI'NA EŞLİK EDEN DEPRESYONUN BELİRLEYİCİLERİ VE NÖROANATOMİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HALE YAPICI ESER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ASLI KURUOĞLU

Bu tez, Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şubesi tarafından desteklenmiştir.

ANKARA
NİSAN 2013

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/ 04/ 2013

BAŞKAN

Prof. Dr. Aslı Kuruoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Prof. Dr. Behçet Coşar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Doç. Dr. Aslıhan Sayın

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimimin her evresinde hem de uzmanlık tezi sürecimde kendisinden çok şey öğrendiğim, açık ve net önerileri ile her zaman yolumu aydınlatan, her konuda desteğini hissettiğim saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Aslı Kuruoğlu'na, çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hastaları yönlendiren ve her zaman yakın ilgi ve destek gösteren Gazi Ünv. Nöroloji A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer'e, bu tez çalışmasının görüntüleme yöntemlerini içeren ikinci aşamasını planlama cesaretini ve güvenini bana veren, tezin hem planlanması, hem yürütülmesi hem de analiz edilmesi aşamasında sabırla ve azimle benimle birlikte çalışan, Hacettepe Üniversitesi Psikoloji A.B.D. öğretim görevlisi Dr. Zeynel Baran ve Gazi Ünv. Radyoloji A.B.D. araştırma görevlisi Dr. Melike Güryıldırım'a tezime olan büyük katkıları için en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez jürimde bulunan Prof. Dr. Behçet Coşar ve Doç. Dr. Aslıhan Sayın'a, Gazi Üniversitesi Radyoloji A.B.D. imkanlarını bizlerle paylaşan Prof. Dr. E. Turgut Tali ve Doç. Dr. Yusuf Öner'e ve Nöroloji A.B.D. araştırma görevlileri Dr. Merve Bahar Ercan ve Dr. Nuriye Kayalı'ya tezimin yürütülmesi sürecindeki katkıları ve Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şubesi'ne verdikleri tez desteği için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Gazi Üniversitesi Psikiyatri A.B.D. öğretim üyeleri Prof. Dr. Aslı Kuruoğlu, Prof. Dr. Behçet Coşar, Prof. Dr. Nevzat Yüksel, Prof. Dr. Zehra Arıkan, Prof. Dr. Erdal

Işık, Prof. Dr. Selçuk Candansayar, Prof. Dr. Selçuk Aslan, Doç. Dr. Mustafa Ender Taner, Doç. Dr. Burhanettin Kaya ve Doç. Dr. Aslıhan Sayın'a, Çocuk Ruh Sağlığı A.B.D. öğretim üyeleri Prof. Dr. Şahnur Şener, Prof. Dr. Elvan İşeri ve Doç. Dr. Yasemen Taner'e ve Nöroloji A.B.D.'ndaki rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer ve Prof. Dr. Yahya Karaman olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, çok sevdiğim ve çok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik psikoloğumuz Çisem Utku ve tüm psikiyatri servisi, psikiyatri polikliniği ve Gölbaşı bağımlılık servisi personeline teşekkür ederim.

Son olarak ve en önemlisi, psikiyatri eğitimim sırasında değerlerini daha da çok anladığım, benim bugünlere gelmemi sağlayan, bana her konuda örnek olan, maddi ve manevi her türlü imkanı sunan sevgili annem Aysel Yapıcı ve sevgili babam Murat Yapıcı'ya ve hayatıma farklı bir anlam katan, her anımı benimle paylaşan, her konuda bana kelimelerle tarif edilemez bir destek, sabır ve sevgi gösteren çok sevgili eşim Eren Eser'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY ii

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER v

KISALTMALAR ix

TABLOLAR DİZİNİ xi

ŞEKİLLER DİZİNİ xiii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. İPH'nın Nörobiyolojisi 5

2.2. İPH Tedavisi 6

2.3 .İPH ve Psikiyatrik Belirtiler 7

2.3.1. Anksiyete bozuklukları 7

2.3.2. Uyku bozuklukları 8

2.3.3. Dürtü kontrol bozuklukları 9

2.3.4. Parkinson psikozu 10

2.3.5. Parkinson demansı 12

2.4. İPH ve Majör Depresyon 13

2.4.1. İPH ve majör depresyonun epidemiyolojisi 13

2.4.2 İPH ve majör depresyonun nörobiyolojisi 15

2.4.3 İPH ve majör depresyonun ayırıcı tanısı 19

2.4.4. İPH ve majör depresyonun tedavisi 24

2.4.5 İPH ve stres 27

2.5. Majör Depresyon: Tanı Kriterleri ve Epidemiyolojisi 29

2.6. Majör Depresyon ve Duygulanımın Nörobiyolojisi 31

3. GEREÇ ve YÖNTEM 35

3.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicilerinin Saptanması 35

3.1.1. İPH tanısı alan hastaların belirlenmesi ve çalışmaya davet edilmesi 35

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Ölçüm Aletleri 35

3.1.2.1. Sosyodemografik veri formu 35

3.1.2.2. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) 36

3.1.2.3. Kısa akıl muayenesi testi (KAM) 38

3.1.2.4. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) 39

3.1.2.5. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A) 39

3.1.2.6. Apati değerlendirme ölçeği 40

3.1.2.7. Birleşik Parkinson Hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS) 41

3.1.3. Verilerin istatistiksel analizi 42

3.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisinin İncelenmesi 42

3.2.1. Voksel temelli görüntüleme 43

3.2.1.1. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme parametreleri 44

3.2.1.2. Voksel temelli morfometri veri ön işlemesi 44

3.2.1.3. Voksel temelli morfometri ikinci seviye analizleri 45

3.2.2. Duygusal stroop görevi fonksiyonel görüntülemesi 46

3.2.2.1. Duygusal stroop görevi deneysel paradigması 46

3.2.2.2. Duygusal stroop görevi f MRG görüntüleme parametreleri 48

3.2.2.3. Duygusal stroop görevi fMRG veri ön işlemesi 50

3.2.2.4. Duygusal stroop görevi fMRG veri analizi 51

3.2.3. Sonuçların Brodmann alanlarına çevirilmesi 52

4. BULGULAR 53

4.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicileri 53

4.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisi 60

4.2.1. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve hastalık ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması 60

4.2.2. Voksel temelli görüntüleme analizi sonuçları 62

4.2.2.1. Grupların gri cevher hacimlerinin karşılaştırılması 62

4.2.2.2. Grupların beyaz cevher hacimlerinin karşılaştırılması 69

4.2.3. Duygusal stroop görevi f MRG analizi sonuçları 72

5. TARTIŞMA 81

5.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicileri 81

5.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisi 87

6. SONUÇLAR 99

7. KAYNAKLAR 102

8. ÖZET 132

9. SUMMARY 134

10. EKLER 136

10.1. Sosyodemografik Veri Formu 136

10.2. Kısa Akıl Muayenesi Testi 137

10.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 138

10.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği 139

10.5. Apati Değerlendirme Ölçeği 140

10.6. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) 141

11. ÖZGEÇMİŞ 148

KISALTMALAR

A.B.D : Anabilim dalı

BDT : Bilişsel davranışçı terapi

BOLD : Blood oxygen level dependent – kan oksijen seviyesi bağımlı

DKB : Dürtü kontrol bozukluğu

DSM-IV : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

GA : Güven aralığı

İPH : İdiopatik Parkinson Hastalığı

İPHÖD : İdiopatik Parkinson hastalığı öncesinde depresyon

f MRG : Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FDR : False discovery rate

FWE : Family wise error

FWHM : Full- width at half-maximum

HAM-A : Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği

HAM-D : Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

HBD : Hayat boyu majör depresyon

HPA : Hipotalamus- hipofiz- adrenal

KAM : Kısa akıl muayenesi testi

KS : Küme Sayısı / Büyüklüğü

MAKS : Maksimum

MD : Majör depresyon

MİN : Minimum

MNI : Montreal Nöroloji Enstitüsü

SAD : Son bir ayda depresyon

SCID : Structured clinical interview for DSM disorders

SERT : Serotonin taşıyıcısı

SNGİ : Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü

SSGİ : Selektif serotonin geri alım inhibitörü

STD.SPM : Standart sapma

TSA : Trisiklik antidepresan

UPDRS : Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği

VMPFC : Ventromedial prefrontal korteks

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri 3

Tablo 2. Majör Depresif Dönem için DSM-IV Tanı Kriterleri 30

Tablo 3. Duygusal Stroop Görevinin f MRG İçinde Hastalara Sunumu 49

Tablo 4. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve İPH İlişkili Özellikleri 54

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların (n=55) SCID-1 Görüşmesine Göre Hayat Boyu ve Son Bir Aydaki Majör Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Tanı Dağılımları 56

Tablo 6. Majör Depresyon Tanısı Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Klinik Değerlendirme Ölçeklerine Göre Karşılaştırması 59

Tablo 7. Görüntüleme Çalışmasına Alınan İPH + MD- ve İPH + MD+ Hasta Gruplarının İPH İlişkili Özelliklerinin ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırması 62

Tablo 8. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş) 63

Tablo 9. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler ($p<0.001$ düzeltilmemiş) 65

Tablo 10. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş) 66

Tablo 11. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş) 68

Tablo 12. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Beyaz Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş) 70

Tablo 13. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Beyaz Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş) 71

Tablo 14. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş) 74

Tablo 15. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş) 76

Tablo 16. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş) 78

Tablo 17. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş) 80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler (p< 0.05 düzeltilmemiş, ks: 200) 64

Şekil 2. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler (p< 0.001 düzeltilmemiş) 65

Şekil 3. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler (p< 0.05 düzeltilmemiş, ks: 200) 67

Şekil 4. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler (p< 0.001 düzeltilmemiş) 68

Şekil 5. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Beyaz Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş, ks:200) 70

Şekil 6. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Beyaz Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş, ks:200) 72

Şekil 7. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş, ks: 50) 75

Şekil 8. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş) 76

Şekil 9. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş, ks:50) 79

Şekil 10. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler ($p<0.001$ düzeltilmemiş) 80

1. GİRİŞ

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), Alzheimer hastalığından sonra, dünyada 2. sırada görülen nörodejeneratif hastalıktır ve 60 yaş üzeri popülasyonun yaklaşık olarak % 1.8'ini etkilemektedir (1). Hastaların hayatlarını zorlaştıran motor belirtilerin yanısıra % 40-70' inde 'Majör Depresyon' da hastalığa eşlik etmektedir ve bu oran genel populasyonda görülen depresyon prevelansından çok daha yüksektir (2,3).

Bu araştırma ile özellikle ileriki yıllarda yaşlı nüfusun artması ile birlikte daha da büyük bir sorun haline gelecek olan İPH'nın hareket bozukluğu dışındaki önemli bir belirtisi olduğu düşünülen ve İPH'ya eşlik etmesi halinde hastaların yaşam kalitesini büyük oranda düşüren (4) 'Majör Depresyon' hastalığının, daha önce yapılmış araştırmalar ile netliğe kavuşturulamamış olan yönleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Eşlik eden depresyonun biyososyal belirleyicileri olup olmadığı, depresyonun İPH'daki dejenerasyondan mı yoksa diğer geç başlangıçlı depresyon hastaları ile ortak olan, İPH'nın nörobiyolojik sürecinden bağımsız bir sebepten mi kaynaklandığı sorusuna yanıt aranmıştır.

Günümüze kadar İPH'daki depresyonun nörobiyolojisini inceleyen çalışmalar beyin beyaz cevher alanlarındaki organizasyon bozukluklarını göstermiş olsa da (5), nörodejeneratif sürecin gerçekleştiği gri cevher alanlarını incelememeleri ve fonksiyonel bağlantıları göstermemeleri nedeni ile bu azalmanın eşlik eden gri cevher alanlarındaki kayıptan mı kaynaklandığını, nörodejeneratif sürecin bu bağlantı azalmasında bir rolü olup olmadığını ve yine bu bağlantı azalmasının fonksiyonel bir kayıba neden olup olmadığını

cevaplayamamaktadır. Hem gri cevher hacimlerini, hem beyaz cevher yapılarını hem de bu yapıların işlevselliğini test eden bütüncül bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kullanılan iki ayrı görüntüleme yöntemi ile bu bütüncül yaklaşım sağlanmış ve depresyonu olan İPH hastaları, depresyonu olmayan İPH hastaları ile hem gri cevher alanları hem beyaz cevher yapıları hem de fonksiyonel işlevler açısından karşılaştırılmıştır.

Bunlara ek olarak İPH'da depresyonun fiziksel kısıtlılıklar ya da hastalık dışı psikososyal faktörlerle ilişkisi olup olmadığının daha geniş bir örneklemde yüz yüze görüşme tekniği ve yapılandırılmış ölçekler ile sorgulanması ve majör depresyonun İPH'dan önce var olup olmadığı, majör depresyon aile öyküsü ile ilişkisinin olup olmadığı araştırılmış, hastalığa eşlik eden depresyonun nörobiyolojisinin araştırılması yanı sıra genel sosyodemografik özellikler ile ilişkisinin de aydınlatılmasına çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İPH, ilk kez 1817'de James Parkinson tarafından 'Essay on the Shaking Palsy' çalışmasında gözlediği altı vakayı tanımlaması ile dikkati çekmiş olan bir hastalıktır. İlerleyen yıllarda hastalığın doğasını anlamak adına birçok araştırmacı katkıda bulunmuş ve günümüzde daha çok motor belirtilere dayanarak hastalığın tanı kriterleri oluşturulmuştur (6).

İPH, klasik olarak motor belirtilerle seyreden bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmaktadır ve Birleşik Krallık Tanı Kriterlerine göre (6) tanısı konulmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri

Basamak 1: Parkinsonizm Teşhisi
1. Bradikinezi
2. Şunlardan en az bir tanesi: (a) Rijidite, (b) istirahat tremoru ya da postural instabilite (görsel, vestibuler, serebellar ya da proprioseptif disfonksiyona bağlı olmayan)

Basamak 2: Dışlama Kriterleri
1. Parkinsonizm belirtilerinin basamaklı ilerleyişi ile seyreden tekrarlayan inme öyküsü
2. Tekrarlayan kafa travması öyküsü
3. Ensefalit öyküsü
4. Okulojirik kriz
5. Belirtiler başladığında nöroleptik tedavisi alıyor olma
6. Birden fazla etkilenmiş akraba olması
7. Uzun süren remisyon
8. Başlangıçtan 3 sene sonra hala tek taraflı bulguların olması
9. Supranükleer bakış paralizisi
10. Serebellar belirtiler
11. Erken ciddi otonomik disfonksiyon
12. Erken ciddi apraksi ile giden demans
13. Ekstansör plantar yanıt
14. Tomografi incelemesinde serebellar tümor ya da hidrosefali
15. L-dopa'ya negatif yanıt (Günde en az 1 gram, 1 ay süre ile)
16. MPTP maruziyeti

Basamak 3: İPH için destekleyici prospektif pozitif kriterler (Kesin tanı için en az üçü gereklidir.)
1. Unilateral başlangıç
2. İstirahat tremoru
3. İlerleyici seyir
4. Parkinsonizmin kalıcı asimetrisi
5. L-dopa ya da apomorfine belirgin cevap
6. Ciddi L-dopa ilişkili diskinezi
7. Beş yıldan daha uzun süre L-dopa'ya cevap verme
8. Hastalık süresinin 10 yıldan uzun olması

İPH, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1 milyon kişiyi etkilemektedir (1). Genel populasyondaki yaygınlığı % 0.3, 60 yaş üzerindeki nüfusta yaygınlığı ise % 1.8' dir (1). Dünyadaki yaşlanan nüfusun artması ile birlikte, İPH tanısı alan kişilerin sayısının da artacağı ve bu hastalığın tanı ve tedavisinin daha çok önem kazanacağı düşünülmektedir. L-Dopa tedavisi öncesinde beklenen yaşam süresi tanı konduktan sonra 6 yıl olarak hesaplanırken, günümüzde uygulanan yeni tedavi seçenekleri sayesinde, tanı sonrasında beklenen yaşam süresi 12 yıl ve üzerindedir (7). Bu durum da hastalıkla ilişkili yeni belirtilen saptanmasını sağlamıştır.

Her ne kadar beklenen yaşam süresi uzatılmış olsa bile İPH, engelliliğin yüksek olduğu bir hastalıktır. İPH hastalarının büyük çoğunluğu, ilerleyen yaş, artan hastalık yılı ve artan motor yan etkiler nedeni ile bakıma muhtaç hale gelmektedir (8). Ancak 118 hastanın katıldığı bir çalışma göstermektedir ki, İPH hastalarının hayat kalitesini ve algıladıkları stresi en çok etkileyen faktörler, ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi motor dışı belirtilerdir ve motor belirtilerden sadece mobilite stres ile ilişkilidir (9).

İPH'ya tanı konmaya başladığında öncelikle hastalığın motor belirtilerle seyreden bir hareket bozukluğu olduğu düşünülmüş ancak son 10 senedir hastalığın tedavisinde yeni ilaçların kullanılması, hastaların yaşam sürelerinin uzaması, yaşlanan nüfusun artması ve hasta sayısının artması ile birlikte İPH'daki motor dışı belirtilerin (depresyon, anksiyete, demans…) yoğunluğu ve önemi dikkat çeker ve daha çok araştırılır hale gelmiştir (10).

2.1. İPH'nın Nörobiyolojisi

İPH'da beynin makroskopik görünümü erken evrelerde normaldir, ancak mikroskopik düzeyde substantia nigra ve lokus sereleusta pigmentasyonda azalma vardır. Ubiquitin ve nörofilamanların birikimi ile oluşan pembe eozinofilik 'Lewy' cisimciklerinin birikimi bu bölgelerde dikkat çeker. Hastalık belirtileri başladığında substantia nigradaki hücrelerin % 70'den fazlasında ölüm gerçekleşmiştir. Nöromelanin akumulasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stress, demir ve diğer ağır metallere maruziyet, travma, ubiquitin-proteozom sisteminin disfonksiyonu gibi bir çok mekanizmanın bu nöron kaybının nedeni olabileceği öne sürülmektedir. Oluşan nöron kaybı, dopaminerjik denervasyona neden olur (11) ve hastalığın motor belirtilerinin gelişmesine sebebiyet verir.

İPH, substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ile tanımlansa da, dopamin dışındaki nörotransmitter sistemlerinde (12) ve substantia nigra dışındaki beyin bölgelerinde de değişiklikler olduğu ve Lewy cisimciği biriktiği gösterilmiştir (13). Braak'ın teorisine göre substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöron kayıplarının yanısıra, bu hastalıkta anterior olfaktör yapılar, amigdala, vagusun dorsal motor çekirdeği, kaudal rafe çekirdeği, lokus sereleus, otonomik sinir sistemi, hipokampus ve serebral korteks de hastalık sürecinde etkilenmekte (14) ve dopamin sisteminin yanısıra kolinerjik, adrenerjik ve serotonerjik nöronlarda da kayıp gerçekleşmektedir (15). Bu dejenerasyon ve kayıpların hastalığın motor dışı belirtilerinden sorumlu olduğu ve İPH'nın prodromal belirtilerini oluşturduğu düşünülmektedir. Prodromal belirtiler olarak

en çok dikkat çekenler, koku duyusu kaybı, REM uyku davranış bozukluğu, depresyon, görsel anormallikler ve bilişsel belirtilerdir (16). Öyle ki bazı durumlarda geç başlayan depresyon ve anksiyete bozukluğu, İPH için bir belirteç olarak da kabul edilmektedir (17).

2.2. İPH Tedavisi

İPH'da başta L-dopa olmak üzere birçok farklı ilaç grubu tedavide kullanılmaktadır. Hastaların yaşlarına ve belirtilerine göre Nöroloji uzmanları tarafından uygun ilaç seçilmektedir.

Son zamanlarda L-dopaya alternatif olarak oral dopamin agonistleri olan pramipeksol ve ropinirol gibi ilaçlar üretilmiş ve kullanıma girmiştir. Bu ilaçlar motor belirtilerin kontrolünde L-dopa kadar etkin olamayabilmektedir. Bunun yanısıra sedasyon, uyku atakları, patolojik davranışlar gibi yan etkileri de bildirilmiştir. Bu ilaçlarla varsanı görülme riski de L-dopaya göre daha yüksektir. Buna rağmen L-dopa ile gelişmesi muhtemel olan diskinezi ve motor dalgalanmaların ertelenebilmesi amacı ile tedaviye oral dopamin agonistleri ile başlanması tercih edilmektedir. Oral dopamin agonistleri ile motor belirtiler, yeterli düzeyde kontrol altına alınamadığında L-dopa tedavisi gündeme gelir. L-dopa tedavisi altında diskineziler geliştiğinde, diskinezileri kontrol edebilmek amacı ile bir antiviral olarak bilinen ve glutamaterjik etkileri olan amantadin eklenmesi düşünülür (18). Özellikle hastalığın erken döneminde hastalık ilerleyişini kısmen azaltıcı etki nedeni ile Monoamin Oksidaz-B inhibitörü olan

selejilin ya da rasajilin tedaviye eklenebilmektedir. Bu hastalarda diğer psikotrop ilaçların kullanımında dikkat edilmelidir. Uygun olan hastalarda derin beyin stimulasyonu da tedavi de uygulanan bir yöntemdir (19).

2.3 .İPH ve Psikiyatrik Belirtiler

İPH'da, hastalığın süreci boyunca birçok psikiyatrik belirti görülebilmektedir. İPH'ya eşlik eden psikiyatrik hastalıkların başında depresyon gelmektedir. Bu başlıktan aşağıda ayrı bir bölümde detaylı olarak bahsedilecektir. Depresyonu hastalığın evresine ve kullanılan ilaç türlerine bağlı olarak; anksiyete bozuklukları, uyku bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, psikotik belirtiler ve demans takip etmektedir (20).

2.3.1. Anksiyete bozuklukları

Anksiyete bozuklukları, % 30-40 (21) insidans ile İPH'da 2. sıklıkta görülen psikiyatrik hastalıktır, ancak anksiyete bozuklukları konusunda yapılan çalışmalar depresyon kadar detaylı değildir. Anksiyete bozukluklarının, depresyondan farklı olarak, daha çok ON-OFF fenomeni ve kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (18).

Eşlik eden anksiyete bozuklukları, yaşam kalitesi ile ilişkili olsa bile etki büyüklüğü depresyon kadar değildir (22). Depresyonun eşlik ettiği İPH hastalarında 5 kat daha fazla görülür (23). Nörobiyoloji araştırmaları, sol anterior putamendeki düşük dopamin taşıyıcısı miktarının anksiyete bozuklukları ile

ilişkili olduğunu göstermiştir (24). Distoni hastaları ile karşılaştırıldığında distoni sonrasında yaygın anksiyete bozukluğu daha sıkken, İPH sonrasında panik bozukluk daha sık (25) gözlenmektedir.

2.3.2. Uyku bozuklukları

İPH hastalarında görülen uyku bozuklukları, insomnia, gün içi fazla uykululuk, sirkadien ritm bozuklukları, REM davranış bozukluğu ve huzursuz bacak sendromudur (26).

İnsomnia: Çoğunlukla yatakta dönememe, katılık, nokturi, distonik hareketler, kramplar, komorbid depresyon ya da demans, REM davranış bozuklukları, OFF dönemleri, obstruktif uyku apnesi gibi İPH'ya eşlik eden diğer fiziksel ve psikiyatrik hastalıklara bağlıdır. İnsomniayı İPH'daki dejeneratif süreçle ilişkili gösteren direkt bir çalışma yoktur. Antiparkinson ilaçların uyku üzerine etkileri değişken olmakla birlikte, L-Dopa'nın genellikle insomniaya neden olduğu söylenmektedir. İnsomnia durumunda tedavi için uyku hijyeni önerileri, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların tedavisi, dopaminerjik ajanların dozlarının ayarlanması ve lüzum halinde ketiyapin önerilmektedir (26).

Gün içi fazla uykululuk: İPH hastalarında % 20-50 sıklıkta görülmektedir. Uykululuk, narkolepsi benzeri ataklar ile kendini gösterir. Engellilik, depresyon ya da demans varlığı, hem dopaminerjik ilaçların hem de L-Dopanın yüksek doz verilmesi, hastalık süresi ve belirtilerinin ciddiyeti risk faktörleridir. Hipokretin nöronlarında dejenerasyon, ventral tegmental alan dejenerasyonu ile ilişkili olarak

serebral pedinkül dejenerasyonu patolojisinde rol almaktadır (26). Tedavide metilfenidat, dekstroamfetamin, modafinil ve amantadin önerilmektedir (27).

REM uyku davranış bozukluğu: Yaşlı erkeklerde daha sıktır. %50'si 10 yıl içinde İPH, lewy cisimcikli demans ya da multi sistem atrofiye dönüşmektedir. Bilişsel yıkım genellikle 2 yıl içinde başlar. Yaşlı olma, uzun hastalık süresi, engellilik, uzun antiparkinson ilaç kullanımı öyküsü, düşük tremor skorları, düşmelerin çok sayıda olması ve tedavi için verilen ilaçlara daha düşük yanıt risk faktörleri arasındadır. Gündüz görülen psikotik belirtiler, narkolepsi benzeri REM davranış bozuklukları şeklinde kendini gösterebilir. Klonazepam, melatonin, zopiklon, alprazolam tedavide önerilen ajanlardır (26).

Huzursuz bacak sendromu: % 2-12 sıklığında görülür ve kadınlarda daha sıktır. Son dönem böbrek hastalığı, demir eksikliği, multipl skleroz, antidepresan ya da antipsikotik kullanımı ve diabet ile ilişkilidir. İPH'da sık olsa da predispozan bir faktör olduğu yönünde güçlü kanıtlar yoktur. Tedavide davranışçı önerilerde bulunulması, dopaminerjik ajanlar, L-Dopa, benzodiazepinler, opioidler, gabapentin ve pregabalin önerilmektedir (26).

2.3.3. Dürtü kontrol bozuklukları

İPH'da çok çeşitli dürtü kontrol bozuklukları (DKB) görülmektedir. %10 DKB görülen İPH tanısı almış hasta grubunda; punding % 4.2, kompulsif yeme % 3.4, hiperseksüalite % 2.8, kompulsif alışveriş % 2.5, patolojik kumar % 1.3 sıklıkta saptanmıştır. Hastaların % 28.8'inde birden fazla DKB (28) görülebilmektedir. Dopamin disregülasyon sendromu ise % 3-4 sıklığındadır (29).

Hastalar genellikle eşlik eden dürtü kontrol bozukluklarını bir hastalık olarak görmediğinden bu şikâyetlerin hekimler tarafından sorgulanması ve hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. Dopamin agonisti kullananlarda risk L-Dopa'ya göre 3 kat daha fazladır (28). Belirtiler genellikle tedavinin ilk 1 yılında görülür (29). Genç olmak, erkek cinsiyet, uykusuzluk, eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların mevcudiyeti (30,31), erken hastalık başlangıcı, bekar olmak, sigara kullanımı, yüksek eğitim seviyesi (33), diskinezi varlığı (28), dopamin D3 reseptörüne daha çok bağlanan ilaçların kullanımı riski artırmaktadır. Eşlik eden duygudurum bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu, alkol/madde kullanımı olanlarda risk yüksektir (34,35). Dopamin agonistlerinin ise risk açısından birbirinden farkı yoktur (36). Amantadin de bu hastalıkta dürtü kontrol bozukluğuna neden olabilmektedir (33). Kadınlarda prognoz daha iyidir (37).

2.3.4. Parkinson psikozu

Parkinson psikozu, en az 1 ay süre ile devam eden, sürekli ya da aralıklı olan psikotik belirtiler (38,39) olarak tanımlanmaktadır. Her zaman demans ya da antipsikotik kullanımı eşlik etmez. Daha çok pozitif belirtiler ön plandadır. Görsel varsanılarda canlı, tehditkâr olmayan, bazen tanıdık kişilerin görülmesi sıktır. Şizofreniden farklı olarak taktil varsanılar, koku ve tat varsanıları sıktır (39). Paranoid sanrılar görülebilir. Belirtiler gece kötüleşir ve bakım veren için büyük bir stress kaynağı oluşturur. İPH psikozu, bakım evlerine yatırılmanın en büyük sebebidir ve kötüye gidişin ve ölümün yakın olduğunun göstergesidir.

Patofizyolojinde ventral temporal bölgelerdeki lewy cisimcikleri (40), mezolimbik/mezokortikal dopaminerjik nöronlardaki denervasyon hipersensitivitesi, glutamaterjik sistem ve frontal hipermetabolizma (41) suçlanmaktadır.

Kesitsel çalışmalara göre varsanılar %16-75, sanrılar % 1-35 sıklıktadır (42-47). 12 yıllık izlemde hastaların %60'ında varsanı (48) görülmektedir. Hastalığın ileri yaşta başlaması, yüksek L-Dopa eşdeğeri dozda ilaç kullanımı, zeminde REM davranış bozukluğu olması, demans olması, işlevselliğin düşük olması, uzun izlem süresi, gün içi uykululuk (49) risk faktörleridir. Riski en fazla artıran, 3,5 kat ile REM davranış bozukluğudur (48). Erken antipsikotik tedavisi kötü ilerleyişi azaltabilir (48). Varsanılar sadece kullanılan dopaminerjik ajanlara bağlı olmayıp, eşlik eden bilişsel bozulmaların da göstergesidir. Dopaminerjik ajanların dozları azaltılarak varsanılar düzeldikten 1 sene sonra ilaç dozları değişmemesine rağmen görsel varsanıların tekrarlayabilmesi de bunun bir kanıtıdır (43-47).

Amerikan Nöroloji Akademisi kanıta dayalı olmadığını da belirtilerek İPH psikozunda ilk antipsikotik seçeneği olarak ketiyapin, ikinci sırada klozapin, 3. sırada aripiprazol kullanılmasını önermektedir (50).

2.3.5. Parkinson demansı

İPH'da normal populasyona göre 2-6 kat artmış demans riski vardır. Demans, mortaliteyi 2 kat artırır (6,51). Kesitsel olarak sıklığı % 18-45 olarak belirtilmekle birlikte, başlangıçta % 26, 4. yılda % 52, 8. yılda % 78 sıklıkta olduğu, demans geliştiğinde ortalama hastalık yılının 14 yıl olduğu belirtilmektedir. Demans geliştiğinde Alzheimer hastalığı ve vasküler risk faktörleri açısından araştırma yapılmalı, endokrin nedenler, metabolik nedenler, intrakranial diğer patolojiler için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yaşlılık, motor belirtilerin fazlalığı, erken otonomik disfonksiyon, simetrik başlangıç, L-Dopa'ya kötü yanıt, depresyon öyküsü, ilaç ilişkili psikoz öyküsü, REM uyku davranış bozukluğu risk faktörleridir (6,51). Demans geliştiği zaman antiparkinson ilaçların azaltılarak mümkün olduğunca kesilmesi, hastaların bakım evine yerleştirilmesi ve olabildiğince yalnız kalmalarının önlenmesi gerekmektedir. Rivastigmin, bu hastalarda motor belirtilerde kötüleşme yapmadan plaseboya göre nöropsikiyatrik ve bilişsel gelişme sağlamaktadır. Donepezil ve galantamin gibi ilaçlar tedavide önerilen diğer ajanlardır ancak uzun dönem ilaç kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. 3 ay içinde yanıt alınmazsa bir diğer tedaviye geçilebilir (6,51).

2.4. İPH ve Majör Depresyon

2.4.1. İPH ve majör depresyonun epidemiyolojisi

İPH ile majör depresyon arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. İngiltere'de yapılan bir populasyon izlem çalışmasında, İPH tanısı olan 40 yaş üstü bireylerin İPH tanısı olmayan bireylere göre 1.89 kat (GA: 1.49-2.40) daha fazla depresyon tanısı alma riski olduğu bulunmuştur (3). İPH'ya, yapılan araştırmanın tekniği ve örneklemine göre değişiklik göstermekle birlikte, % 35-50 oranında majör depresyon hastalığının eşlik ettiği bilinmektedir (2) ve bu birliktelik hem hastaların yaşam kalitesinde büyük oranda düşmeye neden olmakta hem de hastalara bakan kişiler için büyük bir zorluk oluşturmaktadır (4). Eşlik eden depresyon, hastaların mevcut motor belirtilerini daha olumsuz olarak değerlendirmelerine neden olur (52, 53) ve hastaların yaşam kalitesini düşüren en önemli faktördür (54-56). Beck depresyon envanteri puanı 9 ile 15 arasında olan, eşik altı depresyon tanısı alan İPH hastalarında bile depresyonu olmayan İPH hastalarına göre hayat kalitesi anlamlı olarak azalmaktadır (57).

Henüz hiç İPH tedavisi görmemiş 413 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların % 27.6'sı geriatrik depresyon ölçeğine göre depresyon kabul edilmiştir ve % 25'inin hali hazırda antidepresan tedavisi görüyor olduğu bildirilmiştir (53). Bu yüksek birlikteliğe rağmen depresyonu olan İPH hastalarının % 40 kadarı ya hiç psikiyatrik tedavi görmemekte ya da bir psikiyatriste yönlendirilmemektedir (53). İPH hastalarında depresyonu tanımak ve tedavi etmek önemlidir, çünkü depresyonun farmakolojik tedavisi, örneğin trisiklik antidepresan kullanımı,

hastalık progresyonunu da azaltıcı bir etki gösterebilmekte ve dopaminerjik tedaviye geçme son noktasına ulaşmayı erteleyebilmektedir (58).

Eşlik eden depresyonun mevcut hastalığa ve psikososyal güçlüklere reaktif bir tepki olarak mı geliştiği, yoksa nörodejenerasyondan mı kaynaklandığı konusu günümüzde sorgulanmaktadır. İPH hastaları daha çok psikososyal stresle karşılaşmaktadır (59). Kronik ve ilerleyici bir hastalığa sahip olmak, engellilik ve bunun yarattığı stres de İPH hastalığına psikolojik bir yanıt olarak depresyon gelişmesine neden olabilir (60). Ancak yapılmış çalışmalar iki hastalık arasında nörobiyolojik bir bağ bulunduğunu da göstermektedir. 162 İPH hastasının 1000 birinci derece yakını ile bu hastalarla eşleştirilmiş 147 kontrolün 850 birinci derece yakınını, telefon görüşmeleri ya da tıbbi kayıtlar ile DSM-IV tanı kriterlerine göre depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanıları olup olmadığı açısından karşılaştıran bir çalışmada, hem depresif bozukluklar (HR: 1.45; 95% GA: 1.11-1.89; p=0.006) hem de anksiyete bozuklukları (HR: 1.55; 95% GA: 1.05- 2.28; p = 0.03) için İPH hastalarının birinci derece yakınlarında artmış bir risk olduğunu saptanmıştır (61). Bu durum iki hastalığın benzer nörobiyolojik özelikler gösterebileceğine işaret etmektedir.

İPH hastalığında depresyon gelişip gelişmeyeceğini yordayan birçok faktör vardır. Genç yaş, İPH hastalığı öncesinde depresyon öyküsü, uzun İPH hastalığı süresi, sık düşmeler, hafıza problemleri, düşük eğitim seviyesi, sigara içme öyküsü, düzenli analjezik kullanımı, yüksek L-Dopa dozu kullanma, antiparkinson tedavilerinin yan etkilerinin fazla olması, daha fazla düşme öyküsü ve anksiyete bozukluğu öyküsünün İPH'da depresyonu belirleyen faktörlerden

olduğu gösterilmiştir (62-65). Bir çalışmada da sağ tremor ile şikâyetleri başlayan hastaların, sağ bradikinezi/rijidite, sol tremor ve sol bradikinezi/rijidite ile başlayan hastalara göre depresif belirtiler açısından daha az riskli olduğu, bilişsel belirtiler açısından ise gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur (66).

2.4.2 İPH ve majör depresyonun nörobiyolojisi

İPH hastalığına eşlik eden depresyonun nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar öncelikle hastalığın lateralizasyonuna ve nörotransmitter sistemlerine odaklanmıştır. Son yıllarda nöroanatomik ilişkiyi inceleyen çalışmalar da artmaktadır.

Sol frontal lobu etkileyen inmeler daha çok depresyona neden olur (67). Bu gözlemden yola çıkan çalışmalar İPH'da da lateralizasyonun depresif belirtiler üzerindeki rolünü incelemiştir. İPH'da sol anterior putamendeki dopamin taşıyıcısı miktarı, artan anksiyete ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (24). Yine İPH tanısı öncesinde afektif belirtisi olmayan İPH hastalarının katıldığı bir çalışmada sağ vücut yarısında şikâyetleri başlayan hastalarda hastalık süresi ile ilişkili olarak daha çok depresif belirti görüldüğü saptanmıştır (68). Bu çalışmada etkilenen bölgelerin yanısıra serotonin ve noradrenalin sistemlerinde de dopaminerjik sistemlere paralel bir asimetrik disfonksiyon gelişmesinin bu durumda sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

İPH'da serotonin sisteminde büyük değişiklikler mevcuttur. Bazı fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, presinaptik serotonerjik izleyiciler kullanılarak İPH'da serotonin sisteminde bozukluklar olduğu ve presinaptik serotonin taşıyıcılarının fazla çalışması ile ekstraselüler serotoninin azaldığı, bunun da depresyona neden olduğu öne sürülmüştür (69,70). Presinaptik serotonerjik bütünlüğü inceleyen bir çalışmada, İPH hastalarında bu bütünlüğün hastalık evresinden bağımsız olarak, hastalık süresi, engellilik ve dopamin düzeylerinden bağımsız ve doğrusal olmayan bir şekilde bozulduğu gösterilmiştir (71). A-sinüklein, serotonerjik nöronlarda da birikebilmektedir, ancak dopaminerjik nöronlara göre daha az toksik etki göstermektedir. 5-HT-1A bağlanması açısından depresyonu olan İPH hastaları, depresyonu olmayan İPH hastaları ve kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada, depresyonu olan İPH hastalarının insula, orbitofrontal korteks, hipokampus ve unkus açısından depresyonu olmayan İPH hastalarından, insula, dorsal anterior singulat korteks, superior temporal korteks, orbitofrontal korteks, parahipokampal girus açısından kontrollerden ve tüm İPH gruplarının striatum, ventral anterior singulat korteks, inferior frontal korteks ve orta temporal korteks açısından kontrollerden farklılık gösterdiği saptanmıştır (72).

İPH tedavisinde kullanılan yüksek frekanslı subtalamik nükleus stimulasyonunun serotonerjik nöronları inhibe etmek yolu ile beynin birçok bölgesinde serotonin seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. L-Dopa tedavisi alan hastalarda serotoninin rolü çok daha belirgindir. Öncelikle serotonerjik nöronlar ekstraselüler alanda bulunan ekzojen L-Dopa'yı dopamine çevirerek beyinde

dopamin salınımının önemli bir kaynağı olarak rol alırlar. İkinci olarak serotonerjik nöronlarda yeni sentezlenen dopaminin serotoninle yer değiştirmesi, serotonin salınımı ve metabolizması ile ilgili akut ve kronik birçok değişikliğe neden olur (73). Nükleer çalışmaların sonuçları genel olarak, rafe çekirdeği ve limbik bölgelerdeki artmış serotonin taşıyıcısı (SERT) bağlanmasının, serotonerjik terminallerin yıkılması ve SERT fonksiyonunun upregulasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (74). Bu değişikliklerin ortak sonuçları hem motor, hem bilişsel hem de afektif işlevleri etkilemektedir.

Dopamin taşıyıcısının (DAT) incelendiği bir SPECT çalışmasında ise 13 majör depresyon, 17 İPH ve 10 sağlıklı kontrol hastası karşılaştırılmış ve depresyon hastalarında striatumda İPH hastalarından bile çok daha ciddi bir DAT bağlanma sinyali alınmıştır. Çalışmaya alınan depresyon hastaları en az 7 aylık hastalık öyküsü olan ve HAM-D skorları 24'ün üzerinde olan yani ciddi depresif belirtileri olan hastalardan oluşmuştur (75).

Nörotrasmitter çalışmalarının yanı sıra nöroanatomik ilişkiyi de inceleyen çalışmalar, depresyonu olan İPH hastalarında depresyonu olmayan İPH hastalarına göre daha fazla derin beyaz cevher lezyonu olduğunu göstermiştir (76). Bu gözlem, depresyonun bir bağlantı bozukluğundan kaynaklanıyor olabileceği sorusunu akla getirmiştir. Li ve arkadaşlarının 14 depresyonu ve İPH tanısı olan hasta ile 18 sadece İPH tanısı olan hastayı karşılaştırdığı bir difüzyon tensör görüntüleme çalışmasında bilateral mediodorsal talamik bölgelerde beyaz cevherde mikroyapısal değişiklikler saptanmıştır (77). Kostic ve arkadaşlarının yürüttüğü bir diğer çalışmada, depresyonu olan 24 İPH hastası ile depresyonu

olmayan 16 İPH hastası karşılaştırılmış, sağ anterior singulat ve sağ inferior orbitofrontal alanda beyaz cevher kaybı olduğu saptanmıştır (5). Skidmore ve arkadaşlarının yaptığı bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında ise İPH hastalarındaki apati, depresyon ve motor belirtilerin farklı dinlenme aktivite paternleri ile ilişkili oldukları saptanmıştır (78). Ancak bu çalışmalarda gri cevher alanları ve fonksiyonel bağlantılar yeterince incelenmemiş, belirli beyin bölgelerine odaklanılarak analizler yapılmıştır. Nörodejeneratif sürecin gerçekleştiği ve kaybı ile beyaz cevher hacimlerini de etkileyebilecek olan gri cevher hacimleri dikkate alınmamıştır. Bu araştırmalar, gözlenen azalmanın, eşlik eden gri cevher alanlarındaki kayıptan mı kaynaklandığını, nörodejeneratif sürecin bu bağlantı azalmasında bir rolü olup olmadığını ve yine bu bağlantı azalmasının fonksiyonel bir kayıba neden olup olmadığını cevaplayamamaktadır. Hem gri cevher hacimlerini, hem beyaz cevher yapılarını hem de bu yapıların işlevselliğini test eden bütüncül bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Ayrıca geç başlangıçlı depresyon olguları incelendiğinde, bu olgularda da İPH hastalığındaki depresyona benzer şekilde sağ anterior singulat korteks, bilateral superior frontal girus ve sol orta frontal girusta beyaz cevher organizasyonunda bozulmalar olduğu saptanmıştır (79) ve limbik- frontal devrenin bu yaş grubundaki depresyonlarda etkilendiği birçok başka çalışma tarafından da gösterilmiştir (80). Dolayısıyla depresyonu olan İPH hastalarının depresyonu olmayan İPH hastalarına göre beyaz cevher organizasyonunda gösterdikleri farklılığın İPH hastalığının nörodejeneratif süreci ile mi yoksa majör depresyonun nörobiyolojik etkisi ile mi ilişkili olduğu incelenmelidir.

2.4.3 İPH ve majör depresyonun ayırıcı tanısı

İPH, uyku bozuklukları, enerji azlığı, hareket etme güçlükleri, otonomik belirtiler, cinsel istekte azalma, iştah değişiklikleri ve afektif küntleşme ile giden bir hastalık olduğundan, bu hastalarda depresyonu tanımak hayli zordur (81,82). Bu nedenle araştırmacılar, İPH hastalarında depresyonun ana bileşenlerini tanımlama konusunda çalışmalar yürütmüşlerdir. İPH hastalığında depresyonu belirleyen en patognomonik özelliğin negatif duygulanım olduğu bulunmuştur (83). Bununla birlikte İPH hastalığındaki depresyonda daha fazla boşluk hissi ve karamsarlık, somatik ve bilişsel belirti, daha az suçluluk ve intihar düşüncesi gözlenmektedir (83, 84).

Depresyonun belirtileri İPH hastalığının evresine göre de değişikliklikler gösterebilmektedir, örneğin duygulanım evreden bağımsız bir faktörken, depresyonun somatik belirtileri erken dönemde de belirgin olup ilerleyen hastalık ile birlikte daha da artış göstermekte, vejetatif belirtiler ise hastalığın daha ileri evrelerinde kendini göstermektedir (85).

Majör depresyon tanısını belirlerken ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereken durumlar şöyle sıralanabilir:

Dopaminerjik ajanların kan düzeyinde dalgalanma: Kullanılan dopaminerjik ajanların kan seviyelerindeki artma ve azalma, motor dalgalanmaların yanısıra duygusal dalgalanmalara de neden olabilmektedir, örneğin OFF durumu anksiyete ile yakın ilişkilidir (84, 86). 87 İPH hastasının yakınlarının da yardımı ile doldurulan günlükler, anketler ve ölçekler ile incelendiği bir çalışmada, hastaların % 29'unda anksiyete dalgalanmaları, %

24'ünde motor dalgalanmalar ve % 21'inde duygulanım dalgalanmaları olduğu tespit edilmiştir. Motor dalgalanmaları olan hastaların % 75'inde anksiyete ve/veya duygulanım dalgalanmaları da olduğu bulunmuştur. Geçmişte depresyon ya da anksiyete bozukluğu öyküsü olma, bu duygulanım ve anksiyete dalgalanmaları için de bir risk faktörü oluşturmaktadır (87).

Apati: İPH hastalarında depresyon tanısı koymayı güçleştiren önemli faktörlerden biri de apatidir. Depresyonda gözlenen ilgi kaybı, apatinin bilişsel komponenti ile benzerlik gösterebilmektedir. Uygulanan ölçüm yöntemine ve klinik örnekleme bağlı olarak değişmekle birlikte İPH hastalarının % 14-70'inde apati eşlik etmektedir (88-94).

İPH hastalığında apati sadece fiziksel engellilikle ilişkili değildir. Eşit derecede fiziksel engeli olan 17 osteoartrit hastası ile 45 İPH hastasının karşılaştırmasında osteoartrit grubunda apati gözlenmemiş olması ve İPH hasta grubunda apatinin % 37.8 oranında görülmesi bunun bir kanıtıdır (95). Yine 80 İPH hastasını, 20 distoni hastası ile karşılaştıran bir çalışmada, İPH hastalarının % 51'inde apati varken, distoni hastalarının % 20'sinde apati tespit edilmiş, İPH hastalarının % 28.8'inde apati depresyondan bağımsız olarak gözlenirken distonide apati % 0 olarak bulunmuştur (96).

Her ne kadar apati belirtileri ile depresyon belirtileri benzerlik gösterse de, apatinin depresyon olmadan da İPH'ya eşlik edebileceği öne sürülmüştür. 360 İPH hastasının Starkstein Apati Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği ile değerlendirildiği bir çalışmada, İPH hastalarının % 36.9'unda apati depresyon ile birliktelik göstermiş, % 4.4'ünde apati olmadan depresyon, % 23'ünde ise

depresyon olmadan apati saptanmıştır. Apati, düşük kısa akıl muayenesi test puanı, yüksek L-Dopa dozu ve erken Hoehn-Yahr evresi ile ilişkili iken, depresyonun ileri Hoehn-Yahr evresi ve genç yaş ile ilişkili olduğu bulunmuştur (94). Oguru ve arkadaşlarının yürüttüğü 150 İPH hastasının incelendiği bir çalışmada ise, İPH hastalarının % 43'ünde apati depresyon ile birliktelik göstermiş, % 13'ünde apati olmadan depresyon, %17'sinde ise depresyon olmadan apati saptanmıştır. Ayrıca hem apati hem de Beck Depresyon skorlarındaki yüksekliğin hayat kalitesindeki düşme ile ilişkili olduğu, fakat regresyon analizine göre depresyonun, daha çok duygusal iyi hissetme ve iletişim ile, apatinin ise daha çok biliş ve damgalanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (97). Hastalık süresi, her iki durumla da ilişkili bulunmamıştır (97). Her iki hastalığın da İPH hastalığında sık görülüyor olması, apati ve depresyonun İPH'nın çekirdek belirtileri olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bulgular, apatinin depresyondan farklı bir klinik antite olduğunu kanıtlamaktadır (98). Bu nedenle, İPH hastalarında depresyonu değerlendirirken doğru tanı koyabilmek adına apati de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Bazı hastalarda apati, subtalamik nükleus stimulasyonunun ardından dopaminerjik tedavilerin kesilmesi ile de kendini gösterebilmektedir. STN stimulasyonu motor belirtileri düzeltse de oluşturduğu hipodopaminerjik durum ile motor dışı belirtilerin araştırılması için uygun bir ortam oluşturmaktadır (99).

İPH hastalarında beynin lateralizasyonunun depresyon üzerine etkili olması gibi, İPH tipinin akinetik /rijid tip ya da tremor baskın tip olması da apati ve depresyon açısından önemlidir. Tremor baskın tip de depresyon daha sık, apati

ve içgörü daha az, frontal işlevlerle ilgili testlerde başarı daha yüksekken, akinetik/rijid tipte depresyon daha az, apati ve içgörü daha yüksek, frontal testlerdeki başarı daha düşüktür (100).

Aleksitimi ve anhedoni: İPH hastalarında depresyonu tanımak ile ilgili bir diğer zorluk aleksitimi ve anhedonidir. Tedavi görmekte olan İPH hastalarında aleksitiminin yaygınlığı % 21 olarak bildirilmiştir ve depresyonla ilişkili olduğu önerilmiştir (101-102). 42 yeni tanı almış İPH hastasının Toronto Aleksitimi Ölçeği ve Geriatrik depresyon ölçeği ile incelendiği bir çalışmada hastaların %50'sinde kesim puanına göre sınırda ya da sınırın üzerinde aleksitimi puanları olduğu fakat bu yüzdenin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (103). Bu durum İPH hastalığı başlamadan önceki dönemde olan dopamin deplesyonunun aleksitimi üzerinde etkisi olmadığını, tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçların ve hastalık ilerleyişinin aleksitimi üzerindeki etkisinin daha iyi incelenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Japonya'da 100 İPH hastası, 300 sağlıklı kontrol ve 111 eşleştirilmiş kontrol ile yapılmış olan bir çalışmada, 'Snaith–Hamilton Pleasure Scale'e göre İPH hastalarının %10'unda anhedoni varken bu oran eşleştirilmiş kontrollerde % 3.3, tüm kontrollerde % 2.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile ilgili önemli bir nokta, İPH hastalarının 3 tanesinde anhedoni olmasına rağmen depresyon teşhisi olmamasıdır (104).

Anhedoninin incelendiği hayvan modellerinde, anhedoninin İPH hastalığının bir komplikasyonu olabileceği ve İPH hastalığındaki nörodejenerasyonun ödül yolaklarını etkilemesi ile birlikte anhedoni ve

motivasyon kaybına yol açabileceği öne sürülmüştür (105-108). Bu konuda 1984-2009 yılları arasında yapılmış 15 çalışmayı inceleyen bir sistematik derlemeye göre, İPH hastalığında görülen anhedoninin depresyon, apati ciddiyeti ve frontal lob disfonksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (109). Anhedoninin motor belirtilerle ilişkisini inceleyen çalışmalarda, en geniş örnekleme sahip olan iki çalışma çelişkili sonuçlar göstermektedir (109).

Tedavide kullanılan L-dopa ve pramipeksolun hedonik tonu yükseltebileceği gösterilmiştir (110-111). Pramipeksolün bu rolünün, mezolimbik ve prefrontal kortekste D2 yerine D3 reseptörleri üzerine etki etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. D1 ve D2 reseptörleri daha çok dorsal striatumda bulunmaktadır ve motor hareketlerden sorumludur, D3 reseptörleri ise ventral striatumda bulunurlar ve bağımlılık ve dürtü kontrol sorunları ile ilişkilidir (112). L-dopa ve subtalamik nükleus derin beyin stimulasyonunu karşılaştıran çalışmalarda ise her iki yöntemin de depresif belirtileri azaltabildiği, ancak L-dopa'nın anhedoni üzerine daha etkili olduğu, bunun da subtalamik çekirdek derin beyin stimulasyonuna göre ventral tegmental alan ve limbik sisteminin ön beyin alanlarına projekte olan mezolimbik-kortikal yollar üzerinde daha difüz etkili olmasından kaynaklandığı savunulmaktadır (109).

Anksiyete bozukluğu komorbiditesi: İPH hastalarında depresyonu tanımak ile ilişkili bir diğer zorluk da İPH hastalarında depresyona %14 - 26 oranında anksiyete bozukluklarının eşlik etmesidir (113-115). Eşlik eden anksiyete bozukluklarının majör depresyon kadar çalışılmamış olması bu konudaki gelişmeleri kısıtlamaktadır, ancak anksiyete bozukluklarında sürekli gerginlik

hissi olabilmesi, anhedoninin eşlik edebilmesi ve enerji azlığı gibi bedensel belirtilerin olabilmesi bu iki durumun ayırıcı tanısının sistematik bir görüşmede yapılabilmesini kısıtlamaktadır. 55 yaş üstü İPH hastalarının dahil edildiği, 273 erkek hastanın çalışmaya katıldığı bir araştırmada, hastaların % 22.7'sinde majör depresyon, % 12.8'inde anksiyete bozukluğu tespit edilmiş ve depresyonu olan hastalarda anksiyete bozukluğu olma olasılığının depresyonu olmayan gruba göre 5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (23).

2.4.4. İPH ve majör depresyonun tedavisi

İPH'ya eşlik eden depresyon ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen eşlik eden depresyonun tedavisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. İPH çalışma grubuna katılan doktorlarla yapılan bir anket çalışmasında İPH hastalarının % 26'sının depresyon nedeni ile antidepresan kullanmakta olduğu ve doktorların % 51'inin eşlik eden depresyon tedavisinde serotonin geri alım inhibitörlerini (SSGİ) tercih ettiği bulunmuştur (116). Bir diğer çalışmada depresyonu olan İPH hastalarının %63'ünün SSGİ kullanmakta olduğu, % 7'sinin ise trisiklik antidepresanlarla (TSA) tedavi edildiği bulunmuştur (117). Ne kadar SSGİ grubu ilaçlar ve TSA grubu ilaçlar en çok tercih edilen ilaçlar olsa da, SSGİ'lerin İPH belirtilerini kötüleştirebileceği, trisiklik antidepresanların da ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve antikolinerjik etkiler ile otonomik ve bilişsel belirtileri kötüleştirebileceği düşünülmektedir (118). 52 depresyon ya da distimi tanısı almış İPH hastasının üç gruba randomize edildiği bir tedavi çalışmasında nortriptilin,

paroksetin ve plasebo karşılaştırılmış, nortriptilinin 8 hafta süre içinde depresyon belirtilerini %50'den fazla azaltabildiği ve hem plaseboya hem de paroksetine üstün olduğu bulunmuştur (119).

55 hastanın katıldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 80 mg/gün hedef dozunda serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNGİ) grubundan olan atomoksetin ve plasebo 8 haftalık izlem süresince karşılaştırıldığında, atomoksetinin depresif belirtilerin düzelmesi konusunda anlamlı bir farklılık oluşturamadığı bulunmuştur (120).

Dopaminerjik ve noradrenerjik etkili bir antidepresan olan bupropionun İPH depresyonunda kullanılması önerilmektedir, fakat bu konudaki çalışmalar henüz tek bir vaka bildirimi (121) ve hipotez aşamasındadır (122). Venlafaksinle olan bir vaka bildirimde, dopaminerjik tedaviye eklendiğinde rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğine neden olduğuna dair bir vaka bildirimi mevcuttur (123). En fazla 20 mg/gün memantin ile plaseboyu karşılatıran 40 hastanın katıldığı randomize çalışmada ise memantin depresif belirtileri düzeltme konusunda etkisiz bulunmuştur (124). Tedavi çalışmalarının sonuçları, İPH hastalığında gözlenen depresyonun serotonin, noradrenalin ve dopamin sistemleri arasındaki karmaşık ilişkiden kaynaklandığını ve tedavisi zor bir durum olduğunu destekler niteliktedir.

Psikososyal yaklaşımlar da İPH hastalığındaki depresyonun tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır, ancak tedavide grup psikoterapisi ya da bilişsel davranışçı terapinin kullanıldığı yayınlar sınırlıdır (125). 80 İPH hastasının katıldığı, İPH hastaları için gevşeme teknikleri, üzüntü kontrolü, uyku hijyeni gibi

konuları içeren özel yapılandırılmış 10 seanslık bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulamasının olduğu bir randomize kontrollü çalışmada, 10. haftada BDT grubunun HAM-D skorlarında 7.35 puan fark varken, klinik izlem grubunda 0.5 puan fark görülmüş (126), yanıt oranları ise sırasıyla % 56 ve % 8 olarak bulunmuştur. 2012 yılında yayınlanmış olan bir metaanalizde bu konuda yapılmış 8 çalışma derlenmiştir (127) ve tüm çalışmaların ortak bulgusu olarak çalışma sırasında hastalar mevcut güçlüklerle baş etmeyi öğrense ve birbirlerinden destek alarak hastalıkla daha iyi mücadele etmeyi başarabilse bile, çalışma bitiminde çalışma sırasında gözlenen güçlü koruyucu etkinin sürmediğinin gösterildiği belirtilmiştir (127).

İPH tedavisinde kullanılan bazı ilaçların da antidepresan etkinlik gösterebileceği söylenmektedir. Bu konuda üzerinde en çok durulan molekül pramipeksoldür. 20 hastanın 2 - 3 ay süre ile 1.5 - 3 mg / gün pramipeksol ile tedavi edildiği bir çalışmada Zung özbildirim depresyon ölçeği puanlarında anlamlı bir düşme sağlanmıştır (128). 6 hastalık bir vaka serisinde, bir monoamin oksidaz-B inhibitörü olan rasajilinin hem 1 mg/gün hem de daha etkili olmakla birlikte 2 mg/gün dozunda motor belirtileri düzeltmesinden bağımsız olarak depresif belirtileri (depresif duygudurum, anhedoni, suçluluk duyguları gibi) iyileştirebildiği gösterilmiştir (129).

İPH hastalığında motor belirtilerin önemli tedavi yöntemlerinden bir tanesi derin beyin stimulasyonudur. Bu yöntem hastaların kullandığı dopaminerjik tedavilerin dozlarının azaltılabilmesini sağlamakta, motor belirtilerinde belirgin düzelmeye neden olmakta ancak hipodopaminerjik etkisi ile bazı davranış

değişikliklerine sebebiyet verebilmektedir (130). 1398 hastanın verisinin toplandığı bir sistematik derlemeye göre, stimulasyon sonrasında hastaların % 41'inde bilişsel değişiklikler, % 8'inde depresyon, % 4'ünde hipomani, % 2'sinde anksiyete bozuklukları, % 0.5'den daha azında ise kişilik değişiklikleri, hiperseksüalite ve sinirlilik gözlenmektedir. Subtalamik çekirdek (STN) stimulatörleri kapatıldığında bilişsel belirtilerin geri döndüğü gösterilmiştir. Globus pallidus interna ve talamusun ventral çekirdeğinin (VM) stimulasyonunun davranış değişikliklerine neden olduğuna dair henüz bir bilgi yoktur (130).

Psikiyatrik belirtilerin DBS üzerine olan etkisine bakıldığında, duygusal açıdan stabil olan 110 hastanın 6 ay boyunca izlendiği bir çalışmaya göre operasyon öncesi depresyon öyküsü olan hastalar, stimulasyon sonrası daha yüksek Beck Depresyon Envanteri skorları göstermekte ve motor belirtiler açısından istatistiksel olarak anlamlı daha az iyileşme göstermektedirler (131). Hastaların DBS'den beklentilerini tedavi öncesinde uygun şekilde konuşma ve hastayı bilgilendirmenin önemli bir faktör olduğu bu noktada da unutulmamalıdır.

2.4.5 İPH ve stres

Son yıllarda yürütülen araştırmalar, stresin nörodejeneratif hastalıkların sürecini etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (132). Kronik stress hayvan modelinde, nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığının patolojisinde rol aldığı bilinen tau proteininin birikiminde ve nöron kaybında artma olduğu gösterilmiştir (132). İPH'da da depresyonun sık görülen bir

komorbidite olması, stres ile İPH hastalığı ilişkisinin de sorgulanmasına neden olmuştur. Ancak bu konuda yapılmış bir insan çalışması yoktur. Veriler daha çok hayvan deneylerine dayanmaktadır.

Stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistemini ve diğer birçok otonomik mekanizmayı aktive etmektedir. Hipotalamus- hipofiz- adrenal yolağının aktivasyonu glukokortikoidlerin salınımına neden olur. Stresin vücut üzerindeki birçok etkisinden glukokortikoidler sorumludur. Yükselen glukokortikoid seviyeleri, HPA yolağı üzerine negatif geribildirim de bulunarak kendi salınımı üzerine de sınırlayıcı bir etki gösterir. (133)

Duygudurum bozukluklarının öncesinde çoğunlukla duygusal ya da fiziksel bir stress kaynağının mevcut olduğu öne sürülmektedir. Depresif ve nörolojik patolojilerden sorumlu olduğu düşünülen prefrontal korteks, hipokampus, striatum, nucleus akumbens, amigdala gibi bölgelerde glukokortikoid reseptörleri mevcuttur. Bu durum da stress ve HPA yolağının bu hastalıkların nörobiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (133).

Strese maruziyet, hipokampusteki dendritik uzantıların kaybına, hipokampal nörogenezin azalmasına ve nöronları besleyen BDNF gibi nörotrofik faktörlerin azalmasına sebep olur. Ayrıca, glukokortikoid geribildirim mekanizmasının bozulması, hipotalamustaki dopaminerjik nöronların disfonksiyonuna da neden olabilmektedir. Sıçanlarda, akut kısıtlayıcı stresin nükleus akumbensteki ve prefrontal korteksteki dopamin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Kronik stres ise başta prefrontal korteks olmak üzere birçok beyin bölgesindeki dopamin seviyesini düşürür. (132,133).

İPH hastalarında depresyon hastalarına benzer şekilde, eşleştirilmiş kontrollere göre kortizol seviyeleri daha yüksektir. L-dopa ile akut tedavi bu yüksekliği geri çevirebilmektedir. Ayrıca duygudurum bozukluklarında olduğu gibi, İPH'nın öncesinde de stresli olaylar mevcut olabilmektedir. Örneğin bir çalışmada, savaş tutuklularında İPH hastalığının daha sık olduğu gösterilmiştir (133).

2.5. Majör Depresyon: Tanı Kriterleri ve Epidemiyolojisi

Depresif duygudurum, İPH'dan çok daha önceki zamanlardan beri bilinen, kültürlere ait dinsel kitaplarda ve Homeros'un destanlarında bahsedilmiş olan bir hastalıktır. Günümüzde depresyonun yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, incelen örnekleme göre değişebilmekle birlikte bir aylık yaygınlığının kadınlarda % 5-6, erkeklerde % 2-3 düzeyinde olduğunu, yaşam boyu prevelansının % 2-20 arasında değiştiğini, bu yönü ile toplumda en sık görülen psikiyatrik hastalık olduğunu göstermektedir (134-135). Majör depresyon tanısı, DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre konulmaktadır (Tablo 2) (136).

Tablo 2. Majör Depresif Dönem için DSM-IV Tanı Kriterleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı / zevk alamama olması gerekir.

(1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn; kendisini üzgün ve boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn; ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.)

(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide azalma ya da artık bunlardan eskisi kadar zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi yada başkalarınca gözleniyor olması)

(3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn; ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) yada hemen her gün iştahının azalmış yada artmış olması

(4) Hemen her gün, insomnia ya da hipersomninin olması

(5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon yada retardasyonun olması (Sadece huzursuzluk yada ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

(6) Hemen her gün yorgunluk bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (sanrısal olabilir) olması (Sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil.)

(8) Hemen her gün düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) Yineleyen ölüm düşünceleri (Sadece ölmekten korkma olarak değil.) Özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler iki aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla birliktedir.

Depresif ataklar, genel populasyonda genellikle 20'li yaşlarda başlar ve 30-40 yaşlarda başlangıç açısından ikinci bir yoğunlaşma yaşanır. Depresif atak, kendiliğinden altı ay içinde düzelebileceği gibi kronikleşedebilir. Ayırıcı tanıda mutlaka genel tıbbi duruma bağlı duygu durum bozuklukları, madde kullanımı ve diğer psikiyatrik hastalıkları göz önünde bulundurmak gerekir (134-135).

Depresyon, birçok nedene bağlı olarak gelişebilen bir durumdur. Genetik özellikler, ailesel, psikolojik ve sosyal etkenler etiyolojisinde rol oynamaktadır. Benlik saygısının düşük olması, obsesif kişilik özellikleri, erken çocukluk çağı travmaları, kişinin kendisi ve çevresi hakkında olumsuz düşünceler içeren

değerlendirmeler geliştirmesi, boşanma, ölüm gibi kayıplarla ilişkili yas süreçleri, uzun süre işsiz kalma, toplumsal desteklerden yoksun olma gibi birçok faktörün depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ve kronik nitelik kazanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (135). İlişkili nörobiyolojik etkenler aşağıda özetlenmiştir.

2.6. Majör Depresyon ve Duygulanımın Nörobiyolojisi

Duygulanımın düzenlenmesi ile ilgili nörobiyolojik çalışmalar, nörotransmitter sistemleri ve nöroanatomik sistemler olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir.

Nörotransmitter sistemleri, antidepresan ilaçların da etki düzenekleri ile ilişkili olması nedeni ile günümüze kadar çok çalışılan bir konu olmuştur. Majör depresyonda üzerinde en çok durulan nörotransmitter sistemleri, serotonin, noradrenalin ve dopamindir. Son yıllarda GABA ve glutamat üzerine de yoğunlaşan hipotezler mevcuttur. 1960'larda yapılan çalışmalarda depresyonun bir kimyasal denge bozukluğu olduğu düşünülmüştür. Majör depresyon hastalarında merkezi noradrenerjik monoamin aktivitesinde azalma, adrenerjik reseptörlerde ve lokus sereleusta değişiklikler bildirilmiştir. Ayrıca majör depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında serotonin metaboliti olan 5-Hidroksiindolasetik asit düzeylerinin düşük olduğu, plazma serbest ya da toplam triptofan düzeylerinin düşük olduğu, psikomotor retardasyonu belirgin olan hastaların beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovanilik asitin

düşük olduğu saptanmıştır (137).

Monoamin sistemleri beyinde yaygın bir dağılım göstermektedir ve beynin birçok bölgesinin işleyişini aynı anda etkileyebilmektedir, bu nedenle de depresyonla ilgili çalışmalarda monoamin sistemlerinin yanı sıra, nöroanatomik bölgelerde görülen değişiklikler önemli bir ilgi ve araştırma noktasıdır. Duyguların hissedilmesi, dışa vurulması ve düzenlenmesi ile ilişkili beyin yapılarının oluşturduğu sisteme 'Limbik Sistem' adı verilir. Limbik sistem olarak tanımlanan bölgeler kısaca şöyle özetlenebilir: Hipokampus (uzun süreli hafıza ile ilişkilidir), amigdala (ödül ve korku gibi korteksin motivasyon ilişkili sosyal fonksiyonlarını gerçekleştirmesinde rol alır, hipokampus ile ilişkisi sayesinde durumla bağlantılı anıların hatırlanması için hipokampusu uyarır), forniks (hipokampusten mamiller cisimcikler ve septal çekirdeka sinyal taşır), septal çekirdek (önemli bağlantıları mevcuttur, hayvanlarda hedoni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir), mamiller cisimcikler (hafıza oluşumu için gereklidir), parahipokampal girus, singulat girus ve dentat girus, entorinal korteks (hafıza ve asosiyatif bileşenlerle ilişkilidir), piriform korteks, fornikat girus, nükleus akumbens, hipotalamus, talamus ve prefrontal korteks (138). Günümüzde yapılan çalışmalar, duyguların düzenlenmesi ile ilgili yeni beyin bölgelerini keşfetmeye devam etmektedir (138).

Prefrontal korteks, dorsolateral, ventrolateral, frontopolar, orbitofrontal, ventromedial ve dorsomedial olmak üzere altı alandan oluşmaktadır. Prefrontal korteks bölgeleri, hem amigdala ile hem kendi aralarında, hem de diğer beyin bölgeleri ile bağlantılar kurar. Bu yolla hem emosyonel düzenlemeyi hem de

emosyonun bilişsel kontrolünü gerçekleştirirler (139).

Majör depresyonun nöroanatomik ilişkisi incelendiğinde, depresyonun her belirtisinin beynin farklı bir bölgesinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Majör depresyon döneminin temel belirtilerinden olan depresif duygudurum, amigdala ve prefrontal korteksin emosyonel alanlarında, özellikle de ventromedial prefrontal kortekste (VMPFC) ve buna komşu olan anterior singulat korteksin subgenual alanında yetersiz bilgi işleme ile ilişkilidir. Trimonoaminerjik nörotransmitter sisteminin her üç monoamin transmitterinin de bu alanları uyarabiliyor olması, bu bölgelerin antidepresan yanıt ile de ilişkili olduğunun bir kanıtı olarak görülmektedir (140).

Depresyonun temel belirtilerinden biri olan ilgi kaybı ise, prefrontal korteksle ilgili olmakla birlikte sadece VMPFC değil, aynı zamanda özellikle dorsolateral prefrontal korteks ve hipotalamik dürtü kontrol merkezleri ile ve zevk ya da ilgi merkezi olan nükleus akumbens ile ilişkilidir. Eksilmiş norepinefrin ve dopaminin bu bölgeleri etkileyerek belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (140).

Depresyonda görülen uyku bozuklukları ise özellikle hipotalamus, talamus, bazal ön beyin ve difuz olarak prefrontal korteks gibi birçok beyin bölgesi ile ilişkilidir. Halsizlik ve enerji kaybı, prefrontal kortekste norepinefrin ve dopaminin eksikliğine, fiziksel yorgunluk ise striatum ve nükleus akumbensteki eksikliğe bağlıdır. Yürütücü işlev bozukluğu dorsolateral prefrontal kortekse lokalizedir ve daha çok norepinefrin ve dopamin tarafından düzenlenmektedir. Psikomotor belirtiler olan ajitasyon ve retardasyon,

stiratumdaki ve ayrıca prefrontal korteksteki motor devreler ile ilişkilidir, sekonder olarak serebellumun da rolü olduğu düşünülmektedir. İştah değişiklikleri daha çok hipotalamik ve serotonerjik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. İntihar ve suçluluk düşünceleri ise serotonin ile ilişkili bağlantılara sahiptir. Amigdala ve ventromedial prefrontal korteks ve muhtemelen orbitofrontal korteks olmak üzere prefrontal korteksin emosyon düzenleyici alanlarını ilgilendirmektedir (140).

Postmortem çalışmalar ve nörogörüntüleme çalışmaları, majör depresyon hastalarında, prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks kalınlığında azalma, anterior singulatın subgenual ve pregenual bölgelerinde nöron kaybı olduğunu göstermiştir (137). Subgenual anterior singulat bölgesi aynı zamanda tedaviye dirençli depresyon olgularında derin beyin stimulasyonu yöntemi ile uyarılarak tedavi amacı ile de kullanılmaktadır (141).

Majör depresyonun gerek nöroanatomik gerekse monoaminerjik sistemlerle ilişkisi konusunda yukarıda belirtildiği gibi pek çok çalışma yapılmış olsa da, çok karmaşık bir organ olan beynin birçok bölgesinin birbirleri ile kurduğu bağlantılar ve bu bağlantıların tümü ve işleyiş şekilleri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Bu araştırma, İPH'ya eşlik eden depresyonun sıklığını ve etiyolojisini belirleyen faktörleri tespit etmeyi amaçlayan bir epidemiyolojik çalışma ve bu hastalıktaki depresyonun nöroanatomik ilişkisini saptamayı amaçlayan, nörogörüntüleme tekniklerinin kullanıldığı bir manyetik rezonans görüntüleme çalışması olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicilerinin Saptanması

3.1.1. İPH tanısı alan hastaların belirlenmesi ve çalışmaya davet edilmesi

İPH tanısı almış olan hastalarda depresyonun belirleyicilerinin saptanması amacı ile Gazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı 'Hareket Bozuklukları Polikliniği' nde takip edilmekte olan, Birleşik Krallık Beyin Bankası ölçütlerine göre 'İdiopatik Parkinson Hastalığı' tanısı almış olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ocak 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında Hareket Bozuklukları Polikliniği'ne başvuran, yeterli iletişim kurulabilen ve görüşmeye uygun olan hastalar çalışmanın amacı ile ilgili bilgilendirilmiştir. Bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Tüm deneklere aşağıda belirtilen ölçekler uygulanmıştır.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Ölçüm Aletleri

3.1.2.1. Sosyodemografik veri formu

Çalışmada kullanılan sosyodemografik veri formu, çalışmayı planlayan araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Bu formda, hastaların yaşı, eğitim durumu, cinsiyeti, medeni durumu, çalışma durumu ve gelir düzeyleri, İPH başlangıç yaşı ve süresi (İPH'nın başladığı vücut yarısı ve başlangıç belirtisi), ailede İPH öyküsü, depresyon hastalığı mevcudiyeti, geçmişte geçirilen

psikiyatrik hastalıklar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, İPH tedavisi için kullanılan ilaçlar ve eşlik eden diğer hastalıklar sorgulanmıştır. İPH'nın başladığı vücut yarısı ve başlangıç belirtisi bir arada değerlendirilerek ayrıca İPH'nın lateralizasyonu değişkeni oluşturulmuştur. Bu form ile İPH'da depresyon gelişimini etkileyebilecek sosyodemografik özellikler ve hastalık ilişkili faktörlerin tespit edilebilmesi amaçlanmıştır. Hastalardan alınan İPH ilişkili bilgiler (özellikle İPH'nın başladığı vücut yarısı ve başlangıç belirtisi), Hareket Bozukluğu Polikliniği dosyalarından da teyit edilmiştir.

3.1.2.2. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I)

Hastalarda DSM-IV'e göre 1. Eksen psikiyatrik bozukluk tanılarının (özellikle şu anda ve hayat boyu depresyon tanısı için) yapılandırılmış bir görüşme ile incelenmesi amacı ile DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin görüşmeci tarafından uygulanan klinik görüşme formu kullanılmıştır. Kullanılan yapılandırılmış görüşme, First MB ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (142) ve muayene sürecini standardize ederek tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması ile gözden kaçabilecek ilgi alanı dışındaki psikiyatrik belirtilerin de sistematik olarak araştırılmasını sağlamaktadır. Klinik görüşme, altı modülden oluşmaktadır ve toplam 38 DSM-IV eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri ile ve 10 eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. 'A' modülü ile duygudurum epizodları, 'B' modülü ile psikotik

ve eşlik eden semptomlar, ‘C’ modülü ile psikotik bozuklukların ayırıcı tanısı, ‘D’ modülü ile duygudurum bozuklukları, ‘E’ modülü ile alkol ve diğer maddelerin kullanım bozuklukları, ‘F’ modülü ile anksiyete ve diğer bozukluklar sorgulanmaktadır. Bu görüşme hasta ile yalnız iken uygulanır ve tanılar ‘şu anda’ ve ‘yaşam boyu’ tanı olarak araştırılır. Görüşmeci, görüşmede belirtilen sorulara ek sorular sorabilir ve bilgilerini artırmak için hastane kayıtlarından faydalanabilir. Tanı ölçütlerinin varlığı eşik şiddetini geçmesine göre belirlenir. Özkürkçügil A. ve arkadaşları tarafından Türkçe formunun güvenilirliği çalışılmış ve görüşmecilerin tüm tanılar için uyuşma yüzdeleri % 98.1 ve kappa katsayısı 0.86 olarak bulunmuştur (143).

Çalışma öncesinde araştırmacı, SCID uygulamaları konusunda alanında deneyimli araştırmacılardan eğitim almıştır. Görüşmede belirtilen sorulara karar verilebilecek yeterli yanıt alınamadığında, görüşmeci ek sorularak sorarak karar vermiştir. Hastalarla görüşme sonrasında, hastane kayıtları da kontrol edilerek ek bilgilere ulaşılmıştır. Eşlik eden İPH’nın oluşturabileceği geçici psikiyatrik belirtiler de göz önünde bulundurulmuş ve sorgulamada belirtilerin İPH ilaçlarının kan düzeyindeki ve motor belirtilerdeki dalgalanmalar ile ilişkisiz olduğundan emin olunmuştur. Sorulan her soru için hastadan alınan bilgiler, ‘?’: yetersiz bilgi, ‘+’: eşik düzeyde belirti ya da doğru, ‘-’: eşik altı ya da yanlış olarak kodlanmıştır. Sorgulanan tüm hastalıklar hem kesitsel olarak hem de hayat boyu tanı alma açısından değerlendirilmiştir.

SCID-Klinik versiyonu, hem psikiyatrik hastalarda hem de genel tıp hastalarında, erişkin nüfusta kullanıma uygundur, ancak şiddetli kognitif yetersizlikleri, ajitasyonları ya da şiddetli psikotik belirtileri olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (142). Bu çalışmada da, görüşmenin ilk 10 dakikasında orta ve ağır demans bulgusu olduğu görülen hastalara SCID uygulanmamıştır.

3.1.2.3. Kısa akıl muayenesi testi (KAM)

İPH hastalığında demans, sık görülen bir bulgu olabilir. Ayrıca bilişsel etkilenmeler, depresyon belirtileri ile karışabilir. Hem hastalardan alınan bilgilerin güvenilirliğini artırabilmek, hem de depresyon ve demans ilişkisini saptayabilmek için hastalara kısa akıl muayenesi testi uygulanmıştır. Bu test, oryantasyon muayenesi, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama ve lisan testleri olmak üzere beş başlık altında toplanmıştır ve toplam 21 maddeden oluşmaktadır. Hem eğitimliler hem de eğitimsizler için uygulanan formları mevcuttur. Kısa akıl muayenesi testinin ülkemizdeki hafif veya orta demans için kesim puanı 23 / 24 olarak belirlenmiştir. Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Can Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve KAM toplam puanının demans ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği, 23/24 kesim değerinin 0.91 duyarlılık, 0.95 özgüllük, 0.90 pozitif yordayıcı değer, 0.95 negatif yordayıcı değer ve 0.86 kappa değeri gösterdiği bulunmuştur (144, 145). Çalışmada, okuma yazması olmayan hastalara, eğitimsizler için olan kısa akıl muayenesi testi uygulanmıştır.

3.1.2.4. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D)

İPH hasta grubunda depresyon tanısı için en güçlü ölçeğin Geriyatrik Depresyon Ölçeği olduğu savunulmaktadır, ancak diğer ölçüm aletlerinin de kullanılabileceği ve HAM-D ölçeğinin 14 kesim puanı ve üzerinde İPH hastalarında depresyonu tanımak konusunda 0.88 duyarlılık ve 0.89 özgüllük gösterdiği bulunmuştur (146). Bu çalışmaya 65 yaştan küçük olan İPH hastaları da alındığından HAM-D ölçeğinin kullanılması uygun görülmüştür. Bu ölçek, Hamilton M ve Williams BW tarafından geliştirilmiştir (144). Depresyon riskini ve şiddetini değerlendirmeyi sağlayan bir ölçektir. 17 soru içerir ve klinisyen tarafından değerlendirilir. Sorular 0-4 arasında puanlanır. En yüksek puan 51'dir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği, Akdemir A ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Test-tekrar test tutarlılığı 0.85, cronbach alfa değeri 0.75, spearman-brown güvenilirlik katsayısı 0.76 olarak tespit edilmiştir (144, 147).

3.1.2.5. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A)

Hamilton anksiyete ölçeği, İPH hasta grubunda anksiyete belirtilerinin ölçülmesi konusunda 12/13 kesim puanında diğer tüm ölçüm aletlerine göre daha yüksek geçerlilik ve güvenilirlik göstermektedir (148). Bu ölçek, Hamilton tarafından geliştirilmiştir ve deneklerde anksiyete düzeyini, belirti dağılımını ve şiddetini ölçmeyi hedeflemektedir (149). Hem ruhsal hem de bedensel belirtileri sorgulayan 14 soru içerir ve klinisyen tarafından değerlendirilir. Sorular 0-4 arasında puanlanır ve en yüksek puan 56'dır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bir

kesme puanı belirlenmemiştir, bu nedenle grup karşılaştırmalarında anlamlıdır (144). Ölçeğin Türkiye'de değerlendiriciler arasında geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmış ve ortalama değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0.72, toplam puanı 0.94, değerlendiriciler arası tanı korelasyonu 0.94-0.95, durumluluk kaygı ölçeği ile yapılan korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0.67 olarak hesaplanmıştır (144, 150).

3.1.2.6. Apati değerlendirme ölçeği

Apati, günlük uygulamada duygu, istek yokluğu ya da eksikliği olarak değerlendirilmekle birlikte, birincil bir motivasyon eksikliğidir. Bu ölçek, hastanın günlük yaşamındaki hobilerine ve uğraşlarına, bunlardan keyif almasına ve sorunlarına karşı olan ilgisine odaklanmaktadır. Hem kendini değerlendirme ölçeği hem de klinisyen tarafından değerlendirilen formları vardır. Bu çalışmada, klinisyen tarafından değerlendirme yapılan apati değerlendirme ölçeği kullanılmıştır. Ölçek, 18 madde içerir ve dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Puanlar 1-4 arasında verilmektedir. 1 hiç karakteristik değil, 4 ise çok karakteristik karşılığıdır. 6, 10 ve 11. maddeler dışındaki maddeler ters puanlanır. Yüksek puanlar daha çok apati ile ilişkilidir (144). Değerlendirmede son bir ay göz önünde bulundurulur. Ölçülebilir olan maddelerde belirli bir etkinlik için (yani ilgi duyulan şey sayısı, arkadaş sayısı) hasta tarafından belirtilen durumların sayısı sayılarak ölçülür (Örneğin; Hiç: 0 durum, Çok az: 1-2 durum, Biraz: 2-3 durum, Çok: 3 ya da daha fazla durum). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik

çalışmaları, Gülseren Ş. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Güvenilirlik analizinde klinisyen formu için, cronbach alfa katsayısı 0.94, madde-toplam puan korelasyon katsayıları 0.41-0.89 arasında saptanmıştır. Geçerlilik çalışmasında ise uyuşma ve ayrışma katsayılarının hepsinin pozitif değerde olduğu ve uyuşma katsayılarının 0.76-0.95 arasında olduğu saptanmıştır (144,151).

3.1.2.7. Birleşik Parkinson Hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS)

UPDRS, İPH tanısı almış olan hastalarda, hastalıkla ilişkili bulguların değerlendirilmesi ve izlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. Bu ölçek, dört bölümünden oluşmaktadır. Birinci bölüm, mental durum, davranış ve ruhsal durumu, ikinci bölüm, günlük yaşam aktivitelerini, üçüncü bölüm motor muayeneyi, dördüncü bölüm, diskineziler, klinik dalgalanmalar ve diğer başlığı altında olan tedavi komplikasyonlarını değerlendirmektedir. Bu araştırmada, ölçeğin üçüncü bölümü olan motor muayene bulgu puanları değerlendirmeye alınmıştır. Ölçeğin değerlendirilmesi, alanında deneyimli ve bu ölçeği değerlendirme konusunda eğitim almış bir nöroloji hekimi tarafından yapılmıştır. Ölçeğin, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği çalışması, Akbostancı C. tarafından yapılmıştır ve klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (152).

Her hasta ile yapılan görüşme 60-90 dakika arasında sürmüştür. Gerekli görülen durumlarda hastaların yakınlarından da bilgi alınarak eksik olan veriler tamamlanmıştır. Bu ölçeklerin kullanılması ile depresyonu olan ve olmayan İPH hastaları, İPH'nın süresi, cinsiyet, eğitim durumu, eşlik eden diğer ruhsal

belirtiler, apati puanları ve İPH belirtilerinin ağırlığı açısından karşılaştırılmış ve çeşitli risk faktörleri ile depresyonun ilişkisi incelenmiştir.

3.1.3. Verilerin istatistiksel analizi

Analizler, IBM SPSS 20.0 İstatistiksel Analiz Programı deneme versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hasta örnekleminin kategorik değişkenlerinin frekansları ve diğer değişkenlerin ortalamaları alınmıştır. Grup ortamaları, Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler ise, ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. 0.05 p değerinin altı değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisinin İncelenmesi

İkinci aşamada, depresyonun nöroanatomik ilişkisinin incelenmesi amacı ile önceki aşamada değerlendirilmiş olan İPH tanısı almış hastalar, depresyonu olan ve olmayan İPH hastaları olarak iki gruba ayrılmıştır. Kısa akıl muayenesi puanı 27'in altında olan, okuma yazması olmayan, apati değerlendirme ölçeğinden yüksek puan almış olan, hali hazırda antidepresan tedavisi görmekte olan, bilinen intrakranial patolojisi olan, eşlik eden anksiyete bozukluğu gibi ikinci bir psikiyatrik teşhisi olan, varsanı tarif eden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın amacı ve manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile ilgili bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ikinci

aşamaya alınmıştır. Daha önce hiç psikiyatrik tedavi görmemiş olan ve majör depresyon tanısı olan 7 İPH hastası, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, İPH hastalığı süresi ve kullandıkları dominant el açısından, depresyonu olmayan ve hayat boyu herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almamış olan İPH hastalarına eşleştirilmiştir. Gruplarda bulunan hastaların hiç birinin kontrol altında olmayan bir kronik hastalığı yoktur. 7 depresyonu olan İPH hastası ve 7 depresyonu olmayan İPH hastasından (kontrol grubu) oluşan gruplara iki manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi uygulanmıştır. Görüntüleme çalışmaları tüm hastalar için her hafta Cuma günü 17:00 - 20:00 saatleri arasında yapılmıştır. Görüntüleme sırasında ilk önce yapısal MRG ve sonrasında fonksiyonel MRG taramaları yapılmıştır. Bir hasta için uygulanan görüntüleme yöntemlerinin toplam süresi yaklaşık 60 dakikadır. Çalışma süresince hastaların ilaç tedavilerine hiçbir şekilde müdahale edilmemiştir. Tüm katılımcılar uygulamalar öncesinde çalışma hakkında aydınlatılmış ve imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir kopyası hastada bırakılmıştır. Bu araştırma için, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Araştırma giderleri, Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şubesi'nden sağlanan tez desteği ile karşılanmıştır.

3.2.1. Voksel temelli görüntüleme

Bu manyetik rezonans görüntüleme yöntemi üzerinden yapılan voksel temelli morfometri analizi, istatistiksel bir yaklaşım ile tüm beyindeki ya da başta

prefrontal korteks, hipokampus, talamus ve anterior singulat korteks olmak üzere kortikostriatal bölgelerdeki gri cevher alanlarının ölçümlerinin yapılabilmesi ve hacimdeki çok küçük değişikliklerin bile incelenebilmesini sağlaması nedeni ile kullanılmıştır.

3.2.1.1. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme parametreleri

Görüntülemeler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda mevcut bulunan Siemens 3T Verio Tarayıcı kullanılarak alınmıştır. Voksel temelli görüntüleme amacı ile Standart Siemens 12 kanallı kafa sargısı kullanılarak anatomik manyetik rezonans görüntüler çekilmiştir. Üç boyutlu yapısal görüntüleme sekansları için, T1 ağırlıklı multiplanar reformat sekansında, 1900 ms tekrarlama zamanı (TR), 2 ms eko zamanı (TE), 9 derece flip açısı (FA), 250 mm görüntüleme alanı (FOV), 1 mm kesit kalınlığı, 256 x 256 matriks büyüklüğü, 1x1x1 mm^3 voksel büyüklüğü ve 1 eksitasyon sayısı parametreleri kullanılmıştır. Tüm hastalardan 176 kesit alınmıştır.

3.2.1.2. Voksel temelli morfometri veri ön işlemesi

Gruplar arasında gri ve beyaz cevher hacimlerini karşılaştırmak amacı voksel temelli morfometri analizi yapılmıştır. Bu analizler, SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London) ve VBM 8 (http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/) programları kullanılarak

Matlab (MATLAB 2013 deneme lisansı, The Math- Works, Inc., Natick, MA, USA) temelli olarak yapılmıştır.

SPM 8 programı üzerinden VBM 8 çalıştırıldıktan sonra, ön işlemede, her hasta için orijinal 'DICOM' formatında olan dosyalar, analize uygun veri formatına çevrilmiştir. T1 görüntüleri, VBM8'deki MNI (Montreal Neurological Institute) T1 şablonuna normalize edilerek gri cevher, beyaz cevher ve serebrospinal sıvı kısımlarına ayrıştırılmıştır. Veri kalitesini değerlendirmek için, artefaktı olan ve yanlış oryantasyonu olan görüntülerin olup olmadığı gözden geçirilmiştir. Normalizasyon sonrası voksel büyüklüğü her T1 verisi için 1.5x1.5x1.5 mm^3'dür. Ayrıştırılmış alanlar, 8-mm 'full- width at half-maximum (FWHM)' izotropik Gaussian kernel (IGK)' de pürüzsüzleştirilmiştir (smoothing).

3.2.1.3. Voksel temelli morfometri ikinci seviye analizleri

Pürüzsüzleştirilmiş, normalize edilmiş gri cevher ve beyaz cevher görüntüleri, bağımsız grup t-testi analizi aracılığı ile gruplar arasındaki farklılıklar açısından karşılaştırılmıştır. Depresyon tanısı almamış İPH tanısı olan hastalar birinci grup, depresyon tanısı almış İPH tanısı olan hastalar ikinci grup olarak tanımlanmıştır. Eşik maskeleme seçeneğinde (Threshold masking), mutlak eşik değeri gri cevher analizleri için 0.3, beyaz cevher analizleri için 0.7 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel model oluşturulduktan sonra (estimation), iki grup t-testi analizinde birinci grupta daha büyük olan alanların saptanması için '1 -1', ikinci grupta büyük olan alanların saptanması için '-1 1' t kontrastları

tanımlanmıştır. Oluşturulan tüm kontrastlar için voksel ve küme (cluster) seviyesinde FWE (family wise error) ve FDR (false discovery rate) düzeltmesi yapılmış eşik değeri 0.05, voksel ve küme seviyesinde istatiksel düzeltme yapılmadan 0.05 eşik değeri seviyesinde karşılaştırmalar yapılmıştır. İstatiksel düzeltme olmadan p=0.05 değeri seçilerek eldeki tüm veri ile ilgili sonuçlara ulaşılması sağlanmıştır. Veriler incelendikten sonra en yüksek anlamlılık seviyesine ulaşan bölgelerin tespiti için, veriler tekrar çoklu karşılaştırma düzeltmesi yapılmadan p=0.001 değeri için karşılaştırılmıştır. 0.05 p değerinde 200 küme büyüklüğü (cluster size) üzerindeki bölgeler ayrıca incelenmiştir.

3.2.2. Duygusal stroop görevi fonksiyonel görüntülemesi

Bu manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, uyanık halde bulunan ve uygulama öncesinde yapılmış bir alıştırma ile belirli bir işleve odaklanmış olan beynin görev sırasındaki BOLD (blood oxygen level dependent – kan oksijen seviyesi bağımlı) sinyaline bağlı aktivesinin ölçülmesini sağlamak amacı ile kullanılmıştır.

3.2.2.1. Duygusal stroop görevi deneysel paradigması

Bu görüntüleme sırasında ‘Duygusal Kelime Bataryası’ kullanılmıştır (153). Araştırmada kullanılan duygusal kelime bataryası, nötr ve nahoş duygusal kelimeleri içeren, her iki kategoriden 24’er adet ve 3’er blok olmak üzere, toplam

48 kelimeden meydana gelmiştir. İki kelime kategorisindeki kelimeler belirli kriterlere göre seçilmiştir: (1) Kelimelerin hepsi sıfattır. (2) TDK Türkçe Sözlük'te bu kelimelerin ilk üç harfi ile başlayan en az üç kelime daha bulunmaktadır. (3) Tüm kategorilerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan ana listede aynı ilk üç harfle başlayan hiçbir kelime bulunmamaktadır. (4) İki kategoride bulunan kelimeler harf ve hece sayıları bakımından eşdeğerdir.

Duygusal kelime bataryasında bulunan hoş, nötr ve nahoş kategorilerden sadece nötr ve nahoş kategoriler duygusal stroop etkisini daha iyi yaratmak ve MR cihazı altında geçecek süreyi azaltmak için seçilmiştir. Seçilen kelimelerin ortalama duygusal değerlikleri nötr kategori için 5.81 ± 1.04 ve nahoş kategori için 2.34 ± 1.35 olarak (153) belirlenmiştir (N=90 örneklem ve 9'lu Likert tipi duygusal değerliği değerlendirme ölçeği kullanılarak).

Görev (Task) bloğunda siyah bir zemin üzerinde, uyaranlar 3000 ms süre ile gösterilmiştir. Uyaranlar arasında 500-900 ms süreli bir siyah ekran gösterilmiştir. Dinlenme (Bu blok Rest, Control veya Baseline olarak da isimlendirilmektedir) bloğunda ise 30000 ms süre ile siyah zemin üzerinde beyaz fiksasyon '+' işareti mevcuttur. Duygusal kelime bataryası 'E-Prime 2.0 Professional' deney yazılım programı ile hazırlanarak, dizüstü bilgisayar aracılığıyla fMRG çekimi esnasında katılımcılara sunulmuştur. Blok dizaynda kullanılan kelimeler, kelimelerin renkleri ve görev ile ilişkisi Tablo 3'te sunulmuştur.

Hasta grupları ile çalışmaya başlamadan önce İPH ya da depresyonu olmayan 2 sağlıklı kişide hem yapısal görüntüleme parametreleri hem de işlevsel

deney paradigması test edilerek istenilen görevin amacına uygun şekilde çalıştığı ve hastaların koopere olabildiği test edilmiştir.

Görev öncesinde hastalar, duygusal stroop bataryası ile ilgili bilgilendirilmiş ve eğitilmiştir. Hastalara kelimeyi okumaya odaklanmamaları, olabildiğince hızlı bir şekilde kelimenin rengini, dudaklarını ve başlarını oynatmadan, içlerinden söylemeleri gerektiği anlatılmıştır. Her hastaya manyetik rezonans görüntüleme cihazi içinde uygulama yapılmadan önce ön bir alıştırma uygulanmıştır. Ön alıştırma ile hastaların görevi doğru anladığı, kelimeye odaklanmadan renkleri söyledikleri ve doğru bir şekilde renkleri belirleyebildikleri görülmüştür. Görüntüleme sonrasında da hastalardan performanslarını değerlendirmeleri istenmiştir.

3.2.2.2. Duygusal stroop görevi f MRG görüntüleme parametreleri

Hem anatomik hem de gradient-eko ekoplanar görüntüler (EPI) aynı seansta alınmıştır. BOLD sinyallerin elde edilebilmesi için, AC-PC düzlemine paralel yerleşimli 30 kesit, 235 mm görüntüleme alanı (FOV), 4 mm kesit kalınlığı, 1 mm kesit aralığı, 3000 ms tekrarlama zamanı (TR), 30 ms eko zamanı (TE), 90 derece flip açısı, 64x64 matriks büyüklüğü ve 3,7 x 3,7 x 4 mm^3 voksel boyutları parametre olarak kullanılmıştır. Her hastadan 122 kesit / hacim alınmıştır.

Tablo 3. Duygusal Stroop Görevinin f MRG İçinde Hastalara Sunumu

‘Dummy’ kelimesi, boş çekim karşılığı olarak kullanılmıştır.

Görev / Dinlenme	Dummy	Görev	Dinlenme	Görev	Dinlenme	Görev	Dinlenme	Görev	Dinlenme	Görev	Dinlenme	Görev	Dinlenme
Süre (ms)	6000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000	30000
		Kelime Rengi / Kelime		Kelime Rengi / Kelime		Kelime Rengi / Kelime		Kelime Rengi / Kelime		Kelime Rengi / Kelime		Kelime Rengi / Kelime	
		Sarı / BİÇİMSEL		Yeşil / YARALI		Sarı / IZGARALI		Sarı / KÖTÜMSER		Mavi / YEREL		Yeşil / KIZGIN	
		Sarı / ÇİZGİLİ		Yeşil / KORKAK		Yeşil / NESNEL		Kırmızı / PERİŞAN		Sarı / DESENLİ		Kırmızı / HASTA	
		Mavi / SABİT		Mavi / YORGUN		Yeşil / DENEYSEL		Yeşil / ÇİLELİ		Yeşil / GÖRSEL		Sarı / GÜVENSİZ	
		Yeşil / DÖRTGEN		Kırmızı / İŞTAHSIZ		Sarı / BİLEŞİK		Sarı / YETERSİZ		Mavi / HÜCRELİ		Sarı / GÜÇSÜZ	
		Mavi / KAPAKLI		Mavi / SAKAT		Kırmızı / YUVARLAK		Kırmızı / ÇARESİZ		Kırmızı / BEDENSEL		Kırmızı / TÜKENMİŞ	
		Kırmızı / ALFABETİK		Sarı / TALİHSİZ		Kırmızı / ANLAMDAŞ		Mavi / ÜZGÜN		Yeşil / KALITSAL		Mavi / KEYİFSİZ	
		Kırmızı / İLİŞKİLİ		Sarı / KIRILGAN		Mavi / DÜZLEM		Mavi / ÇÜRÜMÜŞ		Sarı / BİTİŞİK		Mavi / ÖLÜMCÜL	
		Yeşil / ERTESİ		Kırmızı / BUNALMIŞ		Mavi / SİLİNDİR		Yeşil / ZAVALLI		Kırmızı / HAFTALIK		Yeşil / TEDİRGİN	

3.2.2.3. Duygusal stroop görevi fMRG veri ön işlemesi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme analizleri deneme lisanslı MATLAB 2013 (The Math- Works, Inc., Natick, MA, USA) yazılımı üzerinde çalışan SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London) programı kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme aşamaları, görüntülerdeki kafa hareketlerinin tespiti ve düzeltilmesi (realignment), fonksiyonel ve yapısal görüntülerin üst üste getirilmesi (coregistration), gri cevher, beyaz cevher, kemik yapı ve serebrospinal sıvının ayrıştırılması (segmentasyon), çalışmaya katılan farklı kişilerin beyinlerinin Montreal Nöroloji Entitüsü (MNI) standart sterotaktik alanına aktarılmasıyla standardize edilmesi ve son olarak da 8 mm FWHM izotropik Gaussian Kernel ile pürüzsüzleştirilmesi (smoothing) aşamalarını içermiştir. Data kalitesini artırmak amacı ile hastaların görüntüleme sırasındaki baş hareketleri değerlendirilmiştir. Hiç bir hastanın 2,5 derece rotasyon ve 2,5 mm translasyon eşiğini aşan hareketi olmadığı görülmüştür. Sekiz hastanın baş hareketi, 1 derece rotasyon ve 1 mm translasyon eşiğindedir. 3 hastanın baş hareketi, 1,5 derece rotasyon ve 1,5 mm translasyon eşiğindedir. 3 hastanın baş hareketi ise, 2,5 derece rotasyon ve 2,5 mm translasyon eşiğindedir. Tüm hastalar için baş hareketi parametreleri, ileri analizlerde regresör olarak kullanılarak hareketle ilişkili aktivasyon örüntüleri veriden temizlenmiştir.

3.2.2.4. Duygusal stroop görevi fMRG veri analizi

Birinci basamak analizinde, elde edilmiş görüntülerin genel doğrusal modelleme ile aktivasyon örüntülerine ilişkin modeller oluşturulmuştur. İlk 2 hacim çalışma dışı bırakılarak kalan hacimler ayrı bir dosyaya kaydedilmiştir. Oluşturulan modelde işlevin başlangıç zamanları, işlev süresi, kaç işlev bloğu olduğu ve başlangıç bitiş zamanları tanımlanmıştır. Baş hareketleri regresör olarak eklenmiştir. Model hesaplatıldıktan sonra sonuçlar bölümü seçilerek her hasta için tek yönlü t testi ile kontrast tanımlanmıştır (1: işlev>dinlenme, -1: dinlenme >işlev). 0,05 FWE ve 0 küme büyüklüğü için duygusal stroop görevinin dinlenme durumundan farkını temsil eden, ağırlıklı parametre sonuçlarını içeren kontrast haritaları oluşturularak her hasta için kontrast dosyaları kaydedilmiştir.

İkinci basamak analizlerde, grup seviyesindeki analizler, birey seviyesinde oluşturulmuş kontrast görüntülerinin random-efekt analizine dayalı olarak yapılmıştır. Bağımsız gruplar t testinde depresyonu olmayan gruptaki hastalardan elde edilen işlev ilişkili kontrast dosyaları birinci grup, depresyonu olan gruptaki hastalardan elde edilen işlev ilişkili kontrast dosyaları ikinci grup olarak tanımlanmıştır. Gruplar eşik değeri maskesi tanımlanmadan, aktivite gösteren alanlar açısından karşılaştırılmıştır. İstatiksel düzeltme olmadan 0.05 p değeri seçilerek eldeki tüm veri ile ilgili sonuçlara ulaşılması sağlanmıştır. FWE ve FDR düzeltmesi yapılmış p değerleri incelenmiştir. Veriler incelendikten sonra en yüksek anlamlılık seviyesine ulaşan bölgelerin tespiti için, veriler tekrar çoklu karşılaştırma düzeltmesi yapılmadan 0.001 p değeri için karşılaştırılmıştır. Küme büyüklüğü (Cluster size) için bir kısıtlama getirilmemiştir.

3.2.3. Sonuçların Brodmann alanlarına çevirilmesi

Hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülemelerin analizleri sonucunda elde edilen Montreal Enstitüsü (MNI) koordinatları, MNI/Talaraich çevrim içi çevirici aygıtı kullanılarak (154) Talaraich koordinatlarına çevrilmiştir. Elde edilen koordinatlardan, 'Talaraich Client 2.4.3' versiyonu ile belirtilen x, y ve z koordinatları için gri cevher analizlerinde en yakın gri cevher alanı, beyaz cevher analizlerinde en yakın nokta tespit edilmiştir (155-156). Serebellumdan elde edilen sonuçlar değerlendirmeye alınmamıştır.

4. BULGULAR

4.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicileri

Çalışmaya toplam 58 hasta katılmıştır. Görüşme yapılan hastalardan üçünde ağır demans bulguları olması, hastaların görüşmeye koopere olamaması ve yakınlarından da yeterli bilgi alınamaması nedeni ile bu hastalar ileri analizlere alınmamıştır. Demansı olmasına rağmen görüşmedeki soruları yanıtlayabilen ve yeterli bilgi alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan biri sol talamotomi operasyonu geçirmiş, birine de derin beyin stimulasyonu uygulanmıştır. Diğer tüm hastalar yalnızca oral antiparkinson ilaçları kullanmaktadır.

Hastaların sosyodemografik ve İPH ilişkili özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur.

İPH başlangıç lateralizasyonu, 17 hastada sağ tremor baskın tip, 10 hastada sağ akinetik /rijid tip, 14 hastada sol tremor baskın tip, 10 hastada sol akinetik /rijid tip, 1 hastada bilateral tremor baskın tip ve 2 hastada bilateral akinetik / rijid tip şeklindedir.

Tablo 4. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve İPH İlişkili Özellikleri

	Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %
İPH Başlangıç Tarafı			**Cinsiyet**		
Sağ	27	49.1	Kadın	21	38.2
Sol	25	45.5	Erkek	34	61.8
Bilateral	3	5.5	**Medeni Durum**		
İPH Başlangıç Belirtisi			Evli	49	89
Tremor Baskın Tip	32	58.8	Boşanmış	1	1.8
Akinetik /Rijid Tip	22	40	Dul	5	9.0
Bilinmeyen	1	1.2	**Eğitim Durumu**		
Ailede İPH Öyküsü			İlkokul ve Altı	18	32.7
Yok	42	76.4	Ortaokul	6	10.9
Var	8	14.5	Lise	17	30.9
Şüpheli	5	9.1	Üniversite ve Üzeri	14	25.5
Kullanılan Antiparkinson İlaç Sayısı			**Çalışma Durumu**		
1	16	29.1	Çalışıyor	4	7.3
2	31	56.4	Çalışmıyor	51	92.7
>3	8	14.5	**Aylık Gelir Düzeyi**		
İPH Tanısı Öncesinde MD Öyküsü			Geliri yok	10	18.2
Var	11	20.0	1000 TL'den az	9	16.4
Yok	44	80.0	1000 - 2000 TL arası	23	41.8
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü			2000 TL'den çok	13	23.6
Var	6	10.9	**Dominant El**		
Yok	49	89.1	Sağ	54	98.2
Diabetes Mellitus Hastalığına Sahip Olma			Sol	1	1.8
Var	10	18.2	**Komorbid Hastalık Sayısı**		
Yok	45	81.8	0	22	40.0
Hipertansiyon Hastalığına Sahip Olma			1	24	43.6
Var	17	30.9	2	6	10.9
Yok	38	69.1	>3	3	5.4

	Ortalama	Std. Spm.	Min-Maks
Yaş	64.71	10.71	38-88
İPH Başlangıç Yaşı	58.75	10.43	31-84
İPH Başlangıcından Beri Geçen Süre (Ay)	71.24	49.77	6-180
Kısa Akıl Muayenesi Testi Puanı	27.82	2.94	15-30
HAM-D Ölçeği Puanı	8.51	7.94	0-28
HAM-A Psişik Alt Ölçek Puanı	3.13	3.12	0-11
HAM-A Somatik Alt Ölçek Puanı	3.53	4.17	0-18
HAM-A Ölçeği Toplam Puanı	6.65	6.94	0-29
Apati Değerlendirme Ölçeği Puanı	34.67	12.04	18-64
UPDRS Puanı (n=52)	13.44	7.80	2-42

55 hastanın 30'u L-Dopa ve benserazid kombinasyonu, 12'si L-Dopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonu, 22'si rasajilin mesilat, 16'sı ropinirol hidroklorür ve 16'sı pramipeksol kullanmaktadır. 55 hastanın 6'sı ailesinde psikiyatrik bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Bu altı hastadan 1'inin kız kardeşinde depresyon, 1'inin kardeşinde psikoz (kesin tanısı bilinmiyor), 1'inin annesinde konversiyon bozukluğu, 1'inin annesinde majör depresyon, 1'inin

annesinde öfke kontrol bozukluğu ve 1'inin annesinde panik bozukluk öyküsü mevcuttur.

11 hasta (% 20), İPH tanısı öncesinde majör depresyon tanısı almıştır. 15 hasta (% 27,2) antidepresan ilaç tedavisi görmektedir. Çalışmaya katılan 55 hastanın 25'i (% 45,5) hayat boyu majör depresyon tanısı almış, 14'ü (% 25,5) son bir ayda majör depresyon tanısı almıştır. Majör depresyon, hastalarda en sık görülen psikiyatrik bozukluk olmuştur (Tablo 5). Majör Depresyon tanısından sonra ikinci sıklıkta görülen psikiyatrik tanı, yaygın anksiyete bozukluğudur. Hayat boyu herhangi bir psikiyatrik hastalığı olan İPH hastalarının % 31,4'ü, son bir ayda herhangi bir psikiyatrik hastalığı olan İPH hastalarının % 40'ı yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. SCID-1 ile sorgulanan hastalıklar dışında, bir hasta hayat boyu patolojik yas tanısı almıştır. Ayrıca klinik muayeneye göre 3 hastada hafif derecede demans bulguları mevcuttur.

Hayat boyu majör depresyon (MD) tanısı almış olan hastalardan (n=25), 17'si başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamıştır. 8 hasta ise MD yanı sıra başka psikiyatrik bozukluk tanıları da almıştır (1 hasta obsesif kompulsif bozukluk, 1 hasta panik bozukluk, 1 hasta distimi, 1 hasta obsesif kompulsif bozukluk ve distimi, 2 hasta yaygın anksiyete bozukluğu, 1 hasta panik bozukluk ve distimi, 1 hasta yaygın anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu).

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların (n=55) SCID-1 Görüşmesine Göre Hayat Boyu ve Son Bir Aydaki Majör Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Tanı Dağılımları

	Sayı	Yüzde (%)
Hayat Boyu Major Depresyon		
Major Depresyon Öyküsü Var	25	45,5
Major Depresyon Öyküsü Yok	30	54,5
Son Bir Ayda Major Depresyon		
Major Depresyon Tanısı Var	14	25,5
Major Depresyon Tanısı Yok	41	74,5
Hayat Boyu Herhangi Bir Psikiyatrik Tanı		
Psikiyatrik Tanısı Var	35	63,6
Psikiyatrik Tanısı Yok	20	36,4
Hayat Boyu Psikiyatrik Hastalık Tanıları (n=35)		
Major Depresyon	25	71,4
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	11	31,4
Distimi	3	8,6
Panik Bozukluk	2	5,7
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2	5,7
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	2	5,7
Agarofobi	1	2,9
Karışık Anksiyete ve Depresyon ile Giden Uyum Bozukluğu	1	2,9
Son Bir Ayda Herhangi Bir Psikiyatrik Hastalık Tanısı		
Psikiyatrik Tanısı Var	25	45,5
Psikiyatrik Tanısı Yok	30	54,5
Son Bir Ayda Psikiyatrik Hastalık Tanıları (n=25)		
Major Depresyon	14	56,0
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	10	40,0
Distimi	3	12,0
Agorofobi	1	4,0
Karışık Anksiyete ve Depresyon ile Giden Uyum Bozukluğu	1	4,0
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	1	4,0
Antidepresan İlaç Kullanma		
Antidepresan İlaç Kullanıyor	15	27,3
Antidepresan İlaç Kullanmıyor	40	72,7

Son bir ayda majör depresyon tanısı almış olan hastalardan (n=14), 10'u başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamıştır. 4 hasta ise MD yanı sıra başka

psikiyatrik bozukluk tanıları da almıştır (3 hasta distimi, 1 hasta yaygın anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu).

İPH öncesinde majör depresyon geçirmiş olan hastalar (İPHÖD+), İPH öncesinde majör depresyon geçirmemiş olan hastalar (İPHÖD-) ile karşılaştırıldığında, grupların cinsiyet (p=0.73), medeni durum (p=0.45), çalışma durumu (p=0.11), aylık gelir düzeyleri (p=0.43), İPH başlangıç tarafı (p=0.65), İPH başlangıç belirtisi (p=0.72), İPH belirti lateralizasyonu (p=0.92), ailede İPH öyküsü (p=0.3), kullanılan antiparkinson ilaç sayısı (p=0.65) ve komorbid hastalık sayısı (p=0.48) açısından fark göstermediği bulunmuştur. İPHÖD+ grubunda yer alan hastaların yaşları ve İPH başlangıç yaşları, İPHÖD- gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; p=0.01 ve p=0.04) (Tablo 6).

Hayat boyu majör depresyon geçirmiş olan hastalar (HBD+), hayat boyu majör depresyon geçirmemiş olan hastalar (HBD-) ile karşılaştırıldığında, grupların cinsiyet (p=0.41), medeni durum (p=0.53), çalışma durumu (p=1), aylık gelir düzeyleri (p=0.75), İPH başlangıç tarafı (p=0.88), İPH başlangıç belirtisi (p=0.51), İPH belirti lateralizasyonu (p=0.55), ailede İPH öyküsü (p=0.84), kullanılan antiparkinson ilaç sayısı (p=0.39) ve komorbid hastalık sayısı (p=0.87) açısından fark göstermediği bulunmuştur. HBD+ grubunda yer alan hastaların yaşları ve İPH başlangıç yaşları, HBD- gruptan farklı bulunmamıştır (Tablo 6). Gruplar arasındaki tek anlamlı farklılık HAM-D puanları olmuştur.

Son bir ayda majör depresyon tanısı alan olan hastalar (SAD+), son bir ayda majör depresyon tanısı almamış olan hastalar (SAD-) ile karşılaştırıldığında, grupların cinsiyet (p=0.67), medeni durum (p=0.53), çalışma durumu (p=1), aylık

gelir düzeyleri (p=0.75), İPH başlangıç tarafı (p=0.85), İPH başlangıç belirtisi (p=0.85), İPH belirti lateralizasyonu (p=0.20), ailede İPH öyküsü (p=0.52), kullanılan antiparkinson ilaç sayısı (p=0.15) ve komorbid hastalık sayısı (p=0.87) açısından fark göstermediği bulunmuştur. SAD+ grubunda yer alan hastaların yaşları, İPH başlangıç yaşları, SAD- gruba göre anlamlı olarak daha düşük, HAM-D, HAM-A ve apati değerlendirme ölçeği puanları ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 6). İPH başlangıç belirtisi bilateral olan hastalar analizden çıkarıldığında da hayat boyu depresyon tanısı alma, İPH öncesinde depresyon tanısı alma ve son 1 ayda depresyon tanısı alma açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$). Tüm grupların ölçek puan ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Son 1 ayda majör depresyon tanısı alan ve almayan İPH hastaları kullandıkları antiparkinson ilaçlar açısından karşılaştırıldığında, L-Dopa ve benserazid kombinasyonu kullanan hasta sayısı (% 64 - % 51, p=0.39), L-Dopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonu kullanan hasta sayısı (% 28 - % 19, p=0.47), rasajilin mesilat kullanan hasta sayısı (% 57 - % 34, p=0.12) açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ancak ropinirol hidroklorür kullanan hastarda (% 50- % 21, p=0.046) son 1 ayda majör depresyon sıklığı anlamlı olarak daha yüksek, pramipeksol kullanan hastalarda (% 7 - % 36, p=0.036) ise son 1 ayda majör depresyon sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Antidepresan ilaç kullanımı açısından, farklı antiparkinson ilaçları kullanan hastalar arasında fark yoktur (tüm gruplar için $p>0.05$).

Tablo 6. Majör Depresyon Tanısı Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Klinik Değerlendirme Ölçeklerine Göre Karşılaştırması

	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
İPH Öncesinde Major Depresyon Tanısı	İPHÖD- (n=44)		İPHÖD+ (n=11)		p
Yaş	66,75	9,34	56,55	12,35	0,01
Eğitim Durumu (yıl)	9,30	4,75	9,73	4,76	0,81
İPH Başlangıç Yaşı	60,47	9,07	51,91	13,03	0,04
İPH Başlangıcından Beri Geçen Süre (Ay)	75,14	52,04	55,64	37,38	0,33
Kısa Akıl Muayenesi Testi Puanı	27,64	3,07	28,55	2,34	0,23
HAM-D Ölçeği Puanı	7,25	6,94	13,55	9,94	0,07
HAM-A Psişik Alt Ölçek Puanı	3,05	3,17	3,45	3,05	0,52
HAM-A Somatik Alt Ölçek Puanı	3,23	4,23	4,73	3,88	0,14
HAM-A Ölçeği Toplam Puanı	6,27	7,11	8,18	6,29	0,25
Apati Değerlendirme Ölçeği Puanı	34,93	11,93	33,64	13,03	0,70
UPDRS Puanı	13,98	7,92	11,20	7,15	0,43
Hayat Boyu Major Depresyon Tanısı	HBD- (n= 30)		HBD+ (n=25)		p
Yaş	65,67	8,70	63,56	12,81	0,55
Eğitim Durumu (yıl)	9,73	4,35	8,96	5,17	0,46
İPH Başlangıç Yaşı	60,48	8,69	56,68	12,06	0,20
İPH Başlangıcından Beri Geçen Süre (Ay)	61,80	47,22	82,56	51,33	0,09
Kısa Akıl Muayenesi Testi Puanı	27,87	2,53	27,76	3,43	0,66
HAM-D Ölçeği Puanı	4,73	3,77	13,04	9,25	0,00
HAM-A Psişik Alt Ölçek Puanı	3,33	3,43	2,88	2,76	0,78
HAM-A Somatik Alt Ölçek Puanı	3,20	4,18	3,92	4,20	0,44
HAM-A Ölçeği Toplam Puanı	6,53	7,38	6,80	6,54	0,72
Apati Değerlendirme Ölçeği Puanı	32,70	11,73	37,04	12,22	0,17
UPDRS Puanı	13,48	8,10	13,39	7,56	0,83
Son 1 Ayda Major Depresyon Tanısı	SAD- (n=41)		SAD+ (n=14)		p
Yaş	66,32	11,03	60,00	8,37	0,03
Eğitim Durumu (yıl)	9,22	4,75	9,86	4,74	0,83
İPH Başlangıç Yaşı	60,71	10,77	53,04	6,96	0,01
İPH Başlangıcından Beri Geçen Süre (Ay)	67,02	49,40	83,57	50,61	0,22
Kısa Akıl Muayenesi Testi Puanı	27,59	3,15	28,50	2,18	0,32
HAM-D Ölçeği Puanı	4,54	3,94	4,21	2,54	0,00
HAM-A Psişik Alt Ölçek Puanı	2,76	3,24	4,21	2,55	0,07
HAM-A Somatik Alt Ölçek Puanı	2,88	4,06	5,36	4,22	0,02
HAM-A Ölçeği Toplam Puanı	5,66	6,97	9,57	6,21	0,03
Apati Değerlendirme Ölçeği Puanı	32,88	11,82	39,93	11,51	0,05
UPDRS Puanı	13,13	8,37	14,50	5,66	0,22

4.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisi

4.2.1. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve hastalık ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması

Görüntüleme çalışmasına alınan hastaların hiç biri antidepresan ya da antipsikotik ilaç kullanmamaktadır. Her iki çalışma grubunu da 1 kadın, 6 erkek olmak üzere 7 İPH hastası oluşturmuştur. Majör depresyonu olmayan hasta grubundan (İPH + MD-) bir hasta dışındaki diğer tüm hastalar çalışmayan kişilerdir. İPH + MD- hasta grubundan olan 1 hasta, medeni durumunu boşanmış olarak belirtmiştir, diğer tüm hastalar ise evlidir. Tüm hastaların kullandıkları dominant elleri sağ eldir. Hastaların hiç birinde alkol ya da madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsü ya da ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yoktur. Majör depresyonu olan hasta grubundaki (İPH + MD+) 7 hastadan ikisi, İPH öncesinde de depresif dönem geçirdiklerini belirtmiştir. Hastaların gelir düzeyleri, komorbid hastalık sayısı ve eğitim durumları (yıl olarak) arasında farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, $p=0.2$, $p=0.76$, $p= 1$).

Hastaların eşlik eden başka kronik hastalıkları olmakla birlikte, kontrol altında olmayan herhangi bir kronik hastalıkları yoktur. İPH + MD- grubunda 2 hastanın, İPH + MD+ grubunda ise 3 hastanın diabetes mellitus hastalığı mevcuttur. İPH + MD- grubunda 1 hastanın, İPH + MD+ grubunda ise 3 hastanın hipertansiyon hastalığı mevcuttur.

İPH + MD- grubunda 3, İPH + MD+ grubunda 5 hasta L-Dopa ve benserazid kombinasyonu, İPH + MD- grubunda 2, İPH + MD+ grubunda 2 hasta

L-Dopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonu, İPH + MD- grubunda 5, İPH + MD+ grubunda 4 hasta rasajilin mesilat; İPH + MD- grubunda 2, İPH + MD+ grubunda 5 hasta ropinirol hidroklorür tedavisi görmektedir. İPH + MD- grubunda 4 hasta pramipeksol kullanırken, İPH + MD+ grubunda pramipeksol kullanan hasta bulunmamıştır. Hastaların kullanmakta olduğu tüm ilaçların levo-dopa eşdeğeri doz toplamı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (İPH + MD- grubu ortalaması 517±290, İPH + MD+ grubu ortalaması 617±201, p= 0.38).

Hastaların İPH ilişkili verileri Tablo 7'de sunulmuştur. Araştırılan hastalık ilişkili özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur, ancak hastalık başlangıç tarafları ve başlangıç belirtileri farklılık göstermektedir. İPH + MD- grubundaki 3 hastanın başlangıç belirtisi sağ tremor, 3 hastanın başlangıç belirtisi sağ bradikinezi, 1 hastanın başlangıç belirtisi sol bradikinezi iken, İPH + MD+ grubundaki 1 hastanın başlangıç belirtisi sağ tremor, 2 hastanın başlangıç belirtisi sağ bradikinezi, 4 hastanın başlangıç belirtisi sol tremordur (p=0.1).

İPH + MD- grubundaki 6 hastanın İPH belirtileri sağ taraf başlangıçlı iken, İPH + MD+ grubundaki 3 hastanın İPH belirtileri sağ başlangıçlıdır (p= 0.26). İPH + MD- grubundaki 3 hastanın İPH başlangıç belirtisi tremor iken, İPH + MD+ grubundaki 5 hastanın İPH başlangıç belirtisi tremordur (p= 0.59). Ailede İPH öyküsü açısından gruplar arasında fark yoktur (p=0.8). Üç ve üzerinde antiparkinson ilacı kullanan hasta sayısı İPH + MD – grubunda 3 iken, İPH + MD+ hasta grubunda 4'tür (p=0.44).

İPH + MD+ hasta grubunun HAM-D ve HAM-A puanları, İPH + MD- hasta grubuna göre (Tablo 7) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p= 0,001 ve p=0.007).

Tablo 7. Görüntüleme Çalışmasına Alınan İPH + MD- ve İPH + MD+ Hasta Gruplarının İPH İlişkili Özelliklerinin ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırması

	İPH + MD -			İPH + MD +			p değeri
	Min- Maks	Ortalama	Std. Sapma	Min- Maks	Ortalama	Std. Sapma	
Yaş	47 - 70	60,43	7,83	45 - 70	57,57	10,03	0,62
İPH Başlangıç Yaşı	45 - 63	54,86	5,52	40 - 60	50,57	8,40	0,38
İPH Başlangıcından Beri Geçen Süre (Ay)	18 - 144	66,00	50,32	60 - 144	84,00	33,94	0,38
Kullanılan Antiparkinson İlacı Sayısı	1 - 4	2,43	0,98	2 - 3	2,50	0,55	0,83
Kısa Akıl Muayenesi Testi Puanı	27 - 30	28,86	1,21	28 - 30	29,57	0,79	0,32
HAM-D Ölçeği Puanı	0 - 8	2,43	3,26	14 - 28	21,00	5,03	0,001
HAM-A Psişik Alt Ölçek Puanı	0 - 2	0,29	0,76	0 - 6	3,43	1,99	0,007
HAM-A Somatik Alt Ölçek Puanı	0 - 0	0,00	0,00	0 - 11	4,29	3,55	0,004
HAM-A Ölçeği Toplam Puanı	0 - 2	0,29	0,76	0 - 13	7,71	4,27	0,007
Apati Değerlendirme Ölçeği Puanı	18 - 41	28,57	8,34	28 - 52	37,00	9,35	0,2
UPDRS Puanı	9 - 17	12,43	2,99	10 - 16	14,43	2,30	0,25

4.2.2. Voksel temelli görüntüleme analizi sonuçları

4.2.2.1. Grupların gri cevher hacimlerinin karşılaştırılması

Depresyonu olan ve depresyonu olmayan hastalar gri cevher alanları için karşılaştırıldığında, FWE ve FDR düzeltmeleri yapılmış p değerleri için hem voksel bazında hem de küme bazında gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Gri cevher incelemelerinde kontrol grubuna göre majör depresyonu olan hastaların özellikle sol inferior oksipital girus, prekuneus, medial ve superior frontal girus gri cevher bölgeleri ile sağ anterior singulatı da içine alan superior, medial ve inferior frontal girus ile inferior parietal girus gri cevher bölgeleri

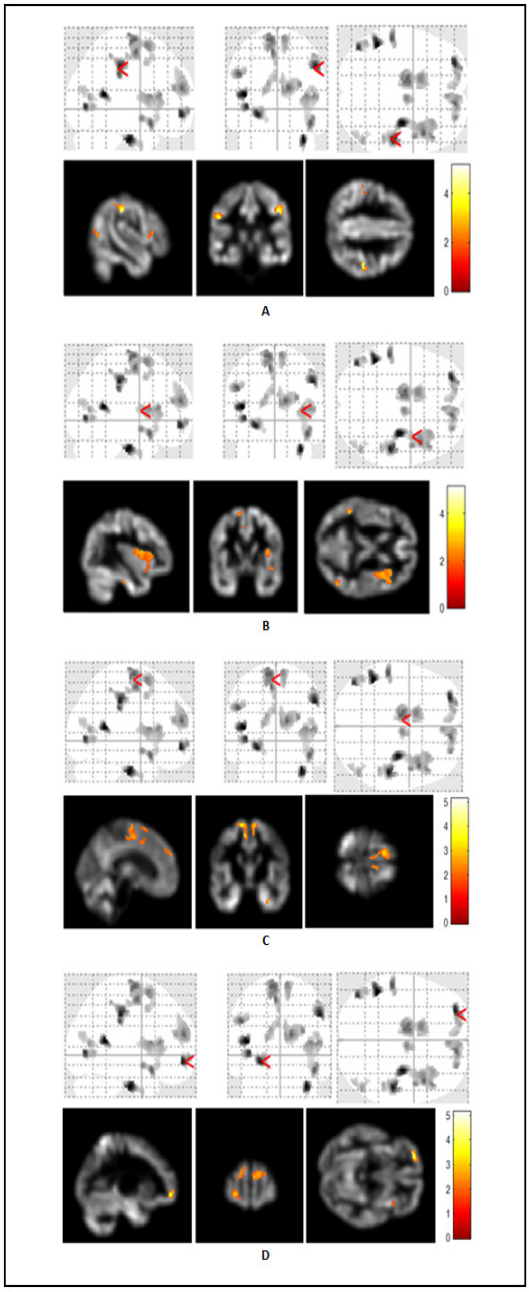
açısından farklılık gösterdiği görülmüştür (Tablo 8). 200 küme sayısından (ks) büyük alanlar Şekil 1'de sunulmuştur.

Bu bölgelerden 0.001 p değerinde istatiksel anlamlılığına ulaşan bölgeler ise sol superior frontal ve superior temporal girus ile sağ unkus bölgesidir (Tablo 9, Şekil 2).

Tablo 8. Major Depresyonu Olan Hastalarda Major Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş)

SOL						
	MNI KOORDINATLARI					
Beyin Alanı	**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**p (düzeltilmemiş)**
Anterior Singulat	-9	33	18	3	1.79	0.0478
Klastrum	-28	22.5	7.5	73	2.19	0.0243
Fusiform Girus	-46	-24	-22.5	10	2.29	0.0203
Fusiform Girus	-51	-70.5	-13.5	17	2.01	0.0329
Inferior Frontal Girus	-37.5	19.5	-9	138	2.45	0.0150
Inferior Frontal Girus	-19	24	-25.5	7	2.23	0.0226
Inferior Frontal Girus	-36	15	-25.5	15	2.09	0.0287
Inferior Oksipital Girus	-42	-75	0	264	4.16	0.0007
Orta Temporal Girus	-48	-64.5	0		2.59	0.0118
Inferior Oksipital Girus	-36	-91.5	-1.5	36	2.94	0.0062
Inferior Parietal Lobul	-52	-30	33	227	3.76	0.0014
Inferior Parietal Lobul	-45	-42	49.5	15	2.49	0.0142
Insula	-42	-12	16.5	9	2.04	0.0317
Medial Frontal Girus	-4.5	54	3	13	1.92	0.0387
Orta Frontal Girus	-30	55.5	10.5	14	2.25	0.0218
Orta Frontal Girus	-33	18	42	2	1.82	0.0461
Orta Oksipital Girus	-25	-87	16.5	45	2.4	0.0167
Orta Oksipital Girus	-33	-85.5	27	9	1.97	0.0355
Orta Temporal Girus	-63	-52.5	4.5	8	2	0.0340
Prekuneus	-28	-40.5	48	145	3.43	0.0025
Prekuneus	-6	-67.5	46.5	64	2.53	0.0132
Prekuneus	-25	-64.5	45	66	2.48	0.0145
Presantral Girus	-12	-9	67.5	1085	3.56	0.0020
Medial Frontal Girus	-7.5	-7.5	55.5		3.5	0.0022
Medial Frontal Girus	-10	7.5	61.5		3.13	0.0043
Singulat Girus	-1.5	31.5	31.5	9	1.89	0.0410
Superior Frontal Girus	-27	52.5	-7.5	367	4.54	0.0003
Superior Frontal Girus	-22	61.5	-4.5		2.94	0.0062
Superior Frontal Girus	-16	55.5	-13.5		1.95	0.0369
Superior Frontal Girus	-13	58.5	24	309	2.72	0.0092
Superior Frontal Girus	-18	54	16.5		2.71	0.0094
Medial Frontal Girus	-4.5	54	30		2.43	0.0157
Superior Frontal Girus	-3	31.5	52.5	3	1.84	0.0444
Superior Parietal Lobul	-24	-69	55.5	6	2.13	0.0270
Superior Temporal Girus	-46.5	-3	-10.5	20	2.11	0.0279
Superior Temporal Girus	-37	0	-15	28	2.05	0.0310
Superior Temporal Girus	-45	-51	13.5	214	5.17	0.0001
Unkus	-31	-18	-30	26	2.17	0.0253
Unkus	-25	-16.5	-36		1.86	0.0425

SAĞ						
	MNI KOORDINATLARI					
Beyin Alanı	**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**p (düzeltilmemiş)**
Extra-Nuklear	43.5	12	-16.5	1500	3.6	0.0018
Insula	46.5	0	-12		3.06	0.0049
Inferior Frontal Girus	46.5	22.5	10.5		3.08	0.0048
Inferior Frontal Girus	42	39	-10.5	24	2.44	0.0154
Inferior Parietal Lobul	49.5	-30	39	456	4.61	0.0003
Inferior Parietal Lobul	48	-42	52.5		2.62	0.0112
Postsantral Girus	51	-21	42		2.95	0.0061
Kuneus	27	-85.5	13.5	2	2.01	0.0329
Lentiform Nucleus	30	12	-13.5	6	1.89	0.0406
Medial Frontal Girus	7.5	-10.5	69	297	3.08	0.0048
Medial Frontal Girus	9	-10.5	60		2.55	0.0126
Medial Frontal Girus	12	28.5	-16.5	90	2.22	0.0229
Orta Frontal Girus	27	36	30	99	2.83	0.0075
Orta Frontal Girus	36	16.5	42	159	2.76	0.0086
Presantral Girus	39	21	36		2.24	0.0220
Orta Frontal Girus	36	49.5	1.5	25	2.41	0.0164
Orta Frontal Girus	24	64.5	9	10	2.09	0.0290
Orta Frontal Girus	46.5	4.5	45	12	1.91	0.0394
Orta Temporal Girus	51	-69	10.5	201	2.76	0.0086
Orta Temporal Girus	43.5	-63	9		1.98	0.0348
Orta Oksipital Girus	46.5	-79.5	18		2.26	0.0213
Orta Temporal Girus	39	-67.5	31.5	4	2.03	0.0321
Orta Temporal Girus	37.5	-61.5	36	2	1.8	0.0472
Prekuneus	31.5	-60	37.5	1	2.16	0.0255
Prekuneus	13.5	-60	55.5	12	2.02	0.0324
Prekuneus	6	-69	55.5	5	1.98	0.0351
Prekuneus	30	-58.5	39	1	1.95	0.0369
Prekuneus	18	-61.5	49.5	2	1.83	0.0447
Singulat Girus	12	-9	40.5	20	2.95	0.0061
Singulat Girus	4.5	7.5	45	2	1.83	0.0448
Superior Frontal Girus	13.5	54	19.5	890	3.65	0.0017
Superior Frontal Girus	28.5	54	22.5		3.01	0.0054
Anterior Singulat	4.5	43.5	19.5		2.9	0.0066
Superior Frontal Girus	16.5	46.5	40.5	37	2.28	0.0206
Superior Frontal Girus	22.5	63	-7.5	26	2.17	0.0249
Superior Frontal Girus	9	39	42	4	1.83	0.0450
Superior Temporal Girus	33	16.5	-39	158	2.24	0.0221
Talamus	3	-10.5	13.5	47	2.55	0.0126
Unkus	34.5	0	-37.5		2.27	0.0211
Unkus	33	-16.5	-33	301	5.01	0.0002



Şekil 1. Major Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler ($p< 0.05$ düzeltilmemiş, ks: 200)

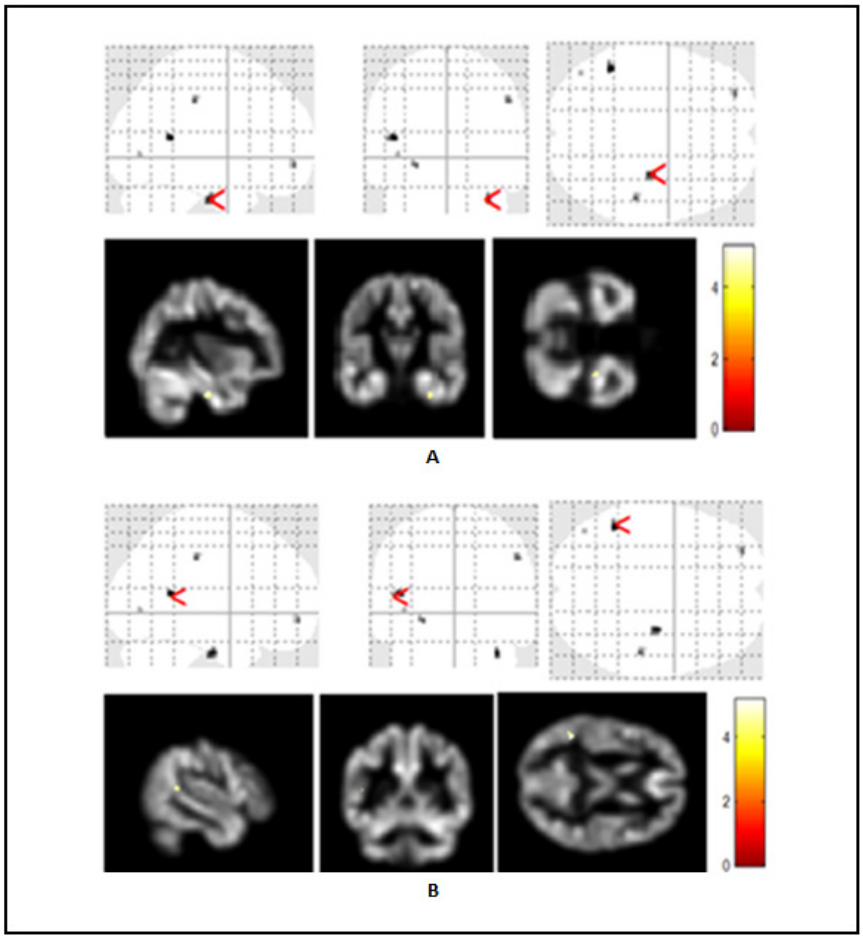
A: Sağ İnferior Parietal Girus **B:** Sağ İnferior Frontal Girus

C: Sol Presentral Girus, Medial Frontal Girus ve Singulat Girus

D: Sol Superior Frontal Girus

Tablo 9. Major Depresyonu Olan Hastalarda Major Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)

		MNI KOORDINATLARI						
Lateralite	**Beyin Alanı**	**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**z**	**p (düzeltilmemiş)**
Sol	Superior Temporal Girus	-45	-51	13,5	26	5,17	3,68	0,0001
Sol	Superior Frontal Girus	-27	52,5	-7,5	15	4,54	3,4	0,0003
Sol	Inferior Oksipital Girus	-42	-75	0	5	4,16	3,21	0,0007
Sağ	Unkus	33	-16	-33	39	5,01	3,61	0,0002
Sağ	Inferior Parietal Lobul	49,5	-30	39	25	4,61	3,43	0,0003



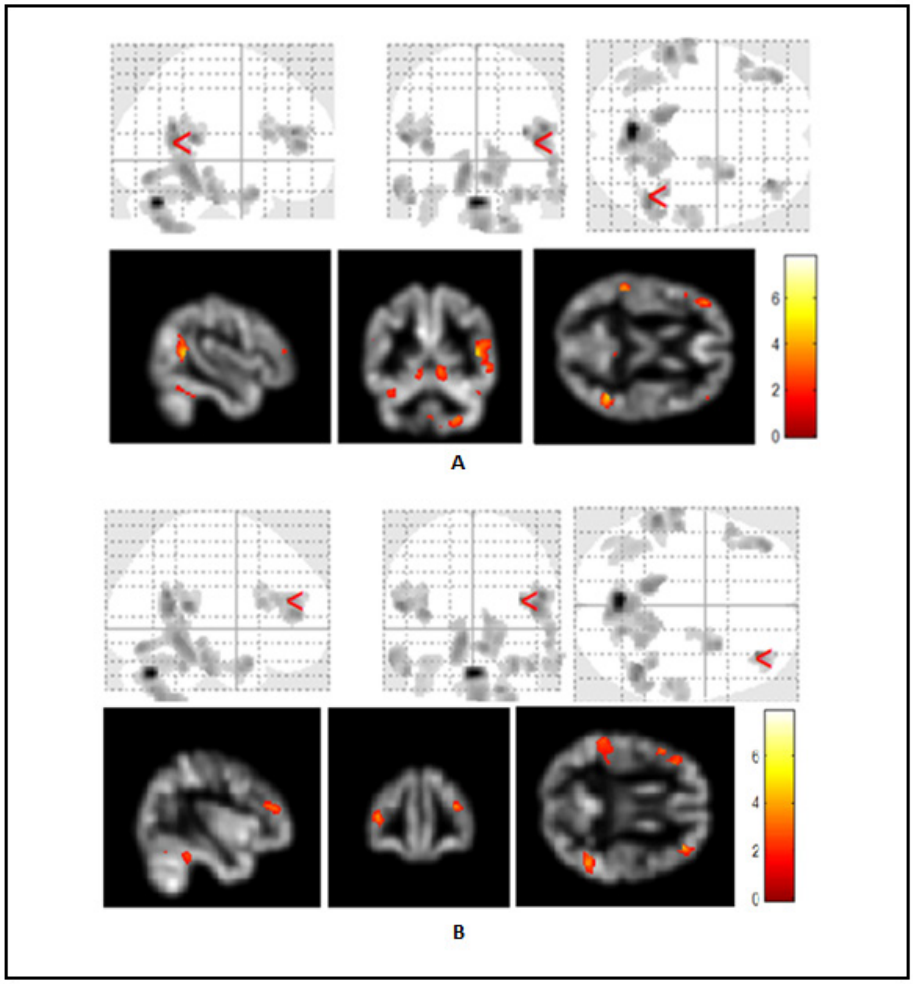
Şekil 2. Major Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler (p< 0.001 düzeltilmemiş)

A: Sağ Unkus **B:** Sol Superior Temporal Girus

Gri cevher incelemelerinde majör depresyonu olan hastaların kontrol grubuna göre özellikle sol superior ve inferior temporal, inferior parietal gri cevher bölgeleri ile sağ inferior frontal, inferior ve superior temporal ve parahipokampal gri cevher hacimlerinin büyük olduğu görülmüştür (Tablo 10). 200 ks'den büyük alanlar Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 10. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş)

SOL								SAĞ							
	MNI KOORDINATLARI								MNI KOORDINATLARI						
Beyin Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)	Beyin Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)
Fusiform Girus	-36	-78	-9	47	2,6	2,27	0,0116	Inferior Frontal Girus	30	7,5	-25,5	552	3,77	3,01	0,0013
Inferior Temporal Girus	-52,5	-22,5	-31,5	619	3,55	2,88	0,0020	Parahipokampal Girus	21	-10,5	-27		2,27	2,03	0,0211
Inferior Temporal Girus	-64,5	-25,5	-22,5		3,48	2,84	0,0023	Unkus	19,5	1,5	-37,5		1,99	1,82	0,0343
Inferior Temporal Girus	-61,5	-43,5	-19,5		2,66	2,31	0,0104	Inferior Frontal Girus	40,5	15	24	188	5,47	3,8	0,0001
Inferior Temporal Girus	-51	-10,5	-21	10	2	1,83	0,0336	Insula	63	-34,5	16,5	9	1,92	1,76	0,0389
Kaudat	-1,5	6	-1,5	158	2,53	2,22	0,0131	Kuneus	19,5	-76,5	31,5	17	2,52	2,22	0,0134
Kuneus	-18	-79,5	39	90	2,6	2,27	0,0115	Lentiform nükleus	34,5	-16,5	0	2	1,84	1,7	0,0445
Lentiform nükleus	-22,5	-3	-10,5	39	2,79	2,4	0,0081	Lingual Girus	18	-66	7,5	1	1,81	1,68	0,0464
Orta Frontal Girus	-37,5	45	9	787	3,81	3,02	0,0012	Orta Frontal Girus	36	39	18	265	4,35	3,31	0,0005
Inferior Frontal Girus	-49,5	18	16,5		3,12	2,62	0,0044	Orta Frontal Girus	46,5	45	13,5		2,23	2	0,0226
Orta Frontal Girus	-25,5	18	40,5	131	2,59	2,27	0,0117	Superior Frontal Girus	36	52,5	21		2,22	2	0,0228
Orta Frontal Girus	-30	0	49,5	38	2,24	2,01	0,0223	Orta Frontal Girus	31,5	3	49,5	6	1,91	1,76	0,0396
Orta Frontal Girus	-33	-4,5	43,5		2,09	1,9	0,0290	Orta Frontal Girus	28,5	15	43,5	1	1,82	1,68	0,0462
Orta Temporal Girus	-46,5	-57	6	13	1,99	1,82	0,0345	Orta Temporal Girus	57	-28,5	-12	530	3,09	2,6	0,0047
Orta Temporal Girus	-64,5	-43,5	-9	1	1,79	1,66	0,0483	Inferior Temporal Girus	66	-19,5	-24		2,79	2,4	0,0082
Posterior Singulat	-4,5	-63	21	97	2,49	2,19	0,0142	Fusiform Girus	57	-21	-25,5		2,68	2,33	0,0099
Superior Temporal Girus	-45	-51	37,5	1	1,87	1,72	0,0423	Postsentral Girus	28,5	-28,5	54	1	1,79	1,66	0,0481
Superior Temporal Girus	-57	-39	15	700	4,41	3,34	0,0004	Prekuneus	25,5	-73,5	27	136	2,73	2,36	0,0091
Superior Temporal Girus	-61,5	-42	22,5		2,56	2,25	0,0123	Prekuneus	33	-69	45	74	2,61	2,28	0,0114
Supramarjinal Girus	-55,5	-46,5	27		2,51	2,2	0.0136	Prekuneus	13,5	-49,5	60	35	2,23	2,01	0,0224
Temporal Girus	-18	1,5	57	17	2,17	1,96	0,0250	Prekuneus	10,5	-67,5	27	110	2,19	1,98	0,0240
Temporal Girus	-27	9	55,5	13	1,95	1,79	0,0366	Prekuneus	7,5	-48	49,5	11	1,89	1,74	0,0409
Unkus	-22,5	-3	-31,5	54	2,13	1,93	0,0268	Temporal Girus	51	-10,5	-24	50	2,72	2,35	0,0093
								Superior Temporal Girus	57	-6	-18		2	1,83	0,0335
								Orta Temporal Girus	60	1,5	-19,5		1,93	1,77	0,0381
								Subkallosal Girus	15	6	-18	3	2,01	1,84	0,0330
								Superior Frontal Girus	12	21	52,5	46	2,28	2,04	0,0207
								Superior Frontal Girus	22,5	19,5	55,5	11	1,94	1,79	0,0371
								Superior Temporal Girus	46,5	-52,5	12	1055	4,53	3,39	0,0003
								Superior Temporal Girus	51	-55,5	21		4,51	3,38	0,0004
								Orta Temporal Girus	55,5	-45	-3		3,22	2,68	0,0037

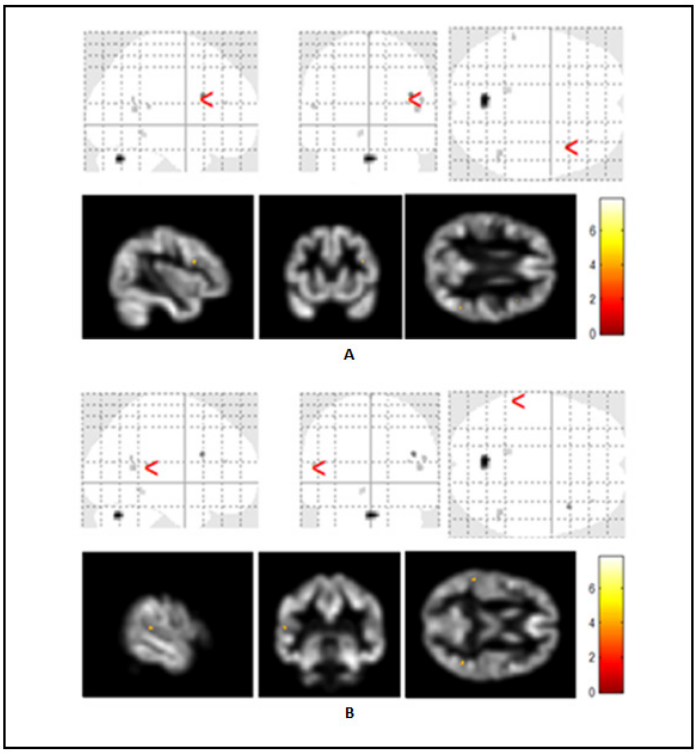


Şekil 3. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler ($p< 0.05$ düzeltilmemiş, ks: 200)
A: Sağ Superior ve Orta Temporal Girus **B:** Sağ ve sol orta ve inferior frontal girus

$p=0.001$ eşik değeri için ise en anlamlı farklılık bilateral superior temporal girusta bulunmuştur (Tablo 11 ve Şekil 4).

Tablo 11. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Gri Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)

		MNI KOORDINATLARI						
Lateralite	**Beyin Alanı**	**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**z**	**p (düzeltilmemiş)**
Sol	Superior Temporal Girus	-57	-39	15	11	4,41	3,34	0,0004
Sağ	Inferior Frontal Girus	40,5	15	24	15	5,47	3,8	0,0001
Sağ	Orta Frontal Girus	36	39	18	1	4,35	3,31	0,0005
Sağ	Superior Temporal Girus	46,5	-52,5	12	23	4,53	3,39	0,0003
Sağ	Superior Temporal Girus	51	-55,5	21	7	4,51	3,38	0,0004



Şekil 4. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Gri Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler (p< 0.001 düzeltilmemiş)

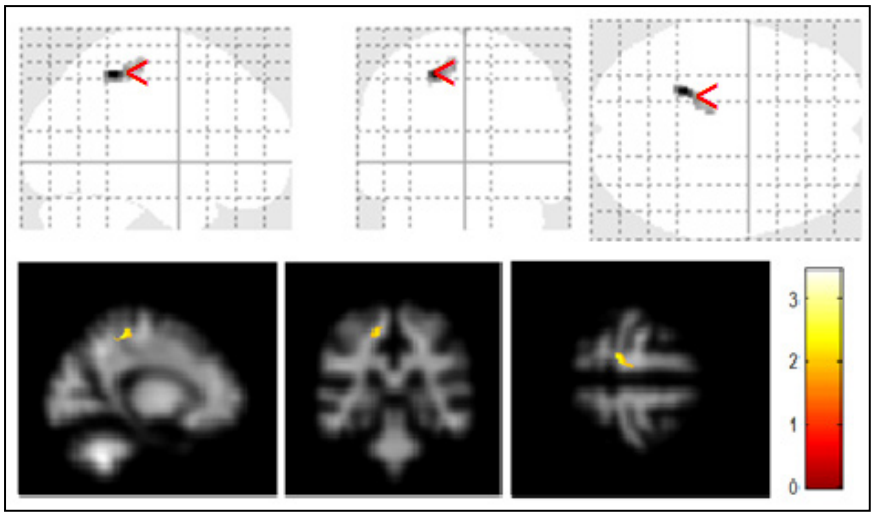
A: Sağ inferior frontal girus **B:** Bilateral Superior Temporal Girus

4.2.2.2. Grupların beyaz cevher hacimlerinin karşılaştırılması

İki grup karşılaştırmasında, FWE ya da FDR düzeltmesi seviyesinde ve 0.001 p değeri seviyesinde anlamlı farklılık gösteren bölge bulunmamıştır. Küme (Cluster) analizlerinde hiçbir istatistiksel değer için anlamlı farklılık oluşturulan bölge bulunmamıştır. Voksel temelli değerlendirmede ‘$p<0.05$ (düzeltilmemiş)’ istatiktik anlamlılık değeri için majör depresyonu olan hastalarda majör depresyonu olmayan hastalara göre sol prekuneus ve parasentral lobulden oluşan bir alan ile temporal subgiral alan ve sağ medial frontal girus alanında beyaz cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır (Tablo 12 ve Şekil 5). Majör depresyonu olmayan hastalarda ise, majör depresyonu olan hastalara göre sol presentral ve postsentral ve singulat girusta, sağ ve sol frontal ve sağ temporal subgiral bölgelerde beyaz cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır (Tablo 13 ve Şekil 6).

Tablo 12. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Beyaz Cevher Haciminde Azalma Olan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş)

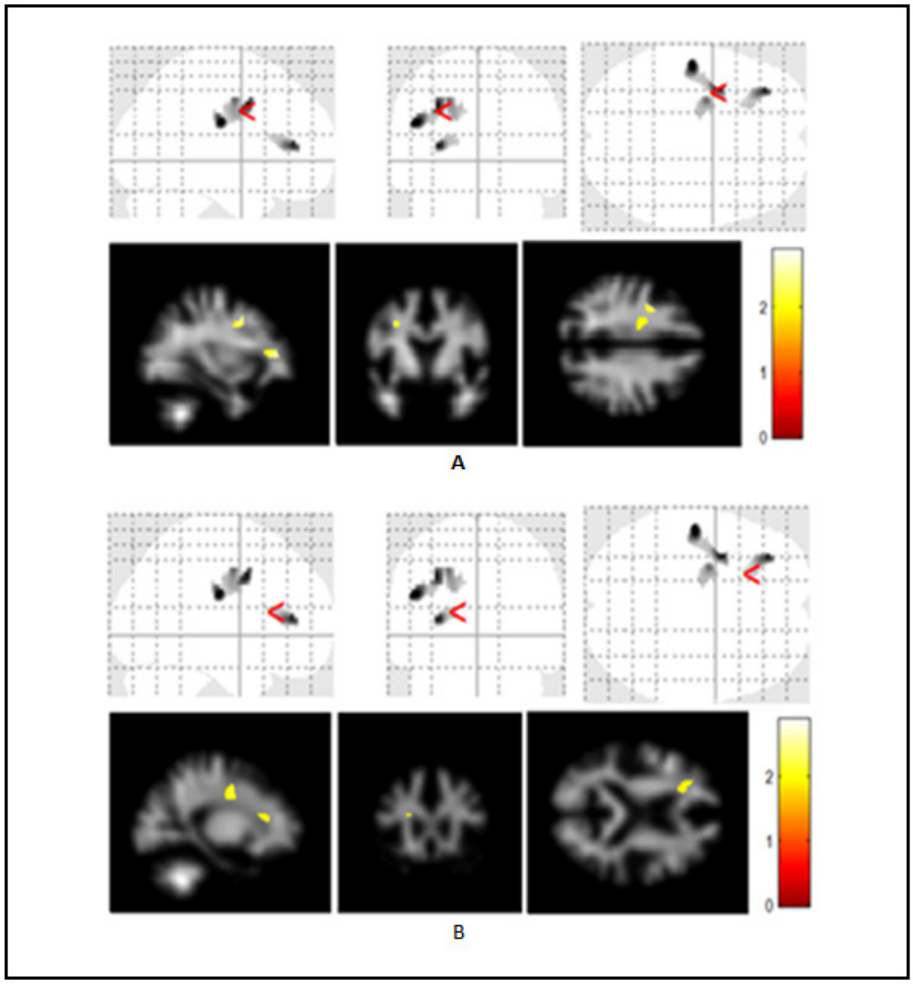
		MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**z**	**p (düzeltilmemiş)**
Sol	Medial Frontal Girus	-12	-13	58.5	10	2.12	1.92	0.0273
Sol	Orta Oksipital Girus	-33	-82	-6	12	2.32	2.07	0.0191
Sol	Prekuneus	-21	-43	52.5	208	3.48	2.84	0.0023
Sol	Parasentral Lobul	-15	-36	54		2.34	2.09	0.0184
Sol	Parasentral Lobul	-9	-27	55.5		2.27	2.03	0.0211
Sol	Temporal Subgiral	-40	-54	6	93	2.51	2.21	0.0137
Sol	Temporal Subgiral	-34	-60	12		2.45	2.17	0.0151
Sağ	Medial Frontal Girus	12	-10	52.5	50	2.6	2.28	0.0114
Sağ	Medial Frontal Girus	19.5	45	19.5	45	2.21	1.99	0.0235
Sağ	Parasentral Lobul	9	-24	60	29	2.05	1.86	0.0312
Sağ	Presentral Girus	25.5	-18	57	3	1.8	1.67	0.0474
Sağ	Singulat Girus	21	22.5	34.5	5	2.05	1.87	0.0311
Sağ	Fusiform Girus	34.5	-60	-7.5	1	1.78	1.66	0.0486
Sağ	Oksipital Subgiral	33	-67	-4.5	62	2.2	1.98	0.0240
Sağ	Prekuneus	21	-46	49.5	9	2.05	1.87	0.0311
Sağ	Supramarginal Girus	46.5	-37	36	1	1.78	1.66	0.0487



Şekil 5. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Beyaz Cevher Haciminde Azalma Saptanan Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş, ks:200)
Sol Prekuneus ve parasentral lobul

Tablo 13. Majör Depresyonu Olan Hastalarda Majör Depresyonu Olmayan Hastalara Göre Beyaz Cevher Haciminde Artma Olan Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş)

		MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		**x**	**y**	**z**	**Küme Büyüklüğü**	**t**	**z**	**p (düzeltilmemiş)**
Sol	Frontal Subgiral	-30	39	9	290	2.65	2.31	0.0105
Sol	Frontal Subgiral	-21	27	13.5		1.92	1.77	0.0387
Sol	Frontal Subgiral	-22	-7.5	42	303	2.31	2.06	0.0195
Sol	Singulat Girus	-13	-13.5	36		1.97	1.81	0.0354
Sol	Frontal Subgiral	-36	-12	40.5	21	2.03	1.85	0.0320
Sol	Postsantral Girus	-49	-18	25.5	372	2.88	2.47	0.0068
Sol	Presantral Girus	-40	-10.5	28.5		1.93	1.77	0.0383
Sol	Frontal Subgiral	-31	3	37.5		2.69	2.34	0.0098
Sol	Superior Temporal Girus	-42	-46.5	15	138	2.59	2.27	0.0117
Sol	Superior Temporal Girus	-39	-40.5	10.5		2.45	2.17	0.0152
Sol	Temporal Subgiral	-42	-34.5	4.5		1.85	1.71	0.0436
Sağ	Anterior Singulat	16.5	45	-6	1	1.83	1.69	0.0451
Sağ	Frontal Subgiral	42	27	12	55	3.23	2.69	0.0036
Sağ	Frontal Subgiral	43.5	18	15		2.2	1.98	0.0237
Sağ	Frontal Subgiral	34.5	37.5	7.5	5	1.93	1.78	0.0379
Sağ	Frontal Subgiral	15	46.5	-7.5	1	1.93	1.77	0.0381
Sağ	Frontal Subgiral	34.5	0	36	2	1.81	1.68	0.0467
Sağ	Medial Frontal Girus	16.5	16.5	46.5	36	2.49	2.2	0.0141
Sağ	Parietal Subgiral	31.5	-55.5	31.5	1	1.8	1.67	0.0471
Sağ	Singulat Girus	16.5	-3	28.5	24	2.03	1.85	0.0322
Sağ	Singulat Girus	13.5	-7.5	39	4	1.93	1.77	0.0380
Sağ	Temporal Subgiral	37.5	-58.5	6	44	2.88	2.46	0.0069
Sağ	Temporal Subgiral	49.5	-49.5	1.5	6	2.14	1.94	0.0263
Sağ	Temporal Subgiral	46.5	-52.5	-3	1	1.81	1.68	0.0466



Şekil 6. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Beyaz Cevher Haciminde Artma Saptanan Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş, ks:200)

A: Sol Orta Frontal Girus, Sol Singulat Girus **B:**Sol Orta Frontal Girus

4.2.3. Duygusal stroop görevi f MRG analizi sonuçları

Duygusal stroop bataryası kullanılarak yapılan görev sırasındaki beyin BOLD sinyallerinin gruplar arasında karşılaştırmasında, majör depresyonu olan ve majör depresyonu olmayan idiopatik İPH hastalığı tanısı almış hastalarda küme

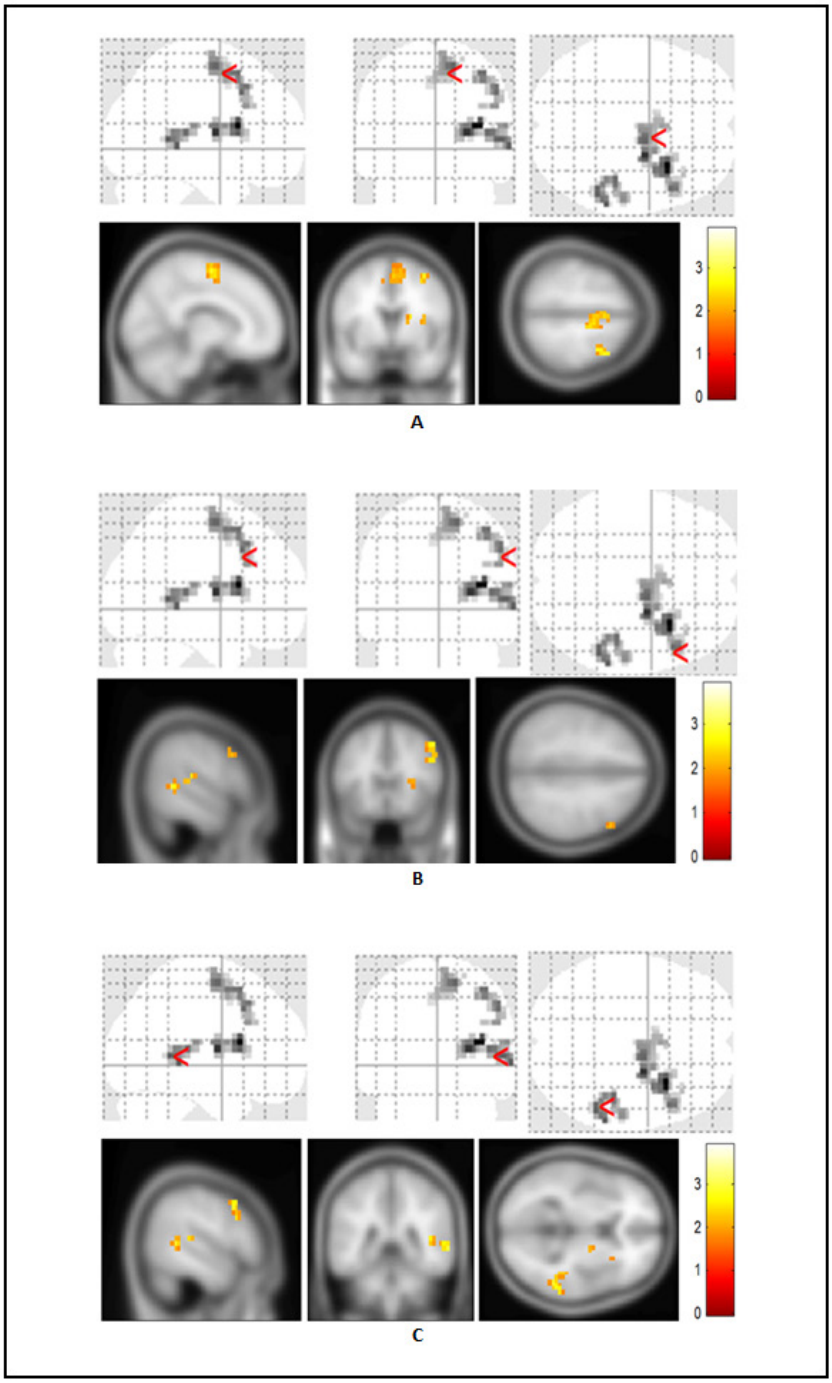
seviyesinde FWE ve FDR (false discovery rate) düzeltmesi ile anlamlı farklılık gösteren hiç bir beyin bölgesi saptanmamıştır.

Majör depresyonu olmayan hastalarda, majör depresyonu olan hastalara göre daha aktif olan alanlar 'p (düzeltilmemiş)< 0.05' eşik değerinde incelendiğinde, en yüksek aktivite farkı gösteren bölgelerin solda orta frontal girus, inferior frontal girusu da içine alan presentral girus bölgeleri, talamus ve posterior singulat ile frontal bölgeye yakın olan singulat girusta ve insulada olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

Sağda ise lentiform nükleus, klastrum ve kaudatı için alan bir bölge ile, superior, orta ve medial frontal girus, inferior parietal lobul ve orta temporal girus ile klastrumda kümelendiği görülmüştür (Tablo 14 ve Şekil 7).

Tablo 14. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş)

			MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		Brodmann Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)
Sol	Talamus	Pulvinar	-15.6	-31.3	15.0	27	3.19	2.66	0.0039
Sol	Posterior Singulat	BA 23	-8.3	-27.6	25.0		2.22	2.00	0.0229
Sol	Orta Frontal girus	BA 9	-37.6	34.8	25.0	46	3.17	2.65	0.0041
Sol	Klastrum		-30.3	9.1	10.0		2.75	2.37	0.0088
Sol	Orta Frontal girus	BA 46	-45.0	27.5	15.0		2.60	2.27	0.0115
Sol	Presentral girus	BA 4	-45.0	-9.2	50.0	45	3.06	2.58	0.0049
Sol	Presentral girus	BA 6	-45.0	-1.9	35.0		2.93	2.50	0.0063
Sol	Inferior Frontal girus	BA 9	-48.6	1.8	25.0		2.50	2.20	0.0139
Sol	Kuneus	BA 7	-23.0	-79.0	40.0	11	2.23	2.01	0.0224
Sol	Prekuneus	BA 31	-23.0	-71.6	30.0		2.21	1.99	0.0232
Sol	Lentiform Nukleus	Putamen	-19.3	-1.9	15.0	10	2.05	1.87	0.0309
Sol	Talamus	Vent. Ant. Nukleus	-11.9	-1.9	5.0		1.98	1.81	0.0348
Sol	Presentral girus	BA 44	-52.3	12.8	0.0	3	1.89	1.74	0.0408
Sol	Superior Temporal girus	BA 22	-48.6	12.8	-10.0		1.84	1.70	0.0445
Sol	Anterior Singulat	BA 24	-4.6	20.1	20.0	4	2.58	2.26	0.0120
Sol	Beyin Sapı	Substantia Nigra	-11.9	-23.9	-5.0	2	2.82	2.42	0.0077
Sol	Beyin Sapı	Mammiller Cisimcik	-0.9	-9.2	-10.0	1	1.83	1.70	0.0449
Sol	Kaudat	Kaudat Body	-19.3	-20.2	25.0	1	1.81	1.68	0.0465
Sol	Singulat girus	BA 32	-0.9	20.1	35.0	17	2.44	2.15	0.0156
Sol	Singulat girus	BA 24	-23.0	-12.9	40.0	2	2.24	2.01	0.0221
Sol	Singulat girus	BA 24	-0.9	-9.2	40.0	1	2.04	1.86	0.0316
Sol	Inferior Parietal Lobul	BA 40	-63.3	-38.6	30.0	10	2.60	2.27	0.0116
Sol	Inferior Parietal Lobul	BA 40	-52.3	-42.3	50.0	5	2.23	2.00	0.0226
Sol	Insula	BA 13	-45.0	-16.6	-5.0	3	2.03	1.85	0.0318
Sol	Insula	BA 13	-34.0	27.5	5.0	1	1.97	1.81	0.0355
Sol	Insula	BA 13	-41.3	-20.2	15.0	1	1.96	1.80	0.0362
Sol	Lentiform Nukleus	Putamen	-23.0	23.8	-10.0	1	1.81	1.68	0.0463
Sol	Medial Frontal girus	BA 6	-11.9	-1.9	60.0	1	2.00	1.83	0.0339
Sol	Medial Frontal girus	BA 6	-8.3	-5.6	55.0	1	1.93	1.78	0.0377
Sol	Orta Frontal girus	BA 10	-34.0	49.5	15.0	8	2.91	2.48	0.0065
Sol	Orta Frontal girus	BA 6	-30.3	5.4	40.0	1	2.04	1.86	0.0313
Sol	Orta Frontal girus	BA 8	-26.6	45.8	35.0	4	1.98	1.81	0.0350
Sol	Parahippocampal girus	Amygdala	-19.3	-5.6	-15.0	1	2.31	2.06	0.0196
Sol	Parahippocampal girus	BA 28	-15.6	-20.2	-20.0	1	1.97	1.81	0.0354
Sol	Parahippocampal girus	BA 19	-23.0	-56.9	0.0	1	1.88	1.74	0.0412
Sol	Postsentral girus	BA 2	-48.6	-20.2	55.0	3	2.30	2.06	0.0197
Sol	Postsentral girus	BA 43	-52.3	-16.6	15.0	3	2.08	1.89	0.0293
Sol	Postsentral girus	BA 2	-59.7	-23.9	45.0	1	1.96	1.80	0.0360
Sol	Postsentral girus	BA 3	-30.3	-27.6	65.0	3	1.96	1.80	0.0362
Sol	Presentral girus	BA 6	-26.6	-9.2	65.0	7	2.93	2.50	0.0062
Sol	Prekuneus	BA 7	-11.9	-45.9	55.0	1	1.82	1.69	0.0454
Sol	Sub-Giral	Hipokampus	-34.0	-45.9	10.0	6	3.93	3.09	0.0010
Sol	Superior Parietal Lobul	BA 7	-30.3	-64.3	55.0	1	1.95	1.79	0.0365
Sol	Superior Temporal girus	BA 22	-56.0	-38.6	10.0	3	1.89	1.74	0.0405
Sağ	Klastrum		32.1	12.8	15.0	52	3.90	3.08	0.0011
Sağ	Lentiform Nukleus	Putamen	24.8	-5.6	10.0		3.32	2.74	0.0031
Sağ	Kaudat	Kaudat Body	21.1	1.8	15.0		2.50	2.20	0.0138
Sağ	Prekuneus	BA 7	13.7	-45.9	55.0	21	3.55	2.88	0.0020
Sağ	Prekuneus	BA 7	6.4	-49.6	45.0		2.54	2.23	0.0129
Sağ	Presentral girus	BA 6	54.1	-1.9	40.0	43	3.44	2.81	0.0024
Sağ	Presentral girus	BA 6	54.1	1.8	30.0		2.84	2.43	0.0075
Sağ	Presentral girus	BA 6	39.4	-1.9	35.0		2.61	2.28	0.0114
Sağ	Superior Frontal girus	BA 9	24.8	56.8	30.0	10	2.96	2.52	0.0059
Sağ	Superior Frontal girus	BA 8	28.4	45.8	40.0		2.45	2.17	0.0151
Sağ	Orta Temporal girus	BA 22	61.5	-38.6	0.0	50	2.93	2.50	0.0062
Sağ	Orta Temporal girus	BA 21	54.1	-45.9	5.0		2.91	2.48	0.0065
Sağ	Transverse Temporal girus	BA 41	43.1	-31.3	10.0		2.80	2.41	0.0080
Sağ	Inferior Parietal Lobul	BA 40	65.1	-31.3	25.0	47	2.93	2.50	0.0063
Sağ	Inferior Parietal Lobul	BA 40	65.1	-23.9	35.0		2.84	2.44	0.0074
Sağ	Inferior Parietal Lobul	BA 40	54.1	-38.6	55.0		2.59	2.27	0.0117
Sağ	Medial Frontal girus	BA 6	13.7	-5.6	60.0	69	2.88	2.46	0.0069
Sağ	Medial Frontal girus	BA 6	2.7	9.1	55.0		2.35	2.09	0.0182
Sağ	Orta Frontal girus	BA 8	50.4	16.5	40.0	50	2.80	2.41	0.0080
Sağ	Orta Frontal girus	BA 6	39.4	12.8	55.0		2.76	2.38	0.0087
Sağ	Orta Frontal girus	BA 6	35.8	1.8	55.0		2.73	2.36	0.0090
Sağ	Anterior Singulat	BA 24	10.1	23.8	20.0	23	3.22	2.68	0.0037
Sağ	Kaudat	Kau.Kuyruk	17.4	-31.3	25.0	4	2.01	1.84	0.0331
Sağ	Klastrum		43.1	-23.9	-5.0	12	2.89	2.47	0.0067
Sağ	Klastrum		35.8	5.4	-10.0	2	2.24	2.01	0.0223
Sağ	Klastrum		28.4	27.5	10.0	1	1.87	1.73	0.0418
Sağ	Inferior Frontal girus	BA 47	32.1	34.8	-15.0	1	2.21	1.99	0.0232
Sağ	Inferior Parietal Lobul	BA 40	57.8	-42.3	30.0	1	2.32	2.07	0.0193
Sağ	Inferior Parietal Lobul	BA 40	46.8	-31.3	50.0	3	1.91	1.75	0.0397
Sağ	Orta Frontal girus	BA 9	32.1	45.8	20.0	3	2.59	2.26	0.0118
Sağ	Orta Frontal girus	BA 8	39.4	31.1	40.0	1	1.81	1.68	0.0464
Sağ	Parahippocampal girus	BA 35	28.4	-27.6	-25.0	1	1.99	1.82	0.0344
Sağ	Parahippocampal girus	BA 27	13.7	-34.9	-5.0	48	4.13	3.20	0.0007
Sağ	Posterior Singulat	BA 29	21.1	-42.3	15.0	9	2.55	2.24	0.0126
Sağ	Presentral girus	BA 6	57.8	1.8	10.0	4	2.08	1.89	0.0292
Sağ	Prekuneus	BA 31	32.1	-71.6	30.0	5	2.48	2.19	0.0143
Sağ	Prekuneus	BA 7	13.7	-49.6	70.0	4	2.41	2.13	0.0164
Sağ	Prekuneus	BA 7	17.4	-68.0	45.0	3	2.31	2.06	0.0195
Sağ	Prekuneus	BA 7	28.4	-53.3	55.0	8	2.29	2.05	0.0203
Sağ	Prekuneus	BA 39	43.1	-64.3	40.0	1	2.05	1.87	0.0307
Sağ	Prekuneus	BA 31	21.1	-75.3	35.0	1	1.97	1.81	0.0354
Sağ	Superior Frontal girus	BA 10	21.1	60.5	10.0	2	2.23	2.00	0.0225
Sağ	Superior Frontal girus	BA 6	21.1	27.5	55.0	9	2.20	1.98	0.0239
Sağ	Superior Frontal girus	BA 8	2.7	34.8	50.0	2	1.88	1.74	0.0413
Sağ	Superior Parietal Lobul	BA 7	35.8	-56.9	50.0	9	2.63	2.29	0.0109
Sağ	Talamus	Medial Dorsal Nukleus	2.7	-16.6	5.0	7	2.29	2.05	0.0203



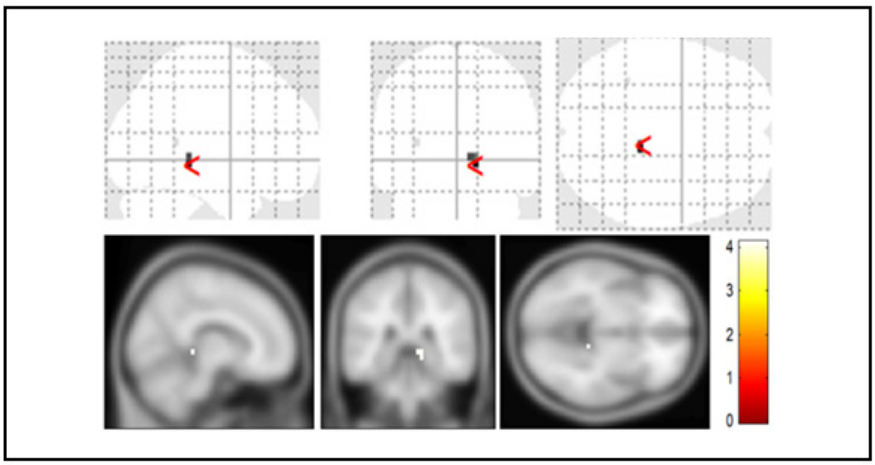
Şekil 7. Major Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş, ks: 50)

A: Sağ Medial Frontal Girus **B:** Sağ Orta Frontal Girus **C:** Sağ Orta Temporal Girus

p=0.001 olarak kabul edildiğinde ise sadece 2 bölgenin; sağ parahipokampal girus ve sol hipokampusun anlamlı aktive farkı gösterdiği bulunmuştur ancak bu bölgelerin küme büyüklüğü düşüktür (Tablo 15 ve Şekil 8).

Tablo 15. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)

			MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		Brodmann Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)
Sol	Sub-Giral	Hippokampus	-34.0	-45.9	10.0	1	3.93	3.09	0.0010
Sağ	Parahipokampal Girus	BA 27	13.7	-34.9	-5.0	3	4.13	3.20	0.0007



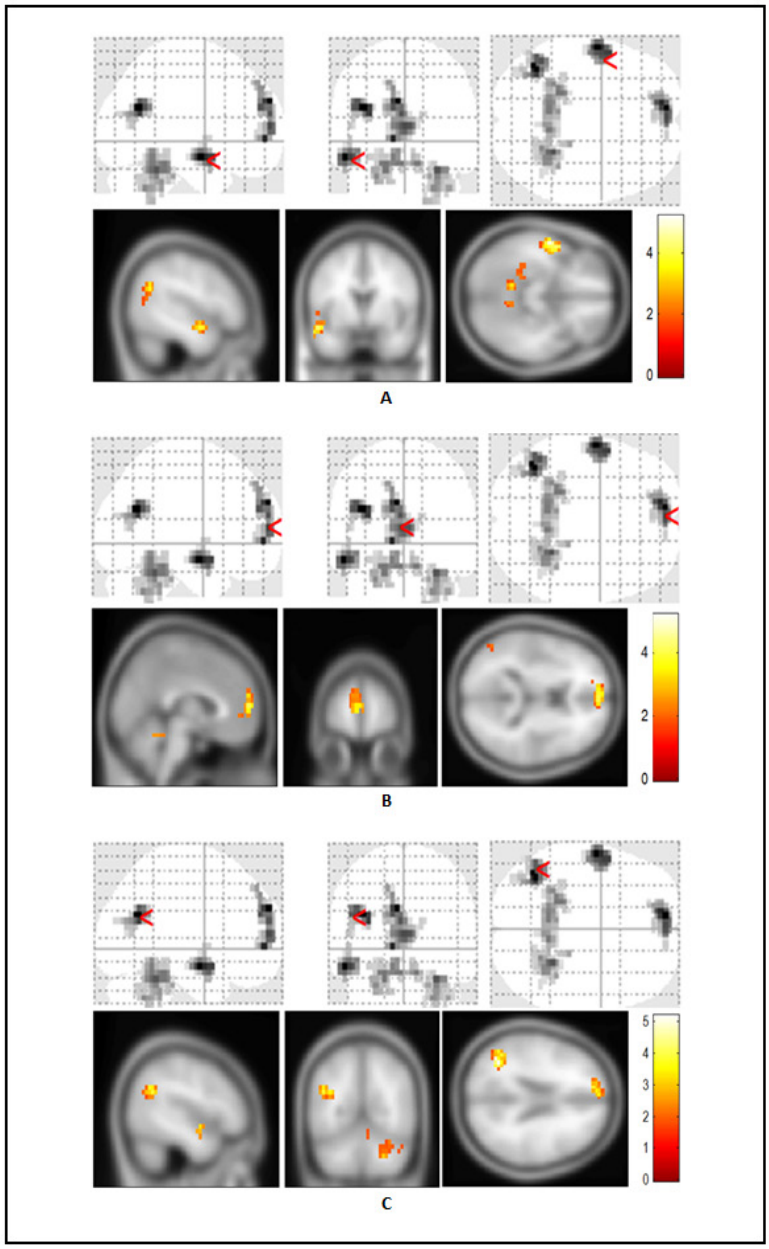
Şekil 8. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Düşük Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)
Sağ Parahipokampal Girus

Majör depresyonu tanısı olan hastalarda, majör depresyonu tanısı olmayan hastalara göre daha aktif olan alanlar ‘p(düzeltilmemiş) <0.05’ eşik değerinde incelendiğinde, en yüksek aktivite farkı gösteren bölgelerin solda superior ve orta temporal ile superior ve orta frontal bölgelerde, sağda ise inferior frontal korteks ve anterior singulatta kümelendiği görülmüştür (Tablo 16 ve Şekil 9). Sol superior ve medial frontal girusu içine alan 118 küme büyüklüğü olan bölge, küme olarak da (p=0.039) 0.05 p değerinin altında yer almıştır (Tablo 16).

p=0.001 olarak kabul edildiğinde ise sol superior ve medial frontal ile orta temporal bölgede anlamlı aktive farkı gösterdiği bulunmuştur (Tablo 17 ve Şekil 10).

Tablo 16. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.05 düzeltilmemiş)

			MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		Brodmann Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)
Sol	Superior Temporal Girus	BA 41	-63,3	-16,6	5,0	9	2,84	2,44	0,0074
Sol	Orta Temporal Girus	BA 21	-59,7	-31,3	-5,0		1,99	1,82	0,0340
Sol	Postsentral Girus	BA 2	-34,0	-23,9	40,0	10	2,76	2,38	0,0086
Sol	Postsentral Girus	BA 2	-37,6	-27,6	30,0		2,34	2,08	0,0186
Sol	Insula	BA 13	-45,0	-27,6	25,0		2,03	1,85	0,0323
Sol	Superior Frontal Girus	BA 8	-8,3	56,8	30,0	118	5,19	3,69	0,0001
Sol	Medial Frontal Girus	BA 10	-11,9	53,2	0,0		4,47	3,37	0,0004
Sol	Medial Frontal Girus	BA 9	-0,9	56,8	10,0		3,99	3,12	0,0009
Sol	Orta Temporal Girus	BA 19	-37,6	-60,6	25,0	67	5,10	3,65	0,0001
Sol	Superior Temporal Girus	BA 39	-45,0	-56,9	25,0		3,84	3,04	0,0012
Sol	Orta Temporal Girus	BA 37	-52,3	-68,0	10,0		2,15	1,94	0,0261
Sol	Lentiform Nucleus	Putamen	-30,3	1,8	-5,0	6	2,34	2,08	0,0185
Sol	Lentiform Nucleus	Putamen	-30,3	-5,6	0,0		2,14	1,94	0,0265
Sol	Kuneus	BA 19	-8,3	-90,0	30,0	8	2,81	2,41	0,0079
Sol	Singulat Girus	BA 31	-4,6	-42,3	30,0	4	2,38	2,12	0,0171
Sol	Singulat Girus	BA 31	-0,9	-23,9	40,0	1	1,82	1,68	0,0460
Sol	Kuneus	BA 18	-15,6	-86,3	30,0	2	1,94	1,78	0,0372
Sol	Fusiform Girus	BA 37	-52,3	-49,6	-15,0	3	1,95	1,79	0,0367
Sol	Inferior Frontal Girus	BA 46	-52,3	38,5	5,0	2	2,25	2,02	0,0217
Sol	Inferior Parietal Lobule	BA 40	-52,3	-31,3	25,0	2	2,05	1,87	0,0309
Sol	Insula	BA 13	-41,3	-12,9	10,0	1	2,08	1,89	0,0296
Sol	Orta Oksipital Girus	BA 18	-23,0	-93,6	10,0	28	3,18	2,66	0,0040
Sol	Orta Temporal Girus	BA 21	-56,0	-5,6	-15,0	57	5,21	3,70	0,0001
Sol	Orta Temporal Girus	BA 22	-52,3	-38,6	0,0	7	2,08	1,89	0,0293
Sol	Orta Temporal Girus	BA 22	-63,3	-49,6	5,0	3	2,01	1,84	0,0330
Sol	Posterior Singulat	BA 23	-0,9	-27,6	20,0	2	2,07	1,88	0,0300
Sol	Presentral Girus	BA 6	-37,6	1,8	60,0	2	1,98	1,81	0,0348
Sol	Prekuneus	BA 39	-41,3	-68,0	40,0	5	2,32	2,07	0,0191
Sol	Prekuneus	BA 7	-4,6	-60,6	35,0	3	2,06	1,87	0,0305
Sol	Superior Frontal Girus	BA 8	-34,0	23,8	50,0	7	3,22	2,68	0,0037
Sol	Superior Temporal Girus	BA 38	-41,3	20,1	-30,0	12	3,13	2,62	0,0043
Sol	Superior Temporal Girus	BA 42	-63,3	-31,3	20,0	2	2,04	1,86	0,0315
Sağ	Presentral Girus	BA 6	43,1	-9,2	25,0	19	2,67	2,32	0,0102
Sağ	Insula	BA 13	39,4	-20,2	20,0		1,90	1,75	0,0398
Sağ	Kuneus	BA 30	24,8	-75,3	10,0	40	3,14	2,63	0,0042
Sağ	Lingual Girus	BA 17	24,8	-82,6	5,0		3,11	2,61	0,0045
Sağ	Fusiform Girus	BA 19	35,8	-71,6	-5,0		2,43	2,15	0,0158
Sağ	Singulat Girus	BA 31	6,4	-27,6	35,0	20	2,97	2,52	0,0059
Sağ	Singulat Girus	BA 23	10,1	-16,6	35,0		2,63	2,29	0,0109
Sağ	Superior Frontal Girus	BA 8	10,1	49,5	45,0	13	2,97	2,52	0,0059
Sağ	Medial Frontal Girus	BA 8	13,7	31,1	45,0		2,08	1,89	0,0296
Sağ	Postsentral Girus	BA 3	32,1	-16,6	40,0	7	2,36	2,10	0,0180
Sağ	Presentral Girus	BA 4	39,4	-9,2	45,0		2,30	2,06	0,0198
Sağ	Anterior Singulat	BA 32	17,4	42,1	-5,0	8	2,46	2,17	0,0148
Sağ	Inferior Frontal Girus	BA 46	39,4	34,8	5,0	1	2,55	2,24	0,0126
Sağ	Inferior Frontal Girus	BA 47	39,4	34,8	-10,0	1	2,50	2,20	0,0139
Sağ	Insula	BA 13	46,8	12,8	10,0	3	2,12	1,92	0,0274
Sağ	Klastrum		39,4	-5,6	0,0	2	1,89	1,74	0,0408
Sağ	Kuneus	BA 18	17,4	-90,0	25,0	7	3,18	2,66	0,0039
Sağ	Lingual Girus	BA 19	21,1	-56,9	0,0	3	1,95	1,79	0,0365
Sağ	Medial Frontal Girus	BA 6	17,4	38,5	30,0	1	1,94	1,79	0,0371
Sağ	Orta Frontal Girus	BA 9	54,1	31,1	25,0	4	2,25	2,02	0,0219
Sağ	Orta Oksipital Girus	BA 19	54,1	-56,9	-5,0	11	2,22	1,99	0,0231
Sağ	Orta Temporal Girus	BA 21	65,1	-16,6	-10,0	1	1,79	1,66	0,0482
Sağ	Prekuneus	BA 7	21,1	-60,6	40,0	3	1,88	1,74	0,0411
Sağ	Superior Frontal Girus	BA 6	10,1	20,1	60,0	1	1,85	1,71	0,0437
Sağ	Superior Frontal Girus	BA 6	28,4	5,4	65,0	1	1,84	1,71	0,0440
Sağ	Superior Temporal Girus	BA 39	57,8	-56,9	30,0	13	2,61	2,28	0,0113
Sağ	Superior Temporal Girus	BA 38	43,1	20,1	-30,0	6	2,89	2,47	0,0068
Sağ	Superior Temporal Girus	BA 22	57,8	-12,9	0,0	2	2,00	1,83	0,0335

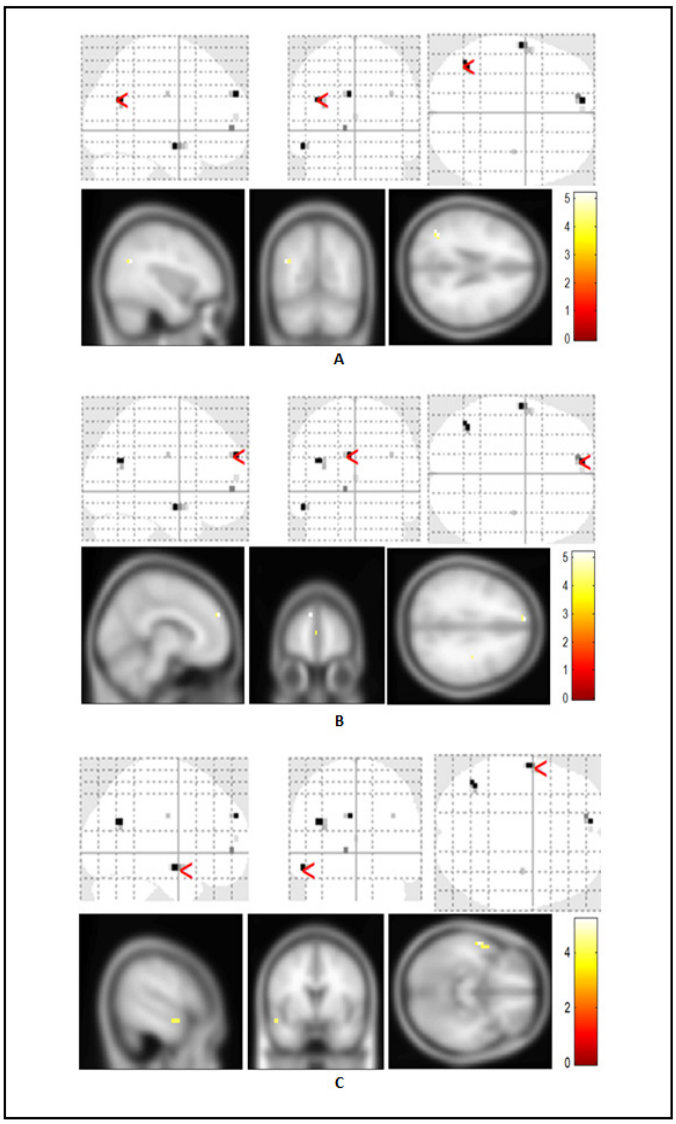


Şekil 9. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler ($p<0.05$ düzeltilmemiş, ks:50)

A: Sol Orta Temporal Girus **B:** Sol Superior Frontal Girus **C:** Sol Superior Temporal Girus ve Superior Frontal Girus

Tablo 17. Majör Depresyonu olan Hastalarda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop İşlevinde Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)

			MNI KOORDINATLARI						
Lateralite		Brodmann Alanı	x	y	z	Küme Büyüklüğü	t	z	p (düzeltilmemiş)
Sol	Superior Frontal Girus	BA 8	-8.3	56.8	30.0	3	5.19	3.69	0.0001
Sol	Medial Frontal Girus	BA 10	-11.9	53.2	0.0	1	4.47	3.37	0.0004
Sol	Medial Frontal Girus	BA 9	-0.9	56.8	10.0	1	3.99	3.12	0.0009
Sol	Orta Temporal Girus	BA 21	-56.0	-5.6	-15.0	6	5.21	3.70	0.0001
Sol	Orta Temporal Girus	BA 19	-37.6	-60.6	25.0	5	5.10	3.65	0.0001



Şekil 10. Majör Depresyon Tanısı Alan Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre Duygusal Stroop Görevi ile Artmış Aktivasyon Gösteren Bölgeler (p<0.001 düzeltilmemiş)

A: Sol Orta Temporal Girus **B:** Sol Superior Frontal Girus **C:** Sol Orta Temporal Girus

5. TARTIŞMA

5.1. İPH'da Depresyon Sıklığı ve Depresyonun Belirleyicileri

55 İPH hastasının incelendiği bu çalışmada, hayat boyu depresyon tanısı % 45.5, son bir ay içinde majör depresyon tanısı % 25.5 ve İPH öncesinde majör depresyon öyküsü % 20 olarak saptanmış, hastaların % 27.3'ünün antidepresan ilaç tedavisi görmekte olduğu bulunmuştur. İPH ve majör depresyonun bu yüksek birlikteliği, hem genel populasyonda hem de yaşlı populasyonda saptanan depresyon prevelansı ve insidansından 4–5 kat fazladır (157-159). Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili yapılan en geniş örneklemli araştırmalardan olan'Türkiye Ruh Sağlığı Profili' araştırmasına gore incelenen 7479 kişinin % 4'ünde depresif nöbet tespit edilmiş, kadınlarda bu oran % 5.4, erkeklerde % 2.3 olarak bulunmuştur (160). Türkiye'deki bir eğitim araştırma hastanesinde 8 aylık süre boyunca konsulte edilen 17 – 76 yaş arası 545 hastanın 98'inde (%18) majör depresyon teşhisi konulmuştur (161). Hastanede tedavi görmekte olan hasta populasyonunda bile majör depresyon sıklığı, İPH'daki kadar yüksek bulunmamıştır.

İPH'da majör depresyon sıklığını araştıran diğer çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmanın sonucunun literatur ile de uyumlu olduğu görülmektedir (2, 53). Demansı olan hastaların çalışmaya alınmadığı, ortalama yaşları 63.5 olan 90 İPH hastasının incelendiği bir çalışmada, majör depresyon % 21.1, yaygın anksiyete bozukluğu % 11.1, panik bozukluk % 30 ve obsesif kompulsif bozukluk % 5,5 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise majör depresyon %

3,3 olarak tespit edilmiştir (162). Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yürütülen 101 İPH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada da, yapılandırılmış klinik görüşme ile hastaların % 34,6'sında majör depresyon tanısı konulmuştur (163). Yedi ay süre ile Uludağ Üniversitesi Hareket Bozuklukları Polikliniği'ne başvuran 70 İPH hastasının 57'sinin yarı yapılandırılmış klinik görüşme ile iki klinisyen tarafından incelendiği bir çalışmada da en sık konulan psikiyatrik tanı majör depresyon olmuş (% 38.6), 1 hasta obsesif kompulsif bozukluk, 8 hasta da (% 14) demans tanısı almıştır (164). Bu çalışmada depresyon tanısı alan grup ve depresyon tanısı almayan gruplar karşılaştırıldığında UPDRS III skorları açısından fark bulunmamış ve bu tez çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde depresyonu olan hasta grubunun HAM-D ve HAM-A puanlarının yüksek olduğu, İPH başlangıç yaşının ise düşük olduğu saptanmıştır (164). Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nde yürütülen bir araştırmaya göre ise 18-86 yaş arasında ve UPDRS III puanı ortalaması 25.34 ± 11.68 olan 78 İPH hastasının % 24.4'ünde DSM-IV'e göre majör depresyon tanısı olduğu, majör depresyon tanısı alan hastaların yaşlarının ve UPDRS III puanlarının, majör depresyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (165). İPH ile ilişkili diğer klinik faktörler açısından ise fark bulunmamıştır (165). Yatarak tedavi gören İPH hastaları, osteoartit yada diabetes mellitus tanısı almış hastalarla karşılaştıran geniş örneklemli bir hastane kayıt sistemine dayalı çalışmada, İPH hastalarının osteoartirt ya da diabetes mellitus tanısı almış hastalara göre taburculuk sırasında majör depresyon tanısı alma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, ayrıca 40 yaşındaki bir İPH hastasının, 60 yaşındaki bir İPH hastasına göre majör depresyon

tanısı alma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (166). Bu tez çalışmasında da, hem son bir ayda majör depresyon tanısı olan hem de İPH öncesinde majör depresyon olan grupların majör depresyon tanısı olmayan hasta gruplarına göre en anlamlı farklılığının yaş ve hastalık başlangıç yaşı olduğu tespit edilmiştir. Genç başlangıçlı İPH hastaları, yaşamlarının en üretken olan çağında İPH tanısı almakta, hastalıkla daha uzun süre yaşamakta ve hastalığın motor dışı belirtilerini daha çok deneyimlemektedir (167). Ayrıca genç başlangıçlı İPH hastaları, daha sık işsiz kalmakta, engelliliğe bağlı erken emekli olmakta, daha fazla ailesel ve evlilik ilişkili sorun yaşamakta ve damgalanma sorunları ile daha çok başetmek zorunda kalmaktadır (167). Çevresel faktörler, daha genç olan İPH hastalarının daha sık majör depresyon teşhisi almalarına neden oluyor olabilir. Bu çalışmada incelenen, çalışma durumu, gelir düzeyi, medeni durum, eğitim durumu gibi çevresel faktörler, majör depresyonu olan ve olmayan İPH hastaları arasında farklılık göstermemiştir. Son bir ayda majör depresyon tanısı alan hasta grubunun HAM-A puanları, depresyonu olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur, ancak depresyonu olan grupta HAM-A puanları, anksiyete bozukluğu teşhisi konulması için gereken kesim puanının üzerinde değildir. Hastalarda depresyon gelişmesini belirleyebilecek olan algılanan sosyal stres, algılanan sosyal destek, hastalığa verilen anlam gibi faktörlerin de incelenmesine ihtiyaç vardır.

Hayat boyu depresyon tanısı almış olan hastaların % 44'ü, İPH öncesinde de majör depresyon dönemi geçirmiş olan hastalardır ve İPH öncesinde majör depresyon tanısı almış hastaların yaşı ve İPH başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşüktür. Bu bağlantının, birden çok sebebi olabilir. Danimarka'da yürütülen,

hastane kayıt sistemlerine dayalı bir araştırmada, incelenen 164.385 kayıta göre, duygudurum bozukluğu dönemi geçirmiş olan hastaların İPH tanısı alma riskinin, osteoartrit ve diabetes mellitus kronik hastalıkları olan hasta gruplarına göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (168). Kronik stres ve duygudurum bozuklukları, beyinde nörodejeneratif etkilere neden olabilmektedir. En sık görülen nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığında, HPA disregulasyonu, Alzheimer hastalığı nöropatogenezine katkıda bulunmaktadır ve uzamış stresin, kortikotropin salıverici hormon reseptörü aracılığı ile Aβ ve tau protein hiperfosforilasyonu hızlandırarak nörodejenerasyonu artırdığı ve hafıza testlerinde alınan sonuçları kötüleştirdiği gösterilmiştir (169). İPH'da da benzer bir şekilde strese yanıt olarak salınan glukokortikoidlerin, mikroglia hücrelerinin reaktivitesini etkilediği ve uzamış inflamasyon yolu ile dopaminerjik nöronların kaybını artırdığı bulunmuştur (170). Bu nedenle İPH öncesinde görülen depresyon, hastalığın öncül bir belirtisi olabileceği gibi, İPH'ya yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasını hızlandıran bir faktör de olabilir.

İPH'daki nöropatolojik sürecin hastalığın motor belirtilerinin fark edilmesinden çok daha önce başladığına dair kanıtlar artmaktadır. Ancak bu nöropatolojik sürecin hastalığın psikiyatrik belirtileri ile ilişkisi konusundaki çalışmalar kısıtlıdır. Bu tez çalışmasından elde edilen bulgular, hayat boyu majör depresyon tanısı alan İPH hastalarının % 44'ünün ilk majör depresyon dönemini İPH tanısı öncesinde yaşadığını göstermektedir ve incelen hiç bir majör depresyon grubunda İPH hastalık süresi ile majör depresyon tanısı ilişkili bulunmamıştır. Sonuçta, İPH'daki majör depresyon belirtilerinin hastalığın motor belirtilerinin

ilerlemesi ile seyreden süreçten çok, motor belirtilerle eş zamanlı yada motor belirtiler öncesinde gelişen bir nöropatolojik süreçle ilişkili olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada İPH'nın başlangıç tarafı, başlangıç belirtisi ve lateralizasyonu ile majör depresyon arasında ilişki bulunmamıştır. 256 İPH hastasının incelendiği bir diğer çalışmada da görüşme anında baskın olan motor belirtiler gözönüne alınarak yapılan sınıflandırma sonrasında, motor alt tipler arasında depresyon sıklığı açısından fark görülmemiş, ancak tremor baskın tipte depresyon sıklığında artmaya eğilim olduğu belirtilmiştir (2). Depresyonun hastalık başlangıç belirtisi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise, 124 demansı olmayan İPH hastası incelenmiş, sağ tremor başlangıçlı İPH hastalarında daha az depresif belirti olduğu, ancak gruplar arasında bilişsel belirtiler açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (66). Her ne kadar lateralizasyonun, farklı beyin bölgeleri ile olan bağlantıları etkileyerek afektif belirtilerin varlığını etkileyebileceği düşünülse de, bu üç çalışma, lateralizasyonun, kliniğe yansıyan bir afektif belirti kümelenmesine neden olmadığını gösterir niteliktedir.

Bu çalışmanın bir diğer önemli sonucu da, pramipeksol kullanan hastalarda, son bir ayda majör depresyon tanısı alma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olmasıdır. Pramipeksol, son yıllarda majör depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır ve hastalarda iyi tolere edilebilen ve kısa sürede etkisini depresyon puanlarını düşürme üzerine etkili olabilen bir ajandır (171-172). İPH hastalarında da tedaviye eklenmesi ile, HAM-D puanlarında anlamlı düşüşe neden olmaktadır (173). Pramipeksol, bu antidepresan etkinliği motor belirtiler üzerindeki etkisinden bağımsız olarak direk antidepresan etki ile

yapmaktadır (174). Son 1 ayda majör depresyon tanısı almayan İPH hasta grubunda daha fazla sayıda hastanın pramipeksol kullanıyor olması, pramipeksolün koruyucu etkisini gösteriyor olabilir. Önceki yıllarda L-Dopa'nın da afekt üzerine olumlu etki gösterdiğini çalışmalar olsa da, son yıllarda artan kanıtlar ile birlikte, L-Dopa alan hastalarda depresyon belirtilerinde iyileşme gözlenmediği, hatta depresyonu olan hastaların daha yüksek L-Dopa dozları kullandığı, bu yönü ile L-Dopa'nın noradrenalin ve serotonin seviyelerini daha da düşürerek depresif belirtileri artırdığı kabul edilmektedir (175). Bu çalışmada, ropinirol kullanan hastalarda depresyon daha yüksek bulunmuştur. Ropinirol, hayvan modellerinde ve bazı insan çalışmalarında antidepresan etkili olabileceği savunulan bir moleküldür (176-177), ancak bu çalışmada tersi bir durum ile ilişkili görünmektedir. Tedavide kullanılan diğer ilaçlar, bu duruma neden olmuş olabilir.

Bu çalışmaya katılan İPH hastalarının hastalık başlangıcından beri geçen süresine bakıldığında, ortalama hastalık yılı 6 yıl olarak bulunmuştur. İPH hastalığında engelliliğin sık olduğu, ilerleyen hastalık süreci ile hastaların konuşma yetisinin de azaldığı, demans ve psikotik belirtilerin sıklığında artma olduğu bilinmektedir. Bu çalışmaya ağır demansı olan, yeterli kooperasyon sağlanamayan, hastalığı ileri evrelerde olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar alınmamıştır. Hastaların İPH belirtilerinin değerlendirilmesinde, hastalık evrelemesini yapan Modifiye Hoehn-Yahr Derecelendirmesi (178) ile değil de, UPDRS III puanlaması yapılması tercih edilmiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun erken hastalık evresinde olması, demansının olmaması

ve engelliliklerinin düşük olması, bu çalışmanın sonuçlarının tüm İPH populasyonuna genellenebilirliğini engelleyebilir.

5.2. İPH'da Majör Depresyonun Nöroanatomik İlişkisi

Bu çalışma planlanırken, İPH'da majör depresyon tanısı alan hastaların, striatal yapılardaki dejenerasyonun yanı sıra limbik yapılarda da kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı farklılık gösteren bir dejenerasyonunun olup olmadığı, eğer yoksa depresif belirtilerin striatal yapılardan kortikal yapılara uzanan yollardaki bir bozulmadan kaynaklanıyor olup olamayacağının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, hem gri cevher hem de beyaz cevher yapıları incelenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme sonrasında herhangi bir yanlılığa neden olmamak için ilgilenilen bölge (region of interest –ROI) analizi yapılması yerine tüm beyin voksel temelli morfometri analizi yapılmıştır. Böylece sadece limbik sistemle ilgili olduğu düşünülen ya da striatal yapıları oluşturan beyin bölgeleri değil tüm beyin alanlarının karşılaştırılması sağlanmıştır. ROI koymadan tüm beynin istatistiksel olarak karşılaştırılması ise birçok voksel sayısı içeren tüm veriye uygulandığı zaman çoklu karşılaştırma düzeltmesini zorunlu kılmaktadır. Çoklu karşılaştırma düzeltmeleri (FWE ya da FDR) hem gerçek pozitif hem de yalancı pozitif sonuçları elimine ederek yanlış negatif sonuçlara (Tip I hata) neden olabilir (179-180). Bu çalışmada, tip I istatiksel hata yapılmasını önlemek amacı ile, analizler bir kaç farklı istatistiksel anlamlılık değeri için tekrarlanmıştır.

Sonuçta, FWE ve FDR çoklu karşılaştırma düzeltmeleri sonrasında, gruplar arasında striatal yapıların gri ve beyaz cevher hacimleri açısından farklılık saptanmamıştır. Depresyonda sıklıkla küçüldüğü söylenen hipokampus, amigdala ve anterior singulat açısından da belirli bir eşik değere ulaşan farklılık yoktur. Ancak özellikle superior frontal korteks, superior temporal korteks ve orta singulat kortekste gruplar arasında farklılık gösteren bölgeler saptanmıştır.

Değerlendirilen 55 hasta, psikiyatrik hastalık komorbiditesi açısından katı kurallar koyularak görüntüleme çalışmasına uygun olup olmama açısından değerlendirilmiş ve her iki grup için yedişer denek cinsiyet, yaş, eğitim durumu, gelir düzeyi, komorbid hastalıklar ve İPH başlangıcından itibaren geçen süre açısından eşleştirilmiştir. Örneklem büyüklüğünün küçük olması bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Ancak çalışmaya alınan hastaların herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyor olması, hastalarda depresyon tanısının öz bildirime dayalı bir klinik ölçek ile değil de yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-1) ile konmuş olması, hastaların sadece yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından değil, İPH hastalığı süresi açısından da eşleştirilmiş olması bu çalışmanın güçlü yanlarıdır. Görüntülemeye alınan hasta sayısının az olması ve grubun eşleştirilmesi nedeni ile herhangi bir değişken, analiz aşamasında regresör olarak kullanılmamıştır. Daha geniş bir örneklemde, İPH başlangıç belirtisi ve kullanılan ilaçlar ve dozları regresör olarak kullanılarak bir çalışma yapılması önerilebilir. Her ne kadar ilaçların beyin anatomisi ve aktivitesi üzerine etkisini önlemek amacı ile çalışmaya katılan hastaların psikotrop ilaç kullanmayan hastalardan seçilmesi sağlanmış olsa da, hastaların İPH tedavisi için kullanmakta oldukları ilaçların

beyin üzerine etkisi bu çalışma ile ölçülememiştir. Grupların kullanmakta oldukları antiparkinson ilaçların levo-dopa eşdeğeri dozları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir, ancak grupların pramipeksol kullanma yüzdeleri anlamlı olarak farklıdır. L-Dopa, motor kortikostriatal aktiviteyi değiştirebilmektir ancak görev ilişkili aktivite gösteren bilişsel kortikostriatal aktiviteyi değiştirmemektedir (181). Bipolar depresyon tedavisinde pramipeksolün etkisini inceleyen bir PET çalışmasında, 0.001 düzeltilmemiş p değeri için, pramipeksolün plaseboya göre bilateral orbitofrontal korteks, sol VLPFC ve sağ anteromedial prefrontal kortekste metabolizmada azalmalara neden olduğu, voksel karşılaştırmalarında ek olarak inferior parietal korteks ve medial frontopolar kortekste metabolizmada azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (182). Ayrıca bu çalışmada, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık oluşturmasa bile, görüntülemeye alınan hastaların hastalık başlangıç tarafları ve başlangıç belirtileri eşleştirilememiştir. Tezin, birinci aşamasında yapılan analizler, İPH başlangıç tarafı, başlangıç belirtisi ve lateralizasyonunun majör depresyon tanısı alma üzerine etkili olmadığını göstermiştir. Ancak yine de gri cevher ve beyaz cevher hacimlerinde saptanan farklılıkların İPH başlangıç tarafı ve belirtisinden bağımsız olup olmadığı konusunda kesin bir yargıya varılamamaktadır.

Bu tez çalışmasında, majör depresyon tanısı konulan hastalarda majör depresyon tanısı olmayan İPH hastalarına göre gri cevher hacimlerinde en fazla azalma gösteren bölgelerin, sağ inferior frontal girus, sol superior frontal girus, sol superior temporal girus ve sol VMPFC ile singulat girus olduğu bulunmuştur.

İPH hastalığına eşlik eden depresyonun nöroanatomik ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda araştırma vardır ve farklı hipotezlerle yola çıkılmış olması, çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılabilirliğini güçleştirmektedir. 20 depresyonu olan İPH hastasının 18 depresyonu olmayan İPH hastasına yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık süresi ve kullandıkları ilaç açısından eşleştirildiği bir çalışmada, ROI kullanılarak talamus, voksel temelli morfometri ile incelenmiş, depresyon hastalarında bilateral mediodorsal talamusta artmış gri cevher Hacimi olduğu, diğer talamik çekirdekler arasında fark olmadığı saptanmış, aynı çalışmada duygusal yüzler göstererek yapılan olay ilişkili fMRG de gruplar karşılaştırıldığında, depresyonu olmayan grubun bilateral dorsomedial prefrontal korteks ve orta singulat korteks ile mediodorsal talamusta artmış aktivite gösterdiği, depresyonu olan grupta ise depresyonu olmayan gruba göre artmış aktivite gösteren bir beyin bölgesi olmadığı bulunmuştur (183). Bu tez çalışmasında, gruplar arasında talamustaki gri cevher hacimleri açısından anlamlı fark yoktur. 23 depresyonu olan İPH hastası, 27 depresyonu olmayan İPH hastası ve 16 kontrolün karşılaştırdığı bir çalışmada, gri cevher hacimlerinin kontrol grubu ile İPH grubu arasında farklılık göstermediği ancak depresyonu olan İPH hastalarının depresyonu olmayan İPH hastalarına göre 0.05 FDR değeri için bilateral orbitofrontal girus, rektal girus ve sağ superior temporal girusta farklı olduğu saptanmıştır (184).

İPH hastalığına bağımlı olmadan, depresyonun nöroanatomik ilişkisini inceleyen çalışmalara göz atıldığında ise literatürde birçok farklı sonuç olduğu görülmektedir. Tek depresif nöbet geçirmiş olan ve depresyonu remisyonda olan

geriatrik hasta populasyonunu, eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, $p<0.001$ eşik değeri ve voksel büyüklüğü 1x1x1 mm3 iken 80 küme büyüklüğü için, remisyonda depresyon hastalarında sol superior frontal korteks, sol postsentral girus ve sağ orta temporal girusta azalmış, sol singulat kortekste ise artmış gri cevher Hacimi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, postsentral girus ile ilgili bulgu, olağan dışı olarak değerlendirilmiş ancak depresyonun nöroanatomik ilişkisi konusunda yapılmış olan birkaç çalışmanın bu bulguyu desteklediği belirtilmiştir. Artmış singulat hacimi ise yeni başlayan apoptoza bağlı olan ödemden kaynaklanabilir şeklinde yorumlanmıştır (185). Tümü herhangi bir psikotrop ilaç ile tedavi görmekte olan geriyatrik depresyon hastaları ile, toplum taraması ile bulunmuş sağlıklı eşleştirilmiş kontrollerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, ne hastalık süresi ne de hastalık tanısı ile herhangi bir beyin bölgesinde FDR düzeltmesi ile anlamlı istatiksel değerde farklılık gösteren bir beyin bölgesi bulunmamıştır (186). 68 yaş üstü 38 depresyon hastası ile 30 kontrolün $p<0.001$(düzeltilmemiş) istatistik anlamlılık değerinde karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da, iki grup arasında farklılık gösteren bölge saptanmamıştır (187). 23 tane 18-55 yaş arasında ilk epizod, hiç antidepresan tedavisi görmemiş, ortalama hastalık süresi 7.6 ay olan majör depresyon tanısı alan hasta ile eşleştirilmiş 23 sağlıklı kontrolün incelendiği bir çalışmada, küme bazında çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrası 0.05 p değerinin altında olan bölgeler anlamlı kabul edilerek, beyaz cevher hacimleri arasında fark bulunmamış ancak, bilateral hipokampal ve parahipokampal gri cevherde depresyon hastalarında hacim azalması saptanmıştır (188). 18-57 yaş arası 22 ilk epizod depresyon hastası ile

eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol hastasının, $p<0.001$ (düzeltilmemiş) ve 20 küme büyüklüğü eşiği seçilerek karşılaştırıldığı voksel temelli morfometri analizinde, sol ve sağ inferior frontal girus, sağ superior temporal girus, bilateral orta temporal girus, bilateral anterior insula, sol parahipokampal girus ve sol serebellumda gri cevher Haciminin depresyon hastalarında anlamlı azalma gösterdiği bulunmuştur (189). Bu çalışmada kontrol grubunda hacim olarak azalan bir bölge olup olmadığından bahsedilmemiştir. Fakat bu çalışmanın bulguları, bu tezin bulguları ile uyumludur.

Bu tez çalışmasında ayrıca, özellikle sol prekuneus ve parasentral alandaki beyaz cevher haciminin majör depresyon hastalarında azalmış olduğu görülmüştür. Literatürde depresyon hastalarında beyaz cevher hacimlerini voksel temelli analiz ile karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır. Adolesanlarda yapılan bir çalışmada, FWE 0.05 ve 100 küme büyüklüğü eşik değerinde, beyaz cevher hacimleri arasında fark bulunamamış, orbitofrontal girus, superior temporal girus, kaudat ve dorsolateral prefrontal girusta azalmış gri cevher hacimi tespit edilmiştir. Depresyonu olmayan grubun ise lentiform nükleus ve globus pallidusta gri cevher haciminde azalma gösterdiği bildirilmiştir (190).

Görülmektedir ki, depresyonu inceleyen voksel temelli görüntüleme çalışmalarının tekrarlanabilirliği düşüktür. Bunun sebebi, farklı örneklem grupları olması ve farklı analiz yöntemleri ile istatistiksel anlamlılık değerleri kullanılması olabilir. Son yıllarda bu kısıtlılığın önüne geçmek amacı ile yapılan metaanaliz çalışmaları, belli bazı beyin bölgelerinin depresyonla ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Tüm beyin voksel temelli morfometri analizi yapan 23 çalışmanın

sonuçlarını metaanaliz yöntemi ile bir araya getiren Bora E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, 986 majör depresyon hastası, 937 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, 0.001 p değeri için bilateral anterior singulatta, 0.005 p değeri için bilateral anterior singulat ve dorsomedial prefrontal korteks ile sağ dorsolateral / presentral prefrontal kortekste depresyon hastalarında gri cevherde anlamlı hacim kaybı olduğu gösterilmiştir (191). 543 majör depresyon hastası ile 750 sağlıklı kontrolün incelendiği 20 voksel temelli morfometri çalışmasının derlendiği bir diğer metaanalizde ise, farklı bir metaanaliz metodu kullanılarak, majör depresyon hastalarında bilateral anterior singulat korteks, sağ orta ve inferior frontal girus ve sağ hipokampus ile sol talamusta sağlıklı kontrollere göre gri cevher hacimlerinde kararlı bir azalma olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. İncelenen 20 çalışmadan sadece 3'ü depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre gri cevher haciminde artış gösteren bölgeleri bildirmiş, bu üç çalışma içinde ortak olarak kararlı bir bölge olmadığı görülmüştür (192). 2013 yılında yayınlanan bir diğer metaanalize göre ise, 20 çalışmanın 0.00005 p değeri ve 50 voksel küme eşiği belirlenerek derlenmesi ile, bir tek sağ ve sol anterior singulat girus gri cevher hacimlerinde depresyon hastalarında anlamlı azalma olduğu bulunmuştur (193). Bu tez çalışmasında ise incelenen iki grupta anterior singulat hacimleri farklı bulunmamıştır.

Bu çalışmanın bir diğer bulgusu, özellikle sağ ve sol parahipokampal girus ile inferior temporal girusta depresyon hastalarında kontrol grubuna göre gri cevher haciminde artma olmasıdır. Tek bir çalışma, remisyondaki depresyon hastalarında 0.001 p değeri ve 100 voksel küme büyüklüğü istatistiksel eşik değeri

için sol inferior parietal ve sağ inferior frontal girusta artmış beyaz cevher hacimi bildirmiştir (194). Literatürdeki çalışmalarda depresyon hastalarında gri cevher hacimlerinde artma olan bölgelerle ilgili sonuçlarda bir yayınlama yanlılığı mevcuttur. Çoğu çalışma sadece depresyon hastalarında küçülen bölgelerle ilgili sonuçlarını sunmaktadır (191-193). Gri cevher haciminde artma bildiren yayınlar da bu durumu ya apoptoz sonrasında gelişen ödeme ya da kompansatuar bir nöronal büyümeye bağlamakta, sağlıklı bir hacim artışı olmadığını savunmaktadır (191-193). Bazı yazarlar, İPH hastalığında azalan dopaminin beynin başka bölgelerinde artan aktivite ya da hacim ile yerine konmaya çalıştığını öne sürmektedir (195). Artan gri cevher hacimlerinin bu mekanizma ile ilişkili olup olmadığı incelenmelidir.

Gri cevher hacimleri ve beyaz cevher hacimlerinden elde edilen analiz sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, İPH'ya eşlik eden depresyonun striatal bölgelerdeki dejenerasyon ve striatal alan kaynaklı beyaz cevher yolaklarındaki dejenerasyondan çok, temporal ve frontal bölgelerdeki gri ve beyaz cevher hacimlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı söylenebilir. Temporal ve frontal bölgelerdeki dejenerasyon, eşlik eden depresyonun nöropatolojik sürecinden çok İPH'nın nöropatolojisine bağlı olabilir. Beyaz cevher hacimlerini ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları daha iyi inceleyebilmek için difuzyon tensör görüntüleme çalışması ile beyin yolaklarının incelenmesi de bundan sonraki araştırmalarda yapılması gereken bir basamaktır.

Voksel temelli morfometri analizi sonuçları ile duygusal stroop görevi sırasında aktivite artışı gösteren bölgeler bir arada incelendiğinde,

depresyon hastalarında sağ medial frontal kortekste hem gri cevher haciminde azalma olduğu hem de kontrol grubuna göre görev sırasında daha zayıf aktivitasyon gösterdiği, sağ inferior frontal girus ile sol superior temporal girusun ise depresyon hastalarında hem gri cevher haciminde artma olduğu hem de kontrol grubuna göre görev sırasında daha güçlü aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Görev sırasında, depresyon grubunda sol superior ve medial frontalde ve sol superior ve orta temporal bölgelerde daha geniş alanlarda güçlü aktivasyon sinyalleri alınmış, kontrol grubunda özellikle sağ parahipokampus, sağ orta temporal ve medial frontal girus alanlarında artmış aktivasyon saptanmıştır.

Duygusal stroop testi, duygu ilişkili bilgilerin işlenmesi sürecini değerlendiren bir testtir. Bu tez çalışmasında özellikle kortikostriatal bağlantıların aktivasyonunu sağlamak amacı ile duygusal stroop görevi seçilmiştir. Test, depresyonu olan bireylerin nahoş kelimelerin renklerini ayırt ederken daha geç yanıt vereceğini varsayar (196-197). Bu çalışmasında, fMRG görevi sırasında hastaların yanıt hızları ölçülememiştir. Ayrıca nahoş ve nötr kelime blokları, kelime etkisinden çok, dikkat ve kortikostriatal işlevlerin ölçülmesi amaçlandığından ayrı ayrı analiz edilmemiş, tüm bloklar ortak bir görev olarak kabul edilmiştir. Depresyonla morfolojik olarak en kuvvetli ilişki bağı olduğu gösterilen anterior singulatın duygusal stroop görevi ile aktive olduğu ve görev sırasındaki otonomik fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir (198). Bu çalışmada, striatal yapılardan sağda lentiform nükleus, klastrum ve kaudatı için alan bir bölgenin kontrol grubunda daha güçlü aktivitasyon gösterdiği bulunmuştur. Sol talamus ve posterior singulattan oluşan bölgenin kontrol

grubunda depresyonu olan hasta grubuna göre daha aktif olduğu bulunmuştur. Sağ anterior singulat girus ve sol superior ve medial frontal girus daha geniş bir alanda depresyon grubunda güçlü aktivasyon göstermiştir.

Kelimelerin de renklerin yazımı olduğu ve kelime ile renklerin uyumlu ya da uyumsuz olarak yazılarak hastaların kelimelerin renklerini söylemeleri istendiği klasik Stroop testi, temelde beynin frontal faaliyetleri ile ilişkilidir ve MRG çalışmalarında sağ ve sol anterior singulat, sağ prekuneal, sol inferior frontal ve sol operkuler bölgelerde belirgin ve tekrarlanabilir MRG sinyal cevaplarına yol açmaktadır (199). Ötimik bipolar duygulanımı bozukluğu tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir duygusal stroop görevi sırasında, bipolar olan hastalar hipokampus ve amigdalada daha güçlü aktivasyon gösterirken, kontroller sol VMPFC ve sağ DLPFC' de daha güçlü aktivasyon göstermektedir (200). Depresyon hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir duygusal stroop fMRG çalışmasında korkulu yüzler gösterildiğinde depresyon hastalarında daha yavaş işlendiği görülmüş, uyumlu-uyumsuz görevler sırasında depresyonu olan hastaların, sağ ve sol lateral prefrontal ve sağ fusiform girusta daha zayıf aktivasyon gösterdiği bulunmuştur (201). Bir diğer çalışmada ise, duygusal stroop görevi sırasında depresyon hastalarında herhangi bir duygu işleme süreci ile olay bağımlı potansiyeller arasında ilişki bulunamamıştır (202). Bu çalışmada her ne kadar duygusal stroop görevi ile beynin duygulanım ilişkili bölgelerinin çalıştırılması sağlanmış olması, beynin istirahat halindeki bağlantıları incelenememiştir. İstirahat hali beyin aktivitesi, beyin enerji tüketiminin büyük bir kısmından sorumludur ve özellikle psikiyatrik hastalıklarının nörobiyolojisinin

anlaşılmasında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (203). İstirahat hali beyin aktivitesinin, bağımsız bileşenler analizi ile incelenmesi, beyin ağlarındaki ufak değişikliklerin bile incelenebilmesine fırsat vermektedir (204). Bu nedenle, bu çalışmada duygusal stroop görevi ile gruplar arasında görülen farklılıkların, beynin istirahat halinde de devam edip etmediğinin incelenmesine gerek vardır.

Bu çalışmada, İPH tanısı olan hastalarda görülen depresyonun nöroanatomik ilişkisinin 18-57 yaş arası depresyon hastalarının incelediği çalışmaların bulguları ile korelasyon göstermiyor olmasının bir çok nedeni olabilir. Öncelikle İPH, nörodejeneratif bir hastalıktır ve araştırma sonuçlarından da görüldüğü gibi, sadece striatal yapılarda değil diğer beyin bölgelerinde de nörodejenerasyona sebep olabilir. Bu tez çalışmasının sonuçları da, İPH'ya eşlik eden depresyonun, genel populasyonda saptanan depresyondan farklı nörobiyolojik yönlerinin olduğunu ve beynin farklı bölgeleri ile ilişkili olduğunu gösterir niteliktedir. Ayrıca yapılan hiçbir görüntüleme çalışmasında depresyon grubunda yer alan hastaların belirti kümeleri tarif edilmemektedir. İdiopatik İPH hastalığına eşlik eden depresyon durumunda hastalar, daha az intihar ve suçluluk düşüncesi getirmekte, daha çok psikomotor retardasyon bildirmektedir (83,84). Hasta gruplarının farklı belirti kümeleri olması, farklı beyin alanlarının işlevlerindeki ya da hacimlerindeki değişme ile ilişkili olabilir. Ayrıca analiz yöntemi olarak ROI ilişkili analiz yerine tüm beyin voksel temelli morfometri analizi seçilmesi de çoklu karşılaştırma düzeltmesi nedeni ile bazı bölgelerdeki değişikliklerin tespit edilememesine neden olmuş olabilir. Özellikle anterior singulat korteks ve hipokampus ROI olarak seçilip ROI ilişkili voksel temelli

morfometri analizi yapılması, çoklu karşılaştırma ile anlamlılığını yitiren bölgelerin tespitini sağlayabilir. Son olarak, bu çalışmanın sonuçlarının genellenebilmesi için, daha geniş bir örneklemde tekrarlanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 55 İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış hastanın çalışmaya katıldığı bu araştırmada, hastaların % 45.5'i hayat boyu majör depresyon tanısı, % 25.5'i son bir ayda majör depresyon tanısı, % 20'si de İPH tanısı öncesinde majör depresyon tanısı almıştır. İPH tanısı öncesinde majör depresyon tanısı alma ve son bir ayda majör depresyon tanısı alma konusunda en belirleyici faktörler erken İPH başlangıç yaşı ve genç hasta yaşıdır ($p<0.05$). Diğer faktörler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Hayat boyu majör depresyon tanısı alan ve almayan hastalar arasında da HAM-D puanları dışında incelen faktörler açısından fark bulunmamıştır. Son bir ayda majör depresyon tanısı alan hastaların, son bir ayda majör depresyon tanısı almayan hastalara göre, pramipeksol kullanım oranının (% 7 - % 36, $p=0.036$) anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür, ropinirol kullanan hastalarda depresyon, daha sık görülme (% 50- % 21, $p=0.046$) eğilimindedir.
- 7 Majör depresyonu olan ve 7 majör depresyonu olmayan İPH hastası, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, UPDRS III skorları ve İPH süresi açısından eşleştirilerek majör depresyonun nöroanatomik ilişkisi açısından incelendiğinde, yapılan analizlerde hiçbir görüntüleme yöntemi için gruplar arasında FWE ve FDR düzeltmesi yapılmış 0.05 p değeri için anlamlı farklılık bulunmamıştır, ancak majör depresyonu olan hastaların sağ inferior parietal girus, sağ inferior frontal girus, sol presentral girus, medial frontal girus, singulat girus, sol superior frontal ve temporal girusta majör depresyonu olmayan hastalara göre gri cevher haciminin azaldığı, sağ superior ve orta

temporal girus , sağ ve sol orta ve inferior frontal girusun farklı bölgelerinde ise majör depresyonu olmayan hasta grubuna göre gri cevher haciminin arttığı bulunmuştur.

- Beyaz cevher hacimleri voksel temelli değerlendirmede incelendiğinde, majör depresyonu olan hastalarda majör depresyonu olmayan hastalara göre sol prekuneus ve parasentral lobulden oluşan bir alan ile temporal subgiral alan ve sağ medial frontal girus alanında beyaz cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır. Majör depresyonu olmayan hastalarda ise, majör depresyonu olan hastalara göre sol presentral, postsentral ve singulat girusta, sağ ve sol frontal ve sağ temporal subgiral bölgelerde beyaz cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır.
- Majör depresyonu olmayan hastalarda, majör depresyonu olan hastalara göre duygusal stroop görevi sırasında daha aktif olan alanlar incelendiğinde, en yüksek aktivite farkı gösteren bölgelerin solda orta frontal girus, inferior frontal girusu da içine alan presentral girus bölgeleri, talamus ve posterior singulat ile frontal bölgeye yakın olan singulat girusta ve insulada olduğu saptanmıştır. Sağda ise lentiform nükleus, klastrum ve kaudatı için alan bir bölge ile, superior, orta ve medial frontal girus, inferior parietal lobul ve orta temporal girus ile klastrumda kümelendiği görülmüştür. Majör depresyonu tanısı olan hastalarda, majör depresyonu tanısı olmayan hastalara göre daha aktif olan alanlar incelendiğinde, en yüksek aktivite farkı gösteren bölgelerin solda superior ve orta temporal ile superior ve orta frontal bölgelerde, sağda ise inferior frontal korteks ve anterior singulatta kümelendiği görülmüştür.

- Voksel temelli morfometri analizi sonuçları ile duygusal stroop görevi sırasında aktivite artışı gösteren bölgeler bir arada incelendiğinde, depresyon hastalarında sağ medial frontal kortekste hem gri cevher haciminde azalma olduğu hem de kontrol grubuna göre görev sırasında daha zayıf aktivitasyon gösterdiği, sağ inferior frontal girus ile sol superior temporal girusun ise depresyon hastalarında hem gri cevher haciminde artma olduğu hem de kontrol grubuna göre görev sırasında daha güçlü aktivitasyon gösterdiği bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. Annual Review of Neuroscience Annual Reviews Inc. 2003;26(1):81–104.
2. van der Hoek TC, Bus BA, Matui P, van der Marck MA, Esselink RA, Tendolkar I. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. Journal of Neurological Sciences 2011; 310 (1-2):220-224.
3. Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. European Journal of Neurology 2011; 18(3):448-453.
4. Arun MP, Bharath S, Pal PK, Singh G. Relationship of depression, disability, and quality of life in Parkinson's disease: a hospital-based case-control study. Neurology India 2011;59(2):185-189.
5. Kostić VS, Agosta F, Petrović I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. Neurology 2010;75(10):857-636.
6. Ebadi M, Pfeiffer RF. Parkinson’s Disease. CRC Press; 2005.
7. Starkstein S, Merello M. Psychiatric and Cognitive Disorders in Parkinson’s disease. Cambridge University Press. 2002;4-33.
8. Riedel O, Dodel R, Deuschl G, Klotsche J, Förstl H, Heuser I et al. Depression and care-dependency in Parkinson’s disease: Results from a

nationwide study of 1449 outpatients. Parkinsonism and Related Disorders 2012; 18: 598-601.

9. Sjödahl Hammarlund C, Hagell P, Nilsson MH. Motor and non-motor predictors of illness-related distress in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 2012; 18: 299-302.

10. Prediger RDS, Matheus FC, Schwarzbold ML, Lima MMS, Vital MABF. Anxiety in Parkinson's disease: A critical review of experimental and clinical studies. Neuropharmacology 2011; 62(1):115–24.

11. Gilman S. Neurobiology of Disease. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2007.

12. Lindgren HS, Dunnett SB. Cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease: what can be learned from rodent models? Eur J Neurosci. 2012; 35(12):1894-907.

13. Forno LS. The Lewy body in Parkinson's disease. Advances in neurology 1987; 45: 35-43.

14. Braak H, Ghebremedhin, E, Rüb, U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell and tissue research. 2004; 318(1): 121-134.

15. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. Lancet Neurology 2006; 5: 235-245.

16. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. Movement Disorders 2012; 27(5): 617-626.

17. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Annals of Neurology 2012; 72(6):893-901.

18. Ahlskog JE. Cheaper, simpler, and better: Tips for treating seniors with Parkinson disease. Mayo Clinic Proceedings. 2011; 86(12): 1211-1216.

19. Emre M. Parkinson Hastalığı. Ankara. Güneş Tıp Yayınevi 2010.

20. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, Fernandez HH. Nonmotor manifestations in Parkinson Disease. The Neurologist 2012; 18(1):1-16.

21. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders. 2009 July; 24(9):1333-1338.

22. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology. 2011; 258(3):494-499.

23. Qureshi SU, Amspoker AB, Calleo JS, Kunik ME, Marsh L. Anxiety disorders, physical illnesses and health care utilization in older male veterans with Parkinson disease and comorbid depression. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2012; 25(4):233-9.

24. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. Journal of Nuclear Medicine. 2005; 46(2): 227-232.

25. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. Cognitive and Behaviorual Neurology 2003; 16(4): 225-233.

26. Bruin VM, Bittencourt LR, Tufik S. Sleep-wake disturbances in Parkinson's disease: current evidence regarding diagnostic and therapeutic decisions. European Neurology 2012; 67(5):257-267.

27. Müller T. Drug therapy in patients with Parkinson’s disease. Translational Neurodegeneration 2012; 1(1):10.

28. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. Drug Safety 2009; 32(6): 475-488.

29. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2000; 68(4): 423-428.

30. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. Neuroscience Letters 2009; 465(1): 6-9.

31. Lim SY, Tan ZK, Ngam PI, Lor TL, Mohamed H, Schee JP et al. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. Parkinsonism and Related Disorders. 2011; 17(10): 761-764.

32. Ambermoon P, Carter A, Hall WD, Dissanayaka NN, O'Sullivan JD. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. Addiction 2011; 106(2): 283-93.

33. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. Annals of Neurology 2010; 68(6): 963-968

34. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. Archives of Neurology 2007; 64(2):212-216.

35. De Chazeron I, Llorca PM, Chéreau-Boudet I, Blanc O, Perriot J et al. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. Movement Disorders 2011; 26(11):2127-2130.

36. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Archives of Neurology 2010; 67(5):589-595.

37. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 2012; 18(10): 1079-1083.

38. Friedman JH. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. Journal of Pharmacy Practice 2011; 24(6): 534-40.

39. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. Movement Disorders 2007; 22(8):1061-1068.

40. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. Brain: A Journal of Neurology 2011; 134(Pt 11): 3299-3309.

41. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S et al. Visual hallusination in Parkinson’s disease with FDG-PET. Movement Disorders 2004; 19(7): 801-806.

42. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. CNC Spectrums 2008; 13(3 Suppl 4): 18-25.

43. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. Neurology 2001; 57(11): 2078-2082.

44. Goetz CG, Wuu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. Neurology 2005; 64(1): 81-86.

45. de Maindreville AD, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. Movement Disorders 2005; 20(2):212-217.

46. Tandberg E, Larsen JP, Nessler EG, Riise T, Aarli JA. The epidemiology of Parkinson's disease in the county of Rogaland, Norway. Movement Disorders 1995; 10(5): 541-549.

47. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. Movement Disorders 2008; 23(11): 1541-5.

48. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. Arch Neurol. 2010; 67(8):996-1001.

49. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. Journal of Neurological Sciences 2010; 289(1-2): 12-17.

50. Friedman JH. Parkinson’s disease psychosis 2010: A review article. Parkinsonism and related disorders 2010; 16:553-560.

51. Kahraman Y. Demanslar. Ankara. Sigma Publishing 2011.

52. Karceski S. Early Parkinson disease and depression. Neurology 2007; 69(4): E2-3.

53. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. Neurology 2007; 69(4): 342-347.

54. Naismith SL, Hickie IB, Lewis SJ. The role of mild depression in sleep disturbance and quality of life in Parkinson's disease. The Journal of Neuropychiatry and Clinical Neurosciences 2010; 22(4):384-389.

55. Kasten M, Kertelge L, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, van der Vegt J et al. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. Movement Disorders 2012; 27(6): 754-759.

56. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology 2011; 258(3): 494-499.

57. Reiff J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G et al. Subthreshold depression in Parkinson's disease. Movement Disorders 2011; 26(9): 1741-1744.

58. Paumier KL, Siderowf AD, Auinger P, Oakes D, Madhavan L, Espay AJet al. Parkinson Study Group Genetics Epidemiology Working Group. Tricyclic antidepressants delay the need for dopaminergic therapy in early Parkinson's disease. Movement Disorders 2012; 27(7): 880-887.

59. Ellgring H, Seiler S, Nagel U, Perleth B, Gasser T, Oertel WH. Psychosocial problems of Parkinson patients: approaches to assessment and treatment. Advances in Neurology 1990; 53:349-353.

60. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurology 2006; 5(1): 75-86.

61. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. Archives of General Psychiatry 2007; 64(12): 1385-1392.

62. Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, Fava M, Bitran S, Sousa JL et al. Assessing depression and factors possibly associated with depression during the course of Parkinson's disease. Annals of Clinical Psychiatry 2011; 23(3): 171-177.

63. Dissanayaka NN, O'Sullivan JD, Silburn PA, Mellick GD. Assessment methods and factors associated with depression in Parkinson's disease. Journal of Neurological Sciences 2011; 310(1-2): 208-210.

64. Fernandez HH, See RH, Gary MF, Bowers D, Rodriguez RL, Jacobson C et al. Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2009; 22(4): 223-227.

65. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Rivas SP, Fernandez AL, Lai EC et al. The relation of falls to fatigue, depression and daytime sleepiness in Parkinson's disease. European Neurology 2012; 67(6): 326-30.

66. Dewey RB Jr, Taneja A, McClintock SM, Cullum CM, Dewey RB 3rd, Bernstein I, Husain MM. Motor symptoms at onset of Parkinson disease and risk for cognitive impairment and depression. Cognitive and Behavioral Neurology 2012; 25(3): 115-120.

67. Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. Biological Psychiatry 1999; 45: 187–192.

68. Foster PS, Drago V, Crucian GP, Sullivan WK, Rhodes RD, Shenal BV et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration. Journal of the Neurological Sciences. 2011; 305(1-2): 131-135.

69. Boileau I, Warsh JJ, Guttman M, Saint-Cyr JA, McCluskey T, Rusjan Pet al. Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [11C]DASB. Movement Disorders 2008; 23(12): 1776-1780.

70. Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. Neurology 2010; 75(21): 1920-1927.

71. Politis M, Wu K, Loane C, Kiferle L, Molloy S, Brooks DJ et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. Neurobiology of Disease 2010; 40(1): 216-221.

72. Ballanger B, Klinger H, Eche J, Lerond J, Vallet AE, Le Bars D et al. Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. Movement Disorders 2012; 27(1): 84-89.

73. Navailles S, De Deurwaerdère P. Contribution of serotonergic transmission to the motor and cognitive effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus or levodopa in Parkinson's disease. Molecular Neurobiology 2012; 45(1): 173-185.

74. Politis M, Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. The Scientific World Journal 2011; 11: 1726-1734.

75. Wu H, Lou C, Huang Z, Shi G. SPECT imaging of dopamine transporters with (99m)Tc-TRODAT-1 in major depression and Parkinson's disease. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2011; 23(1): 63-67.

76. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NTet al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences 2012; 322(1-2): 132-136.

77. Li W, Liu J, Skidmore F, Liu Y, Tian J, Li K. White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson Disease with depression: a diffusion tensor MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31(10):1861-6.

78. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. Neuroimage 2011 14. (Epub ahead of print)

79. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD. Dorsolateral Prefrontal Cortex and Anterior Cingulate Cortex White Matter Alterations in Late-Life Depression. Biological Psychiatry 2006; 15;60(12):1356-63.

80. Colloby SJ, Firbank MJ, Thomas AJ, Vasudev A, Parry SW, O'Brien JT. White matter changes in late-life depression: A diffusion tensor imaging study. Journal of Affective Disorders 2011; 135: 216–220.

81. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. Acta Neurologica Scandinavica. 2006; 113(1): 1-8.

82. Richard IH. Depression and apathy in Parkinson's disease. Current Neurology and Neuroscience Reports 2007; 7(4): 295-301.

83. Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Components of depression in Parkinson disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2012; 25(3): 131-137.

84. Schwarz J, Odin P, Buhmann C, Csoti I, Jost W, Wüllner U, Storch A. Depression in Parkinson's disease. Journal of Neurology 2011; 258(Suppl 2): S336-338.

85. Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, Shuttleworth EC, Christy JA. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1990; 53(4): 275-278.

86. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. Neurology 2002; 59(3): 408-413.

87. Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, LaDonna KA, Kurlan R. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. Cognitive and Behavioral Neurology 2004; 17(4): 201-207.

88. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. Parkinsonism and Related Disorders 2009; 15(4): 295-299.

89. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C et al. Clinical, neuropsychological and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. Movement Disorders 2002; 17(2): 366-371.

90. Ringman JM, Diaz-Olavarrieta C, Rodriguez Y, Fairbanks L, Cummings JL. The prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in a population with Parkinson's disease in Mexico. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology 2002; 15(2): 99-105.

91. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1992; 4(2): 134-139.

92. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2002; 73(6): 636-642.

93. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. Movement Disorders 2007; 22(6): 778-784.

94. Ziropadja Lj, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. Parkinsonism and Related Disorders 2012; 18(4): 339-342.

95. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2002; 73(6): 636-642.

96. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. Neurology 2006; 67(1): 33-38.

97. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2010; 23(1): 35-41.

98. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: Seperate factors in Parkinson's disease. Jornal of International Neuropsychological Society 2011; 17:1058-1066

99. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. Movement Disorders 2008; 23(7): 964-969.

100. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Rosin MV, Esposito F, Furman MR, Bellini G. Apathy: a complex symptom specific to the clinical pattern of presentation of Parkinson's disease? American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. 2012; 27(3):196-201.

101. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C: Prevalence and characteristics of alexithymia in Parkinson's disease. Psychosomatics 2010; 51(1): 22–28.

102. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C. Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms. European Journal of Neurology 2006; 13(8): 836-41.

103. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R. Alexithymia is associated with depression in de novo Parkinson's disease. Psychotherapy and Psychosomatics 2011; 80:251-253.

104. Fujiwara S, Kimura F, Hosokawa T, Ishida S, Sugino M, Hanafusa T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease. Geriatrics and Gerontology International. 2011; 11(3): 275-281.

105. Fibiger HC. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. The Canadian Journal of Neurological Sciences 1984; 11(1 Suppl): 105-107.

106. Grafton ST. Contributions of functional imaging to understanding Parkinsonian symptoms. Current Opinion in Neurobiology 2004; 14(6): 715-719.

107. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. Acta Neurologica Scandinavica 2005; 111: 94–105.

108. Carey RJ. An examination of Parkinsonian versus anhedonia contributions to self-stimulation impairments induced by dopamine dysfunction. Behavioural Brain Research 1986; 22(2): 117-125.

109. Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. Mov Disord. 2011; 26(10):1825-34.

110. Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. The journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2006; 18(3): 397-401.

111. Reichmann H, Odin P, Brecht HM, Koster J, Kraus PH. Changing dopamine agonist treatment in Parkinson's disease: experiences with switching to pramipexole. Journal of Neural Transmission 2006; 71: 17–25.

112. Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. Journal of Neural Transmission 2003; 110(10): 1119-1127.

113. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. Movement Disorders 2010; 25(7): 838-845.

114. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Movement Disorders 2011; 26(3): 484-492.

115. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. Biological Psychiatry 1993; 34(7): 465-470.

116. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Neurology 1997; 49(4): 1168-1170.

117. Chen P, Kales HC, Weintraub D, Blow FC, Jiang L, Mellow AM. Antidepressant treatment of veterans with Parkinson's disease and depression: Analysis of a national sample. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2007; 20: 161–165.

118. Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2012; 25(2): 113-121.

119. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. Neurology 2009; 72(10): 886-892.

120. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. Neurology 2010; 75(5): 448-455.

121. Leentjens AF, Verhey FR, Vreeling FW. Successful treatment of depression in a Parkinson disease patient with bupropion. Nederlandst Tijdschrift Voor Geneeskunde 2000; 144(45): 2157-2159.

122. Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and it's various treatments. Medical Hypotheses 2010; 75(6): 544-546.

123. Rajapakse S, Abeynaike L, Wickramarathne T. Venlafaxine-associated serotonin syndrome causing severe rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with idiopathic Parkinson disease. Journal of Clinical Psychopharmacology 2010; 30(5): 620-622.

124. Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, Lai D. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. Parkinsonism and Related Disorders 2011; 17(3): 156-159.

125. Black KJ. A new (old) treatment option for depression in Parkinson's disease. The American Journal of Psychiatry 2011; 168(10): 1015-1016.

126. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, Bienfait KL, Friedman J. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. The American Journal of Psychiatry 2011; 168(10): 1066-1074.

127. Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2012; 25(2): 113-121.

128. Yasui N, Sekiguchi K, Hamaguchi H, Kanda F. The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. The Kobe Journal of Medical Sciences 2011; 56(5): E214-219.

129. Korchounov A, Winter Y, Rössy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo PD. Clinical Neuropharmacology 2012; 35(3): 121-124.

130. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism and Related Disorders 2006; 12(5): 265-272.

131. Okun MS, Wu SS, Foote KD, Bowers D, Gogna S, Price C, Malaty I, Rodriguez RL, Jacobson CE, Ward H. Do stable patients with a premorbid depression history have a worse outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease? Neurosurgery 2011; 69(2): 357-360.

132. Martisova E, Aisa B, Guereñu G, Ramírez MJ. Effects of early maternal separation on biobehavioral and neuropathological markers of Alzheimer's disease in adult male rats. Curr Alzheimer Res. 2012. [Epub ahead of print]

133. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. Experimental Neurology 2012; 233(1): 79-86.

134. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Klavuzu. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008:13-31.

135. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. 2008. 133-170

136. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. American Psychiatric Association. 2000.

137. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010, 317-330.

138. Patterson DW, Schmidt LA. Neuroanatomy of the human affective system. Brain and Cognition 2003; 52(1): 24-26.

139. Ray RD, Zald DH. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2012; 36(1): 479-501.

140. Stahl SM. Depresyon ve Bipolar Bozukluk, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3.Baskı. Cambridge University Press. 2010.

141. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005; 45(5): 651-660.

142. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Clinical Version (SCID.1/CV). American Psychiatric Press. Washington D.C. 1997.

143. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:233-6.

144. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatri'de Kullanılan Klinik Ölçekler. 6. Baskı. Hekimler Yayın Birliği Yayınları. 2012.

145. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13: 273-281.

146. Schrag A, Leentjens AF. Parkinson disease: Scales to detect depression in Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012;8(7):359-60.

147. Akdemir A, Örsel İ, Dağ H, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4(4): 251-259.

148. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. Mov Disord. 2011;26(3):407-15.

149. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959; 32: 50-55.

150. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9: 114-117.

151. Gülseren Ş, Atun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formunun geçerlilik ve güvenilirliğinin çalışması. Nöropsikiyatri Arşivi 2001; 38(3): 142-150.

152. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2000; 3(2): 7-13.

153. Baran, Z. Comparison of young, elderly and Alzheimer Type Dementia groups for emotional memory performance (In Turkish). PhD Doctoral Dissertation. Ankara. Hacettepe University. 2011.

154. http://www.sdmproject.com/utilities/?show=Coordinates (Tarih: 01.03.2013).

155. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L et al. "Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping". Human Brain Mapping 2000; 10:120-131.

156. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC et al. Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Hum Brain Mapping 1997; 5: 238-242.

157. Büchtemann D, Luppa M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late life depression: a systematic review. J Affect Disord. 2012; 142(1-3):172-179.

158. Wang J, Williams J, Lavorato D, Schmitz N, Dewa C, Patten SB. The incidence of major depression in Canada: the National Population Health Survey. J Affect Disord. 2010; 123(1-3):158-63.

159. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJ, van Tuijl HR, Otte W, Smit F et al. Incidence and recurrence of late life depression. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(12):1394-401.

160. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüðü, Ankara.1998.

161. Kuloğlu M, Çayköylü A, Akyol ES, İbiloğlu A, Özer ÖA. Bir eğitim hastanesinde konsultasyonla depresyon tanısı alan vakaların özellikleri. Kriz Dergisi 2007; 15(3):9-19.

162. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. Eur J Neurol. 2004; 11(5):315-20.

163. Akça A, Ak M, Sütçügil L, Özşahin A, Kütükçü Y. Parkinson Hastalığı;'nda depresyon için sertralin ve venlafaksin tedavisinin karşılaştırılması. Nöropsikiyatri Arşivi. 2011; 48: 201-206.

164. Sarandöl A, Eker SS, Sivrioğlu SE, Özkaya G, Erer S, Zarifoğlu M et al. Parkinson Hastalarında Psikiyatrik Bozuklukların Araştırılması. Yeni Symposium. 2002; 45(2): 74-79.

165. Onur E, Yemez B, Cengizçetin N, Mertol S, Yaka E, Gürzyalçın N et al. Parkinson Hastalığı'nda depresyon sıklığı ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler. Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 49-53.

166. Nilsson FM, Kessing LV, Sorenson TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. Acta Psychiatrica Scandinavica 2002; 106:202-211.

167. Calne SM, Lidstone SC, Kumar A. Psychosocial issues in young-onset Parkinson's disease: Current research and challenges. Parkisonism and Related Disorders 2008; 14: 143-150.

168. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. Acta Psychiatrica Scandinavica 2001; 104:380-386.

169. Carroll JC, Iba M, Bangasser DA, Valentino RJ, James MJ, Brunden KR, Chronic stres exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic Mouse model of taupathy. Journal of Neuroscience 2011; 31(40):14436-49.

170. Ros-Bernal F, Hunot S, Herrero MT, Parnadeau S, Corvol JC, Lu L et al. Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in Parkinsonism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(16):6632-7.

171. Franco-Chaves JA, Mateus CF, Luckenbaugh DA, Martinez PE, Mallinger AG, Zarate CA Jr. Combining a dopamine agonist and selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression: A double blind randomized pilot study. Journal of Affective Disorders 2013; 18: S0165-0327(13)00118-3.

172. Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment resistant depression: an open label trial. Scientific World Journal 2012; 2012:372-474.

173. Harada T, Ishizaki F, Horie N, Nitta Y, Yamada T, Sasaki T et al. New dopamine agonist pramipexole improves Parkinsonizm and depression in Parkinson's disease. Hiroshima J Med Sci. 2011; 60(4):79-82.

174. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O et al. Pramipexole fort he treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Lancet Neurology 2010; 9(6):573-80.

175. Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-Dopa treatment. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35(3):556-64.

176. Ghorpade S, Tripathi R, Sonawane D, Manjrekar N. Evaluation of antidepressant activity of ropinirole coadministered with fluoxetine in acute and chronic behavioural models of depression in rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2011; 22(4):109-14.

177. Benes H, Mattern W, Peglau I, Dreykluft T, Bergmann L, Hansen C et al. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo controlled study. J Neurol. 2011; 258(6):1046-54.

178. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. "Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease." Movement Disorders 2004;19 (9): 1020–1028.

179. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological) 1995; 57:289–300.

180. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. NeuroImage 2002; 15:870–8.

181. Martinu K, Degroot C, Madjar C, Strafella AP, Monchi O. Levodopa influences striatal activity but does not affect cortical hyper-activity in İPH's disease. Eur J Neurosci. 2012; 35(4):572-83.

182. Mah L, Zarate CA Jr, Nugent AC, Singh JB, Manji HK, Drevets WC. Neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(4):545-51.

183. Cardoso EF, Maia FM, Fregni F, Myczkowski ML, Melo LM, Sato JR, et al. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. Neuroimage 2009; 47(2):467-72.

184. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depressio n: a voxel-based morphometry study. Mov Disord. 2008;23(1):42-6.

185. Yuan Y, Zhu W, Zhang Z, Bai F, Yu H, Shi Y, et al. Regional gray matter changes are associated with cognitive deficits in remitted geriatric

depression: an optimized voxel-based morphometry study. Biol Psychiatry. 2008;64(6):541-544.

186. Koolschijn PC, van Haren NE, Schnack HG, Janssen J, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Cortical thickness and voxel-based morphometry in depressed elderly. Eur Neuropsychopharmacol. 2010; 20(6):398-404.

187. Colloby SJ, Firbank MJ, Vasudev A, Parry SW, Thomas AJ, O'Brien JT. Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. J Affect Disord. 2011; 133(1-2):158-64.

188. Zou K, Deng W, Li T, Zhang B, Jiang L, Huang C. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: anoptimized voxel-based morphometry study. Biol Psychiatry 2010; 67(2):186-8.

189. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. Eur J Radiol. 2011; 80(2): 395-9.

190. Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012; 22(3):190-7.

191. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta analysis of voxel based morphometry studies. J Affect Disord. 2012; 138(1-2):9-18.

192. Du MY, Wu QZ, Yue Q, Li J, Liao Y, Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012; 36(1):11-6.

193. Lai CH. Gray matter volume in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Psychiatry Res. 2013; 211(1):37-46.

194. Yuan Y, Zhang Z, Bai F, Yu H, You J, Shi Y et al. Larger regional white matter volume is associated with executive function d eficit in remitted geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study. J Affect Disord. 2009;115(1-2):225-9.

195. Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. J Neurol. 2003;250 (Suppl 1):I15-23.

196. Gotlib, IH, McCann CD. Construct accessibility and depression: An examination of cognitive and affective factors. Journal of Personality and Social Psychology 1984; 47 (2): 427–439.

197. Algom D, Chajut E, Lev S. A rational look at the emotional stroop phenomenon: a generic slowdown, not a stroop effect. J Exp Psychol Gen. 2004; 133(3):323-38.

198. Lane RD, Weidenbacher H, Smith R, Fort C, Thayer JF, Allen JJ. Subgenual anterior cingulate cortex activity covariation with cardiac vagal control is altered in depression. J Affect Disord. 2013 Mar 6. pii: S0165-0327(13)00121-3. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.005.

199. Karataş S. Bilnot Bataryası El Kitabı. Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2. Baskı. Ankara. Hacettepe Yayınları. 2004.

200. Lagopoulos J, Malhi GS. A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder.Neuroreport 2007; 18(15):1583-7.

201. Chechko N, Augustin M, Zvyagintsev M, Schneider F, Habel U, Kellermann T. Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. J Affect Disord. 2013 Feb 7. pii: S0165-0327(13)00066-9. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.013.

202. Fisher JE, Sass SM, Heller W, Silton RL, Edgar JC, Stewart JL, Miller GA. Time course of processing emotional stimuli as a function of perceived emotional intelligence, anxiety, and depression. Emotion 2010;10(4):486-97.

203.Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H et al. Resting state functional connectivity in major depresiion: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biol Psychiatry 2007;62(5):429-37.

204.Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connevtivity using independent component analysis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005;360(1457):1001-13.

8. ÖZET

İdiopatik Parkinson Hastalığı'na Eşlik Eden Depresyonun Belirleyicileri Ve Nöroanatomik İlişkisinin İncelenmesi

Majör Depresyon, İdiopatik Parkinson Hastalığı'na (İPH) sıklıkla eşlik etmektedir ve bu birlikteliğin psikososyal ve nörobiyolojik yönleri iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada, 55 İPH hastası, depresyon sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacı ile SCID-I, sosyodemografik veri formu ve diğer klinik ölçekler ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, UPDRS III puanları ve İPH süresi açısından depresyonu olan ve depresyonu olmayan 7 İPH hastası eşleştirilmiş ve depresyonun nöroanatomik ilişkisini incelemek amacı ile, iki grup, voksel temelli morfometri analizi ile gri ve beyaz cevher hacimleri, duygusal stroop fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile görev ilişkili aktivasyonları açısından karşılaştırılmıştır. İPH'da hayat boyu depresyon (% 45.5), son bir ayda depresyon (% 25.5) ve İPH öncesinde depresyon öyküsünün (% 20) sık olduğu, depresyon için en belirleyici faktörlerin erken İPH başlangıç yaşı ve genç hasta yaşı olduğu bulunmuştur. Majör depresyonu olan ve majör depresyonu olmayan İPH hastalarının frontal girus ve temporal girustaki bazı gri ve beyaz cevher bölgeleri açısından anlamlı farklılık gösterdiği, striatal yapılar ve anterior singulat açısından gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Majör depresyonu olan hastalarda, sağ medial frontal kortekste hem gri cevher haciminde azalma hem de duygusal stroop görevi sırasında daha zayıf aktivasyon sinyalleri mevcuttur. Bu çalışma, İPH'ya

depresyonun sıklıkla eşlik ettiğini ve depresyonun genel populasyonda saptanan depresyondan farklı nörobiyolojik ilişkileri olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının tekrarlanabilmesi için, daha geniş örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, depresyon, voksel temelli görüntüleme, emosyonel stroop

9. SUMMARY

Evaluation of the Determinants and Neuroanatomical Associations of The Depression that is Comorbid With İdiopathic Parkinson's Disease

Major depression is frequently comorbid with Idiopathic Parkinson's disease (IPD) and the psychosocial and neurobiologic aspects of this comorbidity are not well-known. In this study, 55 IPD patients were evaluated wıth SCID-I, sociodemographic data form and other clinical scales, in order to measure depression frequency and its related factors. After the evaluation, 7 IPD patients that had a comorbid depression were matched with 7 IPD patients that did not have a comorbid depression, for age, gender, educational status, UPDRS III scores and duration of IPD symptoms and in order to examine the neuroanatomical relationship of depression, two groups were compared for gray and white matter volumes using voxel based morphometry analysis and for task related activations using emotional stroop functional magnetic resonance imaging. It has been found that the diagnosis of life time depression (% 45.5), depression in the last month (%25.5) and depression before IPD diagnosis is common and the major determinants of having a depression diagnosis are early IPD onset and young patient age. Compared to IPD patients that did not have a comorbid depression, IPD patients that had a comorbid depression showed significant differences in gray and white matter of several frontal gyrus and temporal gyrus regions, but no difference in striatal structures and anterior cingulate were found. In IPD patients that had a comorbid depression, right medial frontal cortex had

both decreased gray matter volume and decreased activation during emotional stroop task. This study points out that depression is frequently comorbid in IPD and that depression in IPD may have different neurobiological correlates compared to the depression in the general population. Further studies with larger sample sizes are needed to replicate the results of this study.

Keywords: Parkinson, depression, voxel based morphometry, emotional stroop

10. EKLER

10.1. Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:
Hastanın Adı Soyadı:
Dosya Numarası:
Adres:
Telefon:
Yaş:
Cinsiyet: Kadın ( ) Erkek ( )
Medeni Durum: Bekar ( ) Evli ( ) Boşanmış ( ) Dul ( )
Çocuk Sayısı:
Eğitim Düzeyi: İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite( )
Meslek :
Çalışma durumu : Çalışıyorum ( ) Çalışmıyorum( )
İş Değiştirme: Hiç( ) Nadiren( ) sık( )
İş değiştirme nedeni:
Aylık Toplam Gelir: Gelir yok( ) 1000 TL'den az( ) 1000 - 2000 TL arası( ) 2000 TL'den çok( )
Kullandığı El:
İdiopatik Parkinson Hastalığı Başlangıç Yaşı:
Hastalığın Başından Beri Geçen Süre:
Hastalık Aile Öyküsü:
Parkinson Hastalığı Tedavisi İçin Kullandığı İlaçlar (dozları ve saatleri ile):
Geçmişte Parkinson Hastalığı İçin Kullandığı İlaçlar:
Ne Kadar Zamandır İlaçlarını Bu Şekilde Kullandığı:
Özgeçmişte Psikiyatrik Hastalık Mevcudiyeti:
Özgeçmişte Psikotrop ilaç kullanımı (Tedavisi-dozu-süresi):
Parkinson Tanısı Öncesinde Depresyon Dönemi Olup Olmadığı:
Geçmiş Depresyon Tedavileri (Tedavisi-dozu-süresi):
Varsa Depresif Belirtilerin Özellikleri (Atipik / Tipik):
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:
Alkol/ Madde Kullanımı (Var / Yok):
Varsa süresi:
Diabetes Mellitus Varlığı (Var / Yok):
Varsa süresi:
Hipertansiyon Varlığı (Var / Yok):
Varsa süresi:
Kullandığı Diğer İlaçlar:
Bilinen Diğer Hastalıklar:

10.2. Kısa Akıl Muayenesi Testi

(Türkiye Psikiyatri Derneği Arşivi'nden alınmıştır.)

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

KISA AKIL MUAYENESİ (KAM)

1. Yönelim:

Puan		Puan	
1☐	Yıl?	1☐	Ülke?
1☐	Mevsim?	1☐	İl?
1☐	Ay?	1☐	İlçe?
1☐	Ayın kaçı?	1☐	Hastane?
1☐	Günlerden ne?	1☐	Kat?

2. Kayıt

Hastaya 3 ilgisiz nesne söylenecek, sonra yinelemesi istenecek. (Her doğru yanıt 1 puan)

Nesneler	Yanıtlar	Puan
1.	1.	1☐
2.	2.	1☐
3.	3.	1☐
Deneme Sayısı :		

3. Dikkat ve Hesap (Aşağıdaki ilk işlemde hasta uyum sağlayamıyorsa, ikincisi denenecek)

1. 100'den başlayarak geriye doğru 7'şer eksilterek sayınız.

	100	**93**	**86**	**79**	**72**	**65**
Puan	1☐	1☐	1☐	1☐	1☐	1☐

2. **DÜNYA** sözcüğünün harflerini tersten söyleyiniz.

	A	**Y**	**N**	**Ü**	**D**
Puan	1☐	1☐	1☐	1☐	1☐

4. Çağırma (Hatırlama)

Kayıt bölümündeki üç nesne ismi yeniden sorulacak. Her nesne için 1 puan

Yanıtlar	Puan
1.	1☐
2.	1☐
3.	1☐

5. Dil

1. İsimlendirme: a) Kol saati gösterilecek sorulacak, bu ne? 1☐
Her doğru cevap 1 puan b) Kalem gösterilecek sorulacak, bu ne? 1☐

2. Yineleme: Hastaya şu cümleyi yinelemesini söyleyiniz.
"Dün gece yarısı uykum kaçtığı için yataktan kalkarak sigara içtim."

Yanıt : .....
Doğru cevap 1 puan ☐

3. Üç durum emri: Üç emri uygulamasını hastadan isteyiniz.
"Sağ elinize bir kağıt alın, ikiye katlayın, yere koyun."
1☐ 1☐ 1☐

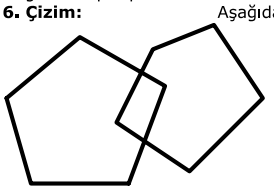
4. Okuma: Hastaya aşağıdaki yazıyı okuyup, orada söylenen hareketi yapmasını isteyiniz.

GÖZLERİNİ KAPAT. Doğru cevap 1 puan ☐

5. Yazma: Hastaya bir cümle yazmasını söyleyiniz.

.....
Doğru cevap 1 puan ☐

6. Çizim: Aşağıdaki çizimi kopya etmesini isteyiniz.



1 puan için 10 açının hepsi de bulunmalı. Titreme ve kaymalar, eğrilikler gözönüne alınmamalı. 1☐

Bilinç Düzeyi: Uyanık Uykulu Stupor Koma

Toplam Puan: _____

10.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

(Türkiye Psikiyatri Derneği Arşivi'nden alınmıştır. Puanlama 'Psikiyatri'de Kullanılan Klinik Ölçekler' (144) kitabına uygun şekilde yapılmıştır.)

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

10.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

(Türkiye Psikiyatri Derneği Arşivi'nden alınmıştır.)

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

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

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

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

10.5. Apati Değerlendirme Ölçeği

(Psikiyatri'de Kullanılan Klinik Ölçekler (144) kitabından alınmıştır.)

APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Son 1 ay değerlendirilerek puanlanır.

Hiç karakteristik değil	Çok az karakteristik	Biraz karakteristik	Çok karakteristik
1	2	3	4

1. Çevresiyle ilgilidir.
2. Gün içinde bir şeyler yapar.
3. Kendi başına bir şeylere başlamak onun için önemlidir.
4. Yeni deneyimlere karşı ilgi duyar.
5. Yeni şeyler öğrenmeye ilgilidir.
6. Her şey için az çaba sarfeder.
7. Yaşama yoğun ilgi gösterir.
8. Bir işi sonuna kadar götürmek onun için önemlidir.
9. Zamanını ilgi duyduğu şeylerle geçirir.
10. Her gün birini ona ne yapacağını söylemesi gerekir.
11. Sorunlarıyla olması gerekenden daha az ilgilidir.
12. Arkadaşları vardır.
13. Arkadaşları ile birlikte olmak onun için önemlidir.
14. İyi bir şey olduğunda heyecan duyar.
15. Sorunlarını tüm açıklağı ile anlar.
16. Gün içinde bir şeyler yapmak onun için önemlidir.
17. İnsiyatif sahibidir.
18. Motivasyonu vardır.

10.6. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS)

BIRLESIK PARKINSON HASTALIGI DEGERLENDIRME ÖLÇEGI
UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIS VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüsme temelinde degerlendirilir.

1. Entelektüel Yikim
- 0- Yoktur
- 1- Hafif derecededir. Olaylari kismen unutma disinda güçlük yok, sürekli unutkanlik hali.
- 2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle bas etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.
- 3- Agir bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden agir bellek yitimi. Problemlerle bas etmede agir bozukluk.
- 4- Agir bellek yitimi. Sadece kisi oryantasyonun korunmasi ile giden agir bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi basaramaz. Bakim için çok fazla yardim gereksinimi vardir. Hiçbir zaman yalniz birakilamaz.

2. Düsünce Bozukluklari (Demans veya Ilaç Entoksikasyonuna Bagli)
- 0- Yoktur
- 1- Canli rüyalar vardir
- 2- Iç görünün korundugu "benign" halüsinasyonlar.
- 3- Ara sira veya sik sik hallüsinasyon ya da delirler (hezeyanlar), içgörü bozulmustur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.
- 4- Sürekli hallüsinasyon, delirler.veya belirgin psikoz vardir. Kendine bakamaz

3. Depresyon
- 0- Yoktur
- 1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.
- 2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).
- 3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).
- 4- Vejetatif semptomlar ve intihar düsünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. *Motivasyon / Inisiyatif*
- 0- Normal
- 1- Eskisinden daha az hakkini savunur, daha pasif.
- 2- Seçilmis (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 4- Içe kapaniklik, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YASAM AKTIVITELERI
"On/off' dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde On ve Off dönemleri için ayri ayri degerlendirilir. On ve Off dönemlerinden neyin kastedildiginin hasta tarafindan anlasilmasi saglanmalidir. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliligi hakkindaki sorularinizi yanitlayabilir.

5. Konusma
- 0- Normal
- 1- Hafif derecede bozulmustur. Anlasilmasinda güçlük yoktur.
- 2- Orta derecede bozulmustur. Bazen tekrarlamasi istenir.
- 3- Agir derecede bozulmustur. Sik sik tekrarlamasi istenir.
- 4- Çogu zaman anlasilamaz.

6. Salivasyon

0- Normal
1- Hafif, ancak agizda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
3- Belirgin tükürük artisi ile giden bir miktar tükürük akmasi olur.
4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.
1- Nadiren yutma problemi.
2- Ara sira yutma problemi.
3- Yumusak gida gerektirecek kadar yutma problemi
4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazi

0- Normal
1- Hafif yavaslama veya harflerde küçülme.
2- Orta derecede yavaslama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
3- Agir derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
4- Kelimelerin büyük çogunlugu okunamaz.

9. Biçak ve Diger Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.
1- Biraz yavas ve beceriksiz, ancak yardim gereksinimi yoktur.
2- Beceriksiz ve yavas olmasina karsin birçok gida maddesini kesebilir, kismen yardim gereksinimi vardir.
3- Gidalar baskasi tarafindan kesilmelidir, ancak halen, yavas bir sekilde yiyebilir. 4- Beslenmede tamamen yardima muhtaçtir.

10. Giyinme

0- Normal.
1- Biraz yavas, fakat yardim gereksinimi yoktur.
2- Zaman zaman dügme ilikleme, giysilerin kollarini geçirmede yardim gerekir.
3- Önemli ölçüde yardim gereksinimi vardir, ancak bazilarini yalniz yapabilir.
4- Tamamen yardim gerekir.+

11. Kisisel Temizlik

0- Normal
1- Biraz yavas, ancak yardim gereksinimi yoktur.
2- Dus ya da banyo yapmasinda yardim gerekir, veya çok yavas olarak yapabilir.
3- Yikanma, dis firçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardim gerekir.
4- Foley sonda veya diger mekanik araçlara gereksinimi vardir.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Basedebilme

0- Normal
1- Biraz yavas ve beceriksiz, ancak yardim gereksinimi yoktur
2- Yalniz basina dönebilir veya örtüler ile basedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardir
3- Baslayabilir, fakat tek basina dönemez ya da örtüler ile basedemez/düzeltemez.
4- Yardimsiz yapamaz.

13. Düsme (Donma Ile Iliskisiz)

0- Yoktur
1- Nadiren düsme.
2- Ara sira düsme, günde bir kereden az.
3- Günde ortalama bir kere düsme.
4- Günde bir kereden fazla düsme.

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.
1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi baslatmada tereddüt olabilir.
2- Zaman zaman yürürken donma.
3- Sik sik donma, ara sira donmaya bagli düsme.
4- Donmaya bagli sik sik düsme.

15. Yürüme

0- Normal
1- Ilimli güçlük. Kollarini sallamayabilir ya da ayaklarini sürüyebilir.
2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
3- Yürümede agir derecede bozukluk, destek gerekir.
4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

0- Yoktur
1- Hafif ve seyrek olarak vardir.
2- Orta derecededir; hastayi rahatsiz eder.
3- Ileri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
4- Çok agir derecededir, aktivitelerin çogunu etkiler.

17. Parkinsonizmle Ilgili Duysal Yakinmalar

0- Yoktur
1- Zaman zaman uyusma, karincalanma veya hafif agri.
2- Sik sik uyusma, karincalanma veya agri; izdirap verici ölçüde degil.
3- Sik sik agrili duyumlar.
4- Izdirap verici agri.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sirasinda hastanin içinde bulundugu durum zemininde her madde degerlendirilir. Ilerideki takiplerde hastanin muayenesi günün ayni saatinde ve hastanin ilaç alma araliklarina uygun bir zamanda yapilir.

18. Konusma

0- Normal
1- Ilimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybi.
2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlasilabilir.
3- Belirgin derecede bozulmustur, anlasilmasi güçtür.
4- Anlasilamaz.

19. Yüz Ifadesi

0- Normal
1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
2- Ilimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardir.
3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralik kalir.
4- Yüz ifadesinin agir derecede veya tam kaybi ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralik kalir.

20. Istirahat Tremoru

0- Yoktur
1- Hafif ve seyrek olarak saptanir.
2- Düsük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak arasira mevcuttur.
3- Orta.amplitüdlü ve çogu zaman vardir.
4- Yüksek amplitüdlü ve çogu zaman vardir.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur
1- Hafiftir, hareketle ortaya çikar.
2- 2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çikar.
3- Orta amplitüdlüdür, hareketle oldugu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çikar
4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller '

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre degerlendirilir, disli çark ihmal edilir)

0- Yoktur
1- Hafiftir veya sadece karsi uzvun hareketi sirasinda saptanabilir.
2- Hafif - orta derecededir.
3- Belirgindir, hareketin tüm "range"i kolaylikla gerçeklestirilir.
4- Agirdir, hareketin tüm "range"i güçlükle gerçeklestirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayri ayri olmak üzere, basparmak ve isaret parmagini mümkün oldugunca büyük amplitüdlü ve hizli olarak birbirine vurur)

0- Normal
1- Hafif yavaslama ve/veya amplitüdünde düsme.
2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardir, arasira hareket duraklayabilir.
3- Agir derecede bozulma: Harekete baslamakta sik sik tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
4- Hareket çok güç yapilabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayri ayri olmak üzere, elini mümkün oldugunca büyük amplitüdlü ve hizli olarak açip kapatir)

0- Normal
1- Hafif yavaslama ve/veya amplitüdünde düsme.
2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardir, arasira hareket duraklayabilir.
3- Agir derecede bozulma: Harekete baslamakta sik sik tereddüt veya süregelen harekette sik duraklamalar olabilir.
4- Hareket çok güç yapilabilir.

25. Ellerin Hizli Tekrarlayici Hareketleri (Hasta, her eliyle ayri ayri olmak üzere, mümkün oldugunca büyük amplitüdlü ve hizli olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal
1- Hafif yavaslama ve/veya amplitüdünde düsme
2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardir, arasira hareket duraklayabilir.
3- Agir derecede bozulma: Harekete baslamakta sik sik tereddüt veya süregelen harekette sik duraklamalar olabilir.
4- Hareket çok güç yapilabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayaginin tümünü kaldirmak suretiyle topugunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklasik 7.5 cm olmalidir)

0- Normal
1- Hafif yavaslama ve/veya amplitüdünde düsme.
2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardir, arasira hareket duraklayabilir.
3- Agir derecede bozulma: Harekete baslamakta sik sik tereddüt veya süregelen harekette sik duraklamalar olabilir.
4- Hareket çok güç yapilabilir.

27. Sandalyeden Dogrulma (Hasta arkasi düz ahsap veya metal bir sandalyeden kollarini gögsünde çaprazlayarak kalkmaya çalisir.)

0- Normal
1- Yavastir; birden fazla girisim gerekebilir.
2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.
3- Sandalyeye tekrar düsme egilimi vardir ve birden fazla girisim gerekebilir, ancak yardimsiz kalkabilir.
4- Yardimsiz kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.
1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne egik postürdedir, yasli kisiler için normal kabul edilebilir.
2- Orta derecede öne egik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa dogru hafifçe egilebilir.
3- Kifozla birlikte ileri derecede öne egik postürdedir; bir tarafa dogru orta derecede egilebilir.
4- Postürde asiri derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardir.

29. Yürüme

0- Normal
1- Yavas yürür, küçük adimlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hizlanma (festination) veya öne egilme (propulsion) yoktur.
2- Güçlükle yürür ancak pek az yardim gerekir ya da gerekmez; giderek hizlanma, küçük adimlar veya öne egilme biraz olabilir.
3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüs bozuklugu.
4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanin ayaklari birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açik konumda ayakta duruyorken, omuzlarindan ani olarak geriye dogru çekilmesine verdigi yanit degerlendirilir -Pull Test. Hasta önceden uyarilir)

0- Normal.
1- Geriye dogru gider, ancak yardimsiz toparlanir.
2- Postüral yanit yoktur. Muayene eden tarafindan tutulmazsa düser.
3- Çok dengesizdir, kendiliginden dengesini kaybetme egilimindedir.
4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaslik, kararsizlik, kol sallamada azalma, amplitüc küçülmesi ve genel hareket fakirliginin kombinasyonudur.).

0- Yoktur
1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaslik, bazi kimseler için normal sayilabilir. Olasilikla amplitüd azalmasi mevcut.
2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavasligi ve fakirligi ya da amplitüdünün kismen düsüklügü.
3- Orta derecede yavaslik, hareketin fakirligi veya küçük amplitüdlü olmasi.
4- Belirgin yavaslik, hareketin fakirligi veya küçük amplitüdlü olmasi.

IV.TEDAVI KOMPLIKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DISKINEZILER

32. Süre: Diskineziler uyanikken günün ne kadarini kapsiyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur
1- Günün %1-25'ini
2- Günün %26-50'sini
3- Günün %51-75'ini
4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disability) yaratmaktadir ? (Anamnez bilgisi;muayene ile degisiklige ugrayabilir.)

0- Özürlülük yaratmaz.
1- Hafif derecede özürlülük
2- Orta derecede özürlülük
3- Agir derecede özürlülük
4- Tamamen

34. Agrili Diskineziler: Diskineziler ne kadar agrilidir?

0- Agrili diskenizi yoktur
1- Hafif derecededir
2- Orta derecededir
3- Siddetlidir
4- Agirdir

35. Erken Sabah Distonisi Varligi: (Anemnez bilgisi)

0- Hayir
1- Evet

B- KLINIK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mi ?

0- Hayir
1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mi?

0- Hayir
1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örnegin birkaç saniye içinde ortaya çikiyor mu?

0- Hayir
1- Evet

39. Gündüz uyanik oldugu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardir?

0- Yoktur
1- Günün %1-25'i
2- Günün %26-50'si
3- Günün %5'~1-75'i
4- Günün %76-100'ü

C. DIGER KOMPLIKASYONLAR

40. Hastanin anoreksi, bulanti veya kusmasi var mi?

0- Hayir
1- Evet

41. Hastanin insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozuklugu var mi?

0- Hayir
1- Evet

42. Hastanin semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mi?

0- Hayir
1- Evet

11. ÖZGEÇMİŞ

DR. HALE YAPICI ESER

Kişisel Bilgiler
Doğum tarihi : 05. 12. 1984
Doğum yeri : İstanbul / Türkiye
Medeni Durum : Evli

Eğitim Bilgileri

Harvard Üniversitesi, Psikiyatri A.B.D., 2012 Psikotik Hastaliklar Bölümü, Boston, A.B.D.	Temmuz-Ağustos Ziyaretçi Araştırmacı
Kopenhag Üniversitesi Biyolojik Psikiyatri Enstitüsü Roskilde, Danimarka	Şubat-Nisan 2011 Değişim Öğrencisi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D. Ankara, Türkiye	Kasım 2008 - Halen Araştırma Görevlisi
HacettepeÜniversitesi Tıp Fakültesi MD-PHD Bütünleşik Program Temel Nörolojik Bilimler	Eylül 2006 - Halen Doktora Öğrencisi
Siena Üniversitesi, Patoloji A.B.D. Yaz Stajı, Siena, İtalya	Haziran 2005 Stajyer Öğrenci
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi GPA: 3.33 / 4.00, Ankara, Türkiye Ankara Atatürk Anadolu Lisesi Ankara, Türkiye	2002-2008 Tıp Doktoru 1999-2002

Üyelikler
Türkiye Psikiyatri Derneği (Ekim 2011'den beri TPD Ankara Şube Genel Sekreteri, 2009-2011 TPD Ankara Delegesi)
Uluslarası Beyin Araştırmaları Organizasyonu (IBRO)

Yabancı Dili
İngilizce: İleri seviye

AkademikÇalışmalar
Makaleler
B Coşar, K Taşkınoğlu, P Lepping, S Burhanoğlu, HY Eser, ME Taner, Z Arıkan. Sanrısal parazitozun tedavi seçenekleri: On dört hastalık olgu serisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2012; 13(3):239-242.

Behçet Coşar, Mustafa Ender Taner, Hale Yapıcı Eser, Ali Ercan Altınöz, Rıfat Tarhan. Does switching to another antypsychotic in patients with clozapine-associated granulocytopenia solve the problem? Case series of 18 patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 2011; 31 (2): 169-173.

Selcuk Aslan , Meral Yirmibes Karaoguz, , Hale Yapici Eser, Derya Kan Karaer. Comparison of DRD2 rs1800497 (TaqIA) polymorphism between schizophrenic patients and healthy controls: Lack of association in a Turkish sample. International Journal of Psychiatry in ClinicalPractice 2010; 14: 257–261.

Posterler &Sözlü Bildiriler

Hale Yapici Eser, Thomas Hansen, Thomas Werge, Klaus Damgaard Jacobsen . How related are obsessive compulsive disorder and schizophrenia? A familial aggregation study from Danish Health Registry System. American Psychiatric Association 2012 Annual Meeting, Mayıs 2012

Oya Keskin Hacımustafaoğlu, Abdullah Yıldız, Hale Yapıcı Eser, Mustafa Ender Taner, Zehra Arıkan. Gölbaşı Alkol ve Bağımlılık Servisi'nde yatarak tedavi gören alkol ve madde bağımlısı hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması ve remisyon sürelerini etkileyen faktörler. Ulusal Bağımlılık Kongresi, Aralık 2011, Poster Bildirisi

Oya Keskin Hacımustafaoğlu, Hale Yapıcı Eser, Abdullah Yıldız, Başak Şahin, Zehra Arıkan. Gölbaşı Alkol ve Bağımlılık Servisi'nde yatarak tedavi gören hastaların demografik özellikleri, bağımlılık özellikleri, bağımlılığın hayatları üzerine etkisi ve tedaviden beklentileri. Ulusal Bağımlılık Kongresi, Aralık 2011, Poster Bildirisi

Hale Yapıcı Eser, Thomas Hansen, Thomas Werge. Obsesif Kompulsif Bozukluk ile Şizofreni ilişkisinin genetik açıdan incelenmesi. Ulusal Anksiyete Kongresi, Ekim 2011, Poster Bildirisi

Hakkı Muammer Karakaş, Aslıhan Onay, Hale Yapici Eser, Selçuk Aslan, Asli Ulutürk, Turgut Tali.Diffusion tensor imaging detection of left hemisphere white matter tract abnormalities in schizophrenia and its value in differential diagnosis 45. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Ankara Ekim 2009, Sözel Bildiri

Robot İnsan, Bilgisayar Doktor , Hacettepe Üniversitesi Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi, Nisan 2005, Sözel Bildiri

Projeler

Türkiye'de alkol ve madde bağımlılığının epidemiyolojisi konusunda yapılmış çalışmaların metaanalizi. TUBİM Twinning Projesi. Ocak 2010

EKT hayvan modelinin antidepresan etkinliğinin test edilmesi. MD-PHD Ögrenci Projesi. Şubat- Haziran 2006

Ödüller

Poster Teşvik Ödülü — Aralık 2011
UlusalBağımlılıkKongresi 2011

Genç Araştırmacı Ödülü — Ekim 2011
Ulusal Anksiyete Kongresi 2011

Prof. Dr. Kalbiye Yalaz Yılın Sunumu Ödülü — Mayıs 2008
(Ankara Pediatrik Nöroloji Aylık Makale Sunumu Toplantıları)