

T1823



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA B12, FOLAT VE HOMOSİSTEİN
SEVİYELERİ; HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE
OLAN İLİŞKİLERİ VE MEVCUT TEDAVİ
YANITINDAKİ ROLLERİ** †

Dr. Kemal KAYA

Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Taha KARAMAN**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (ii)

ÇİZELGELER DİZİNİ (iii)

1. GİRİŞ VE AMAÇ (1)

2. GENEL BİLGİLER (2)

2.1 Epidemiyoloji (2)

2.2. Etyoloji (2)

2.3. Tanı ve Sınıflama (5)

2.4. Tedavi (10)

2. GEREÇ VE YÖNTEM (19)

3. BULGULAR (20)

4. TARTIŞMA (21)

SONUÇ VE ÖNERİLER (23)

ÖZET (24)

KAYNAKLAR (25)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NA	Noradrenalin
MAO	Monoamin oksidaz
ADR	Adrenerjik
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SGA	Selektif Geri Alım
EKT	Elektrokonvulzif Tedavi
SNRI	Selektif Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
HDÖ	Hamilton Depresyon Ölçeği
SD	Standart Sapma

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 3.1. Demografik Veriler.....	19
--------------------------------------	----

1. GİRİŞ

Günümüzde psikiyatrik sorunlar bireysel ve toplumsal boyutta önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıbbi yardım için başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunda müdahaleyi gerektirecek düzeyde psikiyatrik sorun bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görüleni depresyondur. Sözlük anlamıyla ‘‘çökkünlük’’ olarak Türkçe’ye çevirebileceğimiz depresyon; anlık bir ruh hali, bir sendrom veya bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir.

Major depresyon hastalarında görülen ie çekilme, uyku problemleri, iştahla ilgili problemler, sıkıntı, huzursuzluk, anhedoni, enerji kaybı, pişmanlık duyguları, kendine bakımda bozulma, uzun süreli ilaç kullanmaya bağlı sorunlar hastaların sağlıklı yaşam sürdürmelerine engel olmaktadır.

Çeşitli alışmalar göstermiştir ki folat eksikliği yüksek oranda mental semptomlarla, özellikle de depresyon ve kognitif gerilikle ilişkilidir. Psikiyatrik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da folat eksikliğinin oranı üçte birin üzerindedir.

Folik asit ve Vit-B12 tüm insan yaşamı boyunca SSS’nin fonksiyonları için önemlidir. Monoamin nörotransmitterlerin senteziyle ilişkili metilasyon reaksiyonlarında tek karbon vericisi olarak görev alırlar. Folat direk olarak pürin prekürsörlerinden nükleotid sentezinde ve indirek olarak da tRNA’nın sentazinde rol alır. Yeterli folat seviyeleri, nöral stem cell proliferasyonu, nöronların ve gliaların farklılaşmasını, sinaptogenezi, myelinizasyonu, nöron ve gliaların yaşamlarını sürdürmesinde ve sinaptik plastisitede önemlidir. Kısacası sinir sisteminin gelişmesinde ‘nörogenizde’ rol alır. Folatın eksikliğiyle bu fonksiyonlarda azalmaya başlayacaktır. Gebelerde folik asit eksikliğinin nöral tüp defektine neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde erişkin yaşamda ise folat eksikliğinin depresyonun ve şizofreninin etiyopatogeneziinde rol alabileceğine ilişkin veriler vardır. Homosisteinden metionin sentezinde folat metal vericisidir ve B12 kofaktör olarak kullanır. Metionin SSS’de

metilasyon vericisidir. Metionin'in yeteri kadar yapılamaması DNA tamirinde eksikliğe yol açacaktır.

Vit-B12 veya Folat eksikliğiyle metionin sentezindeki bir aksaklık plazma homosistein seviyesini arttırmaktadır. Hem folik asit hem de Vit-B12 eksikliğin plazma homosistein seviyesinin sensitive bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca homosistein exito-toksik bir maddedir. SSS ekstraselüler homosisteinden etkilenir. Artmış homosisteinin DNA hasarına, NMDA reseptörlerinin hasarına, apoptozise ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Artmış homosisteinin koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, periferal oklüsiv hastalık, retinal vasküler oklüzyon, nöral tüp defekti ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı; major depresyonda depresyonun şiddeti, hastalık öyküsü ve demografik özelliklerle B12, folik asit, homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmeyi ve hastalığın tedavi sürecinde bunların değişimini gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Major depresyon insanın düşünce davranış ve duygu alanlarında çökkünlük yaratan ciddi bir hastalıktır. Depresyon tüm dünyada yeti yitimi açısından ilk 3 sraya girmektedir ve 2020 yılında ilk sraya yükselmesi beklenmektedir.

Epidemiyoloji:

İnsidans: erkeklerde 1/100, kadınlarda 3/100, prevalans: erkeklerde 2-3/100, kadınlarda 5-10/100, yaşam boyu beklenen : erkeklerde %10, kadınlarda %20, cinsiyet: E/K oranı:1/2. Başlangıç yaşı 20-50 arasında değişmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı 40 tır. %50'si 40 yaşından önce, %10'u 60 yaşından sonra ortaya çıkar. Kadınlarda 35-45 yaşlar arasında, erkeklerde 55-70 yaşlar arasında pik yapar. İrksal farklılık yoktur. Sosyokültürel faktörler; ailede alkol öyküsü, depresyon ve 13 yaşından önce ebeveyn kaybı öyküsü olanlarda ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde risk daha fazladır. Birinci derece akrabalarda risk yaklaşık %10-13 tür. Tek yumurta ikizlerinde de risk artışı saptanmıştır (1-4).

Ülkemizde yapılan çalışmalara göre; depresyon 40 yaş üstünde daha yaygındır (40-50 yaş arası en sık). Somatizasyon (bedenselleştirme) yaygın olarak görülür. Prevalans:%8-20 arasında değişmektedir. Endojen depresyonun reaktif depresyona göre daha sık tekrarladığı saptanmıştır(3,20). Sosyal destekleri iyi olan orta ve ileri yaş hastalarda prognoz daha iyidir. Fiziksel hastalığın eşlik ettiği depresyonda prognoz daha kötü bulunmuştur

Etyoloji

Biyolojik ve psikososyal olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Nörokimyasal olarak, azalmış biyojenik amin(serotonin,norepinefrin,dopamin) etkinliği söz konusudur. Serotoninden oluşan 5HIAA, dopaminden oluşan HVA, norepinefrinden oluşan 3-metoksi-4 hidroksi fenil glikol(MHPG) gibi metabolitlerin kan, idrar ve BOS'da düzeyleri azalır(6). Bazı saldırgan, şiddet davranışı gösteren, özkıyım düşüncesi olan hastalar BOS'ta 5-HIAA düşüklüğü gösterirler (7) Adrenerjik-kolinerjik sistemde kolinerjik baskınlık yönünde düzensizlikler görülür. Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen depresyonda hiperaktiftir ve kortizol hipersekresyonu görülür (10). DST'ne yanıt bozulmuştur. Ayrıca depresyonda TSH yanıtı küntleşir, GH, FSH, LH ve testosteron seviyesi azalır (9) İmmün fonksiyonlar depresyonda azalır. Duygudurum bozukluğu olan hastaların %60-65'inde uyku anormaldir. Depresyonda REM yoğunluğu ve tüm REM süresi artar. Uykuya daldıktan sonra ilk REM

döneminin başlamasına kadar geçen süre(REM latansı) ve evre 4 uykusu azalır (11). Genetik ilişki her zaman doğrulanmamakla birlikte ebeveynlerden birinde major depresyon varsa çocukta risk %10-13'tür. Tek yumurta ikizlerinde bu risk %50 ,çift yumurta ikizlerinde %10-25'tir. Nöronal plastisite kavramı da depresyon etyolojisinde önemli bir kavramdır.Nöronal plastisite beynin bilgi edinmesinde ve bu bilgiyi ilişkili uyaranlara ve çevreye uygun adaptif yanıtlar vermesinde temel süreçtir. Stres durumunda özellikle hipokampusta piramidal nöronlarda atrofi gözlenir Antidepresanlar ise hücre proliferasyonundaki azalmayı ve bu atrofiyi önler.

Etyolojinin psikososyal boyutuna bakıldığında; sevilen kişinin simgesel veya gerçek kaybı reddedilme olarak algılanır. Depresyon, kaybedilen objeye yönelik öfke ve saldırganlığın kendi benliğine dönmesi ile açıklamaktadır. Kaybedilen objeye karşı ambivalans önem taşır. Geri dönen öfke ,depresyonun dinamik açıklamasında en iyi bilinen formülasyondur .Bu formülasyon kendini suçlama,benlik saygısında azalma ve cezalandırma gereksinimini de açıklar (12).

Aaron Beck'in bilişsel üçlüsü depresyonda bilişsel teoriyi açıklar.Buna göre; 1)olumsuz kendilik görüşü(ben kötüyüm,o yüzden herşey kötü) 2)yaşantının olumsuz yorumu(herşey her zaman kötüydü) 3)geleceğe ilişkin olumsuz görüşler(başarısızlık beklentisi) depresyona yol açar Öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre,kişinin olayları denetleyememesi depresyona neden olur. Kuram,hayvan deneyleriyle ortaya atılmıştır. Bir grup deney hayvanı içinden çıkamayacakları bir ortama konmuş,hayvanlar önce çıkmak için çaba göstermişler bir süre sonra uğraşmaktan vazgeçmişlerdir.Daha sonra kolaylıkla çıkabilecekleri bir ortama konmuşlar fakat daha önceki deneyimlerinden ötürü bu kez hiç kaçma,kurtulma çabası göstermemişlerdir (15).

Normal duygu durumunun sağlanması ve depresyon patogenezi:

MSS'de bilgi iletimine kısaca değinecek olursak;sinaps öncesi terminale gelen elektriksel uyarılar hücre içindeki veziküllerde depolanmış olan kimyasal maddelerin sinaps öncesi zardan sinaptik aralığa boşalmasını sağlar Sinaptik aralığa boşalan kimyasal maddeler sinaps sonrası zardaki kendilerine özgü bir takım alıcılara bağlanarak bilginin iletimini sağlar.İletilen bu bilgi daha sonra oluşacak olan değişiklikler dizisi yoluyla duygusal,algısal veya davranışsal değişikliğin yaşanmasına neden olur (14)

Bu bilgi aktarımının yapılabilmesi ve normal duygu durumunun sağlanabilmesi için; NA ve/veya 5-HT'nin salınması ve sinaptik aralıktaki konsantrasyonları düzenli olmalı, inhibitör oto(α ADR-AR) ve heteroreseptörler(α 2 ADR-HR) sağlam olmalı ve uygun şekilde çalışmalı, sinaps öncesi hücrenin gövdesi veya dendrit üzerine yerleşmiş olan eksitator α 1 ADR reseptörleri ve 5 HT modulin sistemi uygun şekilde çalışmalı, geri alım mekanizmaları sağlam olmalı ve serotonin ve NA sentezi için ortamda yeterince triptofan ve tirozin bulunmalıdır. Bu şartlar sağlandığında sinaps öncesi noradrenerjik ve serotonerjik sinir terminallerine gelen uyarılar, bu iki terminalden sinaptik aralığa NA ve 5-HT salınmasını sağlarlar. Sinaptik aralığa salınan NA ve 5-HT miktarlarının ayarlanmasında yine sinaps öncesi sinir üzerinde bulunan bir takım oto ve hetero reseptörlerin düzenleyici etkileri vardır. Bunun dışında sinaps öncesi terminallerde geri alım pompası bulunur. Bu pompaların işlevi; sinaptik aralığa boşalan kimyasal maddenin bir kısmını işlevini gördükten sonra tekrar sinaps öncesi terminale geri emmektir. Bütün bunlar sinapsta homeostatik denge oluşumunu sağlar ve bu şekilde duygu durumunun regülasyonu sağlanır(16-18).

Depresif duygu durumunda; merkezi sinir sisteminin dıştan gelen uyarılardaki değişikliklere uygun şekilde uyum sağlama yeteneği bozulmuştur ve bu bozulma 5-HT ve NA in sinaptik homeostazisinin bozulmasına, beklenen bilgi iletiminin değişmesine ve nöronal esnekliğin kaybına bağlıdır(17).

Normal duygu durumunun sağlanmasında ve depresyon oluşumunda etkili olan serotonin ve NA'nin fizyolojik etkilerine bakacak olursak; serotonin, uyku ve iştahın düzenlenmesi, diüurnal ritimlerin düzenlenmesi, nöroendokrin düzenlemeler, duygu durumunun düzenlenmesi, anterior hipofiz hormonları ve GH salgılanmasının düzenlenmesinden sorumludur (19). Serotonin azalmasına bağlı olarak; uyku ve iştah değişiklikleri, endokrin değişiklikler, depresif duygu durumu, intihar düşünceleri görülür.

Noradrenalinin fizyolojik etkileri; duygu durum ve uyku regülasyonu, agresyon ifadesi, uyanıklık düzeyi, öğrenme, bellek, konsantrasyon, endokrin ve otonom sinir sisteminin kontrolü, uyarılara karşı stres yanıtı oluşturma, nöral reflekslerin kontrolü, kalp hızı ve kan basıncının kontrolü, enerji mobilizasyonudur. NA azalmasına bağlı depresyon belirtileri; ilgi, istek ve enerji kaybı, iştah azalması, konsantrasyon kaybı, depresif duygu durumu, değersizlik, suçluluk duyguları, somatik anksiyetedir (22-24)

Depresyonda risk faktörleri:

Kadın olma, birinci derece akrabalarında depresyon öyküsünün olması, yalnız yaşama, evlenmemiş, boşanmış veya dul olma, işitme ve görme yetisinde azalmanın var olması, sosyal destek sisteminin sınırlı olması, kronik hastalığın bulunması, madde bağımlısı olma veya madde bağımlısının eşi olma, genetik yatkınlık, gebelik, doğum, menopoz, daha önce geçirilmiş depresyon öyküsü, erken dönemde ebeveyn kaybı, olumsuz yaşam olayları (24-26).

Tanı ve sınıflama

Semptom ve bulgular

Öyküden elde edilecek bulgular: hayattan zevk almama, iş arkadaşlar veya aileden uzaklaşma, ilgi kaybı, isteksizlik, güdülenme yokluğu veya engellenmeye dayanma gücünün azalması, uyku bozuklukları, iştah ve kilo değişiklikleri, düşük enerji düzeyi, yorgunluk, menstrüasyon düzensizliği, libido kaybı, somatik yakınmalar (27)

Ruhsal durum muayenesinden elde edilecek bulgular;

1-Genel görünüm: yüz çizgileri belirgin, alın çizgileri derinleşmiş, omuzlar çökük, vücut öne eğilmiş, yüz ifadesi üzüntülü, öz bakımı azalmış, hareketler genellikle yavaşlamış, alçak sesle ve isteksizce konuşan, sorularına geç cevap veren bir görüntü izlenir.

2-Kognitif fonksiyonlar: dikkat ve konsantrasyon azalır.

3-Algı: depersonalizasyon, derealizasyon, genellikle duygudurumla uyumlu olan hezeyanlar (değersizlik, suçluluk, yetersizlik vb. duygular içeren), halüsinasyonlar görülebilir. İçgörü ve yargılamada bozulma olabilir.

4-Düşünce içeriği: geçmişle ilgili pişmanlıklar, olumsuz ve acı veren anılar, kendini suçlama eğilimi, azalmış benlik saygısı, kendini işe yaramaz ve değersiz hissetme, suçluluk, değersizlik düşünceleri, kararsızlık, başarısızlıklarını abartma, olumsuzlukları genelleme, herşeyin hep kötü olduğunu ve olacağını düşünme, cezayı hakettiğini düşünme ve intihar fikirleri, obsesif yinelemeler, bedenle ilgili zihinsel uğraşlar

5-Affekt: depresif, irrite, disforik, anksiyöz

6-Davranış:hareket ve konuşmalarda azalma,ses tonu alçak,öfke karşısında sinme,göz kontağının azalması,kendiliğinden davranışlarda azalma,sorulara yavaş ve kısa cevaplar verme,psikomotor aktivitede retardasyon veya ajitasyon yönünde değişme,ağlama,vücut postürünün öne eğilmesi

7-Vejetatif fonksiyonlar:uyku düzensizlikleri, iştah ve kilo değişiklikleri, libido azalması

Yaşa özgü bulgular:

Depresyon değişik yaşlarda değişik bulgularla ortaya çıkabilir. Çocukluk dönemi ve puberte öncesi dönemde; somatik yakınmalar,ajitasyon,işitsel varsanlar,anksiyete bozuklukları ve fobiler ,ergenlik döneminde; madde kötüye kullanımı,antisosyal davranış,huzursuzluk,okuldan kaçma,okul problemleri,gelişigüzel cinsel ilişkiler,reddedilmeye aşırı duyarlılık,yetersiz hijyen ,yaşlılık döneminde; bilişsel kusurlar(bellek yitimi ,yönelim bozukluğu,konfüzyon vb.),psödo demans,demans tablosu,apati,çelinebilirlik gibi bulgular karşımıza çıkabilir (25).

Sınıflama

Depresif bozukluklar major depresyon ve distimi olmak üzere iki ana başlıkta incelenir.Major depresif bozukluk da alt tiplere ayrılır:a)Melankolik özellik gösteren MD :ilgi kaybı,etkinliklerden eskisi gibi zevk almama,hoşa gidecek uyaranlara tepki vermeme,tipik olarak sabahları kendini daha kötü hissetme,sabah erken uyanma,belirgin psikomotor retardasyon veya ajitasyon,iştahsızlık ve kilo kaybı,aşırı suçluluk duyguları ile karakterizedir.b)Kronik major depresif epizod:bulgular en az iki yıl boyunca devam eder.Yaşlı erkeklerde, özellikle alkol ve madde kullanımı olanlarda siktir İlaçlara yanıt iyi değildir.Major depresif bozuklukların %10-15'ini oluşturur.c)Mevsimsel özellik gösteren MD:kışın gün ışığının azalmasıyla ortaya çıkan depresyondur.ilkbahar-yaz döneminde azalır.hipersomnia,hiperfaji ve psikomotor retardasyon ile karakterizedir.anormal melatonin metabolizması ile ilişkilidir.günde 2-6 saat süreyle yapay parlak ışıkla tedavi edilir.d)Postpartum MD:doğumdan sonraki 4 hafta içinde başlar.altta yatan veya önceden varolan duygudurum veya diğer psikiatrik bozuklukları olanlarda daha sık görülür.Semptomlar değişkendir;insomnia, duygudurumda labilite,yorgunluk,özkıyım görülebilir.e)Atipik özellik gösteren MD:Histerik disfori olarak da adlandırılır.Kilo ve iştah

artışı,hipersomnia ile karakterizedir.Kadınlarda daha sık görülür.Mevsimsel özellik gösteren MD da yaygındır.f)Psödo demans:Demansa benzeyen bilişsel işlev bozuklukları vardır,yaşlılarda görülür.EKT ve antidepresan ilaçlara yanıt verir.demansla ayırıcı tanı yapılmalıdır.g)Çocukluk çağında MD:semptomlar erişkindekine benzer.bunun yanı sıra evden kaçma,okul fobisi,madde kötüye kullanımı,özkıyım görülebilir.h)Çift depresyon(double MD):distimik zeminde gelişir.sıklığı yaklaşık %10-15 dir.i)BTA MD(başka türlü adlandırılmayan MD):minor depresif bozukluk,yineleyici kısa depresif bozukluk,premenstrüel disforik bozukluk,şizofreninin postpsikotik depresif bozukluğu bu grupta değerlendirilir (26).

Tanı kriterleri

Yaygın olarak kullanılan iki tanı sistemi vardır:DSM-IV ve ICD-10.DSM-IV amerikan psikiyatri birliğinin kullandığı sistemdir (3,13). ICD-10 ise dünya sağlık örgütünün kullandığı sistem.Daha yaygın kullanıldığı için burada sadece DSM –IV kriterleri ele alınacaktır. Major depresif bozukluğun DSM-IV ‘teki tanı kriterleri: 1.hiçbir şeyden tad alamama hali(anhedonia),ilgi kaybı 2.depresif duygu durumu 3.uyku düzeninde değişiklikler 4.iştah ve kilo değişiklikleri 5.halsizlik,enerji kaybı 6.psikomotor aktivitede retardasyon veya ajitasyon yönünde değişme 7.değersizlik ve suçluluk duyguları 8.karar verme,düşünme ve dikkati toplama güçlüğü 9.tekrarlayan ölüm düşünceleri,intihar fikirleri veya girişimleridir. Major depresyon diyebilmek için;yukarıdaki bulgular en az iki haftadır,her gün ve gün boyu devam eden nitelikte olmalı,bulgulardan en az beş tanesi var olmalı ve var olan bulgulardan en az biri 1. veya 2.maddede belirtilen bulgulardan biri olmalı,bulgular kişinin işlevselliğinde belirgin bir bozulmaya sebep olmalıdır (okul,iş başarısı vb.) Tanıda;semptomların süresi,şiddeti ve işlevselliğe etkisi önemlidir.

Lab. ve testler:

Dexametazon supresyon testi(DST): hipotalamo-hipofizer-adrenal aks hiperaktivasyonuna bağlı olarak kortizol hiper sekresyonu vardır.MD olgularının %50 sinde DST anormaldir,yani dexametazon verilmesi ile supresyon olmaz. TSH-TRH yanıtı azalmıştır. Triptofan ve prolaktin salınımı azalır Bu testlerin hiç biri özgül testler değildir,tanı değeri düşüktür. Psikolojik testler:a)Zung kendini değerlendirme ölçeği(hasta kendisi doldurur) b)Hamilton depresyon ölçeği(klinisyen tarafından doldurulur) c)Rorschach testi(mürekkep lekeli kartlarla çağrışımlar ve süresi değerlendirilir) d)tematik algı testi

(TAT):resimlerden oluşur ve kişi her resim için bir öykü anlatır depresyonda bu öykülerin içeriği genellikle depresiftir. Beyin görüntüleme yöntemlerinde belirgin değişiklikler olmamakla birlikte depresyonda cranial MR da serebral ventriküllerde genişleme görülür (19). Bazı hastalarda bazal gangliyonlarda kan akımı azalır. MR da kontrol vakalarına göre daha küçük kaudat nukleus ve frontal lob gösterilmiştir.

Ayrıncı tam

A-genel tıbbi duruma bağlı duygu durum bozukluğu:malign hastalıklar ,kronik enfeksiyonlar, hepatit ,AIDS ,tersiyer sifiliz ,İ.mononükleozis ,endokrin hastalıklar ;hipotiroidi , hipertiroidi , cushing , addison , hiperparatiroidi , DM , nörolojik hastalıklar ; epilepsi , MSS tm.leri , parkinson , multiple skleroz ,demanslar , huntington koresi , strok, anemiler ; demir eksikliği , vit. B 12 eksikliği , folik asit eksikliği , organ yetmezlikleri , akciğer , kalp , böbrek yetmezliği, romatizmal hastalıklar , astım, immünolojik hastalıklar , HT , SLE , RA , tbc , üremi , porfiri , migren , hidrosefali vb.

B-Şizofreni(psikotik özellikleri olan MD şizofreni ile karıştırılabilir. Ayrıncı tam aile öyküsü,seyir,hastalık öncesi öykü ve ilaca yanıtı göre yapılır)

C-Yas reaksiyonu: büyük bir kayba bağlı derin üzüntüdür.Özkıyım düşüncesinin olmaması, ağır umutsuzluk ve değersizlik hislerinin yokluğu ile MD dan ayrılır.Genellikle bir yıl içinde kendiliğinden düzelir.Yatkın kişilerde MD a dönüşebilir.

D-Madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu

Depresyona yol açabilen ilaçlar:Kardiak ve antihipertansif ilaçlar :rezerpin ,guanetidin ,hidralazin ,metildopa ,propranolol ,dijitaller ,prazosin ,kinidin Sedatif-hipnotikler :barbitüratlar ,etanol ,benzodiazepinler,steroidler ,hormonlar :kortikosteroidler ,oral kontraseptifler ,prednison ,danazol,stimülanlar (amfetamin vb.),antipsikotikler ,nörolojik ajanlar:amantadin ,bromokriptin ,fenitoin ,baklofen ,karbamazepin,analjezik-antienflamatuarlar :ibuprofen ,indometazin ,opiatlar fenasetin,antimikrobiyaller (ampisilin ,TMP+SMX ,dapson ,tetrasiklin ,griseofulvin ,metronidazol ,streptomisin), antineoplastikler(vinkristin,azatioprin,bleomisin,zidovudine,mitramisin,asetozalamid), diğerleri:siproheptadin,disülfiram,simetidin,metaklopramid,salbutamol

İlaça bağılı depresyon genellikle ilaca başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve ilaç kesildikten sonra kısa sürede düzeliir. Ayrıca depresyonda madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı da sık görülür(17).

E-kişilik bozuklukları:kati savunma düzenekleri,başa çıkma düzeneklerinde yetersizlik,stresli yaşam olayları depresyon gelişme riskini arttırır.

F-Şizoafektif bozukluk: Şizofreni semptomlarına duygudurum semptomları da eşlik eder.Seyir ve prognoz sch ile duygudurum bozukluklarının arasındadır.

G-Çökkün duygudurum gösteren uyum bozukluğu (=depresif mizaçlı uyum bozukluğu):Stresin azalması ile düzelen,belirli bir strese bağılı olarak ortaya çıkan orta dereceli depresyondur.Kişilik bozukluğu veya organik kusurları olan kişilerde daha sık görülür.

Depresyonda tedavi :

1-Farmakoterapi: a)antidepresanlar b)duygudurum düzenleyicileri c)hormonlar(tiroid hor.vb) d)anksiyolitikler e)amfetamin vb. MSS stimülanları

2-E.K.T.

3-Parlak ışık tedavisi

4-Psikoterapi: a)bilişsel terapi;temelde yatan olumsuz düşünceleri ve bilinç dışı varsayımları inceleyerek düzeltmeyi amaçlar B) davranış terapisi;öğrenme kuramına dayanır Özgül,belirli istenmeyen davranışlar üzerinde durur Olumlu pekiştirme ile olumsuz davranış ve düşünceler değıştirilmeye çalışılır. c)Kişiler arası terapi;süreğen,yakın zamandaki kişiler arası sorunlara odaklanır. d)Psikanalitik yönelimli psikoterapi;depresyonu körukleyen ve devam ettiren bilinç dışı çatışma ve güdülerin anlaşılmasının amaç edinir. İçgörü yönelimli terapidir. e)Destekleyici psikoterapi f)Grup terapisi g)Aile terapisi

5-Transkraniyal MR

6-Vagal sinir stimülasyonu

7-Uyku deprivasyonu.

Depresyon tedavisi üç aşamada incelenebilir: Akut tedavi ,idame tedavisi ve profilaktik tedavi.Akut tedavi:hastalık belirtilerinin ortadan kaldırılmasını amaçlar(2-6 hafta) İdame tedavisi:belirtiler ortadan kalktıktan sonra iyilik halinin devamını sağlama,relapsı önleme (6-8 ay.) Profilaktik tedavi:sık atak geçirenlerde,yeni atak oluşma riski yüksek olanlarda iyileşme durumunda da ilaç kullanımına devam edilir atak sayısı 5 in üzerinde ise ömür boyu profilaksi önerilebilir.

İlaç seçiminde var olan diğer sistemik hastalıklar ve kontrendike durumlar değerlendirilir.Yan etkilerin tolerabilitesi,maliyet,hasta uyumu açısından ilacın kaç dozda verildiği önemlidir. Varsa hastanın daha önceden kullandığı ve fayda gördüğü ilaç tercih edilir Ailesinde andidepresan kullanan varsa aynı ilacın hastada etkili olma şansı yüksektir (22).

I-Antidepresanlar:

- a)Trisiklikler :amitriptilin ,klomipramin ,imipramin
- b)Tetrasiklikler :maprotilin
- c)SSRI'lar :fluoksetin,fluvoksamin ,paroksetin ,sertralin ,sitalopram
- d) NAGİ'leri :reboksetin
- e)SNRI'lar :venlafaksin
- f) Atipik antidepresanlar: mianserin ,mirtazapin ,nefazodone ,trazodon
- g) Reversibl MAO inh.leri (RİMA) :moklobemid.
- h) Serotonin geri alımını arttıranlar :tianeptin

Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar: amitriptilin, klomipramin, imipramin, opipramol ve maprotilin. primer etkileri sinaptik aralıktan nörona NA geri alımını inhibe etmek şeklindedir.Daha az oranda 5-HT geri alımını da inhibe ederler.Bu şekilde sinaptik aralıktaki NA ve 5-HT konsantrasyonunu arttırarak etki gösterirler Bunlar histaminerjik ve kolinerjik reseptörlere de bağlandığından yan etki yükleri fazladır.En sık görülen yan etkiler. antikolinerjik y.e(bulanık görme,kabızlık,ağız kuruluğu,terleme, idrar tutukluğu). MSS yan

etkileri (ajitasyon,deliryum, insomnia,sedasyon, tremor,nöbet), KVS yan etkileri (aritmî,dal bloğu,ortostatik hipotansiyon),GİS yan etkileri(kilo artışı,karında huzursuzluk),cinsel fonksiyon bozukluğu(impotans,libido azalması şeklinde) Maprotilin'in yan etki yükü trisikliklere göre daha azdır. Toksisite riski en yüksek olan antidepresan grubudur Toksisite genellikle suisid amaçlı kullanımda ortaya çıkar ve ajitasyon, deliryum, grand mal nöbet, DIR artışı, barsak ve mesane paralizisi,ateş,tansiyon disregülasyonu, midriazis, kalp blokları ve ani ölüm görülebilir İntoksikasyonunda parenteral olarak fizostigmin verilir (18).

Daha kolay tolere edilmeleri için genellikle iki veya üç doza bölünerek verilirler Tercih edildikleri alanlar; ağrı, fibromyalji, migren, sedasyon istenen durumlar,uyku bozuklukları,ağrı şiddette depresyondur.Kullanımından kaçınılması gereken durumlar:obez hastalar(iştah ve kilo artışı yapabileceği için),yaşlılar, karaciğer hastalığı olanlar, kalp hastalığı olanlar, epilepsi(özellikle maprotilin),yan etkileri tolere edemeyenler,suisid riski olanlar, demanslı hastalar, başka ilaç kullananlar(ilac etkileşimi)

SSRI'lar: fluoksetin ,fluvoksamin ,paroksetin ,sertralin ,sitalopram 5-HT geri alım pompasını inhibe ederek etki gösterirler.Bunun sonucunda sinaptik aralıktaki kimyasal iletici miktarı artar ve postsinaptik etki oluşturulur.Bu grup ilaçların toksisite riskleri düşüktür Yan etki yükü trisikliklerden daha azdır.ilac etkileşimleri açısından daha güvenlidir. Uyarıcı etkilerinden dolayı genellikle sabah tek doz şeklinde verilirler (22). En sık görülen yan etkileri; sinirlilik ,ajitasyon, anksiyete, yorgunluk, uykusuzluk, zayıflama, uyku hali ,cinsel disfonksiyon(ejekülasyon gecikmesi ,anorgazmi şeklinde).Yüksek doza bağlı serotonerjik yan etkiler görülebilir. Serotonerjik sendrom; ajitasyon akatizi ,anksiyete ,panik atakları ,uykusuzluk ,bulantı ,gastrointestinal huzursuzluk ,iştahsızlık ,karın ağrısı ,ishal ,baş ağrısı ,esneme ,tremor ,çarpıntı ,ateş ,delirium ,myokloni ,motor aktivite artışı irritabilite ,hostilite ,mizaç değişiklikleri ,kardiovasküler şok ve ölüm görülebilir.SSRI larla oluşabilecek bir diğer problem kesilme sendromudur. İlacın birden bire kesilmesi ile baş dönmesi, terleme, bulantı, denge bozukluğu, sersemlik görülebilir.Bu kesilme belirtilerini hafifletmek için ilacı kademeli olarak azaltıp kesmek gerekir.SSRI ların tercih edildiği yerler;uyarıcı özellikleri olduğundan dolayı özellikle durgunluğun, psikomotor yavaşlamanın ön planda olduğu depresyon, anksiyetenin yoğun olduğu depresyon,uyku ve iştah artışı ile giden depresyon.Yaşlılarda, suisid riski olanlarda, başka ilaç kullananlarda en güvenli antidepresan grubudur.Gebelik(3.aydan sonra) ve emzirme döneminde çok gerekli ise

kullanılabilir.Uykusuzluk ve ajitasyonu olanlarda,cinsel disfonksiyonu olanlarda tercih edilmez (24).

MAO inhibitörleri

1-Geri dönüşümsüz MAO inhibitörleri :fenelzin ,tranilsipromin ,izokarboksazid.yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek kullanılmazlar.

2-Geri dönüşümlü MAO inhibitörleri (RİMA):moklobemid.NA ve 5-HT nin metabolizmasından sorumlu olan MAO-A yı reversible olarak inhibe eder.Bu şekilde sinaptik aralığa boşalan NA ve 5-HT miktarının artmasını sağlar.Yan etkileri irreversible MAO inh.lerine göre daha azdır.Hipertansif krize neden olma olasılığı düşüktür.En önemli yan etkileri:uyku bozukluğu,baş ağrısı,baş dönmesi,bulantı,ağız kuruluğu, epigastrik huzursuzluk, taşikardi ve çarpıntıdır.Tercih edildiği yerler;atipik depresyon,cinsel disfonksiyon sorunu yaşayanlar ve diğer depresyon formlarıdır.Genellikle 2-3 eşit doza bölünerek verilir.Serotonerjik sendrom gelişme riski açısından diğer antidepresanlarla birlikte kullanılmaması ve ilaç değişimlerinde 1-2 haftalık ilaçsız dönemden sonra moklobemide başlanması önemlidir (26).

SNRİlar (serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri):venlafaksin.Hem serotonin hem NA geri alımını inhibe eder(150 mg ın üzerindeki dozlarda).Etki bakımından trisikliklere benzemekle birlikte yan etki yönünden avantajlıdır.En sık görülen yan etkisi bulantıdır.Doza bağlı olarak HT yapabilir.Tercih edildiği alanlar;ağır şiddette,melankolik özellikli depresyonlar,dirençli depresyonlar,atipik depresyon(uyku ve iştah artışı, retardasyon ile seyreden), fibromyalji, kronik ağrı, diyabetik nöropati, menopozal sendrom. Etkisinin daha hızlı başladığı, tedavi sonrası relaps ve rekürrenslerin daha az görüldüğü bildirilmektedir (25).

Noradrenalin geri alım inhibitörü:reboksetin NA geri alım pompasını inhibe eder.

NA geri alımını seçici olarak inhibe ettiğinden trisikliklerle görülen yan etkiler daha az görülür.En sık görülen yan etkileri; ağız kuruluğu, kabızlık, uykusuzluk, terleme, baş dönmesi, bulantı, idrar retansiyonu, taşikardidir. MAO inh.leri ile birlikte kullanılmamalıdır; hipertansif kriz ortaya çıkabilir (27).

Atipik antidepresanlar: mianserin ,trazodon ,mirtazapin , nefazodon .Atipiklerin etki mekanizmaları:nefazodone,sinaps öncesi terminalde NA ve Serotonin geri alım pompasını

inhibe eder. mianserin, mirtazapin ve trazodon NA terminali üzerindeki $\alpha 1$ ADR otoreseptörü ve serotonin terminali üzerindeki $\alpha 2$ ADR heteroreseptörü inhibe eder. Sinaps sonrası: 5 HT alıcılarını ve NA alıcılarını antagonize eder. Atipiklerin net etkileri postsinaptik alıcıları antagonize etmek şeklindedir. Bu şekilde sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarı artar. Sedatif ve anksiyolitik özellikleri nedeniyle özellikle uyku bozukluğu ile giden depresyonda tercih edilirler. Kilo artışı yaptıkları için anoreksia ve kilo kaybı olan hastalarda da tercih edilirler (28). Pratikte genellikle başka bir antidepresanla kombine olarak kullanılırlar.

Yan etkileri: sedasyon hepsinin ortak özelliğidir. Bunun dışında mianserin ve mirtazapin belirgin iştah ve kilo artışına neden olur. Mianserin özellikle yaşlılarda kemik iliği supresyonu ve agranülositoza neden olur. Trazodone myokardial iritabilite artışı yapar, kalp hastalığı, aritmi, mitral valv prolapsusu olanda dikkatli kullanmak gerekir. Nefazodone'un MSS yan etkileri belirgindir (uyuşukluk, sersemlik hissi, somnolans, ajitasyon). Ayrıca nefazodona bağlı irreversible hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir (27).

Serotonin geri alımını arttıranlar (SGA): tianeptin (stablön). Akut kullanımda 5-HT_{1A} agonisti gibi davranarak anksiyeteyi azaltır. Kronik kullanımda ise klasik bir antidepresan gibi davranır. Yapı olarak trisikliklere benzer, 5-HT sistemine etkilidir. Paradoksal bir mekanizma ile serotonin geri alımını arttırmasına rağmen antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur. Tüm depresyon türlerinde kullanılabilir. Yan etkileri SSRI'lara benzer. Günde üç doz şeklinde verilir (yaşlılarda iki doz). İlaç etkileşimleri açısından güvenilirdir. En önemli özelliği siroz dahil karaciğer hastalıklarında da güvenle kullanılabilmesidir. Somatik yakınmaların ön planda olduğu depresyonlarda da tercih edilebilir (28).

II-Duygu durum düzenleyicileri: lityum, antikonvülzanlar (valproat, karbamazepin) İlaç kan düzeyi takibi gerektiğinden birinci basamakta kullanımları uygun değildir. Bipolar bozuklukta ve dirençli depresyonda kullanılırlar.

III-Dirençli depresyonda tedavi:

Dirençli depresyon; 4-6 hafta tam doz ilaç kullanımına rağmen iyileşme belirtileri görülmemişse veya 12 haftanın sonunda remisyon sağlanamadıysa veya iki farklı ilaç 4-6 hafta sürelerle ve tam doz kullanıldığı halde iyileşme belirtileri görülüyorsa dirençli depresyondan söz edilir. Bu durumda;

1- İlaç değişimi:farklı bir grup antidepresan veya aynı gruptan başka bir antidepresana geçilir.

2-Kombinasyon: trisiklik+SSRI,SSRI+atipik antidepresan, SSRI+reboksetin, SSRI+SSRI

3-Güçlendirme: lityum ekleme, tiroid hormonu ekleme, buspiron ekleme, pindolol, benzodiazepin, antipsikotik, dopamin agonisti, folat ekleme, amfetamin vb. MSS uyarıcılarının eklenmesi, östrojen eklenmesi, antikonvülzanların eklenmesi vb.

Lityum;serotoninin presinaptik salınımını ve dönüşümünü arttırarak etki gösterir. Özellikle suicid düşünceleri olanlarda etkili olduğu bilinmektedir.(antisuicidal)

Tiroid hormonu;NA sistemine etki eder.imipramin tedavisine eklendiğinde etkinin arttığı görülmüş.

Buspiron ve benzodiazepinler; anksiyolitik etkilidir.Antidepresanlara eklendiğinde etkiyi arttırır.

Antipsikotikler; bunaltı, ajitasyon, düşünce bozuklukları, hezeyanlar üzerine etkilidir. Serotoninin etkilerini arttırır. Risperidon ve olanzapinle yapılmış çalışmalar vardır (22,23)

Dopamin agonistleri; dopaminergic iletimdeki azalma ile motivasyon ve zevk alamama arasında bağlantı kurulmakta, buna bağlı olarak da bromokriptin, pemolin, pergolid, amantadinin antidepresan etkiyi arttırdığı öne sürülmektedir.

Folat; folat eksikliği ile antidepresan tedaviye yanıtızsızlık arasında bağlantı bulunmuştur. Antidepresan tedaviye 30mg/gün metil folat eklenmesi ile antidepresan yanıtın arttığı gösterilmiştir (28).

Östrojen;özellikle postmenapozal depresyonda etkili bulunmuştur

Antikonvülzanlar (karbamazepin, valproat):antidepresanların etkisini arttırdığı,impulsif davranışlarda ve yineleyen depresif ataklarda etkili olduğu bulunmuştur.Lityumun kullanılmadığı durumlarda önerilmektedir.ilaç kan düzeyi takibi gerektirir

4- İyileştirme:doz artırımı,yanıtın alındığı dozda tedavinin sürdürümüdür .

İlaç tedavisi dışında birinci basamakta uygulanabilecek bir diğer seçenek destekleyici psikoterapidir:Amaç; emosyonel destek sağlamaktır.Hastalık hakkında ve kullanılan ilaçlar hakkında bilgilendirme(depresyonun sık görülen ve tedavi edilebilen bir hastalık olduğu,tekrarlayabileceği,ilaçların etkileri,yan etkileri,ne kadar süre kullanılacağı vb.),ilgiyle etkin bir şekilde dinleme,hastanın duygularını ifade etmesine ve içini dökmesine izin verme,önerilerde bulunma(bu dönemde önemli kararlar almayın,beklentilerinizi bir süre askıya alın,ilaçlarınızı düzenli kullanın vb.),aileyi bilgilendirme ve suisid riski yönünden uyarma,güven oluşturma,hastada anlaşıldığı duygusu yaratma,hastayı önyargısız kabul etmeyi içerir (17).

Seyir ve prognoz:

Relaps, rekürrens, remisyon kavramları: Çökkün hastaların %15 'i özkıyımı gerçekleştirir (18-20). Tedavi edilmeyen bir depresyon epizodu ortalama 10 ay sürer. Etkilenen hastaların en az %75'i ilk epizoddan 6 ay sonra ikinci bir depresyon epizodu geçirirler Yaşam boyunca ortalama depresif epizod sayısı 5'tir. Prognoz genellikle iyidir. %50'si tamamen, %30'u kısmen iyileşir. %20'si kronikleşir (distimi). Distimik hastaların %20-30'unda major depresyon, bipolar-1 ve bipolar-2 gelişir

Tam remisyon: Kişinin tamamen hastalık öncesi durumuna dönmesi ve en az iki ay hiçbir belirtinin bulunmaması durumudur.

Kısmi remisyon: Belirtilerin şiddeti azalmış fakat tamamen ortadan kalkmamıştır.

Tam iyileşme: Tam remisyon gerçekleştikten 12 ay sonra,ilaçsız olarak iyilik hali devam ediyorsa tam iyileşme olarak kabul edilir.

Relaps(nüks): Tam remisyon halindeyken iki aydan az süre iyilik halinin devam etmesi ve hastalık belirtilerinin tekrar başlamasıdır.

Rekürrens:tam remisyonda iken iki aydan uzun süre iyilik hali devam edip sonra belirtilerin başlamasıdır.

Tedavinin izlenmesi ,tedavi süresi:

Başlanılan bir ilacın etkili olup olmadığına karar vermek için en az 4-6 hafta tedavi edici dozda kullanmak gerekir. Hastalar başlangıçta daha sık aralıklarla izlenerek, etki ve yan etkiler değerlendirilmelidir (29). Genellikle ilk kontrol, ilaç etkisinin başladığı 3 haftada, daha sonrakiler ise üçer hafta ara ile yapılır. Tedaviye yanıt alınan hastalarda en az 4-6 ay süre ile tam doz tedavi sürdürülmeli ve ardından 6-9 ay düşük doz profilaktik tedavi verilmelidir. Eğer ilk atak ise, tedavi en az 6-8 ay sürdürülmeli ve daha sonra kademeli olarak ilaç kesilmeli. Tekrarlayan ataklar varsa; tedavi en az 6-12 ay sürdürülüp sonrasında koruyucu tedavi düşünülmelidir (30).

Hamilton depresyon ölçeği, depresyon tanısı almış hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir. Semptom ve bulgular değerlendirilerek puan verilir: 1-depresif ruh hali(0-4) 2-çalışma ve etkinlikler(0-4) 3-genital semptomlar(0-2) 4-somatik yakınmalar(GİS)(0-2) 5-kilo kaybı(0-2) 6-uykusuzluk, erken dönem(0-2) 7-uykusuzluk, orta(0-2) 8-uykusuzluk, geç(0-2) 9-somatik belirtiler, genel(0-2) 10-suçluluk duyguları(0-4) 11-intihar(0-4) 12-psişik anksiyete(0-4) 13-somatik anksiyete(0-4) 14-hipokondriyaklık(0-4) 15-içgörü(0-2) 16-retardasyon(0-4) 17-ajitasyon(0-4)

Toplam puan 13 ve üzeri ise major depresyon olarak değerlendirilir. Akut tedavi safhasında (ilk sekiz hafta) iki haftalık aralıklarla değerlendirilerek tedaviye yanıt izlenebilir. İdamede hastanın durumuna göre görüşmeler iki-dört aylık aralıklarla yapılabilir.

Major depresif bozukluk için yaşam boyu risk: erkeklerde %5-12, kadınlarda %10-25 tir. Genç-orta yaşta ortaya çıkan depresyonun yaşam süresini kadınlarda 15, erkeklerde 11 yıldan fazla kısalttığı saptanmıştır (32). Depresif bir olguya tanı koyma, tanıyı tartışma ve tedaviyi düzenleme ortalama 3-8 dakikalık bir zaman alır. Depresyon hastalarının %15'i intihar eder. İntihar eden hastaların %50'den fazlası, intihar etmeden önceki bir ay içinde birinci basamak hekimine muayene olmuştur (31). Tüm depresyon vakalarının %85'i birinci basamakta tedavi edilebilecek niteliktedir (hafif ve orta derece depresyon). Uygun tedavi ile vakaların %75-80'i tamamen düzelir (33).

Depresyon ve Folat

Folik asit ve Vit-B12 tüm insan yaşamı boyunca SSS'nin fonksiyonları için önemlidir. Monoamin nörotransmitterlerin senteziyle ilişkili metilasyon reaksiyonlarında tek karbon vericisi olarak görev alırlar. Folat direk olarak pürin prekürsörlerinden nükleotid sentezinde

ve indirek olarak da tRNA'nın sentazinde rol alır. Yeterli folat seviyeleri, nöral stem cell proliferasyonu, nöronların ve gliaların farklılaşmasını, sinaptogenezi, myelinizasyonu, nöron ve gliaların yaşamlarını sürdürmesinde ve sinaptik plastisitede önemlidir (34). Kısacası sinir sisteminin gelişmesinde 'nörogenezde' rol alır. Folatın eksikliğiyle bu fonksiyonlarda azalmaya başlayacaktır. Gebelerde folik asit eksikliğinin nöral tüp defektine neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde erişkin yaşamda ise folat eksikliğinin depresyonun ve şizofreninin etiopatogenezinde rol alabileceğine ilişkin veriler vardır (35-37). Homosisteinden metionin sentezinde folat metal vericisidir ve B12 kofaktör olarak kullanır. Metionin SSS'de metilasyon vericisidir. Metionin'in yeteri kadar yapılamaması DNA tamirinde eksikliğe yol açacaktır. Vit-B12 veya Folat eksikliğiyle metionin sentezindeki bir aksaklık plazma homosistein seviyesini arttırmaktadır. Hem folik asit hem de Vit-B12 eksikliğinin plazma homosistein seviyesinin sensitive bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (36). Ayrıca homosistein exito-toksik bir maddedir. SSS ekstraselüler homosisteinden etkilenir. Artmış homosisteinin DNA hasarına, NMDA reseptörlerinin hasarına, apoptozise ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Artmış homosisteinin koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, periferik oklüzyon hastalığı, retinal vasküler oklüzyon, nöral tüp defekti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (34)

Folat eksikliği; insomnia, iritabilite, yorgunluk, diare, kilo kaybı, unutkanlık, psikoz gibi belirtilere yol açabilir. Psikiyatrik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda folat eksikliği 1/3'ün üzerindedir. Korelasyon analizleri, major duygu durum bozukluğu olan kişilerde yüksek folat seviyelerinin daha iyi akut ve uzun dönemli sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Tersine düşük folat serum konsantrasyonlarının daha ciddi depresyonla ilişkili olduğu ve standart antidepresan tedaviye daha zayıf yanıtın belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (37,38). Sonuç olarak folik asit ve B12 eksikliğinin ve buna bağlı homosistein artışı depresyonun etiopatogenezinde rol oynayabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz üniversitesi psikiyatri polikliniğine başvurarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresyon tanısı almış, gelişigüzel örnekleme yolu ile çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından seçilen 15 hasta alınmıştır. Komorbid kronik medikal hastalığı olan, komorbid eksen 1 psikiyatrik hastalığı olan, komorbid nörolojik hastalığı olan, alkol veya madde bağımlılığı olan, megaloblastik anemisi olan ve gebe ve emziren kadınlar çalışma dışında tutulmuştur.

Çizelge 3.1. Deneklere ilişkin demografik veriler.

	Sayı	Erkek	Kadın	Yaş
M.depresyon	15	2	13	48.6

DSM-IV ile birinci eksen psikiyatrik bozuklukların tanısını koymak için Çorapçioğlu ve ark. Tarafından türkçe'ye uyarlanmış SCID-1 kullanılmıştır. Depresyonun şiddetini belirlemek için de Hamilton Depresyon Ölçeği kullanılmıştır. Hastalardan folat, B12 ve homosistein seviyelerini belirlemek için venöz kan örneği alınmıştır. 6-8 hafta sonra tedavilerini düzenli kullanan hastaların depresyon şiddeti değerlendirilmiş ve folat, B12 ve homosistein düzeyleri venöz kan örneği alınarak tekrar ölçülmüştür.

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma verileri SPSS 10.0 programına yüklendi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde ve oran, kesikli değişkenler ise medyan ve minimum-maksimum olarak ifade edildi. Bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için eşleştirilmiş t testi, kategorik değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student-t testi kullanıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Major depresyonu olan hastalarda paired sample testi kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası serum B12, folat ve homosistein seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir (sırasıyla p değerleri; 0,424 – 0172 – 0,246). Tedavi sonrasındaki Hamilton depresyon ve anksiyete skorlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Örneklem grubu 15 hastadan oluşmakta ve bunların sadece 2 tanesi erkek cinsiyettir. Ortalama yaş: 48,66 (sd: 11,69) dır. Başlangıçtaki ortalama kilo kaybı, 2,4 olup standart deviasyonu 3,13 tür 15 hastadan 7sinde kilo kaybı şikayeti mevcuttur.

Başlangıçtaki hamilton depresyon ölçeği ortalama değeri; 25,86 (sd: 3,13); hamilton anksiyete ölçeği ortalama değeri de; 23,13 (sd:6,3) dür. Tedavi sonrasındaki kontrolde HDÖ ortalama değeri 4,13 (sd: 3,85); HAÖ ortalama değeri; 3,66 (sd: 3,63) bulunmuştur.

Başlangıçtaki B12, folat, homosistein için ortalama değerler sırasıyla ; 321,71(sd:183,93) ; 10,65(sd: 3,95) ; 11,06(sd:3,59) olup 6-8 hafta sonraki ortalama değerleri sırasıyla 303,49(sd:130,09) ; 9,32(sd:3,46) ; 11,96(sd:4,32) dir. Tedavi öncesi ve sonrası B12 değerlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen p değeri; 0,424. folat için p: 0172 ; homosistein için 0246 dır.

İlk atak deperasyon geçiren hastalar için folat ortalama değeri başlangıçta:8,4(sd: 2,17); takipte ise 7,26(sd: 1,41) Birden fazla atak geçirenlerde ise, ortalama değer başlangıçta 13,2(sd: 4,07); takipte 11,68 (sd: 3,67) dir.birden fazla atak geçiren grupta folat değeri ilk atağını geçirenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Kilo kaybı olmayanlarda B12, folat, homosistein başlangıç ortalama değerleri sırasıyla; 234,21 ; 12,12 ; 11,87 olup; kilo kaybı olan grupta sırasıyla 421,71 ; 8,968 ; 10,12 bulunmuştur. mann-Whitney testiyle anlamlı olarak kilo kaybı olmayan grupta B12 değeri daha düşük bulunmuştur. (p: 04)

Depresyon ve anksiyete şiddeti tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır.

5. TARTIŞMA

İki ay süren bu izlem çalışmasında 15 major depresyonu olan hasta izlenmiştir. Bunların sadece 2 tanesi erkek hastadır. 6-8 hafta sonra yapılan değerlendirilme sonucunda bütün hastalarda depresyon ve anksiyetenin şiddeti tedavinin sonucu olarak anlamlı olarak azalmıştır. Bakılan laboratuvar değerlerinde; B12, folat ve homosistein tedavi sonucunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Daha önceki çalışmalarda major depresif hastalardaki tedavi sonuçlarıyla B12 seviyeleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Buradaki çalışmada depresyonun şiddeti ve B12 seviyeleri arasında bir ilişki gösterilememiştir ve tedavi sonucunda da bir değişiklik gösterilememiştir.

Yine bazı diğer çalışmalarda da folat ve depresyonun şiddeti arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir(28-30) Bizim çalışmamızda bu yönde bir bulgu yoktur.

Depresyondaki iştah kaybı ve yetersiz beslenme bir semptom olarak görülebilmekte ve B12 ve folat seviyelerinin düşük çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte buradaki çalışmada depresyonun şiddeti, kilo kaybı, kan vitamin düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu vitaminlerin bazı depresyonu olan hastalarda düşük olmasının nedeni, yiyeceklerle birlikte daha az alınmasına veya artmış metabolizmasına bağlı olabilir. Depresyon aynı zamanda diyetteki yiyeceğin kalitesini de düşürmektedir. Bu vitamin seviyelerindeki düşüklük depresyonun sonucunda mı yoksa depresyona yol açan bir neden mi olduğunu belirlemek, çok da kolay değildir.

Buradaki çalışmadaki 15 depresyon hastasından 8 tanesi ilk major depresif atağını geçirmektedir. 7 tanesi de birden fazla atak geçirmiştir. İki grup için tedavi sonrasındaki folat değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen; ilk atağını geçirenlerle kıyaslandığında, birden fazla atak geçiren grupta folat serum seviyeleri anlamlı olarak yüksektir. Bu beklide ilk atak sonrası major depresyonun daha kolay ve dış etkenlerden bağımsız olarak başlangıç yaptığı bilgisiyle uyumludur. Ancak başlı başına dikkati çeken ilginç bir veridir. Beklide daha sonraki depresyon atakları bu vitaminlerin metabolizmasını daha az etkilemektedir.

Kilo kaybı olmayan grupta, kilo kaybı olan grupta karşılaştırıldığında anlamlı olarak B12 değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu beslenmenin kötüleşmesi ile vitamin düzeylerinde azalma olacağı ön görüşüne ters düşmektedir. Tersine istatistiki olarak anlamlı olmasa da kilo kaybı olan grupta folat düzeyi daha düşüktür. Beslenmeden folat düzeyinin daha çabuk ve daha fazla etkilenmesi bunun nedeni olabilir. Takipte bu verilerde anlamlı bir değişiklik

olmamıştır. Yine homosistein seviyelerindeki değişikliklerin diğer değişkenlerle bir ilişkisi gösterilememiş olup tedavinin takibinde de seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir.

Daha önceki çalışmalarda düşük serum folat konsantrasyonlarının, daha şiddetli depresyonla ilişkili olduğu, ve antidepresan tedaviye daha zayıf yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (40-42). Vit-B12 eksikliğinin depresif bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir, yine de bu vitaminler ve depresyon arasındaki ilişki tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Buradaki çalışma bu yönde pozitif bilgi taşımamakla beraber, bu çalışmadaki vaka sayısının azlığı, takip süresinin nisbeten kısalığı, elde edilen sonuçların kesinliğini etkilemektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya göre Major depresyon tedavisinde folat B12 ve homosistein düzeyleri arasında belirli bir ilişki saptanamamıştır. Yine de birden fazla atak geçiren grupta, tek atak geçiren grupla karşılaştırıldığında B12 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek çıkıp, folat seviyelerinin düşük çıkması dikkate değer bir bulgudur. Kilo kaybı olan grupta folat seviyelerinin daha düşük bulunması da beslenmeden bu değişkenin daha öncelikli olarak etkilenmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Bu çalışmanın kısa süreli bir izlem çalışması olması depresyon tedavisinde folat B12 ve homosisteinin rolü hakkında kabaca fikir vermektedir. Bütün bu veriler ışığında en az 6-9 ay devam edecek olan depresyon tedavisinde folat ve B12 eksikliğinin tedaviye yanıtta etkili olabileceği ihtimali nedeniyle hastaların bu konuda incelenmesi gerekebilir. Bu nedenle , tedaviye dirençli vakalarda eğer tedavi dozu ve süresi yeterli ise bu parametrelerin incelenmesi önerilebilir.

Denek sayısının yeterli olduğu EKI de dahil olmak üzere tüm major depresyon tedavilerini içeren, daha önce hiç tedavi almamış hastalardan oluşan ve daha uzun süreli izlem yapılan ve çok merkezli çalışmalar ile, folat B12 ve homosisteinin major depresyon tedavisindeki yeri ve ilişkisinin aydınlatılması yararlı olacaktır.

ÖZET

Folat ve B12 monoamin nörotransmitterlerin sentezinde, pürin prekürsörlerinden nükleotid sentezinde ve sonuçta nörogenezde rol alırlar. gebelerde folik asiteksikliğin NTD'ne neden olduğu bildirilmiştir. benzer şekilde, erişkin yaşamda folat eksikliğinin depresyonun ve şizofreninin etyopatogenezinde rol alabileceğine dair, veriler vardır. folik asit ve B12 eksikliği plazmada homosistein seviyesinin artmasına neden olur ve homosistein exito-toksik bir maddedir; DNA hasarına ve apoptozise yol açar. bu vitaminler ve depresyon arasındaki ilişki tam olarak ortaya konabilmiş değildir.

Bu çalışma, M. depresyonda, hastalığın şiddeti, hastalık öyküsü, demografik özelliklerle, B12, folat, homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmeyi ve hastalığın tedavi sürecinde, bunların değişimini gözlemlemeyi amaçlamıştır.

Bu amaçla, 15 depresyon hastası alınmış, tanısal değerlendirmeden sonra, depresyonun şiddetini belirlemek amacıyla hamilton depresyon ve anksiyete ölçekleri uygulanmıştır. Eş zamanlı olarak venöz kan örneği alınarak, homosistein, B12, folat düzeylerine bakılmıştır. 6-8 haftalık süreçten sonra da karşılaştırmak için hastalara aynı prosedür tekrar uygulanmıştır.

Depresyonla, folat ve B12 eksikliklerinin ve buna bağlı homosistein artışı arasındaki ilişkinin ortaya konması M. depresyonun etyopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olması daha da ötesi, tedavisinde, -özellikle de tedaviye yanıt alınamayan vakalarda-, yeni bir tedavi yaklaşımının uygulanabilirliğinin, ön bilgilerinin elde edilmesi öngörülmüştür.

Daha önceki çalışmalarda düşük serum folat konsantrasyonlarının, daha şiddetli depresyonla ilişkili olduğu, ve antidepresan tedaviye daha zayıf yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. yine B12 eksikliğinin depresif bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir. yine de bu vitaminler ve depresyon arasındaki ilişki tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Buradaki çalışma bu yönde pozitif bilgi taşımamakla beraber, bu çalışmadaki vaka sayısının azlığı, takip süresinin nisbeten kısalığı, elde edilen sonuçların kesinliğini etkilemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- American Psychiatric Association. Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults, APA, Washington DC. 1993
- 2- Balcker C, Clare A. Depressive disorders in primary care. Br J Psychiatry, 1987; 150: 737-751.
- 3- Koroğlu E. Major Depresif Bozukluk. Temel Psikiyatri Kitabı C Güleç E Koroğlu (eds)I Hekimler Yayın Birliği Ankara 1997. 201-221.
- 4- Küey L. Temel sağlık hizmetleri içinde ruh sağlığının bütünleştirilmesi. Ruh Sağlığı Bülteni. 1998; 1:6
- 5- Koroğlu E. Psikiyatrik Epidemiyoloji. Temel Psikiyatri Kitabı C Güleç E Koroğlu (eds)I Hekimler Yayın Birliği Ankara 1997. 201-221
- 6- Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacology. 1992; 106:71-74.
- 7- Anthony JC, Petronis KR. Suspected risk factors for depression among adults 18-44 years old. Epidemiology. 1991; 2(2): 123-132.
- 8- Boyd JH, Weissman MM. Epidemiology of major affective disorders. Psychiatry, R Michels (Ed) 3. Cilt 13. Bölüm, Philadelphiai JB Lippincott Company 1989.
- 9- David D, Mellman TAI Mendoza LM. Psychiatric morbidity Hurricane Andrew. J Trauma Stress. 1996; 9(3); 607-612.
- 10- Dew MA, Roth LH, Schulberg HC ve ark. Prevalence and predictors of depression and anxiety related disorders during the year after heart transplantation. Gen Hosp Psychiatry. 1996;18;48-61
- 11- Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L ve ark. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. J Affect Disord. 1990; 20(2);135-141.

- 12-Gelder M, Gath D, Mayou R Oxford Textbook of Psychiatry. 2. Baskı, Oxford, Oxford University Press. 1989.
- 13-Goldberg D, Benjamin S, Creed F Psychiatry in Medical Practice 2. Baskı, London, Routledge. 1994.
- 14-Hirschfeld RMA, Cross CK Epidemiology of affective disorder: Psychosocial risk factors. Arch Gen Psychiatry, 1982; 39;35-46.
- 15-Javed MA, Mirza T. Risk factors for depression. JPMA J Pak Med Assoc, 1992; 42(3); 57-59
- 16-Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA Synopsis of Psychiatry 7. baskı, Mass Publishing Co, Giza. 1995.
- 17-Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychosocial moderators of immune function. Ann Behav Med, 1987; 9;16-20.
- 18-McGuffin P, Katz R, Rutherford J. Rutherford J Nature, nurture and depression: a twin study. Psychol Med 1991; 21(2);329-335
- 19-Murphy JM, Olivier DC, Monson RR Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study. Arch Gen Psychiatry, 1991; 48(3); 223-229.
- 20-Küey L, Güleç C. Türkiye'de depresif bozukluklar epidemiyolojisi - Bir gözden geçirme çalışması. Hacettepe Tıp Dergisi, 1987; 20(3); 207-218.
- 21-Küey L, Üstün BI, Güleç C. Türkiye'de ruhsal bozukluklar epidemiyolojisi araştırmaları üzerine bir gözden geçirme çalışması. Toplum ve Hekim, 1987; 44;16-30.
- 22-Jefferson JM, Geist JH Mood disorders: Textbook of Psychiatry, RE Hales, SC Yudofsky, JA Talbott (Ed), American Psychiatric Press, 1994: 465-494.

- 23- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Mood disorders: Synopsis of Psychiatry, Baltimore, Williams and Wilkins. 1994: 16-570
- 24- Sims A. Affect and emotional disorders: Symptoms in the Mind, W.B. Saunders Company LTD. 1995: 273-298
- 25- Richelson E. Review of antidepressants in the treatment of mood disorders. Current Psychiatric Treatment, DL Dunner, Pennsylvania, WB Saunders Company. 1993: 232-239.
- 26- Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology, Washington DC, American Psychiatric Press. 1995: 575-603
- 27- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders Trends Neurosci. Review 2003: 26(3);137-46.
- 28- Tiemier H, Tuijl HR, Hofman A, Meijer j, Kiliaan AJ, Breteler. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. Am J Psychiatry. 2002: 159;2099-101.
- 29- Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder BMC Psychiatry. 2003: 3(1);17.
- 30- Kelly GS. Foliates: supplemental forms and therapeutic applications Altern Med Rev Review 1998:3(3);208-20.
- 31- Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. BMJ. Review 2002: 324(7352); 1512-5.
- 32- Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. Am J Psychiatry. 1997:154(3);426-8.

- 33- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(2);228-32.
- 34- Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J. Depression and folate status in the US Population. *Psychother Psychosom*. 2003; 72(2); 80-7.
- 35- Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000; 60(2);121-30
- 36- Pennix BW, Guralnik JM, Ferucci I. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5);715-21.
- 37- Lee S, Wing YK, Fong S. A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord*. 1998; 49(1);73-7.
- 38- Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Fava M. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res*. 2000; 49(3);183-7.
- 39- Scott TM, Tucker KL, Benjamin B, Patz S. Homocysteine and B vitamins relate to brain volume and white-matter changes in geriatric patients with psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(6); 631-8
- 40- Grunhaus L. Major Depressive Disorder and Panic Disorder: The Syndrome and Its Characteristics. *Severe Depressive Disorders*. L Grunhaus, JF Greden (Eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1994:159-195.
- 41- Blacker C, Clare A. Depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry*, 1987;150;737-751.

42-Pande AC Pharmacotherapy of depressive disorders. Severe Depressive Disorders, J
Grunhaus, JF Gredon (Ed), Washington DC, American Psychiatric Pres. 1994:243-269.

ANKARA UNIVERSITESI
MERKEZ KUTUPHANESI