



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE SSGİ (SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ) TEDAVİSİNE NONDOMİNANT EL ÇALIŞTIRMA GÖREVİ EKLENMESİNİN STANDART TEDAVİYLE İSTİRAHAT HALİ (RESTİNG STATE) FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (rs-f MRI) ÜZERİNDEN KIYASLAMALI ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rabia Kevser BOYRAZ

Tez danışmanı: Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

HAZİRAN 2019



## Önsöz

İhtisasım süresince paylaştığı bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan, öğrenme merakı ve psikiyatri bilimine katkılarıyla bizlere örnek olan ve her konuda desteğini hissettiren çok değerli hocam ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a

Eğitim bilincine saygı duyduğum, akademik çalışmalara özendirici, destekleyici yaklaşımı ile birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim sevgili hocam Doç. Dr. Erdem DEVECİ'ye

Eğitimimde destek ve emeklerini esirgemeyen, bilgisini paylaşma hevesini örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e

Tezimin fikir öncüsü olmakla beraber, yazım aşamasında değerli desteğiyle yardımını esirgemeyen, psikoterapiler konusunda ufkumu geliştiren, her zorlukta yanımda olan sevgili hocam Öğr. Gör. Dr. Onur YILMAZ'a

Eğitim hayatım süresinde tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, kıymetli desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Gör. Çiğdem Dilek ŞAHBAZ ve Uzm.Dr.Ebru ŞAHAN'a

Uzmanlık tezimin tamamlanması sürecinde tez jürisinde bulunma inceliği gösteren İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Doç Dr Şenol TURAN'a , hem jüride yer alarak desteğini esirgemeyen hem de rotasyon eğitimim süresince emek ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç Dr Ali Güven KILIÇOĞLU' na

Tezimin her aşamasında büyük yardım ve emeği olan, bilimsel hevesi ve çalışma ahlakını örnek aldığım bilim kadını, Radyoloji ABD öğretim üyelerinden Prof Dr Ayşe Aralaşmak' a, rs-fMRI verilerinin işlenmesi, analizi ve istatistik değerlendirmesinde önemli katkıları nedeniyle Boğaziçi Üniversitesi Teknopark Phd Onur Özyurt'a ve tezimin hastalara verilecek ödev metinlerinin hastaların keyif alabileceği şekilde hazırlanmasında yardımcı olan Marmara Üniversitesi Türk Dili ve Edebiyatı Öğretmeni Melike Durmaz'a

Eğitim dönemimi birlikte keyifle geçirdiğim tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, tez dönemi destekleri için özellikle Aynur NABİ, Tezer KILIÇARSLAN, Ayşe TANYILDIZ'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili psikolog arkadaşlarım Müge OMBAŐ, Merve SUMA ve Merve KUNDUZ' a

Poliklinik ve kliniğimizin tüm emektar görevli ekibe, özellikle yardımları nedeniyle Saadet SEREZLİ, Tuğba SERİN, Emine AYDOĞDU'ya

Tüm eğitim sürecim ve zorlu tez dönemimde her zamanki gibi destek ve sabrını esirgemeyen kıymetli anneme, eğitimimi ve hayallerimi önemseyerek yolumu açan sevgili abilerime ve rahmetli babama, yaşamıma renk katan sevgili yoldaşıma ve biricik oğluma

Varlıkları ve destekleri için en içten duygularıyla teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Unipolar Major Depresif Bozukluk

#### 1.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

#### 1.1.2. Epidemiyoloji

#### 1.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

#### 1.1.4. Ayırıcı Tanı ve Tedavi

### 1.2. Depresif Bozuklukta Nörogörüntüleme

#### 1.2.1. Yapısal Nörogörüntüleme

#### 1.2.2. Moleküler Nörogörüntüleme

#### 1.2.3. Fonksiyonel Nörogörüntüleme

### 1.3. Resting State fMRI Tanımı

### 1.4. Resting State f-MRI Analiz Yöntemleri

### 1.5. Depresif Bozukluk Semptomları Bağlamında İstirahat Hali

#### Network ve Beyin Bölgelerinin Birbiriyle İlişkisi

### 1.6. Depresif Bozuklukta Medikal Tedavi Sonrası Network ve Beyin

#### Bölgelerinde Bağlantısallık Değişiminin rs-f MRI ile İncelenmesi

### 1.7. El Tercihi, Serebral Baskınlık, Depresyonda

#### Hemisferik Lateralizasyon ve Nondominant El İle

#### Yazma Ödevi

### 1.8. EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)' nin ;

## **2. ÇALIŞMANIN AMACI VE YÖNTEMİ**

2.1. Amaç ve Hipotezler

2.2. Çalışma Örnekleme

2.2.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

2.2.2. Araştırmaya dahil edilmeme ve dışlanma kriterleri

2.3. Çalışma Yöntemi ve Çalışmada Kullanılacak Gereçler

2.3.1. Çalışma Yöntemi

2.3.2. Görüntüleme Yöntemi olarak rs-f MRI

2.3.2.1. rs-f MRI Verilerinin Analizi

2.3.3. Psikiyatrik Değerlendirme Ölçekleri

2.3.4. İstatistiksel Analiz

## **3. BULGULAR**

3.1. Örneklemin Sosyodemografik Verileri ve Psikiyatrik

Değerlendirme Ölçeklerine Göre Tedavi Gruplarının Kıyaslaması

3.2. Tedavi Gruplarının rs-fMRI ile Beyin Ağları Açısından

Kıyaslamalı Sonuçları

3.2.1. Sadece Medikal Tedavi Alan Grubun Tedavi Öncesi Duruma

Göre Tedavi Sonrası Beyin Ağları Değişimi

- 3.2.2. Standart Medikal Tedaviye Ek Olarak Nondominant El  
Çalıştırma Ödevi Yapan Grubun Tedavi Öncesi Duruma  
Göre Tedavi Sonrası Beyin Ağları Değişimi
- 3.2.3. İki Farklı Tedavi Grubunun Beyin Ağları Açısından Birbiri ile  
Kıyaslaması

#### 4. TARTIŞMA

- 4.1. Sosyodemografik Veri ve Psikiyatrik Ölçeklere Göre Gruplar  
Arası Farklılıkların Yorumu
- 4.2. Rs-f MRI ile Gruplararası Network Değişimlerinin Yorumu
- 4.2.1 Sadece Medikal Tedavi Alan Grubun Tedavi Öncesi Duruma  
Göre Tedavi Sonrası Network Değişiminin Yorumu
- 4.2.2. Standart Medikal Tedaviye Ek Olarak Nondominant El  
Çalıştırma Ödevini Yapan Grubun Tedavi Öncesi Duruma  
Göre Tedavi Sonrası Network Değişiminin Yorumu
- 4.2.3. İki Farklı Tedavi Grubunun Beyin Ağları Açısından Birbiri ile  
Kıyaslaması Üzerinden Nondominant Elle Yazma Ödevinin  
Tedaviye Potansiyel Etkisinin Değerlendirmesi
- 4.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Öneriler

## 4. TARTIŞMA

4.1. Sosyodemografik Veriler Açısından Örneklemin Özellikleri

4.2. Tedavi Yanıtı Açısından Görüntüleme Sonuçlarının  
Değerlendirilmesi

4.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Öneriler

4.4. Sonuç

## 5. KAYNAKLAR

### Figürler:

*Fig 1: CONN functional connectivity tool box' yazılım sistemine kayıtlı networkler*

*Fig. 2: Sadece ilaç alan grupta tedavi sonrası, tedavi öncesine kıyasla network değişimleri*

*Fig.3: İlaça ek el yazma ödevi yapan grupta tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası network değişimleri*

*Fig 4: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla network değişimleri*

## **Kısaltmalar:**

MDB: Major depresif bozukluk

DSM : The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MAOI: monoamin oksidaz inhibitörü

TSA: trisiklik antidepresan

SSGİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SNGİ: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

BDNF: Beyin kökenli nörotrofik büyüme etkenini (brain derived neurotrophic factor )

Hpa:Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ( hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA ))

COMT: Katekol-O-metiltransferaz

BDB: Bipolar duygudurum bozuklukları

NARI: Noradrenalin geri alım inhibitörleri

rTMS: Tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarım (repetitive transcranial magnetic stimulation )

EKT: Elektrokonvulzif tedavi

VGS: Vagal sinir uyarımı

tDCS: Transkraniyal direkt doğru akım uyarımı (transcranial direct current stimulation)

DBS: Derin beyin uyarımı (deep brain stimulation)

ACC: Anterior singulat korteks (anterior cingulate cortex)

OFC: Orbitofrontal korteks (OFC)

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

PET: Pozitron emisyon tomografi

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (functional magnetic resonance imaging)

BOLD: Beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (Blood Oxygenation Level Dependent)

rs-fMRI :İstirahat hali fonksiyonel transkraniyal manyetik rezonans görüntüleme (resting state functional magnetic resonance imaging)

Nw: Fonksiyonel beyin ağları ( functional brain networks)

FC: İşlevsel bağlantı ( functional connectivity)

DMN: Default Mode Network

SN: Saliency Network

DAN: Dorsal Attention Network

VAN: Ventral Attention Network

CCN: Cognitive Central Network

CEN: Central Executive Network

AN: Affective Network

FN/FPN: Frontoparietal Network

AuN: Auditory Network

VN: Visual Network

LN: Language Network

SMN: Sensorymotor Network

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

ICA: Bağımsız bileşen analizi (independent component analysis),

ROI: Tohum bazlı / ilgi bölgesi analizi (seed-based/region of interest (ROI) analysis )

ReHo: Tutarlılık temelli bölgesel homojenlik (coherence- based regional homogeneity )

fALFF: Düşük frekanslı dalgaların fraksiyonel amplitüdü (fractional amplitude of low-frequency fluctuation)

MPFC: Medial prefrontal korteks

PCC: Posterior singulat korteks

TPN: Task Pozitif Network

TNN: Task Negatif Network

IFG: İnfior frontal girus

rPFC: Rostral prefrontal korteks

TSSB: Travma sonrası stres bozukluğuna

FEF Frontal göz alanı (frontal eye field)

dACC: Dorsal anterior singulate korteks

TPJ: Temporoparietal kavşak ( temporoparietal junction )

SMG: Supramarjinal girus

MFG: Orta frontal girus (middle frontal gyrus)  
ITG: İnferior temporal girus  
HAMD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği  
STG: Superior temporal girus (STG)  
PaHC: Parahipkampil alan  
DMPFC: Dorsomedial prefrontal korteks  
sg ACC: Subgenual ACC  
vMPFC : Ventral medial prefrontal korteks  
(Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)  
IC: İnsular korteks  
SFG: Superior frontal girus  
EMDR: Göz Hareketleri ile Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme (Eye Movement  
Desensitization and Reprocessing, EMDR )  
deoksiHb : Deoksihemoglobin  
BECK-D: Beck Depresyon Ölçeği  
TAÖ-20: 20 Maddelik Toronto Aleksitimi Ölçeği  
SCID-I: DSM Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi  
FAB: Frontal Değerlendirme Ölçeği  
pTFus C: Posterior temporal fusiform korteks  
LOC: Lateral oksipital korteks  
COC: Santral operküler korteks (central opercular cortex)  
SPL: Superior paryetal lobül  
IPL: İnferior paryetal lobül  
SMA: Suplementar motor alan  
ToFus: Temporal oksipital fusiform korteks  
rMTG : Rostral orta temporal girus (rostral middle temporal gyrus)  
aTFus : Anterior temporal fusiform girus  
FFA: Fusiform yüz alanı (fusiform face area)  
OFA: Oksipital yüz alanına (occipital face area)

## ÖZET

**Giriş:** Major depresif bozukluk (MDB) , toplumda görülme sıklığı, çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen yüksek tekrarlama olasılığı ve sebep olduğu işlevsellik kaybı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nce global hastalık yüküne büyük katkıda bulunan bir ruhsal bozukluktur. MDB'de son zamanda araştırmaların, fonksiyonel ve yapısal görüntüleme çalışmalarından fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarına yöneldiği görülmektedir.

**Metod:** Araştırmamızda depresif bozukluğu olan benzer sosyodemografik özellikteki 26 kadın hastaya tedavi öncesi rs-fMRI görüntüleme ve psikiyatrik değerlendirme ölçekleri uygulandıktan sonra, hasta grubu tedavi yanıtını karşılaştırmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba standart antidepresan tedavisi verildi, rastgele seçilen bir gruba ek olarak nondominant elle (çalışmamızda sol el) yazma ödevi verildi. Sekiz haftalık tedavi sonrası tüm hastaların rs-f MRI görüntüleme ve psikiyatrik ölçeklerle değerlendirilmesi tekrarlandı.

**Bulgular:** Her iki grubun tedavi sonrası depresyon ve frontal işlev ölçek sonuçları anlamlı olarak farklı bulundu. Çalışma bitiminde, ilaç tedavisi alan grupta sadece iki adet beyin bölgesi bağlantısallığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülürken, ilaçla birlikte nondominant el ile yazma ödevi alan grupta on adet beyin bölgesinin bağlantısallığında anlamlı değişiklik saptandı. Grup arası değişimler istatistiksel olarak kıyaslandığında ise on üç bölgenin fonksiyonel bağlantısallığı, anlamlı olarak farklı bulundu. Değişim görülen bölgeler arasında frontal ve limbik bölgelerin yoğunluğu dikkat çekmekte ve ölçek değişikliği ile uyumlu görünmektedir.

**Sonuç:** MDB olan bireylerde tedavi yanıtına göre beyin ağlarındaki değişimleri araştırdığımız çalışmamızda, 'Göz Hareketleri ile Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme' (EMDR) yönteminden esinlenerek geliştirdiğimiz nondominant el çalışmasının tedaviye yanıtında anlamlı farklılıklara neden olduğunu gözlemledik. Standart medikal tedavinin yanında bir adjuvan yöntem olarak öne sürdüğümüz nondominant el ile yazma ödevi, MDB tedavisinde profesyonel psikoterapötik desteğe ulaşmakta çeşitli kısıtları olan hastalar için yeni bir tedavi desteği olarak değerlendirilebilir. Birkaç bölge ile kısıtlı kalmadan, literatürde gördüğümüz, depresif bozuklukla ilişkili olabilecek tüm beyin bölge ve ağlarını birlikte değerlendirme çabamızla çalışmamızın mevcut literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Major depresif bozukluk, istirahat hali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rs-f MRI), Nondominant el yazma ödevi, tedavi yanıtı

## ABSTRACT

**Introduction:** Major depressive disorder (MDD) is a mental disorder that contributes greatly to the global burden of disease by the World Health Organization (WHO) because of its prevalence in the community, the high likelihood of recurrence despite various treatment modalities and the loss of functionality it causes. In MDD, it is seen that the researches have recently shifted from functional and structural imaging studies to functional connectivity studies.

**Method:** In our study, 26 patients with similar sociodemographic characteristics were administered pre-treatment rs-f MRI imaging and psychiatric evaluation scales and the patient group was divided into two groups to compare the treatment response. Standard antidepressant treatment was given to both groups and a randomly selected group was given nondominant hand writing (left hand in our study). After eight weeks of treatment, all patients were reevaluated with rs-f MRI imaging and psychiatric scales.

**Results:** Post-treatment depression and frontal function scale scores were significantly different in both groups. At the end of the study, only two brain regions had a statistically significant change in the interdependence of the only-drug group, whereas a significant change was observed in the interconnectivity of the ten brain regions in the group receiving the nondominant hand study with the drug. When the intergroup changes were statistically compared, the functional connectivity of the 13 regions was significantly different. The density of the frontal and limbic regions draws attention among network connectivity changes and seems to be compatible with the scale change.

**Conclusion:** In our study, we investigated the changes in brain networks according to treatment response in individuals with MDD. We observed that the nondominant hand study

inspired and developed by ‘Eye Movement Desensitization and Reprocessing’ (EMDR) method caused significant differences in response to treatment. The nondominant handwriting task, which we propose as an adjuvant method in addition to standard medical treatment, can be considered as a new treatment support for patients with various limitations in achieving professional psychotherapeutic support in MDD treatment. We think that our study will contribute to the current literature with our efforts to evaluate all brain regions and networks that may be related to depressive disorder together, without being limited to a few regions.

**Key words:** Major depressive disorder (MDD), Resting state functional magnetic resonance imaging (rs-f MRI), Nondominant hand writing study, treatment response



# 1. GİRİŞ

## 1. 1. Unipolar Major Depresif Bozukluk

### 1.1. 1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

Depresyon kelimesinin kökeni Latince “depressus” kelimesinden gelmektedir; aşağı doğru bastırmak, çekmek, bitkin, kederli olmak anlamına gelir. Tıbbi terminolojideki karşılığı “çökkünlük” olarak ifade edilmektedir. İnsanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülen depresyon tablosu tarihte ilk olarak eski ahitte yer alan Kral Şaul’un öyküsünde ve yine buna benzer olarak Homeros’ın İlyada’sındaki Aias (Ajax)’ın intihar öyküsünde tanımlanmıştır. Hippocrates (M.Ö. 460-357) ruhsal bozuklukları tanımlarken “mani” ve “melankoli” (melan, kara; chole,safra) terimlerini kullanmıştır. M.S.30 yılında hekim Celsus melankoliyi kara safra sebebiyle oluşan bir depresyon olarak tanımlamıştır. Orta Çağ’da da İbni Sina ruhsal çökkünlüğü detaylı tanımlayarak olgu örnekleri vermiştir. 19. yy da Alman ve Fransız psikiyatristler mani ve melankolinin değişik türlerini, klinik görünümelerini belirtmişler, Kreaepelin de hastalığın belirtileri, gidiş ve sonlanışını tarif ederek “Manik Depresif Psikoz” adı altında şu anda kullanılan Bipolar I Bozukluk tanı ölçütlerini geliştirmiştir. 1957 de Leonhard hastalık döneminin özelliklerine göre tek ve iki uçlu (unipolar, bipolar) ayrımını yaparak yeni bir sınıflama önermiştir ve bu sınıflama DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ) ve ICD ( International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ) dizgelerine geçmiştir [1].

DSM 5’te güncellenen tanı ölçütlerine göre major depresif dönem en az iki hafta süren çökkünlük veya anhedoni çekirdek belirtilerinden birinin bulunması şartıyla beraber, iştah-kilo değişiklikleri, uyku değişiklikleri, psikomotor aktivitede değişiklik, suçluluk -

değersizlik düşünceleri, odaklanma ve karar vermede güçlük ile yineleyen ölüm düşüncelerini içeren belirti listesinden en az dört belirtinin görüldüğü bir dönem olarak tanımlanmaktadır. DSM 5'te DSM-IV-TR'deki "Duygudurum Bozuklukları" ana başlığı kaldırılarak "Depresif Bozukluklar" "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" olarak iki ayrı tanı grubu belirlenmiştir. Bu değişiklikte özellikle son yıllarda genetik alanında elde edilen verilerle iki uçlu bozukluğun unipolar bozukluk kadar şizofreni ile de ilişkili olduğu belirlenmiş olması ve iki grup arası farmakolojik tedavi algoritmalarının farklı olması rol almıştır. DSM-IV-TR'deki "Duygudurum Bozuklukları (Mood Disorders)" bölümü içerisindeki "Depresif Bozukluklar" ağacı, DSM-5'te genişletilerek, "Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu" ve "Aybaşı Öncesi Disfori Bozukluğu" bu listeye dahil edilmiştir [2].

## 1.1. 2. Epidemiyoloji

Major depresif bozukluk (MDB) yaşam boyun sıklığı, %5-17 arasındadır. Global olarak kadınlarda erkeklerden 2 kat daha yaygın olduğu bilinmektedir. Major depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 40 olup hastaların yüzde ellisinde hastalık 20-50 yaşlar arasında başlar. Yeni epidemiyolojik çalışmalar hastalığın 20 yaş altı bireylerde görülme sıklığının arttığını göstermektedir [3]. Bozukluk en çok yakın kişisel ilişkileri olmayan ve boşanmış veya ayrılmış kişilerde görülmektedir. Eş tanı sıklığı yüksektir, en sık alkol -madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal kaygı bozukluğu eşlik etmektedir. Bunun tersi, yani alkol-madde kullanım bozukluğu veya anksiyete bozukluğu olan hastalarda da komorbid depresif bozukluk görülme sıklığı, normal popülasyondan yüksektir. Erkeklerde daha fazla alkol-madde

kullanım bozukluğu, kadınlarda ise anksiyete bozukluğu ve yeme bozuklukları eş tanısı görülmektedir [1].

Epidemiyolojik olarak, tüm ruhsal hastalıkların % 13'ünü temsil eden MDB yılda yaklaşık Amerika Birleşik Devletleri'nde 16 milyondan ve dünyada ise 4 milyondan fazla insanı etkilemektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 raporuna göre 2015 yılında küresel nüfusta depresyon oranı % 4,4 olarak belirtilmiş, kadınlarda sıklığı (% 5,1) erkeklerden (% 3,6) daha yaygın bulunmuştur. Dünyada depresyonla yaşayan toplam insan sayısı 322 milyonu bulmaktadır, 2005 ve 2015 yılları arasında depresyonla yaşayan toplam tahmini kişi sayısı % 18,4 artmıştır [5]. DSÖ depresyonu %7.5 luk oranla yetiyetimine en büyük katkı yapan hastalık olarak sıralanmıştır. DSÖ'nün her yaş için hesaplanan global hastalık yükü sıralamasında 1990 yılında beşinci sırada bulunmaktayken 2020 yılına kadar depresyonun ikinci sıraya çıkması öngörülmektedir. DSÖ verilerine göre her yıl intihar nedeniyle 800 000 kadar insan ölmektedir, bu oran tüm ölümlerin yılda %1,5 u olduğundan depresyon dünyada ölüm sebeplerinin 20. sırasında yerini almaktadır [6].

### **1. 1. 3. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Depresyonun etiyolojisi nörogörüntüleme ve biyolojik araştırmalardaki son yıllardaki artışa rağmen günümüzde hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Depresyonun endojen kökeni temelde genetik, epigenetik ve psikososyal faktörlerin karmaşık etkileşiminin yol açtığı sinir, endokrin ve bağışıklık sistemlerinin fizyolojik dekompanasyonu ile açıklanabilir.

20. yüzyılın ortalarında monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve trisiklik antidepresan (TSA) ların bulunuşu ve biyokimyasal etkilerinin araştırılmasıyla monoamin hipotezinin ortaya çıkışı bu konudaki en büyük gelişmelerden biri olmuştur. Bu hipotez, depresyon tedavisinde Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü (selective serotonin reuptake inhibitor SSGİ) ve Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, SNGİ ) gibi halen yaygın olarak kullandığımız tedavilerin bulunmasına yol açmıştır. Ancak antidepresan tedaviyle 1-2 gün içerisinde kan ve beyinde monoamin seviyelerinde artış görülmesine rağmen depresif belirtilerin neden 2-3 hafta içerisinde gerilemeye başladığını, serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonu artırdığı bilinen kokain ve amfetamin gibi stimülanların depresyon tedavisinde neden çok etkili olmadıklarını açıklamaması ve geçirilen her depresif atağın bir sonraki atağın oluşma riskini artırıyor olmasıyla monoaminerjik sistemlerin etyolojide tek başına rol oynadığı düşüncesi yerine nörotransmitterlerin yer aldığı nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve daha karışık nöroregülasyon sistemleri araştırılmaya başlanmıştır. Dolayısıyla monoaminerjik sistemlerin patofizyolojide sekonder veya epifenomenal etkileri olduğu düşünülmektedir.

Nöroendokrin değişiklikler temelde erken yaşam dönemlerindeki şiddetli stres ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan çalışmaları geçici anne yoksunluğu dönemlerinin bile daha sonraki stres yanıtlarını değiştirdiğine işaret etmektedir [7]. Bir nörokinin olan beyin kökenli nörotrofik büyüme etkenini (brain derived neurotrophic factor (BDNF)) kodlayan gen aktivitesi – ki bu nörojenez sürecinin bir parçasıdır – kronik stresten sonra azalmaktadır. Bu şekilde uzamış stres, nöronların işlevsel durumunda değişikliklere ve sonuçta hücre ölümüne neden olabilmektedir. Serum BDNF düzeylerinin depresyonla düştüğü ve tedaviyle birlikte normale döndüğünü gösteren çalışmalar vardır [8]. Stresin,

hipotalamus-hipofiz-adrenal ( hypothalamic pituitary adrenal (HPA )) eksenini ve hipokampus üzerindeki etkileri depresyonun altında yatan nörobiyolojik mekanizmalarındandır. Çalışmalarda ilk depresif dönemlerin genelde stresli olaylardan sonra ortaya çıktığı bilinmektedir ve hastaların yarısında HPA eksen fonksiyon bozukluğu ile kortizol artışı ve buna bağlı olarak deksametazon supresyon testine azalmış yanıt; inflamatuvar sitokin ve oksidatif stres parametrelerinin yükselmesi ve kritik durumlarda, beyin morfolojisinde değişimler gösterilmiştir [9, 10]. Nöroendokrin sistemden tiroid hormonu, prolaktin ve büyüme hormonu çalışmalarda en sık araştırılanlar arasındadır. Depresif bozukluk ayrıca pek çok inflamuar bozuklukla da ilişkili bulunmuştur [1].

Çalışmalarda genetiğin depresyon gelişimine etkisi ikiz çalışmalarına dayanarak yaklaşık %33 olarak gösterilmiştir [11]. Erken başlangıçlı, yineleyen ve dirençli vakalarda genetik riskin arttığı bildirilmiştir [12]. Çalışmalarda unipolar depresyonu olan hastaların birinci derece akrabalarında aynı bozukluğa yakalanma riskinin normal popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat artarak %5.5-28.4 arasında olduğu bulunmuştur [13, 14]. Son dönemde genetik çalışmalar özgül duyarlılık genleri üzerine odaklanmaktadır. Depresyonun kalıtımında aday gen hedefli çalışmalar serotonin taşıyıcısı SLC6A4, serotonin reseptörü 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü 5HTR<sub>2A</sub>, tirozin hidroksilaz TH, triptofan hidroksilaz 1 TPH<sub>1</sub>, katekol-O-metiltransferaz (COMT) gibi protein ve enzimleri kodlayan genlerdeki fonksiyonel farklılıklar üzerine yoğunlaşmaktadır [12].

Depresyona yatkınlık sağlayan diğer bir faktör de kişilik özellikleridir, ancak hangi kişilik örüntüsüne sahip olursa olsun tüm insanlar depresyona girebilirler. Özellikle obsesif kompulsif, borderline ve histriyonik kişilik özellikleri olanlarda depresyon yatkınlığının

arttığı bilinmektedir. Yakın zamanda yaşanan stresli olaylar depresif bir dönemin başlangıcı açısından en güçlü yordayıcıdır. Araştırmalar özellikle benlik değeri üzerine negatif etki eden stresörlerin daha fazla depresyona yol açtığını göstermiştir. Depresyonun klasik psikodinamik anlayışa göre sebeplerine bakacak olursak, en sık, anne-çocuk ilişkisindeki bozulmaların depresyon yatkınlığını artırdığı; gerçek veya imgesel obje kaybı ile ilişkilendirilebileceği; kayıp nesnelere içe atımıyla nesne kaybıyla bağlantılı sıkıntıdan kurtulmak için kullanılan bir savunma olabileceği ve son olarak kaybedilen nesne sevgi ve nefretin bir karışımı olarak görüldüğü için öfke duygularınının, kişinin kendisine yönlendirilmesi şeklinde açıklanmaktadır. Bağlanma kuramcılarını, sorunlu erken bağlanmalar ve travmatik ayrılıkların kişide depresyon yatkınlığını artırdığını iddia etmektedirler. Yetişkinlikteki kayıpların çocuklukta travmatik kayıpları canlandırdığı ve depresif nöbeti tetiklediği söylenmektedir [1].

#### **1. 1. 4. Ayırıcı Tanı ve Tedavi**

Pek çok nörolojik, tıbbi veya farmakolojik ajanlar depresyon belirtilerine neden olabileceğinden tıbbi öykü detaylı alınmalı, komorbid tanılar araştırılmalı ve ilaç kullanımı, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri (endokrin sistem değerlendirmesi ve gerekliyse madde taraması) istenmelidir. Parkinson hastalığı, demansiyel hastalıklar, epilepsi, serebrovasküler hastalıklar ve özellikle ön beyin tümörleri ve lezyonları depresif belirtilerle açığa çıkabilen en sık nörolojik problemlerdir.

Ruhsal bozukluklar açısından tıbbi bozukluk ve madde-ilaç etkisi ekarte edildikten sonra depresif nöbet, bipolar duygudurum bozuklukları (BDB) ve siklotimi açısından mani-hipomani belirtilerinin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Depresif belirtilerin şiddet ve

süresine göre major depresif bozukluk, minor depresif bozukluk, tekrarlayan kısa depresif bozukluk ve distimik bozukluk ayrımı iyi yapılmalıdır. Psikotik bozukluklar, yeme bozuklukları, anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluklar ve uzamış-komplike yasta depresif belirtiler görülebileceği ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Tedavi edilmeyen depresif atak 6 ile 13 ay arası sürerken, en iyi tedaviyle dahi bu süre yaklaşık 3 aya inebilmektedir. Hastalık ilerledikçe, hastalar daha sık ve uzun atak geçirme eğilimindedirler. 20 yıllık dönemde ortalama 5-6 atak görölebilmektedir. Hafif geçirilen atak ve psikotik belirtilerin yokluğu sosyal işlevselliğin iyi düzeyde olması, eşlik eden kişilik patolojisinin veya komorbid psikiyatrik tanının olmayışı iyi prognostik göstergelerdendir.

Major depresif bozukluğun tedavisi esas olarak farmakolojik ve farmakoloji dışı tedaviler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Major depresyonun sağaltımında halen en temel tedaviler antidepressan ilaçlardır. Eski kılavuzlarda major depresyonun sağaltımında TSA ve MAOI sınıfı ilaçlar kullanılmaktayken günümüzde SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlar en öncelikli seçenek haline almıştır. Ayrıca antipsikotiklerin ve duygudurum düzenleyicilerin de güçlendirme tedavisi olarak artık sıkça kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Major depresyonun sağaltımına yönelik çeşitli algoritmalar ve kılavuzlar geliştirilmiş olup tedavide etkinlik ve tutarlılık sağlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde güncelliğini koruyan tedavi klavuzlarından bazıları: CANMAT depresyon kılavuzu, APA depresyon kılavuzu, Texas Depresyon Tedavi Algoritması ( Texas Medication Algorithm Project) olarak sıralanabilir. Son güncellemelerde dikkat çeken değişiklikler artık SSGİ grubu ilaçların yanında SNGI, noradrenalin geri alım inhibitörleri (noradrenaline reuptake inhibitor, NARI) grubu ilaçların da ilk sıra tedaviler arasında yer alması ve

psikoterapi, tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarım (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS ) gibi tedavilerin de bu rehberlere dahil edilmesi olmuştur.

Bazı kaynaklara göre major depresyon vakalarının %67 sinde ilk sıra tedaviyle remisyon sağlanamamaktadır. Bu oran ikinci sıra tedavilerde %50 lere düşmektedir ve %60 hastada relaps gelişmektedir [15]. Major depresif bozukluk tanısı alan hastaların %2-15 inin tüm antidepresan farmakolojik ajanlara refrakter olduğu düşünülmektedir [16]. Hastaların sadece %20-25 inde tam remisyon kriterlerini karşılayacak derecede tedaviye cevap görülmekte iken hastaların %30-45 inde kısmi cevap gözlenmektedir [17]. Kombinasyon ve güçlendirme stratejilerine rağmen dirençli hastalarda beyin stimülasyon teknikleri elektrokonvulzif tedavi (EKT), rTMS, vagal sinir uyarımı (vagal nerve stimulation, VGS), transkraniyal direkt doğru akım uyarımı (transcranial direct current stimulation, tDCS ), derin beyin uyarımı (deep brain stimulation, DBS ) kullanılmaktadır [18]. Yakın zamanda öne çıkan farmakoloji dışı tedavilerden olan rTMS uygulamasının major depresif bozukluğun tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olup bu tedavi FDA tarafından 2008 yılında refrakter major depresif bozukluk tedavisinde onay almıştır [19]. Pratikte psikoterapilerin yerinin artması da klinisyenin elini güçlendirmektedir [20].

## **1. 2. Depresif Bozuklukta Nörogörüntüleme**

### **1. 2.1. Yapısal Nörogörüntüleme**

Major depresif bozuklukta yapısal beyin görüntüleme çalışmaları kortikal ve limbik yapılardaki gri madde değişikliklerine yoğunlaşmaktadır. Literatürde birçok çalışmada limbik yapılardan hipokampus, amigdala, anterior singulat kortekste (anterior cingulate )

cortex, ACC), kortikal yapılardan da orbitofrontal kortekste hacimsel azalma gösterilmiştir [21]. ACC'deki gri madde hacmi kaybı, depresyondaki volümetrik MR çalışmalarında en tutarlı bulgudur [22]. Metaanalizlerde tekrarlayan depresif epizodları olan yada kronik depresyon hastalarında hipokampal hacmin kısa süreli depresif atak geçirenlere göre azaldığı gösterilmiş, bu nedenle tanısal nörobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir [23]. Depresif Bozukluk'ta postmortem incelemeler ve nörogörüntüleme çalışmalarında orbitofrontal korteks (OFC), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) ve ACC de büyük oranda; hipokampus, putamen ve kaudat nükleusta ise daha az oranda hacim azalması gösterilmiştir [24, 25]. Depresif hastalarda düşük hipokampal hacimler gösterilmiş ve düşük hacim, tedavi edilmeyen hastalık süresi ve depresif belirtilerin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [26]. İzlem çalışmaları verilerinde saptanan hastalık sürecinde gözlemlenecek yapısal değişimlerin varlığı ve derecesi, hastalığın erken derecesi, hastalığın erken evrede tanınıp tedavi edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

## **1. 2. 2. Moleküler Nörogörüntüleme**

Depresyon hastalarıyla yapılan moleküler görüntüleme çalışmalarında serotonin metabolizmasında defektler dikkat çekmektedir. Özkıyım girişiminde bulunan hastalarla pozitron emisyon tomografi (PET) yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, yüksek hayati riskli girişimde bulunan hastalarda, daha düşük hayati riskli girişim yapanlara göre prefrontal kortekste serotonin metabolizmasında azalma saptanmıştır [27]. Serotonin reseptörlerine bağlanma oranlarının özellikle kortikal yapılarda azalmış olduğu, özkıyım girişimleri olan hastalarla yapılan bir çalışmada da yaralama ile girişimde bulunanlar ile zehirlenme ile girişimde bulunan kişilere göre 5HT-2A reseptörüne bağlanmanın daha az olduğu bulunmuştur [28].

Görüntüleme çalışmalarının genetik çalışmalarla birlikteliği endofenotipik özelliklerin saptanmasında önem kazanmıştır. Genetik farklılıklara dair araştırmalar serotonin taşıyıcısındaki disfonksiyonun patogeneizde önemli olduğunu ve taşıyıcıya ait 5-HTTLPR genindeki polimorfizmin hipokampus hacmindeki azalmayla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu genin uzun ve kısa alellerini homozigot olarak taşıyan bireylerin hastalık başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığı bir araştırmada kısa alleli homozigot taşıyan hastalardaki hipokampal hacim azalması erken başlangıçla, uzun alleli taşıyan hastalardaki hacim azalması ise geç başlangıçla ilişkili bulunmuştur [29].

Depresyonda tekrarlanan PET çalışmalarının en fazla görülen bulgusu, genellikle sol tarafta belirgin olan anterior beyin metabolizmasının azalmasıdır. Çeşitli limbik bölgelerde ise artmış glukoz metabolizmasıdır ve bu artış ruminasyon ile ilişkili bulunmuştur. Başka çalışmalar dopaminerjik girdi alan mezokortikal ve mezolimbik yollarda serebral kan akımı veya metabolizmasında veya her ikisinde birden daha özgül azalmalar olduğunu göstermektedir. Kanıtlar, antidepresanların bu değişikliklerin en azından bir kısmını geriye döndürdüğü yönündedir [1].

### **1. 2. 3. Fonksiyonel Nörogörüntüleme**

Günümüzde fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının artmasıyla birçok psikiyatrik bozuklukta patofizyolojide karanlık kalan alanlar aydınlanmaya başlamıştır. Depresyon hastalarında yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları emosyon regülasyonunda rol oynayan bölgelerdeki aktivite değişimine dikkat çekmektedir. Depresif kadınlarla yapılan aktif emosyon regülasyonu ve ödül işleme esnasındaki nöral aktivasyonların<sup>4</sup>

değerlendirildiği bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (functional magnetic resonance imaging, f MRI) çalışmasında uyarının yeniden değerlendirilmesi esnasında sol midfrontal girus aktivasyonunun azaldığını göstermiş, uyarandan dikkatini dağıtma esnasında sağ midfrontal girus aktivasyonunda artma, ödül işleme esnasında kazanmama durumlarında ise parasingulat aktivasyonunda artma saptanmış ve sonuçlar depresif semptomların ağırlığıyla ilişkili bulunmuştur [30]. Özkıyım girişimi olan hastalarla yapılan çalışmaların derlemesinde, bilişsel aktivasyonlar esnasında prefrontal kortekste perfüzyon defektleri gözlemlendiği bildirilmiştir [28].

Yakın zamana kadar uyku ve istirahat halinde beyinde işlevselliğin azaldığı düşünülmekte iken dinlenme hali fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile bu bilginiz değişmiştir. Beynin dinlenme halinde, planladığı eylemler için hazırlanma, hayal kurma, çağrışımlar arası bağlantı kurma veya bellek kayıtlarını tamamlama gibi farklı işlevleri yerine getirdiği ve bu süreçte beyin toplam kullandığı enerjinin %'60-80'ine karşılık gelen büyük bir kısmını kullandığının gösterilmesi ve herhangi bir aktivite için uyarılan beyin bazal dinlenme haline göre %5'ten daha az enerji artışına gereksinim duyması, beyin bu içsel etkinliği için "beynin karanlık enerjisi" kavramının geliştirilmesini sağlamıştır [31].

Beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD) dayalı ölçüm yapan istirahat hali fonksiyonel transkranial manyetik rezonans görüntüleme (resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI), herhangi bir duyu veya uyarın yokluğunda, beyin dinlenme halinde aktif olan bölgelerinin daha çok oksijene ihtiyaç duymasıyla, kan akımının artması ve artan kan akımına bağlı postkapiller alanda paramagnetik deoksihemoglobin konsantrasyonunda

azalmasıyla oluşan sinyal değişiklikleri ile beynin fonksiyonel haritalamasına imkan sağlar. Paramagnetik deoxyhemoglobin oranı azalmasıyla BOLD sinyali artmaktadır. Fonksiyonel beyin ağları (brain networks, Nw), istirahat halinde korelasyonlu aktivite sergileyen beyin bölgelerinin dağıtılmış kümeleri olarak tanımlanır [32]. İşlevsel bağlantı ( functional connectivity, FC ) ise beynin farklı anatomik yerleşimli bölgelerindeki zamansal olarak beraber çalışan ve birbiriyle korele BOLD sinyalleri gösteren bölümleri arasındaki ilişkidir [33]. Senkronize beyin ağları arasındaki karmaşık ilişki farklı bilişsel ya da duygusal süreçlere ya da zihinsel durumlara, görev sırasında ya da dinlenme halinde yanıt olarak ortaya çıkarlar [34].

Rs-fMRI ile beyin işlevlerinin incelenmesi, bilişsel fonksiyonların işleyiş sürecinin ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında umut vaatmektedir. Beyinde pek çok network tanımlanmıştır; Default Mode Network (DMN), Salience Network (SN), Dorsal Attention Network (DAN), Ventral Attention Network (VAN), Cognitive Central Network (CCN), Central Executive Network (CEN), Affective Network (AN), Frontoparietal Network (FN), Auditory Network (AuN), Visual Network (VN), Language Network (LN) ,Sensorymotor Network (SMN). İstirahat halinde en sık aktifleşen ağın, Default Mode Network olduğu gösterilmiştir [35]. Son çalışmalar, dinlenme halinde aktif olan beyin ağlarının özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Alzheimer Hastalığı, madde bağımlılığı, şizofreni, depresif bozukluk, epilepsi gibi hastalıklarda sağlıklı bireylere göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur [36].

### **1.3. Resting State f-MRI Tanımı**

Dinlenme durumu fMRI, göreve bağlı fMRI (task fMRI) çalışmalarının birkaç önemli

sınırlamasını potansiyel olarak aşan nispeten yeni bir yöntemdir. Tipik olarak, istirahat durumu fMRI, özne sürekli bir dinlenme durumundayken gerçekleştirilir (gözleri kapalı halde yatarken). Bu, ciddi psikiyatrik sorunlardan muzdarip, bilişsel görevleri tatmin edici düzeyde yapamayan deneklerin dahil edilmesini sağlar [37]. Bunun önemli bir avantajı, hastalığın ciddiyeti ve gelişiminin çeşitli aşamalarındaki deneklerin yanı sıra, farklı koşullardaki hasta grupları arasındaki farklılıklar dahil olmak üzere gruplar arasında daha doğrudan bir karşılaştırma yapılabilmesidir [38]. Araştırmalarında istirahat durum fMRI kullanımını nispeten yenidir, ancak yayınlanmış çalışmaların sayısı, araştırmacılar arasında tekniğe yoğun bir ilgi gösterdiğine işaret ederek sürekli olarak artmaya devam etmektedir.

#### **1.4. Resting State fMRI Analiz Yöntemleri**

Fonksiyonel bağlantı kavramı, gözlemlenen nörofizyolojik yanıtlar arasındaki istatistiksel birliktelik olarak tanımlanmaktadır [39]. Dinlenme halindeki işlevsel beyin bağlantılarının analizi, belirli işlevleri ve mekansal topolojiyi gösteren beyin ağlarını ortaya çıkarmıştır. Dinlenme durumundaki beyin fonksiyonlarını analiz etmek için çok sayıda teknik bulunmaktadır, bağımsız bileşen analizi (independent component analysis (ICA)), tohum bazlı / ilgi bölgesi analizi (seed-based/region of interest (ROI) analysis ) ve grafik teorisi (graph theory) en öne çıkanlarıdır. Tohum temelli analizler önceden belirlenmiş bir ilgi bölgesininin zamansal bağlantısının, beynin diğer tüm bölgeleriyle korelasyonunu hesaplar [37]. ICA tüm beyinden veri olarak, bir dizi sinyali, bağımsız haritalar ve zaman çizelgeleriyle sonuçlanan bağımsız uzaysal bileşenlere ayırır [40]. Sonuç olarak, tohum tabanlı yaklaşımı kullanarak beyin bölgelerinin bağlantı analizi tek bir ölçüm verirken, ICA tüm beyin işlevsel bağlantısını hesaplar ve bunu her ağ içindeki

bağlantıya ek olarak ağ çiftleri arasındaki bağlantıya dönüştürerek daha fazla veri sağlar [41]. Grafik teorisi, beyin ağlarının işlevsel bağlantılarını dört adımda analiz eder. Ağların düğümlerini tanımlar, bu düğümler arasındaki sürekli ilişkiyi spektral tutarlılık veya hacim ile tahmin eder, düğümler arasındaki tüm ikili ilişkileri derleyerek bir ilişki matrisi oluşturur ve son olarak gruplar içindeki ağ parametrelerini hesaplar (örn yoğunluk, verimlilik, global, ortalama yol, uzunluk). Ayrıca, belirli beyin bölgelerinin bütün beyin sisteminin organizasyonuna katkısını tahmin eder (derece-merkeziyeti, uzaklık-merkeziyeti, arasında olma-merkeziyeti) . ICA ve tohum temelli yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, grafik teorisinin bir avantajı karmaşık sistemleri inceleyen diğer alanlardaki araştırmalardan öğrenme fırsatıdır. Ayrıca, tek beyin bölgeleri arasındaki bağlantı şekilleri yerine tüm beyin bağlantısını analiz eder [42].

İşlevsel beyin bağlantısındaki değişiklikleri tanımlamak için alternatif yöntemler, tutarlılık temelli bölgesel homojenlik (coherence- based regional homogeneity (ReHo)) ve düşük frekanslı dalgaların fraksiyonel amplitüdü (fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF) olarak bilinir. ReHo yaklaşımı, verilen belirli bir vokselin zaman dizisi ile en yakın komşuları arasındaki senkronizasyonunu voksel mantığı ile hesaplayarak tüm beyin aktivasyon şekilleri hakkında bilgi sağlar. fALFF ise ALFF yönteminin fizyolojik gürültüye duyarlılığının azaltmış bir ileri şeklidir. Özetle, fALFF yöntemi, bölgesel, spontan beyin aktivitesini doğrudan tahmin etmek için, düşük frekansın özgül bir beyin bölgesindeki tüm frekans aralığına olan güç spektrum oranını ölçer [43]. Sunulan tüm metotların, dağılmış beyin aktivitesinin potansiyel anormal paternini değerlendirmek için çok değerli olmasına rağmen, bir beyin bölgesi aktivitesinin diğer bölgelere etkisinin potansiyel nedenselliği belirlemek için uygulanamadıklarını not etmek önemlidir.

Analiz yöntemleri kıyaslandığında, tohum ağlarındaki anormal bağlantı kaynaklarının mekansal olarak dağılma eğiliminde olması, fonksiyonel ağlardaki anatomik bölgeleri dikkate almanın önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, çalışmalar arasında herhangi bir tek tohum ROI'e ait düşük frekansı anatomik özgüllüğün yokluğu şeklinde yorumlamaya kuşkuyla bakılmalıdır.

## **1.5. Depresif Bozukluk Semptomları Bağlamında İstirahat Hali Network ve Beyin Bölgelerinin Birbiriyle İlişkisi**

Depresyonda gelişen nörogörüntüleme çalışmalarının artmasıyla son zamanda, lokalize bir beyin bölgesinden ziyade network düzeyindeki fonksiyonel sapmaların etyolojide daha fazla söz edilen nedenler arasında geldiği ortaya konmuştur [44]. Depresyonda network fonksiyon bozuklukları dikkati ve duygudurumu düzenlemedeki eksiklik ile sıkı bir şekilde bağlantılı olduğundan, nörokognitif bir modelden bahsetmenin doğru olacağı ileri sürülmektedir [45]. Bu model, beyin ağlarının hem işlevsel hem de etkin bağlantısındaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Bu değişiklikler her network içinde kendi bölgeleri arasındaki güçlü fonksiyonel bağlantılar (within connectivity) ile ilgili olduğu gibi, network ler arasında da (between connectivity) çok fazla etkileşim bulunmaktadır. Ayrıca network yapısına dahil edilen veya edilmeyen farklı beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantı değişiklikleri / etkileşimleri de semptomlarla ilişkili bulunmuştur [46].

Depresif bozukluk üzerine odaklanan fonksiyonel bağlantı çalışma derlemelerinde temel olarak DMN , SN ve AN dinlenme durum ağlarında içsel (within) aktivitede bozulma olduğunu gösterilmiştir [47, 48]. Son dönemde literatürde VAN, DAN, FN, SN, CEN gibi

networkler üzerine de yapılan çalışılmalar da artmaktadır. Wang ve arkadaşlarının depresyonda beyin ağlarını inceleyen çalışmaları incelediği derlemede bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmışsa da ortak sonuç bölgelerin hepsinin depresyon hastalarında anormal istirahat fonksiyonel bağlantısı olduğununun gösterilmesidir [49] .

MDB' de merkezi rol oynadığı düşünölen DMN birçok çalışma ile özetlenmiştir, fonksiyonel bağlantı değışikliklerinin sadece hastalarda değil depresyon gelişme riski yüksek olan bireylerde, depresyonun farklı evrelerinde ve depresyon tanılı farklı yaş gruplarında da olduğu gösterilmiştir [50, 51]. Depresyonda , DMN ve prefrontal-amigdalar-pallidostriatal-mediotalamik mood düzenleyici devrede (mood regulating circuit, MRC) sıklıkla anormal senkronizasyon bölgeleri karşımıza çıkmaktadır [52, 53].

Kortikostriatopallidotalamolimbik devreler emosyonel ve bilişsel dengenin sağlanarak uyarılara uygun yanıtların verilmesinden sorumludur. Hipokampus de dahil olmak üzere bu devrelerdeki yapıların kendi içerisinde ve beynin diğer bölgeleriyle çok sayıda, karmaşık yapıda bağlantıları bulunmaktadır [54].

DMN, beyindeki medial prefrontal korteks (medial prefrontal cortex, MPFC), posterior singulat korteks (PCC), prekuneus ve medial, lateral ve inferior parietal korteksler gibi yapıları içermektedir. Bu alanlar, öz referanslı düşünce, içsel düşünceler ve içsel-dışsal dikkati yönlendirme ile ilgili bölgeler olduğundan DMN'nin ana işlevinin geçmişı göz önünde bulundurarak geleceği planlamak, başkalarının inançlarını ve niyetlerini değerlendirerek kişinin kendisiyle ilgili düşüncelerini anlamak, sosyal biliş, semantik hafıza ve bağlantı kurma gibi uyaran bağımlı ve bağımsız aktif bilişsel süreçlere aracılık etmek olduğuna inanılmaktadır. Fox ve arkadaşları tarafından görev sırasında yapılan değerlendirmeye göre networkler “Task Pozitif Network (TPN)” ve “Task Negatif,<sup>10</sup>

Network (TNN)“ olarak ikiye ayrılmış ve aralarında antikoreleasyon olduğu vurgulanmıştır [55]. Diğer networkler görev sırasında aktifleştikten “Task pozitif” olarak tanımlanırken; DMN , istirahat-uyaran yokluğunda aktifleşmesi nedeniyle uzun süre TNN ile aynı anlamda kullanılmıştır, ancak bu durum DMN’nin görev koşullarında kritik işlevsel rolünün bilimsel farkındalığının uzun zaman gözardı edilmesine sebep olmuştur. Son zamanda çalışmalarda vurgulanan ise uyarandan bağımsız ve kendiliğinden olsa da, bu çeşitli bilişsel işlevler nedeniyle DMN’yi task negatif olarak tanımlamanın doğru olmadığıdır [56]. Bununla birlikte DMN'yi beynin dinlenme durumu aktivitesiyle eşitlememeye dikkat edilmelidir, çünkü beynin dinlenme durumu aktivitesi tüm beyin ve beynin çeşitli ağları aracılığıyla oluşmaktadır

Çalışmalarda depresyonun DMN deki bağlanabilirliğin artışıyla karakterize olduğu gösterilmiştir [52, 57]. Bluhm ve arkadaşları DMN anormalliklerinin, özellikle prekuneus ve PCC yi inceledikleri çalışmada, bilateral kaudat ile prekuneus ve PCC bağlantısında önemli derecede fonksiyonel aktivitede azalma olduğunu göstermişlerdir [58]. Bu veri, anatomik olarak kaudat çekirdeği içeren ve ödül sisteminde rol oynayan striatum içinde de anormal bir işleyişe işaret etmektedir [59]. Ödül işleme ağındaki fonksiyonel dengesizlik de majör depresyon ana belirtilerinden olan anhedoni ve motivasyon azlığını açıklamaktadır. Aynı bir çalışma, geç başlangıçlı depresyon hastaları ile çalışıldığında, kaudat çekirdeğin başı ile DMN yi içeren beyin bölgeleri arasında yaygın bir şekilde artan bağlantı olduğunu göstermiştir [44]. DMN bölgelerinin de dahil olduğu topolojik beyin yapısının grafik teorisi kullanılarak incelenmesi ile, hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yüksek hassasiyet ve özgüllük düzeyinde farklılıklar saptandığından tanısal belirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır [60].

Perspektif ve duyguların yukarıdan aşağıya düzenlenmesinde rol alan frontoparyetal ağ içindeki anormal iletişimin, depresyonda sıklıkla görülen bilişsel kontrolde eksikliklere neden olabildiği ve duyguları yoğunlaştırma ya da düzenleme zorluğu gibi belirtilere katkıda bulunabildiği düşünülmektedir [61]. Kaiser ve arkadaşlarının yayımladıkları bir metaanalizde depresyonda, dikkat ve duyguların bilişsel kontrolünde yer alan FN içi bağlantısallık azalması; DMN ile FN arasındaki bağlanabilirlik artışı ve FN ile AN bölgeleri arasındaki bağlanabilirlik azalması bulgularını bildirmişlerdir [62]. Benzer şekilde, FN ve DMN arasındaki anormal iletişim, içsel düşüncelerle dış dünyaya yönelik yargıların yanlılığını ve ruminasyonu yansıtabilir. Ruminasyon, inhibisyon ve düşünce baskılaması süreçlerinin bilişsel kontrolünden sorumlu beyin alanlarındaki hacim ve istirahat hali fonksiyon azalması ile ilişkili bulunmuştur. Ruminasyon, bilateral inferior frontal girus (IFG), sol ACC ve bilateral orta singulat kortekste gri madde hacmi ile negatif korelasyon göstermektedir. MPFC, PCC ve bilateral parietal korteks gibi anteromedial DMN bölgelerinde artmış istirahat hali fonksiyonel bağlantısallık (resting state functional connectivity, RSFC) ile ilişkilidir [63]. Benzer şekilde, MPFC ile insula arası istirahat hali fonksiyonel bağlantı artışı da ruminatif düşünceyle ilişkili bulunmuştur. Depresif ergenlerle yapılan küçük bir pilot çalışmada Peters ve meslektaşları, amigdala ile PCC arası bağlantı artışının daha fazla ruminasyonla pozitif olarak korele olduğunu göstermektedir [64].

Normalde interozeptif ve ekstrozeptif uyarılar, insula ve Saliense ağında dengelenir. MDB hastalarında yapılan çalışmalar ekstrozeptif uyarılara cevap olarak insulada aktivitenin azaldığını göstermektedir [65]. Böylece denge içe kayar, ruminasyon, bedensel duyumlara dikkatin artması gibi belirtilere yol açar. İlginç bir şekilde, insula ayrıca DMN'nin ön orta hat bölgelerine (subgenual ACC gibi) fonksiyonel

bağlanabilirlik artışı da gösterir. İnsuladaki intero-eksteroseptif dengesizlik ve İnsulanın anterior DMN'ye anormal derecede yüksek fonksiyonel bağlanabilirliği, dikkatin bedene odaklanmasının artması anlamına gelebilir [66]. Bedene odaklanmanın artması, zihinsel içeriklerin temel olarak bedensel içeriklerle ilgili olması anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, hem sağlıklı hem de MDB bireylerde SN ile DMN arasındaki ilişkinin ve beden ve dikkat arasındaki ilişki açısından çalışmalar farklı sonuçlar verdiği dikkati çekmektedir.

Depresyonda, DLPFC' nin eksternal dikkat sistemleriyle bağlantısallıkta azalma, internal dikkat sistemleri ile bağlantısallıkta artma gösteren alanları bilişsel işlevlerin yukarıdan aşağıya kontrolünü sağlarken de anormal fonksiyon göstermektedir [67]. MPFC'nin diğer DMN sistemlerine artmış biçimde bağlanan bölgeleri kişinin kendisi ile ilgili düşünceleri, otobiyografik hafızaya geri çağırması ile ilişkili olduğunu bilmekteyiz. Bu iki bulgunun ortak sonucunda, bilişsel kontroldeki zayıflık hem hedefe yönelik davranışlarda soruna neden olmakta hem de eksternal dikkatin bozulması pahasına dikkat, olumsuz internal düşünceye fazla yoğunlaşmayı açıklamaktadır.

SN içerisine dahil edilen rostral prefrontal korteks (RPFC) ise insanlarda hayvanlara kıyasla çok daha fazla gelişmiştir ve dikkatin evrimsel olarak daha ileri bir seviyesi olan çevresel uyaranlara veya içsel düşüncelere dikkatimizi vermede görev alır [68]. Depresyonda RPFC nin etkisine yönelik çalışmalar task f-MRI çalışmalarına dayanmaktadır. MDB ile kontrol grubunu korku koşullanmasına göre kıyaslayan bir çalışmada MDB grubunda kontrol grubuna kıyasla amigdala ile RPFC arasında travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) benzer şekilde fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı azalma bulunmuştur [69]. Depresyonda genel olarak frontal bölge işlevlerinin azaldığı

birçok çalışmanın ortak sonucudur. Örnek bir çalışmada MDB hastalarında başlangıçta bilateral DLPFC bağlantısallığı sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve tedavi sonrası belirgin şekilde azaldığı ve DLPFC FC'indeki azalma ile semptomatik iyileşmenin ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir [70].

Dikkati içsel-dışsal uyarana kaydırmada görevli diğer network olan CEN, üst düzey bilişsel ve yürütücü işlevlerde rol oynayan DLPFC, supragenual ACC ve posterior lateral kortikal bölgeleri içerir. CEN, genellikle FN ve DAN olmak üzere ikiye bölünmüştür [71]. DMN ile CEN içsel fonksiyonel bağlantılarının birbirleriyle negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir[71]. Her iki ağ, DMN ve CEN birbiriyle ters korelasyon içinde, içsel (örneğin, kendi düşünceleri) ve dışsal (örneğin dış ortam algıları) uyarınları ayırmadan sorumludur [65]. Bu iki bölgenin birbiriyle ilişkisi içsel ve dışsal uyarılar arasında ayırım yapabilme ile ilişkilidir [66]. CEN içindeki fonksiyonel bağlantısallık azlığı ve CEN' in çevreye olan dikkatin dahil olduğu posterior parietal bölgelere fonksiyonel bağlantısının azalması, çevreye olan odağın azalmasına neden olabilir. Bu, çevre kaynaklı zihinsel içeriklerin, yani içsel zihinsel içeriklerden ziyade dış kaynaklı oluşumların azalmasıyla tarif edilebilecek çevre odaklı bir azalmaya yol açmaktadır [66]. CEN'in azalmasına bağlı olarak çevre odaklılığın azalması, çevreden gelen uyarılarla oluşan zihinsel içeriklerle ilgilidir. Dış zihinsel içerikler azalırsa, hedef yönelimli yürütme işlevlerinde ve aynı zamanda işlem belleği fonksiyonunda azalma gözlenir. CEN'den dış çevreye ilişkin arka parietal dikkat sistemine olan işlevsel bağlantısının azalması, hedef odaklı olmada eksikliğe ve MDB' de sıklıkla gözlenebilecek dikkat eksikliğine güçlü bir şekilde katkıda bulunabilir. Son olarak, çevre odaklılığın azalması, dış ortama motivasyonu azaltacağından MDB' de görülen psiko-motor retardasyon ve sosyal geri çekilme ile sonuçlanır.

Clasen ve meslektaşları çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, depresyon riski olan genç kadınlarda CEN içindeki değişikliklerin, depresyonun başlangıcını öngördüğünü göstererek, CEN'in MDB için öngördürücü bir risk faktörü olabileceği ileri sürmüşlerdir [72].

DAN, bilateral intraparietal sulkus ve presantral-superior frontal sulkusun kesişiminde yer alan frontal göz alanı (frontal eye field, FEF) nı içerir ve dikkatin istemli olarak (yukarıdan aşağıya) içsel hedef ve beklentiler doğrultusunda uygun motor yanıtlar oluşturmak üzere yönlendirilmesinde rol alır [73].

İnsula, ventral striatum ve dorsal ACC bölgelerini içeren SN, ödül devresi, empati yapma, iç uyaran-dış uyaranları algılama ve salience'i içeren diğer süreçleri içeren işlemlerde rol alır. Dikkat sürecinin farklı komponentleri SN' ün farklı bölgelerince yürütülmektedir ancak özgül işlevler konusunda ayırım henüz tamamen anlaşılmış değildir. Bir uyarının dikkatimizi çekmesi sürecinde anterior insula ve dorsal anterior singulat korteks (dorsal anterior cingulate cortex, dACC) birlikte yer alsa da, anterior insulanın, emosyon içermeyen çevresel değişikliklerde pek aktifleşmediği daha çok davranışsal olarak ilgili olaylar sırasında aktifleştiği, dACC nin ise çoğunlukla dikkatin kaydırılması ve hedefe yönelik davranışlara yön vermede aktifleştiği görülmektedir. MDB'de SN işlevi üzerine yapılan çalışmalar çeşitli sonuçlar gösterse de araştırmaların çoğu, SN ile DMN ön bölgeleri (MPFC, PCC ve bilateral parietal korteksler ) arasında artan bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır [46]. Depresif bozuklukta, SN (özellikle sağ anteior insula (AI)) içinde fonksiyonel bağlanabilirliğin azalması Manoliu ve arkadaşları tarafından semptom şiddetiyle ilişkili bulunmuştur [74]. Mevcut meta-analizler kognitif kontrol ve

içsel düşüncelerle ilgili beyin bölgeleri ile SN arasında da bağlantısallığın azaldığına dair kanıtı sunarken, bazı araştırmalar, olumsuz duygusal dikkat dağıtıcılara yanıt olarak depresyonu, salience ve internal düşüncelerle ilişkili bölümler arasında bağlanabilirlik artışıyla ilişkili bulmuştur. Temporoparietal kavşak (temporoparietal junction (TPJ)) ve ventral frontal korteksi içeren VAN, dikkati davranışla ilgili uyarana yönlendirmeden sorumludur [30]. Belirgin olaylara veya duygusal deneyimlere yanıt olarak bilişsel kontrol sistemine uyarıların ne zaman dahil edileceği konusunda ayarlamayı yapar [75]. Bilişsel kontrol ağı olan CCN ise, DLPFC, presuplementar motor alan, anterior insula, dorsal-premotor korteks ve arka korteksleri içerdiğinden, davranışsal inhibisyon, istenmeyen düşünceleri baskılama, dikkat kaydırma ve duygusal uyarıların yeniden değerlendirmeyle ilişkilidir [76]. Supramarjinal girus (SMG) ve orta frontal girus (middle frontal gyrus, MFG) yüksek kognitif işlevlerden sorumlu olduğu düşünülen CCN ile ilişkili iki temel bölgedir [72]. Çalışmalarda, supramarjinal girustaki artmış aktivitenin, kısmen remisyona uğramış MDB hastalarında duygusal uyarıcılara verilen yanıtları düzenleme becerisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bazal inferior prefrontal girus ve supramarjinal girus bağlantısının düşük olmasının, hedefe yönelik biliş ve duygusal cevap arasındaki geçişin zorluğunu yansıttığı, SMG'in depresif hastalarda tedaviye kısmi yanıtta önemi olduğu vurgulanmaktadır [77]. Bu döngüye bir başka açıdan bakıldığında ise VAN ve kontrol sistemleri arasındaki bağlantının azalması durumunda, dikkatin göze çarpan ipuçlarına (salient events) yönlendirilmesi azalır. Diğer network çalışmalarında olduğu gibi, MDB' de VAN bağlanabilirliği çalışmalarda değişken bulunduğundan (hem bağlanabilirlik azalması hem de artışı), bunun VAN network dışında ek faktörlere bağlı olabileceği, salience ve dikkat ile ilgili ağlar arasındaki iletişimin, internal düşüncelerin içeriğine karşılık gelen çevresel işaretlerin doğasından da etkilenebileceği düşünülmektedir [62].

Wu ve meslektaşları, iyimser ve depresif öz değerlendirmeleri araştırdıkları çalışmalarında, DLPFC' in bilateral superior girusu ile DMPFC' in bilateral superior medial alanlarının iyimser öz değerlendirmede anahtar rol oynadığını ve DLPFC ve MPFC aktivitesindeki azalma ile depresif semptom şiddetinin ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, DLPFC ve DMPFC' in de öz referans düşüncelerde belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir [78]. Peng ve meslektaşları, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD) yoluyla semptomlar ile networkler arası ilişkiye bakarak, DMN' ün MDB'de çaresizlik hissine katkıda bulunduğunu iddia etmişlerdir.

Fan ve meslektaşları düşük frekanstaki dalgalanmaların amplitüdünü yaklaşımını kullanarak intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan depresif hastaları kıyasladıklarında intihar girişimi öyküsü olan hastaların sağ superior temporal girus (STG) 'de artmış ALFF aktivitesi gösterdiğini ve intihar girişimi olmayanların ise sağ ventomediofrontal girusta artmış ALFF aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu nedenle, sağ STG'deki anormalliklerin özellikle MDB'de intihar eğilimi açısından potansiyel bir belirteç olabileceğini iddia etmişlerdir [79]. Benzer şekilde Cao ve arkadaşları, intihar öyküsü olan MDB hastalarının sağ üst temporal girus, sol orta temporal girus ve sol orta oksipital giruslarda sağlıklı kontroller ve MDB olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sağ üst temporalde artmış fALFF aktivitesi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dahası, sol üst frontal girus ve sol orta frontal girus fALFF değerlerinde belirgin şekilde düşüklük tespit ederek bu iki bölgenin depresyonda potansiyel intihar riskinin değerlendirmesinde kullanılabiliceğini ortaya atmışlardır [80]. ICA kullanan büyük bir çalışmada Zhang ve arkadaşları tarafından, intihar eğilimi gösteren ve göstermeyen MDB' li hastalarda DMN bölgelerinde RSFC değişiklikleri araştırılmış, intihar eğilimi gösteren hastalarda

sol serebellum ve sol lingual girusta artış, sağ prekuneusta azalmış bağlantı gösterilmiş ve DMN nin depresyon ve intihar riskindeki yeri ortaya konulmuştur [81].

İntihar girişimi olan MDB hastalarında bir diğer bulgu amigdala hiperaktivitesidir, intihar düşüncesi ile amigdala ve parahipokampal bölgede bağlantısallık artışı arasında korelasyon bulunmuştur [82]. Parahipokampal (PaHC), yüksek ölümcül intihar girişiminde bulunanlarda düşük ölümcül intihar girişiminde bulunanlara kıyasla anlamlı derecede bağlantısallıkta azalma görülmüştür [83]. Bu bulgular kriz anında düşük PaHC fonksiyonu nedeniyle alternatif çözümler aramakta zorluk yaşadıklarını göstermektedir [84]. Ancak intihar edenlerle etmeyenler arasında bu bölgenin fonksiyonel bağlantısallığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Depresyonda PaHC gyrusun önemini vurgulayan çalışmaların MDB' de kontrol grubuna kıyasla parahipokampal girus RSFC'ini anlamlı olarak düşük bulan çalışmalar da vardır [63].

Beyindeki tanımlanabilir fonksiyonel ağların araştırılmaya devam edilmesiyle Sheline ve meslektaşları, MDB'de dorsomedial prefrontal korteks (DMPFC) ve prekuneus arasındaki bağlantının ve DLPFC ile subgenual ACC (sg ACC) arasındaki bağlantının arttığını göstermişlerdir [85]. Aynı çalışmada, DMPFC bağlanabilirliği ile HAMD puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [53]. Sheline ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, subgenual ve pregenual singulat ve amigdalayı içeren AN, MDB hastalarında artmış aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu ağın iştah, libido ve uyku ile ilgili olduğu, herhangi birinin bozulmasının MDB nin belirleyici bir semptomu olabileceği tahmin edilmektedir [85].

Emosyonel düzenleme ve motivasyonel uyaranlara dikkatinin düzenlenmesi ve izlenmesinde rol alan AN, ACC, amigdala, nukleus akumbens (nucleus accumbens , NAcc)), hipotalamus, anterior insula, hipokampus, OFC bölümlerinden oluşur ve endokrin-otonom sistemlerle karşılıklı etkileşime sahiptir [85]. Depresyona sık eşlik eden nörotisizm ile AN bölgelerinden amigdala da bilateral artmış ilişki gösterilmiştir [86]. Mevcut meta-analizlerde ayrıca, depresyonda MPFC ve limbik bölgeler arasındaki bağlantısallıkta azalma görülmüş ve bu durum duygu düzenleme ile ilişkili frontoparyetal sistemler arası anormal bağlantıyla ilişkili bulunmuştur. Daha önceki araştırmalar, emosyonların başarılı bir şekilde düzenlenmesinin, yukarıdan aşağıya kontrolten sorumlu DLPFC, düzenlemeye aracılık eden MPFC alanları ve duygusal tepkilerde yer alan limbik bölgeler arasındaki iletişime dayandığını göstermiştir [87, 88]. Bu bölgeler arası devrede, depresyon hastalarında emosyon düzenleme görevlerinde aktivite ve bağlanma değişiklikleri görülmüştür [89]. Burada, düzenleyici ve afektif sistemler arasındaki anormal bağlantılar, MPFC ile NAcc arasındaki artmış ilişki; ventral medial prefrontal korteks (vMPFC) ile amigdala arasındaki negatif ilişkiden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, MPFC ve AN'nin bölgeleri arasındaki bağlantısallığın azalması, duygusal işlemenin farklı yönleriyle ilgili çoklu alt ağlardaki anormalliklerden kaynaklanabilir.

Zhou ve arkadaşları, TPN ve TNN'leri hasta ve sağlıklı kontroller arasında kıyasladığında hasta grubunun her iki ağda da yaygın olarak artan bağlantı sergilediğini bildirmişlerdir. Ekip, TPN içindeki artmış işlevsel bağlantının, önceki olumsuz deneyimleri geleceğe yönelik olumsuz beklentilerle ilişkilendirmekle ilgili olabileceğini, TNN'de artmış bağlantısallığın ise olumsuz anıların güçlenmesinde (daha fazla hatırlanmasında) rol oynayabileceğini ve bu durumun dikkat ve bellekte olumsuz yanlılığa neden olduğunu savunmaktadır [90]. Depresyonda artmış TPN

bağlantısallığının DMN ile uyumlu bulunması da son zamanda tartışılan DMN-TNN ilişkisinin sorgulanmasını artırmaktadır [52, 90]. Giderek daha popüler olan bir yorum ise, bu iki ağın aynı fonksiyonel ağın bileşenleri olması ve TPN ile TNN arasındaki geçici anti-korelasyonlarının bu ağların bağımsız fonksiyonelliği kadar önemli olduğunu bilmek gerektiğidir [52]. TPN ve TNN arasındaki bu geçici anti-korelasyon, sağlıklı kontrollere kıyasla depresyondaki bireylerde artmıştır; bu, iki ağ tarafından yürütülen zihinsel faaliyetler arasındaki aşırı rekabetin MDB semptomlarının bazılarının altında yatan neden olabileceğini düşündürmektedir [90]. TPN ve TNN'nin rollerinden dolayı, daha fazla araştırma yapılmasını gerektiren alanlar olduğu görülmektedir [85].

Bilişsel kontrol için kritik olan beyin sistemleri arasında koordinasyonun azalması ve bu kontrol sistemleri ile diğer beyin ağları arasında azalmış etkileşimin içsel düşünceler, emosyonel düzenleme, depresyona karakterize önyargılı kognitif süreçler ve kalıcı negatif duygudurumun altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. MDB'li bireylerde bilişsel kontrolde yer alan frontoparietal sistemler arasında azalmış bağlanma gözlenmiş ve içsel düşünceler ile dışsal dikkatin düzenlendiği alanlar ile bilişsel kontrol sistemleri arasında dengesiz bağlanma gözlenmiştir. Bu bulgular, hedefe yönelik dikkatin, emosyonun ve kendine yönelik düşüncelerin desteklendiği ağlar arası anormal etkileşim nedeniyle depresyonu ruminasyona yatkınlık olarak tanımlayan teorik modeli desteklemekte ve çekirdek belirti dışındaki semptomların oluşumunu rasyonel olarak açıklamaktadır [45].

Bir diğer tanımlanmış beyin ağı olan SMN rs-fMRI'da ilk tanımlanan ağ olmasına rağmen depresyon ile ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır [91]. SMN anatomik olarak, somatosensoriyel postsentral girus ve motor presentral girusu içererek ve

suplementar motor bölgeye uzandığı bilinmektedir ve istemli hareket kontrolü ile hareketle ilişkili bilgi işlemlerinden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmalarda sıklıkla AuN, SMN ve VN olarak 3 alt gruba ayrılmaktadır [71]. Abou ve meslektaşları mevsimsel afektif bozukluğu olan hastalarda fMRI ile SMN’te fonksiyonel bağlantısallıkta artış bulmuştur [92]. Depresyonun beyin ağlarında bağlantısallık azlığı ile gidiyor olabileceğini ileri süren bir çalışmada MDB’li adolesanlar ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve DAN, SN, CEN ile beraber SMN’de de azalma tespit edilmiştir [93]. Bunu ters yönden destekler şekilde pediatrik BDB olan hasta grup, sağlıklı kontrollere kıyasla SMN’te artmış bağlantısallık göstermiştir [94].

Networkleri oluşturan veya network dışında kalan bölgeler açısından literatürü taradığımızda da depresyonda amigdala'nın rolü, hem negatif uyarılara artmış amigdala yanıtı hem de uygun olmayan frontal bağlantılar şeklinde vurgulanmaktadır [95]. Çeşitli prefrontal bölgelerin ( OFC, DLPFC ) amigdalaya etkin bağlantısının remisyonda arttığının gözlemlenmesi de bu bilgiyi destekler niteliktedir. OFC ve DLPFC’ nin amigdalaya etkin bağlanabilirliği, depresyon hastalarında remisyonla birlikte azalmıştır [96]. Fonksiyon açısından, hipokampal alan hem bilişsel hem de duyuşal süreç için çok önemlidir ve depresyondaki rolü temel nöropsikolojik değerlendirmelerle gösterilmiş olduğu gibi aktivite ve bağlanabilirliğin ileri fonksiyonel nörogörüntülemesinde de gösterilmiştir [53]. Kandilarova ve arkadaşları, çalışmalarında depresyonun şiddeti (Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) ile değerlendirilen) ve hipokampal alanın bağlantısı arasında anlamlı korelasyonlar göstermişlerdir [97].

Major depresyonda fMRI çalışmalarındaki bir diğer bulgu da dinlenme durumunda ACC’de yüksek aktivite bulunmuş olmasıdır. Bu durumun MDB’de çevresel uyarıların

anormal işlemlerinin kanıtı olduğu düşünülmektedir [98]. ACC, frontal korteks, hipokampus, amigdala, hipotalamus, beyin sapı bölgelerini birbirine bağlayan geniş ağız merkezi olarak düşünülebilir ve duygu işlemede önemli rolü bulunmaktadır. Bir çalışmada depresyonda hastaları üzücü bir olay hatırladıklarında ACC' de aktivite arttığı, tedavi sonrası bu aktivitenin azaldığı görülmüştür. Bu bulgular ACC' nin emosyonlar ile HPA aksını ilişkilendirdiğini düşündürmektedir [99]. Depresif bozukluğu olanlar ile sağlıklı kontrollerin RSFC verilerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, MDB grubunda ACC ile amigdala, pallidostriatum ve medial talamus arasında fonksiyonel bağlantının azalmış olduğu bulunması ACC' nin duygudurum düzenleyici limbik alanlar üzerindeki düzenleyici etkisinin azalması anlamına gelmektedir. Çalışmanın devamında antidepressan tedavisinin (sertralin), depresyondaki grupta istirahat hali fonksiyonel bağlantısını artırırken, kontrol grubunda değişiklik olmaması da bu veriyi desteklemektedir. Anand ve arkadaşları duygudurum bozukluklarının çeşitli aşamalarındaki unipolar depresyon ile bipolar depresyonu olan hastaları kıyasladıklarında, her iki grupta sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış kortiko-limbik bağlantı olduğunu, ancak BDB hastalarında farkın daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Birlikte ele alındığında, Anand ve arkadaşları, MDB ve diğer duygudurum bozukluklarında olası bir kortiko-limbik duygudurum düzen bozukluğu mekanizması olduğunu öne sürmektedirler [53, 100, 101].

Cullen ve arkadaşları, depresif adölesanların sgACC ile birçok kortikal alan arasında (sağ MPFC, sol SFG ve IFG, sol superior temporal korteks ve insular korteks (insular cortex, (IC)) fonksiyonel bağlantısallıkta azalma olduğunu bulmuşlardır [102]. Bu bulgular sgACC nin MDB'deki beyin ağlarını karakterize eden anormalliklerde merkezi bir bileşen olduğunu göstermektedir.

İnsulânın rolünü araştıran çalışmalarda da, insulaya ait anormalliklerin somatik Őikayetler ve kişilerarası geri bildirimlerin yorumlanmasında olumsuz önyargılar gibi çeşitli duygusal semptomlara yol açabileceği gösterilmiştir [103]. Lui ve arkadaşları, Anand ve Cullen'in çalışmalarını genişleterek depresif hastalarda prefrontal-limbik-talamik bölgelerde bilateral, özellikle de sol amigdala-ACC ve sağ insula-prekuneus bölgesi tarafından kapsanan bölgelerde azalmış fonksiyonel bağlantıyı göstermiştir [104]. Greicius ve arkadaşları ise çalışmalarında sgACC, talamus, OFC ve pruekuneustaki fonksiyonel bağlantıda belirgin artış bulmuşlar ve bu bölgelerin depresyon patofizyolojisinde belirleyici bir özellik olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. Ek olarak, sgACC'deki fonksiyonel bağlanabilirlik, hastalığın dirençlilik ölçütleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [105].

Çeşitli çalışmalarda depresif bozuklukta fusiform girus ve serebellumda fonksiyonel bağlantısallık değişimleri ve ReHo farklılıkları gösterilmiştir [106-108]. Fusiform girusun anormal fonksiyonları depresif belirtilerle ilişkilendirilmiştir [109]. Bazı rsfMRI alışmaları, MDB' de serebellar anormallikleri tespit etmiştir [104]. Nörogörüntüleme çalışmalarında, uzun zamandır fonksiyonu esasen sensorimotor olduğu düşünölen serebellumun, negatif uyanların duygusal ve bilişsel işleminde rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır [110, 111]. DMN ve AN ile anormal serebellar bağlantısallığının, MDB'de görölen duygusal ve bilişsel semptomlarla kısmen ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [109, 112]. Liu ve arkadaşlarının depresif semptom Şiddeti ile serebellar fonksiyonel bağlantısallığı incelendikleri çalışmalarında , HAMD skorları ile serebellar RSFC arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir [107] . Chen ve arkadaşlarının

çalışmasında da sol talamus ve serebellar tonsil arasında azalmış FC' nin yüksek depresyon skorları ile doğrudan korele olduğu ortaya konulmuştur [113].

Üzerine kısıtlı araştırma yapılmış olan LN'ün ise anatomik sınırları net olarak ortaya konulmamıştır, özelleşmiş dil bölgeleri ve CCN'ün bazı bileşenlerini içerdiği varsayılmaktadır [114]. Dilin karmaşık işleyişinden çeşitli yollar sorumlu tutulmaktadır. Temporal ve premotor korteks arası bağlantı konuşma hızı ile ilgiliyken, temporal bölge ve Broca arası bağlantı ise karmaşık söz diziminin oluşturulmasında görev almaktadır [114].

MDB' de networklerin değişmiş bağlanabilirliği ve işlevi konusunda çalışmalara ek olarak networklerin genetik yatkınlık gösterip göstermediği de araştırılmıştır. Bu konuda en dikkat çeken çalışmalardan biri Clasen ve arkadaşlarının, nesiller arası depresyon geçiş yatkınlığı ile CEN fonksiyonel değişikliği arasında ilişkili bulmasıdır. Clasen ve arkadaşları, ebeveyn depresyon öyküsüne göre depresyon yatkınlığı fazla ve az olan 24 adolesan kadını CEN bağlantısı açısından karşılaştırmış, depresyon riski yüksek olanlarda, CEN' in nodları arasında bağlantıda azalma görüldüğünü, ayrıca ebeveyn depresyon şiddeti ile CEN bağlantısallığında azalmanın ilişkili olduğunu bulmuştur. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda ayrıca CEN bağlantısallığında azalmanın yanında sol DLPFC ile sgACC arasında azalmış bağlantı ve sağ amigdala ile sağ inferofrontal girus arasında artmış bağlantı görülmektedir [72].

Depresif bozuklukta semptom şiddetiyle, beyin fonksiyonlarındaki değişimin ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Depresyonda vasküler risk faktörleriyle beraber içsel beyin aktivitesiyle semptom şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmada, depresyon

şiddeti (HAMD puanı ile) sol insula ALFF değeri ile negatif, sağ üst frontal girus ALFF değeri ile pozitif ilişkili bulunmuştur [115]. MDB' de, SN'deki (özellikle sağ AI) fonksiyonel bağlantıda azalma Manoliu ve arkadaşları tarafından gösterilmiş ve bu durum semptom şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [74]. Sheling ve arkadaşları, DLPFC de dorsal neksusun FC' sinin de HAMD skorları ile korele olduğunu göstermişlerdir. Orosz ve arkadaşları, MDB şiddeti yüksek hastalarda DMN'de azalmış bir perfüzyon bulmuştur [116]. Gong ve arkadaşları, NAcc'i tohum bölgesi alındığında ödül devresindeki ağ değişiklikleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif ilişki göstermişlerdir [117]. Buna ek olarak, Meng ve arkadaşları. Nacc nodal çekirdeğin FC'i ile epizod sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [118]. Greicius ve arkadaşları, depresif epizodun sayısı ve uzunluğu ile sgACC fonksiyonel bağlantısallığı arasında pozitif ilişki ortaya koymuşlardır [40].

## **1.6. Depresif Bozuklukta Medikal Tedavi Sonrası Network ve Beyin**

### **Bölgelerinde Bağlantısallık Değişiminin rs-f MRI ile İncelenmesi**

Depresif bozuklukta rs-fMRI'ın kullanıldığı bir diğer alan da tedavi yanıtının değerlendirilmesidir. Depresif bozuklukta sağlıklı kontrollere göre network değişikliklerini anlamaya yönelik yapılan çalışmalar son zamanda oldukça artmasına rağmen, doğrudan tedavi yanıtının beyin ağları açısından incelendiği araştırma sayısı halen az sayıdadır. Mevcut çalışmalarda temel yaklaşım, ilaç tedavisi, psikoterapi ve nöromodülasyon yöntemlerinin beyin ağ işlevlerinde yaptığı değişiklikleri saptamaktır [119, 120]. Ayrıca tedaviye dirençli - tedaviye duyarlı hasta grupları arası beyin ağ değişimlerinin karşılaştırılmasıyla rs-fMRI ile tedavi yanıtının yordanabileceğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır [121]. Farklı rs-fMRI analiz yöntemlerine göre

yapılmış olan bu çalışmalarda , sağ superior frontal girus (SFG), orta frontal girus (middle frontal gyrus, MFG), putamen ve temporal ve paryetal girus gibi farklı beyin bölgelerinde ReHo / fALFF / ALFF artış ve azalış bildirilmiştir [122, 123].

Tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, kaudatın frontal bölgelere olan bağlantısallığın hem tedaviye dinçli hem de yanıt veren grupta arttığı görülmüştür [124]. Tedaviye yanıt veren gruba göre dirençli grupta prefrontal bölgelerde ReHo azalmış, temporo-limbik bölgelerde ve özellikle DMN de ReHo artışı bulunmuştur [108].

Tedavi öncesi ve sonrası beyin ağlarının kıyaslandığı MDB hastalarında frontal bölgelerde bağlantısallığın azaldığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır [108]. Tedavi yanıtını yordama açısından, düşük CCN bağlantısallığının erişkin MDB hastalarında antidepresan tedaviye kötü yanıtı öngördüğünü ileri süren bir çalışma da dikkati çekmektedir [57].

Duloksetin tedavisi sonrası beyin ağlarının incelendiği bir çalışmada PCC' den sağ lateral paryetal kortekse ve sağ inferior temporal girus (ITG)' a olan bağlantısallığın normale döndüğü gösterilmiştir [50]. Benzer şekilde panik bozuklukla birlikte seyreden MDB' u olan hastalarda duloksetin tedavisi sonrası sağ SFG ve sağ medial frontal kortekste REHO artışı, sağ STG ta da REHO azalması gösterilmiştir [122]. Kozel ve meslektaşları da ile subkallozal korteks arasında antikorelasyon oranında tedavi yanıtının arttığını bildirmişlerdir [125]. Anand ve meslektaşları da altı haftalık sertralin tedavisi sonrası ACC ve limbik bölgeler arası (thalamus, pallidostriatum ve amigdala) bağlantısallığın arttığını göstermişlerdir [100]. Benzer şekilde açık etiketli bir sertraline tedavi yanıtı çalışmasında frontal ve limbik bölgeler arası bağlantısallığın arttığı bulunmuş ve bunun

emosyon düzenlemede daha etkili bir inhibitör cevaba katkı sağladığı düşünülmüştür [126]. Lingual girus, orta oksipital girus, fusiform girus ve kuneustan oluşmakta olan ‘görsel tanıma devresi’ de birçok araştırmada incelenen bölgeler arasındadır. Tedaviye dirençli hastalarda, tedaviye duyarlı olanlar göre bu devrede azalmış ALFF değerleri görülmektedir [127].

ACC’ nin tedavi yanıtında ön gördürücü olduğu çalışmalarda gösterilmiş ve bunun nedeni olarak ACC nin DLPFC ile alt bölgeler arasında köprü işlevi görmesi açıklama olarak sunulmuştur. Yüksek ReHo değeri yukarıdan aşağıya kontrolün iyi sağlanmasını ve böylece terapiden sağlanacak faydayı öngördürebilir [128].

## **1.7. El Tercihi, Serebral Baskınlık, Depresyonda Hemisferik**

### **Lateralizasyon ve Nondominant El İle Yazma Ödevi**

Her iki hemisfer hem yapısal hem de fonksiyonel olarak asimetriktir ve asimetrinin doğuştan itibaren var olduğu ileri sürülmüştür [129]. Sol yarım kürenin bilgi işleme analiz temelli olarak, sağ yarım kürede bütünsel ve sezgisel işleme olur [130]. Sol hemisfer konuşma, edebiyat, hitabet gibi yetenekler, sağ hemisfer ise resim, mimari, geometri gibi görsel yetenekler için özelleşmiştir. İnsanların büyük çoğunluğunda motor denetim alanları, duysal konuşma merkezi (Wernicke alanı) ve motor konuşma merkezi (Broca alanı) genellikle bir serebral hemisferde diğer hemisfere göre daha iyi gelişmiştir ve bu hemisfere baskın hemisfer denir. Lateralizasyonun kabaca anlaşılmasında el tercihinin belirlenmesi gerekmektedir. Bir elin diğer ele oranla belirgin bir beceri farklılığı göstermesi durumuna el dominansı denir. El dominansı; sağlaklık, solaklık veya her iki elin kullanılması şeklinde görülmektedir. Sağ elimizi sol beyin, sol elimizi de sağ

beyin yönetmektedir [131]. İnsanların yaklaşık % 95’inde sol hemisfer sağ hemisfere göre daha baskındır [132].

Depresyonda hemisferik lateralizasyon ve depresif duygudurum arasındaki ilişkinin nörogörüntüleme ile araştırılması, hastalığın nöropatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Çalışma sonuçlarında depresif belirtilerin sağ yarım küre disfonksiyonu hipotezi ile uyumlu bulunduğu, manik epizodun ise sağ yarım küre hiperfonksiyonu ile uyumlu olduğu gösterilmiştir [133]. Fonksiyonel bir sağ yarım küre işlevinin, olumsuz duyguları regüle edeceği ve depresyonun gelişmesini engelleyebileceği iddia edilmiştir [133]. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, depresif bozukluk grubundaki ReHo değerinin başta sağ orta frontal girusta olmak üzere sağ hemisferde yüksek olduğu; sol yarım kürede ise genel olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir [134]. Buradan hareketle hipoaktiviteden söz edilen nondominant sağ hemisfer aktivitesini artırıcı etkinliklerin depresif belirtileri azaltabileceği hipotezi ile sol elle yazı yazma ödevinin, ‘Göz Hareketleri ile Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme’ (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR ) den esinlenerek ileri sürdüğümüz yeni bir yöntem olduğunu belirtmemiz gerekir.

## **1.8. EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)’nin Olası Mekanizması ve Depresif Bozukluk Tedavisinde Yeri**

Savaş, göç, istismar gibi travmatik yaşantılar veya kişinin kendisini değersiz, yetersiz hissettiği otomatik düşüncelerin gelişmesine neden olan anılar, normal anılardan farklı olarak “donmuş” bellek sisteminde değişmeden, nörobiyolojik seviyede başka bilgilerle uyum sağlayacak şekilde işlenmemiş biçimde depolanır ve bu geçmiş yaşantı, işlevsel

olmayan tepkilerin verilmesine ve kendilik algısının zayıflamasına yol açabilmektedir. Yeni yaşantılar, bu var olan anı ağları ile bağlantılı olduklarından, travmatik olmayan yaşantılar da uygunsuz bir biçimde yerleşebilirler. Gelişen olumsuz inançlar kişiyi sınırlandıran, kendilik değerini düşüren, kendiliği kötüleyen yapıdadırlar. Birçok insanın hayatı boyunca benzer sorunları tekrar tekrar yaşamasının nedeni, bu işlenmemiş anılar olabilir. Shapiro'nun tanımladığı 'Uyumsal Bilgi İşleme Modeli' ne göre, beyin gerçekliğin sunduğu materyali anlamlandırmak ve kaydetmek üzere anıları öyküleştirir. Öyküsel bellek her bir anlatımda geçmiş üzerinde farklı açılardan bakabilme olanağı sunar. Sıkıntı yaratıcı yaşam olayları, bir öykü içine yerleştirilerek daha fazla rahatsız etmesi önlenir. Öykü oluşturma modülü hemen bütün beyin yapılarını içeren bir ağ sisteminden, yani DMN'den oluşur. DMN, bebeklikte dünyayla kurulan ilk ilişkilerin izlenimlerinden oluşan bir şablon üzerine dış gerçekliğin sunduğu zaman, mekan gibi bilgilerle öyküyü geliştirir , öykünün ana temasını kurgularken de duyguları temel alır [135]. Geçmiş olumsuz yaşantılar, güvensiz bağlanma, zihinselleştirmenin yeterince gelişmemesi kişinin yeni yaşam olaylarını olumsuz algılamasını sağlar. Geçmiş travmalarla oluşmuş koşullanmalar, yeni ve farklı bir öykü oluşturulmasına izin vermez. Bu anılar terapi yöntemleri ile işlendiğinde, işlevsel olmayan veriler, uyum sağlayıcı bir biçime getirilebilir. Bu konuda en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülen EMDR'nin çalışma biçimi üzerine ilk hipotez Shapiro tarafından geliştirilmiştir. Göz hareketleri ve diğer bilateral (iki yönlü ses ya da dokunma uyararı gibi) uyaranların bilgi işlemeyi uyardığı varsayılan bu yöntem ile donmuş anıların işlenerek uygun biçimde belleğe yerleştirilmesi amaçlanmaktadır. EMDR sonrası, travmatik anılarla ilişkili affekt ve imgelerin canlılığının azaldığı gösterilmiştir [136].

EMDR'nin tedavisinde en çok kullanıldığı ve araştırıldığı alan TSSB'dir. TSSB'de travmatik anıların, hiperreaktif bir amigdala üzerinde azalmış bir medial prefrontal korteks ve ACC aktivitesi ile patolojik olarak işlendiği düşünülmektedir. Travmatik anının kodlanmasında PFC ketlenir, limbik bölge üzerinde inhibisyonun kalkmasıyla anılar amigdala da amorf şekilde kalır. Bu nedenle travmatik bellek ise esnek değildir, geçmişin aynen tekrarlanmasını içerir. Son zamanlarda, bazı çalışmalar EMDR'nin TSSB üzerindeki etkisine yönelik nörolojik mekanizmayı incelemiş ve EMDR tedavisinin ardından semptomların iyileşmesiyle hastalardaki fonksiyonel beyin anormalliklerinin normaleştiğini göstermiştir [137]. EMDR'nin etkinliğini araştıran nörogörüntüleme yöntemlerinin sonuçları sıklıkla, ACC' teki değişiklikleri vurgular. Özellikle bu değişiklikler, ACC'nin duygudurumla daha ilişkili olan rostral bölgesi ve bilişsel işlevlerle daha ilişkili olan alt kaudat bölgesi arasındaki bağlantı sorununu içerir [138]. Bergman, EMDR'nin dorsolateral ve orbitofrontal kortekslerin aktivasyonu ile sonuçlanan serebellar işleme merkezini uyararak neokortikal alanlar ve genel semantik ağlardaki travmatik anıların daha fazla bütünleşmesine yol açtığını ileri sürmektedir [139].

Bir başka açıdan ise EMDR'nin, REM uykusu sırasında oluşan bellek bütünleşmesi için gereken özel fizyolojik durumu karşıladığı düşünülmektedir. Tekrarlayan sakkadik göz hareketleri, beyin sapının REM üreten mekanizmalarını başlatabildiği düşünülmektedir. REM benzeri durum şeklindeki bu oryantasyon yanıtı, travmatik anıların kortikal bütünleşmesini kolaylaştırır ve hipokampus tarafından düzenlenen epizodik anımsamaların müdahalesi olmaksızın assosiatif kortikal ağlardaki bütünleşmeye izin verir. Rasolkhani-Kalhorn ve Harper çalışmalarında, EMDR'nin limbik sistem hiperaktivitesini, düşük frekanslı göz uyarını ile depotansiyalize ederek temelde

hipokampus ve amigdaladaki aktivitede artışa neden olmasının yanında ACC aktivitesini de normal seviyeye getirdiğini iddia etmektedirler [140].

Kaye'nin önerdiği mekanizmaya göre ise, EMDR kaynaklı desensitizasyonun iki aşaması vardır. İlk aşamada, ACC nin üst kısmında resiprokal yürütücü işlev baskılanmasının geri döndürülmesini sağlayan hata arama fonksiyonu bulunabilir. Ayrıca, VTA kaynaklı dopaminerjik projeksiyonları uyararak ACC yi etkileyebilir ve yenilik, beklenti, plasebo etkileri ile kişisel beceri inancını artırabilir. İkinci aşamada ise tarayıcı reflekslerden kaynaklanan ilave bir katalitik etki söz konusudur. Kaye'nin önerdiği model, hazırdaki refleks yanıt fenomeninin getirilerine karşı, işleyen belleğin çalışma biçiminin değiştirilmesi ve örtük belleğin inhibe edilmesi arasındaki dengenin sağlanması kavramına odaklanmıştır [141]. Bergmann'ın ilerleyen çalışmalarında, travma belleği beynin sağ tarafında lokalize olarak bildirilmiştir. İki yönlü uyarım hemisferler arası iletişime, travma materyalinin konuşma ve dil alanlarıyla bütünleşmesine izin verir. EMDR'nin etkisi ile hemisferik lateralitenin onarılması, bellek bütünleşmesi, somatosensoryal (beden-algı) bütünleşmesi ve dinamik nöral ağların senkronize olması sonucu somatosensoryel-kognitif (beden-algı-biliş) bütünleşme oluşmaktadır [142]. Bergmann ve meslektaşları, başarılı bir EMDR tedavisiyle, prefrontal lob aktivitesinde azalma yoluyla emosyonel düzenlenme, asosiasyon korteksinin artmış düzenlenmesiyle limbik aşırı uyarımın engellenmesi, temporal lob aktivitesinin azalmasıyla travmatik epizodik belleğin aşırı yoğunlaşmasında ve intruzyonlarda azalma, oksipital aktivasyonda azalma ile bu bölge ile düzenlenen flashback'lerin azalması, limbik ve prefrontal alanlar arasındaki işlevsel dengenin sağlanması, artmış talamik aktivasyon bulgusu ile de talamik onarılmanın olduğunu ileri sürmüşlerdir [139].

Nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçlarında EMDR ile bellek fonksiyonunda onarılma, işlemsel bellek/odaklanma ve affekt düzenlenmesinde etkileri olduğu belirtilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalar, disosiyatif bozukluklar , konversiyon bozukluğu , kronik ağrı , otoimmün hastalıklar , dolaşım sistemi hastalıkları gibi bir çok hastalık ile travma arasındaki bağlantıya dikkat çekmekte ve EMDR'nin kullanım alanının genişletilmesi yönünde teşvik etmekte, rahatsız edici deneyimleri izleyen çeşitli semptom kümesinde yöntemin etkisi umut vadetmektedir [143]. EMDR'nin antidepresan tedavi, bilişsel davranışçı terapi ve psikodinamik terapi tedavilerine ekleme tedavisi olarak uygulandığında tedavi yanıtını değerlendiren mevcut çalışmaların sonucu, ek tedavi olarak EMDR uygulanan hastalarda daha hızlı iyileşme başladığı, standart tedavinin etkisini artırdığı, istatistiksel olarak arada büyük fark görülme de tedavi uyumu açısından da EMDR ekleme tedavisi alanların daha iyi yanıt verdiği görülmüştür [144-146]. Yakın zamanlı bir derlemede birçok çalışma sonucuna göre depresif bozukluk tedavisinde temel tedavi olarak EMDR uygulanmasına da yanıt görüldüğü ve depresyon şiddetinin azaldığı bildirilmiştir [146]. Kanıta dayalı ve etkili bir psikoterapi yöntemidir olan EMDR, travma için uluslararası kılavuzlar tarafından tedavi tercihinde önerilmektedir [147].

## **2. ÇALIŞMA AMACI VE YÖNTEMİ**

### **2.1. Amaç ve Hipotezler**

Mevcut çalışmada henüz tedavi görmeyen MDB tanılı hastaların, tedavi öncesi ve iki farklı grup tedavi sonrası, rs-fMRI yöntemiyle beyin networklerinin işleyişi açısından, nöropsikiyatrik test ve ölçekler ile de hastalık belirti şiddeti açısından kıyaslanması amaçlanmıştır. Çalışmada hedefimiz, nondominant el çalışmasının iyileşmeye olas

katksını nöropsikolojik ölçekler ve nörogörüntüleme ile objektif olarak göstermektedir. Hipotezimiz depresyon tedavisinde nondominant el çalışması ile dominant olmayan beyin bölgelerinin işlevini artırarak depresif durumda olumsuz ve ruminatif düşünceden, bilişsel katılıktan, farklı ve esnek düşünebilme yetisinin gelişmesiyle depresif sürecin daha hızlı iyileşeceği yönündedir.

## **2.2. Çalışma Örneklemi**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğinde, DSM-5 tanı kriterlerine göre ‘unipolar major depresif bozukluk’ tanısı konulan 18-50 yaş arası , sağ elini kullanan, üniversite ve üzeri eğitim düzeyinde olan 26 kadın hasta, çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilip çalışmaya dahil edilmesi uygun olanlardan gönüllü olarak onam verenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Serebral dominans kadın ve erkekler arasında farklılık gösterdiğinden, radyoloji uzmanlarının önerisiyle çalışmayı tek cinsiyet (kadın) üzerinden sürdürme kararı aldık. Rs-fMRI görüntülerinin eğitim durumundan etkilenmemesi için, tüm hastalarımızı üniversite mezunu gruptan seçtik.

### **2.2.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:**

18-50 yaş arası, psikiyatri uzman hekimi tarafından unipolar depresif bozukluk tanısı konulan, sağ eli, üniversite ve üzeri eğitim seviyesi olan, çalışmaya katılmaya gönüllü kadın hastalar

## 2.2.2. Araştırmaya dahil edilmeme ve dışlanma kriterleri

Unipolar depresif bozukluk dışında psikiyatrik hastalık öyküsü

Bipolar depresyon, psikotik özellikli depresyon gibi başka bir aktif duygudurum bozukluğu tanısı veya öyküsü olması

Depresif bozukluk için araştırma başlamadan önceki son 2 aydan itibaren kullandığı herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi ve/veya psikoterapi alıyor olması

18 yaşından genç, 50 yaşından büyük olmak.

Erkek cinsiyet

Baskın elinin sol el olması

Organik ruhsal bozukluk bulunması

Aktif nörolojik hastalık varlığı (MS, Parkinsonizm, Huzursuz Bacak Sendromu gibi)

Psikoaktif madde kullanımı olanlar

İşitme ve görme engelli olmak

MR görüntülemesi yapılmasına herhangi bir engeli olma; (protez, pacemaker, manyetik etkileşime girebilecek her hangi bir obje (diş teli vs) bulunması veya agorafobi.

Çalışmaya katılımda gönüllülük esas alınmıştır. Katılımcıların tedavi süreci ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ve Tıbbi Araştırmalar Etik Kuralları çerçevesinde gerçekleştirilmiştir (T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Mart 2018, 3.2018/8 no' lu etik kurul onayı)

## 2. 3. Çalışma Yöntemi ve Çalışmada Kullanılacak Gereçler:

### 2.3.1. Çalışma Yöntemi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde SCID ve DSM 5'e göre majör depresif bozukluk tanısı alan 18-50 yaş arası, benzer eğitim düzeyinde yirmi altı kadın hasta dışlama kriterleri değerlendirildikten sonra çalışmaya ilgili bilgilendirilerek onam alınanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara tanı konulduktan sonra tedavi başlamadan önce 'Beck Depresyon Ölçeği', 'Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği', 'Toronto Aleksitimi Ölçeği', 'Frontal Değerlendirme Bataryası' ölçekleri uygulandı ve rs-fMRI çekimi yapıldı. Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hasta grubu rastgele iki gruba ayrılarak, her iki gruba da standardizasyonun sağlanması için depresif bozukluk tedavisinde kılavuzlarda önerilmekte olan medikal tedavi seçeneklerinden biri (sertralin 50 mg/gün) başlandı, ilk grup sadece ilaç tedavisine devam ederken ikinci gruba ilaç tedavisine ek olarak nondominant el (çalışmamızda sol el) çalışması ödevi (günde elliser kelimelik iki paragraftan oluşan metin) verildi. Sekiz haftalık tedavi sürecinin sonunda tedavi alan iki hasta grubunda rs-f MRI çekimi ve mevcut ölçekler tekrar uygulandı. Tedavi yanıtı açısından hem grupların kendi içerisinde tedavi öncesi ve sonrası durumları hem de tedavi etkisini değerlendirmek üzere iki farklı tedavi grubunun sonuçları birbiriyle görüntüleme ve psikiyatrik ölçekler üzerinden karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

'CONN functional connectivity tool box' yazılım sistemine kayıtlı 167 atomik beyin bölgesi ve 32 kayıtlı network tohum alınarak tedavi grupları birbiriyle kıyaslanmıştır (Fig.1).

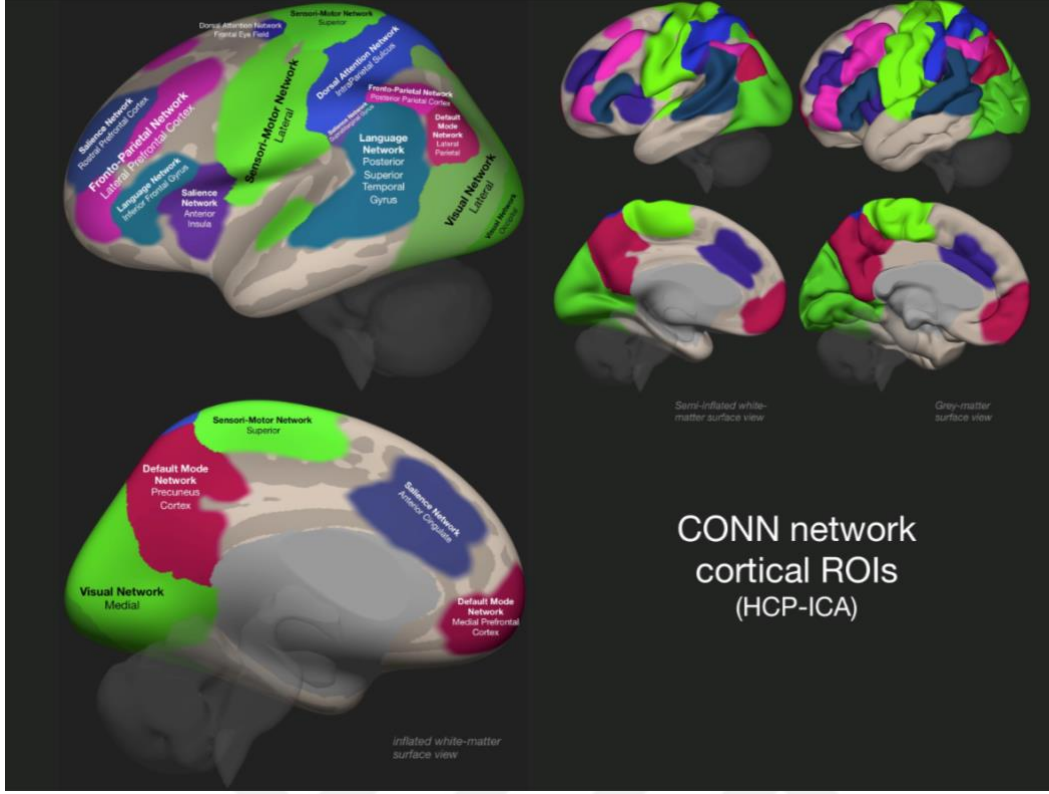


Fig.1:

CONN connectivity tool box yazılım sistemine kayıtlı beyin ağları

### 2.3.2. Görüntüleme Yöntemi olarak rs-fMRI:

Beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine dayalı bir yöntemdir. Aktifleşen beyin bölgesi, daha çok oksijene ihtiyaç duymasıyla, lokal kan akımı artar ve dokuya daha fazla oksijen bırakılmasıyla postkapiller dolaşımdaki eritrositlerde deoksihemoglobin konsantrasyonu azalır. Deoksihemoglobin (deoksiHb), oksihemoglobinden farklı manyetik çekim özelliği nedeniyle paramagnetik alanda sinyal değişikliğine neden olmaktadır. Paramagnetik deoksiHb, böylece endojen kontrast işlevi görmüş olur. Postkapiller paramagnetik deoksiHb oranı azaldıkça, MR sinyali artar, BOLD sinyali oluşur [148]. Bu tekniğin uygulanması, çeşitli istirahat hali networklerin veya dinlenme sırasında senkron BOLD dalgalanmalarını gösteren beynin mekansal olarak farklı alanlarının tanımlanmasına izin vererek beynin fonksiyonel haritalanmasına

imkan sağlar. Yöntem istirahat halinde uygulandığı ve hastanın her hangi bir uyaran-komut alması gerekmediği için demans hastalarında, bilinci bozukluğu olan hastalarda, işitme-görme engeli olanlarda vb kullanılabilir olması task f-MRI a göre öne çıkan en önemli avantajıdır. Bunun yanında fonksiyonel MR görüntülemenin kısıtlılıkları burada da geçerlidir, direk nöronal aktiviteyi değil; kan dolaşımından yola çıkarak dolaylı olarak aktiviteyi gösterdiğinden kan dolaşımını etkileyen her faktör, hatta herhangi bir kafa hareketi dahi farklı sonuçlara neden olabilmektedir.

### **2.3.2.1. rs-fMRI Verilerinin Analizi**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik ABD’inde radyoloji uzman hekimi tarafından, 1.5 Tesla SIEMENS MR cihazı ile ortalama 9 dakikada çekilmiştir. Deneklerden çekim boyunca hareketsiz kalmaları, gözlerini kapamaları ve mümkün olduğu kadarıyla herhangi bir şey düşünmemeleri istenmiştir. Her bir hasta için 205 volüm ve her volüm 40 kesitten oluşan görüntüleme sonuçları elde edilmiştir. Anatomik görüntüleme, T1-ağırlıklı MPRAGE sekansı ile gösterilmiştir. Fonksiyonel görüntüler ile görüntü analizinin yapılabilmesi için öncelikle MATLAB tabanlı istatistiksel parametrik haritalama (Statistical Parametric Mapping) programı kullanılarak “CONN functional connectivity tool box” yazılım program üzerinden çeşitli evrelerden oluşan ön görüntü işleme prosedürleri uygulanmıştır. Elde edilen görüntülere sırasıyla bandgeçiren filtre, birinci seviye analiz ve ikinci seviye analiz uygulanmıştır. 2 boyutlu DICOM formatından 3 boyutlu .nii formatına çevrilen fonksiyonel görüntüler üzerinden öz izleme, şu aşamalarla yapılmıştır:

Kafa hareketleri kaynaklı artefaktların düzeltilmesi (realignment): Görüntü kalitesine en

fazla zarar veren, gürültü şeklinde karşımıza çıkan kafa hareketlerinin etkisinin yok edilmesi için ardı ardına gelen fonksiyonel görüntü hacimleri tek bir referans hacimle bağdaştırdı. Birinci hacme en uygun eşleşmeyi sağlayan translasyon ve rotasyon parametreleri belirlendi.

İşlevsel ve yapısal bağdaştırma (coregistration): Düzeltile fonksiyonel görüntüler, aktivasyonların nöroanatomi ile bağlantısını sağlayabilmek için aynı deneğin yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüsüne bağlanır.

Normalleştirme: Yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri T1 ağırlıklı standart beyin şablonuna normalize edilir. Hesaplanan normalizasyon parametreleri bağdaştırma sonucu elde edilen fonksiyonel görüntülere uygulanır. Bu işlem, aynı çalışma içinde denekler arası karşılaştırma veya farklı çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için her deneğin beyninin aynı boyut ve şekilde olmasını sağlar.

Segmentasyon: Beyin anatomik yapısını ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olarak ayırmaktadır.

Yumuşatma (Smoothing): Uzaysal filtreleme ile görüntüdeki bozucu etki yok edilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılır ve hata daha normal hale gelir. Bu çalışma için FWHM 6 mm olarak seçilmiştir.

Filtreleme: Ön işlem sonrasında spontan osilasyonlu dinlenme frekansı olan 0.01-0.1Hz aralığındaki işaretleri değerlendirmek için 0.01-0.1Hz band geçiren filtre uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz MATLAB tabanlı “CONN functional connectivity tool box”

kullanılarak birey bazında analiz yapabilmek için birinci seviye analiz ve grup karşılaştırması için ikinci seviye analiz ile istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. CONN, dinlenme durumu kayıtlarında veya bloklar arasında dinlenme olduğu durumlarda kullanılabilen fonksiyonel bağlantısallığı hesaplayan MATLAB tabanlı bir araç (toolbox) 'tır. ROI-ROI, tohumvoksel ve voksel-voksel işlevsel bağlantısallık analizine olanak tanımaktadır. Bu çalışma kapsamında, ROI to ROI analizi tercih edilerek, 167 tohum alanı seçilerek 32\*167 alanın bağlantısallığı kıyaslanmıştır. Network bölgeleri, tedavi öncesi ve sonrası durumlar arasında ve iki tedavi grubu arasındaki farkı görmek üzere kıyaslanmış, grup fark analizi olarak  $p < 0.05$  (p-unc ve p-FDR değerlerinin ikisi de dikkate alınmıştır) anlamlılık düzeyini sağlayan alanlar anlamlı sonuç verisi olarak değerlendirilmiştir.

### 2.3.3. Psikiyatrik Değerlendirme Ölçekleri:

**Sosyodemografik Veri Formu:** Hastanın yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, aylık geliri, çocukluğunda ve şu anda yaşadığı yer, psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık öyküsü ve varsa ilaç kullanımı, madde kullanım öyküsü, çocukluğunda bakımverene bağlanma ilişkisini değerlendiren, tarafımızca oluşturulan toplam 22 soruluk form kullanılmıştır.

**Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D):** 1961 yılında, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan ölçek, depresyonda görülen belirtileri araştıran, 0-3 arasında puanlanan, 21 adet kendini değerlendirme maddesinden oluşmaktadır [149]. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavilerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır Ölçek,

depresyon tanısından daha çok, depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmektedir. Alınan puan 0-9 arasında ise kişide büyük olasılıkla depresyon olmadığı, 10-16 puan ise hafif düzeyde, 17-24 puan ise orta, 25 ve üzeri ise şiddetli düzeyde depresif belirtilerin olduğu düşünülmektedir. Ölçekten 17 ve üzeri puan alınması, %90 doğrulukla kişide tedavi gerektirecek düzeyde depresif belirtilerin olduğunu düşündürmektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmış ve kesme puanı 17 olarak bildirilmiştir [150].

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale;**

**HAMD) :** Hamilton tarafından 1960 yılında hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir.

Suçluluk duyguları , intihar, anksiyete gibi 17 madde 5 dereceli bir ölçekte, görüşmeci tarafından gözlemlerine dayanarak puanlandırılır. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [151]. Orijinal HAMD ölçeğindeki 17 maddenin üzerinde yer alan maddeler depresyonun şiddetini belirlemekten çok, depresyonun tipini ayırt etmeye yöneliktir. Depresif belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda HAMD kullanımını standardize etmek ve depresyonun tüm belirtilerini kapsamak amacıyla Williams ve arkadaşları tarafından 2000 yılında HAMD için yapılandırılmış görüşme kılavuzu (SIGH-SAD) hazırlanmıştır. Bu görüşme kılavuzu HAMD'nin 21 maddeli formuna, Rosenthal tarafından atipik depresyon için hazırlanmış 8 maddenin eklenmesi ile oluşturulmuştur. Toplam 29 maddeden oluşan SIGH-SAD dörtlü Likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Ayrıca görüşme yönergesinde yer alan ve bu çerçevede kodlanan ek belirtiler bulunmaktadır ancak bunlar toplam puana katılmamaktadır.

**20 Maddelik Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20):** Ölçek Bagby ve arkadaşlar60

tarafından geliştirilmiştir [152]. Aleksitimik belirtilerin şiddetinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Türkçe uyarlaması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve kesme değeri olarak 51 puanının alt, 59 puanının üst değeri olarak alınması uygun bulunmuştur [153]. Likert tipi, 1-5 arası puanlanan, 20 maddeden oluşan bir öz-değerlendirme ölçeğidir. Duygularını Tanımada Güçlük “TAÖ-1”, Duyguları Söze Dökmede Güçlük “TAÖ-2”, Dışa-Dönük Düşünme “TAÖ-3” alt-ölçekleri vardır.

**El Tercih Anketi:** El tercihi anketi , Chapman ve Chapman’ın 1987 yılında geliştirdiği bir ankettir [154]. Türkçe’ye uyarlanması Nalçacı ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [155]. El tercihi anketi elle yapılan çeşitli işler sırasında hangi elin tercih edildiğini sorgulayan 13 sorudan oluşmaktadır. Ankette “sağ el” yanıtına 1 puan, “sol el” yanıtına 3 puan, “her iki el” yanıtına 2 puan verilmektedir. Buna göre el tercihi 13-39 puan arasında belirlenmektedir. Toplama göre 13-17 arası puan alan bireyler “sağlak”, 18-32 puan alan bireyler “iki elleri”, 33-39 puan alan bireyler “solak” olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda uygulanan bu anketin sonucuna göre sağlak olduğu belirlenen bireyler katılımcı olarak kabul edilmiş, solak olanlar dışlanmıştır.

**DSM Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi (SCID-I):** 1997 yılında First ve arkadaşları tarafından tasarlanmış klinik görüşme formudur [156]. SCID-I, DSM-IV TR Eksen I bozuklukları tanımlarının klinik değerlendirilmesinin yanında standartize edilmesini kolaylaştırmak, belirtiler kümesinin sistematik şekilde taranması ve bu sayede tanılabilirliğin artırılması için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır [157].

**Frontal Değerlendirme Ölçeği (Frontal Assessment Battery, FAB):** Bu kısa batarya yatak başı uygulanarak, yönetici fonksiyonları değerlendirmek için Dubois ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir [158]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tunçay tarafından yapılmıştır [159]. Uygulayıcı aldığı yanıtları 0-3 puan arasında puanlar. Toplam puan 0-16 puan arasında değişir, kesme değeri 12 olarak belirlenmiştir, 12 ve üzeri değerler normal frontal işlevleri düşündürür. FDB 6 alt-test içerir. Her biri özgül yönetsel işlevi temsil eden bu bölgeler şunlardır; kavramsallaştırma (dorsolateral alanlar), sözcük oluşturma-zihin esnekliği (medial alanlar), programlama, bozucu etkiye duyarlılık, yasaklayıcı kontrol / yap-yapma (medial veya orbital alanlar) ve çevresel otonomi. Bu alt-testlerin her biri, frontal lob hasarlı bireylerin PET çalışmalarından elde edilen frontal metabolizma bulgularıyla uyumlu oluşuna göre seçilmiştir.

**Nondominant El Çalışması Ödevi:** Çalışma örneklemini sağ elini kullanan bireylerden oluştuğu için, nondominant olarak sol el ile yazı yazma ödevi verilmesi uygun görülmüştür. Yazılacak metinlerin homojenliği ve Türkiye popülasyonuna uygunluğu açısından, metinlerin seçimi ve derlenmesi için Türk dili ve edebiyatı öğretmeni olan bir profesyonelden yardım alındı. Makul bir dikkat ve odaklanma için yazılacak metinler ellişer kelimedenden oluşan paragraflar olarak belirlendi. Toplamda sekiz haftalık (56 gün) tedavi süresi öngörüldü. Her gün sabah ve akşam birer paragraf, toplamda 112 paragrafın altındaki boşluklara aynısı yazılacak şekilde paragraflar basılı hale getirildi. Türk dili ve edebiyatı öğretmeni olan profesyonel tarafından, ellişer kelimedenden oluşan bu paragraflar içindeki kelimeler, popülasyonda farklı etnik kökenler ve milliyetlere mensup insanların varlığı göz önüne alınarak oluşturuldu. Bu amaçla, söz konusu 112 paragraftan 38 tanesi

öz Türkçe kelimeler, 37 tanesi Farsça ve Arapça dan dilimize geçen kelimeler, 37 tanesi ise Avrupa dil ailesinden dilimize geçen kelimeler bakımından zengin olan metinlerdi.

### **2.3.4. İstatistiksel Analiz**

Ölçek skorları ve sosyodemografik veriler, IBM SPSS Statistics 20.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD'ında uzman bir biyoistatistik hekimi tarafından ilgili çalışma için kullanılacak değişken değerler hakkında literatürde yapılan benzer çalışmalar da göz önüne alındığında %95 güven düzeyinde, %80 güç ve  $p < 0,05$  anlamlılık katıldığında yaklaşık 22 kişilik örneklemin gerekli olduğu belirlenmiştir. Biz buna dayanarak 26 kişi bulunmasına karar verdik.

## **3. BULGULAR**

### **3.1. Örneklemin Sosyodemografik Verileri ve Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeklerine Göre Tedavi Gruplarının Kıyaslaması**

Örnekleminiz MDB tanısı alan üniversite mezunu, sağ elini kullanan 26 kadın hastadan oluşmaktaydı. Tedavi grupları ayrımında sadece istatistiksel olarak yaş farkı olmamasına dikkat edildi, böylece istatistiksel olarak iki tedavi grubu yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından benzerdi. Sadece medikal tedaviye devam eden grubun tedavi öncesi HAMD skoru: 24.17; tedavi sonrası ise 7.30 bulunarak, arada anlamlı fark saptandı ( $p: 0.008$ ).

Aynı grubun tedavi öncesi BECK-D skoru: 27.58 tedavi sonrası ise 12.70 bulunarak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p: 0.008$ ). Aynı grubun tedavi öncesi 59.08

olan aleksitimi ölçeği toplam skoru, tedavi sonrası 57.10'a düştü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.953). Son olarak tedavi öncesi FAB skorları 15.92 den 16.90 a çıktı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.034).

İlaç tedavisine ek olarak el yazma ödevi yapan grubun ise tedavi öncesi HAMD skoru 24.08 iken, tedavi sonrası 7.0 a düşmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p: 0.002). Aynı grubun tedavi öncesi BECK-D skoru 25.38 den tedavi sonrası 12.08 e düşmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p: 0.005). Aynı grubun aleksitimi total puanı tedavi öncesi 61.31 iken tedavi sonrası 52.50 ye düşmüş, p: 0.099 ile anlamlı sınıra dahil edemesek de ilaç grubuna kıyasla p değerinin 10 kat daha küçük bulunması dikkati çekmiştir. FAB değeri tedavi öncesi 16 iken tedavi sonrası 17.75 e yükselmiş, p değeri ise 0.017 ile aradaki fark anlamlı çıkmıştır.

2 grubu birbiri ile kıyasladığımızda ise sadece FAB skorları açısından p:0.06 ile el ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla frontal işlevlerin düzelmesi istatistiksel anlam sınırına yakın derecede farklı bulunurken, depresyon ve aleksitimi ölçeklerinde 2 tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

### **3.2. Tedavi Gruplarının rs-fMRI ile Beyin Ağları Açısından**

#### **Kıyaslamalı Sonuçları:**

#### **3.2.1. Sadece Medikal Tedavi Alan Grubun Tedavi Öncesi Duruma**

##### **Göre Tedavi Sonrası Beyin Ağları Değişimi**

Sadece sekiz hafta medikal tedavi alan grup 13 kişi olarak başlamış ancak bunlardan 3 tanesi tedavi kontrollerini sürdürmemiştir. Tedavi öncesi 13 kişilik grubun beyin ağ verileri ile tedavi sonrası çalışmada kalmaya devam eden 10 kişinin beyin ağ verileri grup olarak kıyaslandığında, tedavi öncesi duruma kıyasla tedavi sonrası beyin bölgelerinden sağ posterior STG ile sağ pallidum arası bağlantısallığın, her iki bölge ayrı ayrı tohum alındığında karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0001; p-FDR: 0.0178) görülürken (Fig.2a) ; sol posterior temporal fusiform korteks (pTFus C) ile cerebellum 3 sağ arasındaki bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı ( p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0385) görülmüştür (Fig.2b).

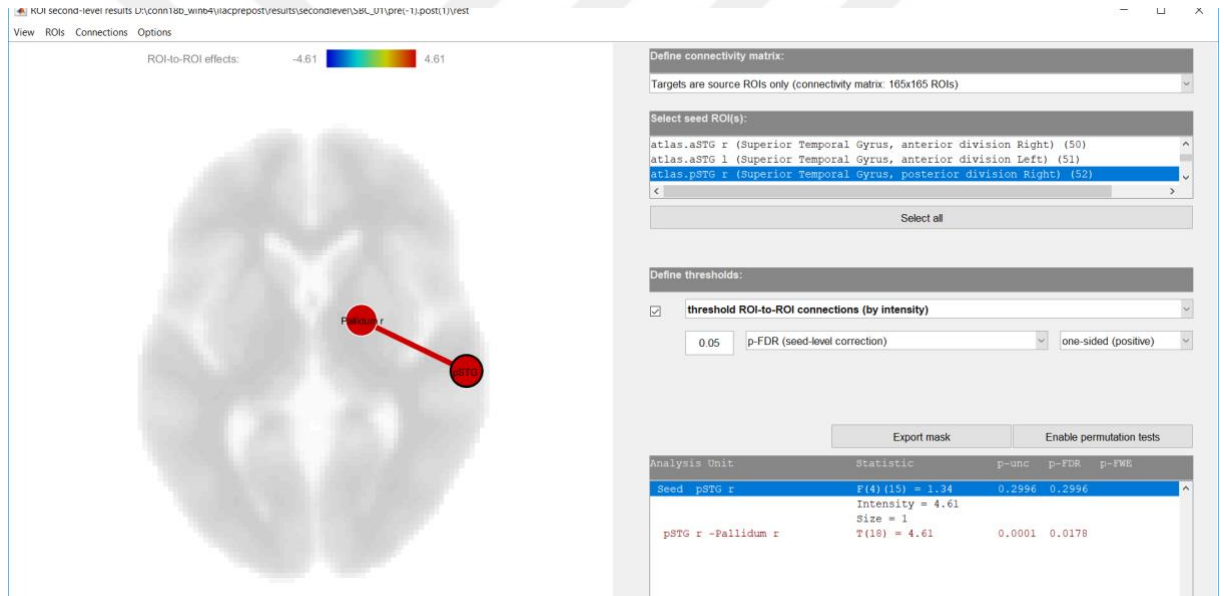


Fig.2a: Sadece ilaç alan grupta tedavi sonrası sağ posterior STG ile sağ pallidum arası bağlantısallık arttı (p-unc: 0.0001; p-FDR: 0.0178)



Fig. 2b: Sadece ilaç alan grupta, tedavi sonrası sol pTFus C ile cerebellum 3 sağ arasındaki bağlantısallıkta azalma ( $p\text{-unc}$ : 0.0002 ;  $p\text{-FDR}$ : 0.0385).

### 3.2.2. Standart Medikal Tedaviye Ek Olarak Nondominant El Çalıştırma Ödevi Yapan Grubun Tedavi Öncesi Duruma Göre Tedavi Sonrası Beyin Ağları Değişimi

Sekiz haftalık standart medikal tedavi ve el yazma ödevine devam eden grup, çalışmaya 13 kişi olarak başlamış, içlerinden 1 tanesi çalışmayı sürdürmediğinden çalışma 12 kişi ile tamamlanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası beyin ağları kıyaslandığında, tedavi sonrası tedavi öncesine göre derin gri madde ile vermis 6 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı ( $p\text{-unc}$ : 0.0001;  $p\text{-FDR}$ : 0.0138) (Fig.3a), sağ IC ile sol p TFus C arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı ( $p\text{-unc}$ : 0.0002;  $p\text{-FDR}$ : 0.0177) (Fig.3b), sol MFG ile vermis 4-5 arası bağlantısallığın arttığı ( $p\text{-unc}$ : 0.0002;  $p\text{-FDR}$ : 0.0362) (Fig.3c), sol anterior STG ile vermis 8 ( $p\text{-unc}$ : 0.0004;  $p\text{-FDR}$ : 0.0333) ve sol serebellum 9 ( $p\text{-unc}$ : 0.0004;  $p\text{-FDR}$ : 0.0333) arası bağlantısallığın azaldığı (Fig.3d), sağ angular

girus (AG) ile sağ Nacc arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.0474) (Fig.3e), ACC ile sol anterior TFus C arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0388) (Fig.3f), cuneal sağ ile vermis 6 arası karşılıklı bağlantısallık artışı ( p-unc:0.001; p-FDR: 0.042) (Fig.3g), sağ frontal orbital korteks ile sol hipokampus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0404) (Fig. 3h), sağ talamus ile sağ hipokampus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı ( p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.0415) (Fig.3i), vermis 4-5 ile sol MFG ( p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0346) ve sol superior lateral oksipital korteks ( lateral occipital cortex, LOC) (p-unc: 0.0004; p-FDR: 0.0346) (Fig.3j) arası bağlantısallığın anlamlı olarak arttığı görülmüştür.



Fig 3a: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre derin gri madde ile vermis 6 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artışı (p-unc: 0.0001; p-FDR:0.0138)

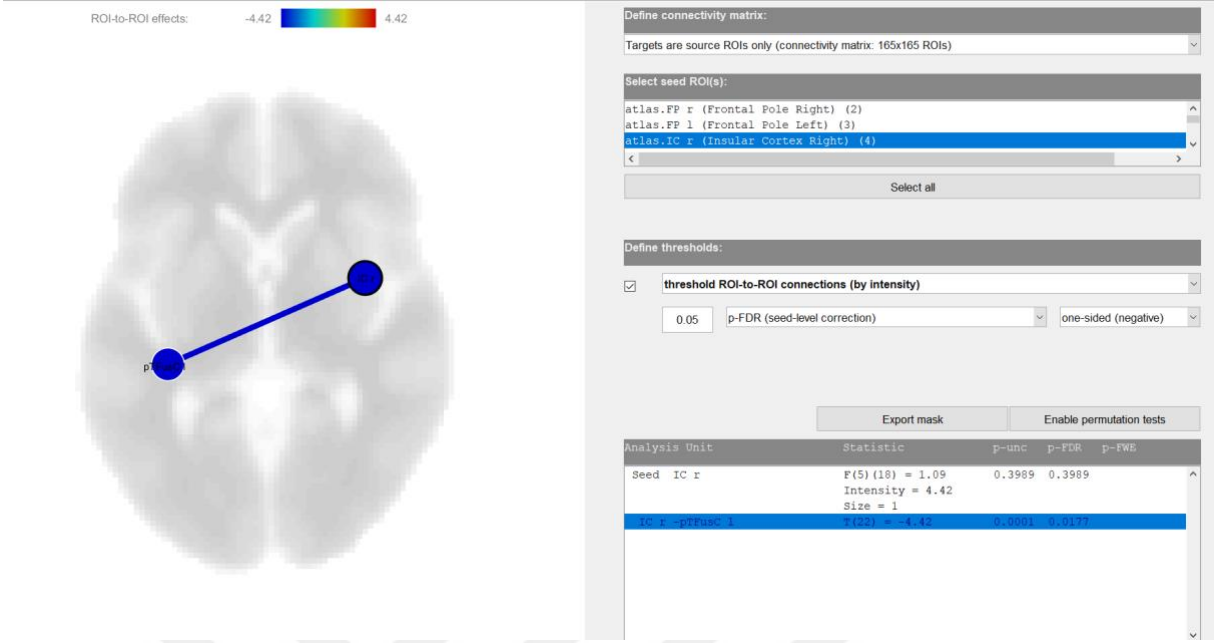


Fig. 3b: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sağ IC ile sol pTFus C arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azalması ( $p\text{-unc}$ : 0.0002;  $p\text{-FDR}$ : 0.0177)



Fig. 3c: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sol MFG ile vermiş 4-5 arası bağlantısallığın artışı ( $p\text{-unc}$ : 0.0002;  $p\text{-FDR}$ : 0.0362)

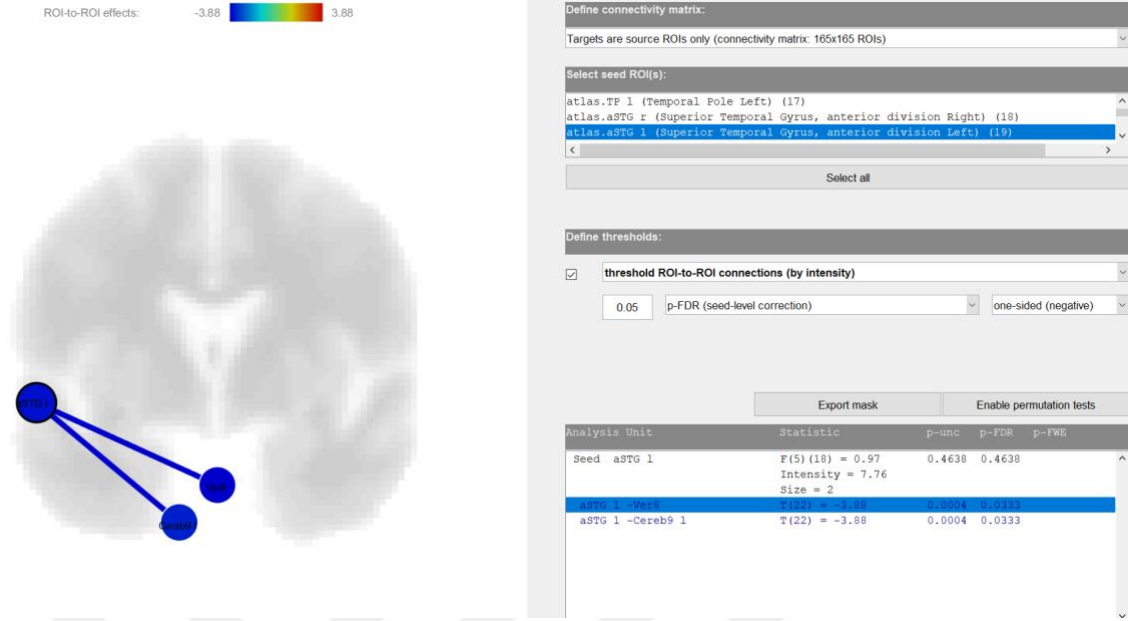


Fig.3d: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sol anterior STG ile vermis 8 ( $p\text{-unc}:0.0004$ ;  $p\text{-FDR}: 0.0333$ ) ve sol serebellum 9 ( $p\text{-unc}: 0.0004$ ;  $p\text{-FDR}: 0.0333$ ) arası bağlantısallığın azalması

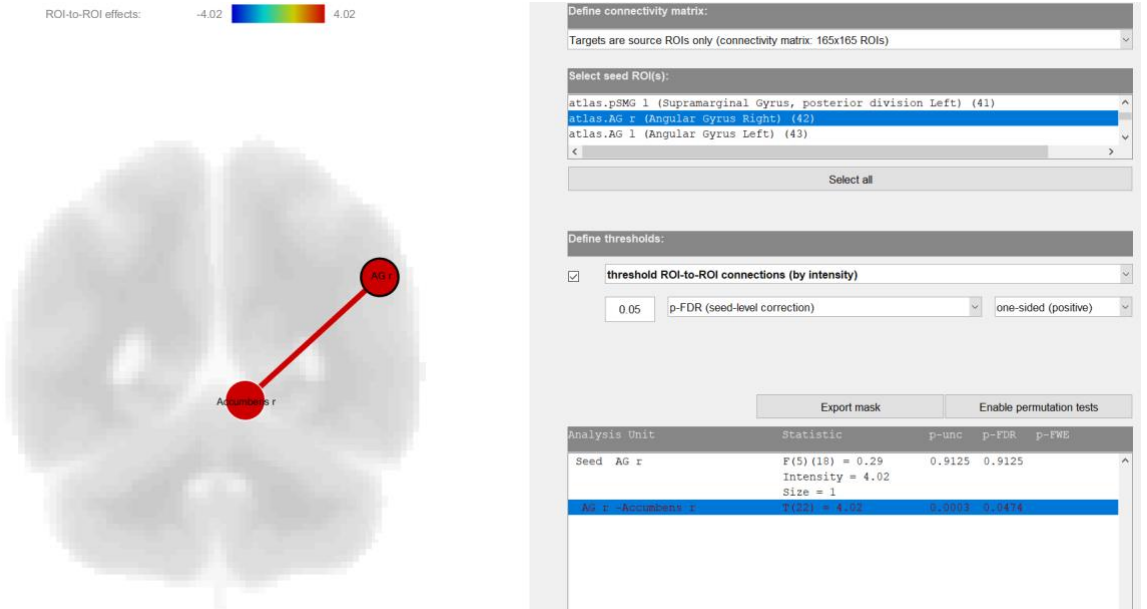


Fig.3e: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sağ angular girus (AG) ile sağ Nacc arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artışı ( $p\text{-unc}: 0.0003$ ;  $p\text{-FDR}: 0.0474$ )

ROI-to-ROI effects: -4.10 4.10

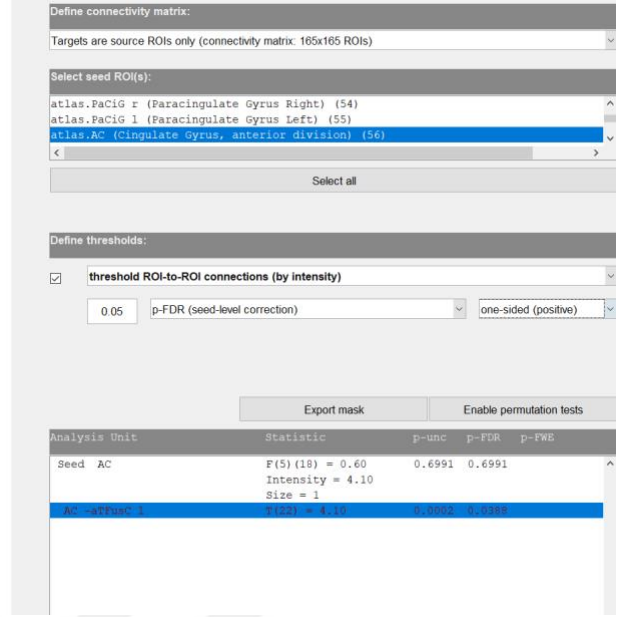
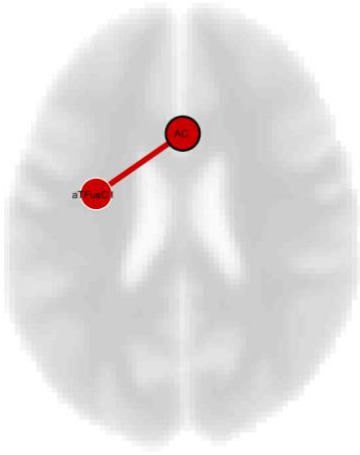


Fig.3f: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre ACC ile sol anterior TFus C arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artışı (p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0388)

ROI-to-ROI effects: -5.01 5.01

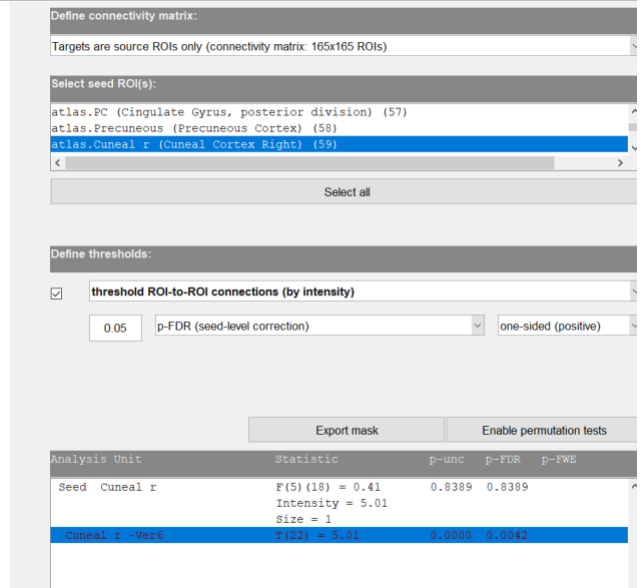
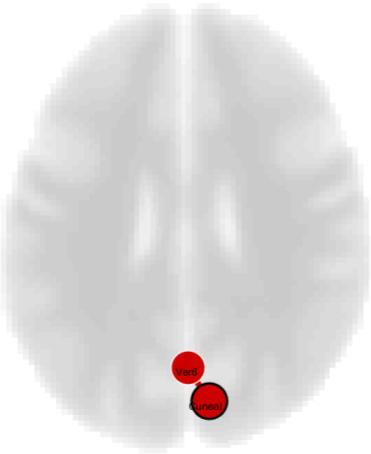


Fig.3g: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre cuneal sağ ile vermis 6 arası karşılıklı bağlantısallık artışı (p-unc:0.001; p-FDR: 0.042)

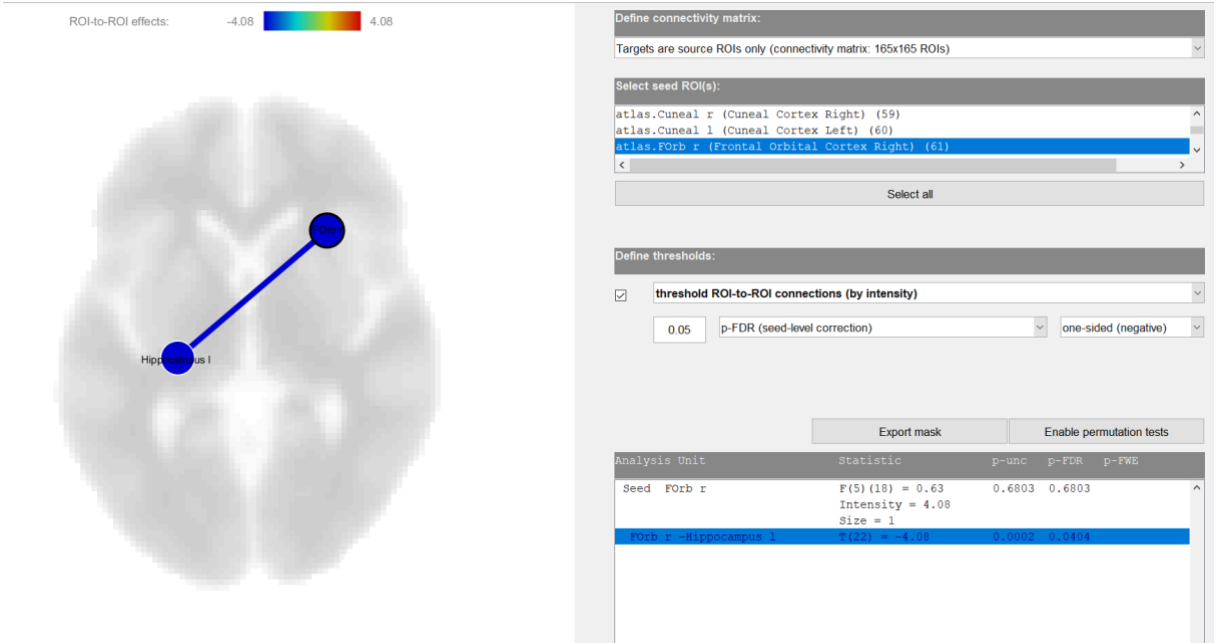


Fig. 3h: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sağ frontal orbital korteks ile sol hipokampus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artışı ( $p\text{-unc}$ : 0.0002;  $p\text{-FDR}$ : 0.0404)

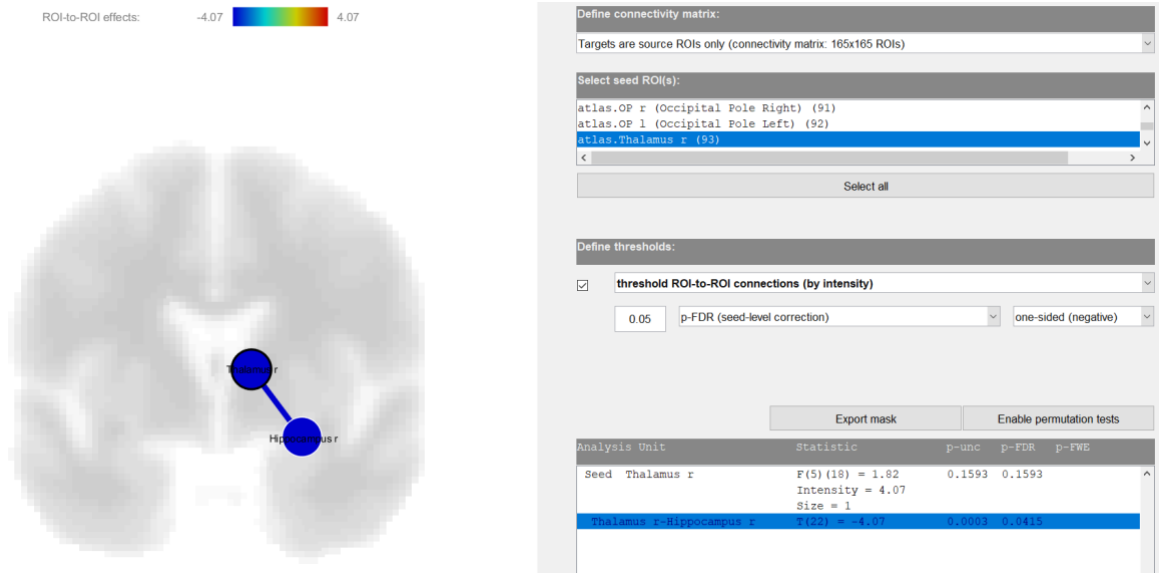


Fig.3i: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre sağ talamus ile sağ hipokampus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azalması ( $p\text{-unc}$ : 0.0003;  $p\text{-FDR}$ : 0.0415)

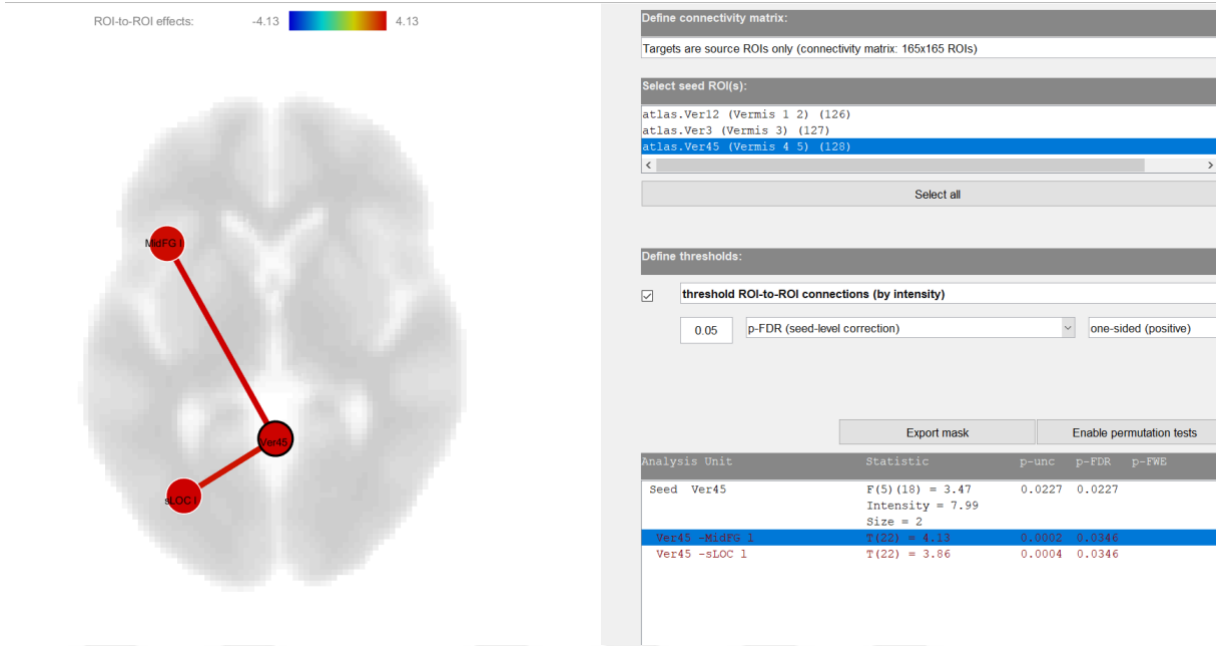


Fig.3j: İlaça ek el ödevi yapan grupta, tedavi sonrası tedavi öncesine göre vermis 4-5 ile sol MFG ( $p$ -unc: 0.0002;  $p$ -FDR: 0.0346) ve sol superior lateral oksipital korteks (lateral occipital cortex, LOC) ( $p$ -unc: 0.0004;  $p$ -FDR: 0.0346) arası bağlantısallığın anlamlı olarak artışı

### 3.2.3. İki Farklı Tedavi Grubunun Beyin Ağları Açısından Birbiri ile Kıyaslaması

Medikal tedaviye ek olarak nondominant el çalışması yapan grup sadece medikal tedavi alan grupla tedavi sonrası beyin ağları açısından rs-f MRI ile kıyaslandığında, birçok beyin bölgesi bağlantısallığında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi. İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla sağ IC ve anterior ITG sağ arası bağlantısallığın karşılıklı arttığı ( $p$ -unc: 0.0003;  $p$ -FDR: 0.224) (Fig.4a), sağ süperior FG ile sol santral operküler korteks (central opercular cortex, COC) arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı ( $p$ -unc: 0.0002;  $p$ -FDR: 0.0125) (Fig.4b), sağ posterior STG ile sol superior paryetal lobül (SPL) arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı ( $p$ -unc: 0.0002;  $p$ -FDR:0.0329) (Fig.4c), sağ ve sol MTG temporoooksipital kısım ile sağ parasingulat

girus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.062) (Fig.4d), sağ ve sol superior LOC ile vermis 6 arası bağlantısallığın arttığı (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.0319) (Fig.4e), sol supplementar motor alan (SMA) ile sağ pallidum arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0002; p-FDR:0.0366) (Fig.4f), sol kuneus ile DAN FEF arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı (p-unc: 0.0003 p-FDR:0.0476) (Fig.4g), sağ temporal oksipital fusiform korteks (ToFus) ile vermis 1-2 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azaldığı (p-unc:0.0002 p-FDR:0.0321) (Fig.4h), putamen sağ ile sağ serebellum 4-5 arası bağlantısallığın karşılıklı azaldığı (p-unc:0.0002; p:FDR: 0.0254) (Fig.4i), putamen sol ile sol anterior SMG arası bağlantısallığın karşılıklı arttığı (p-unc: 0.0001; p-FDR:0.0174) (Fig.4j), sol pallidum ile vermis 10 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc:0.0002; p-FDR: 0.0205) (Fig.4k), vermis ile sağ ve sol superior LOC (p-unc: 0.0006; p-FDR: 0.0245) ve DMN LP (p-unc: 0.0009; p-FDR: 0.0245) arası bağlantısallığın arttığı (Fig.4l), sol SN RPFC ile serebellum posterior bölgesi arası bağlantısallığın da karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0001; p-FDR: 0.0137) (Fig.4m) görülmüştür.

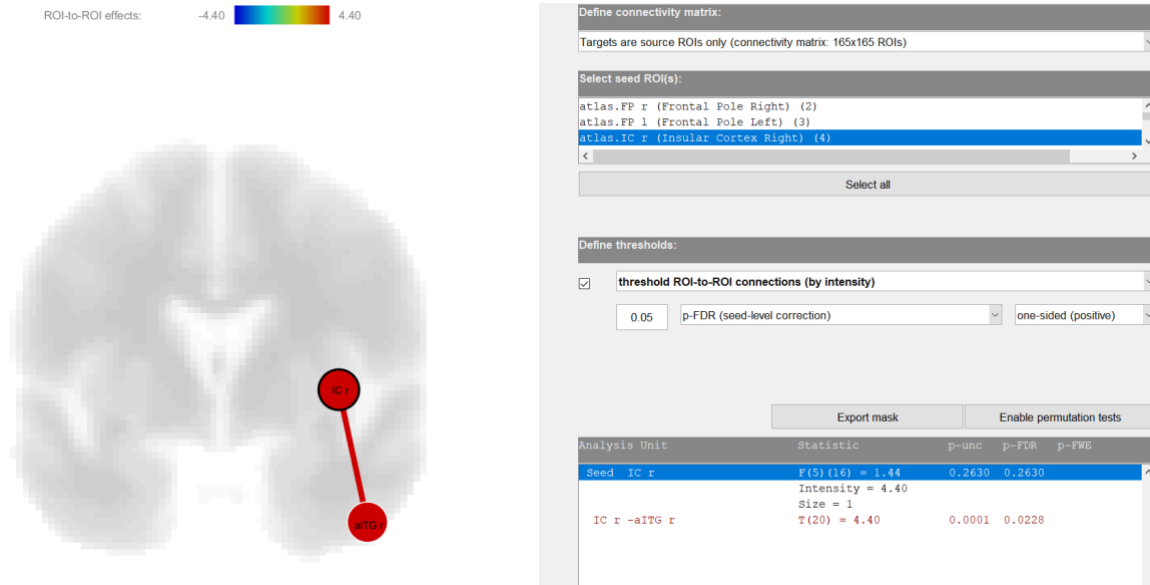


Fig.4a: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ IC ve anterior ITG sağ arası bağlantısallığın karşılıklı artışı (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.224)

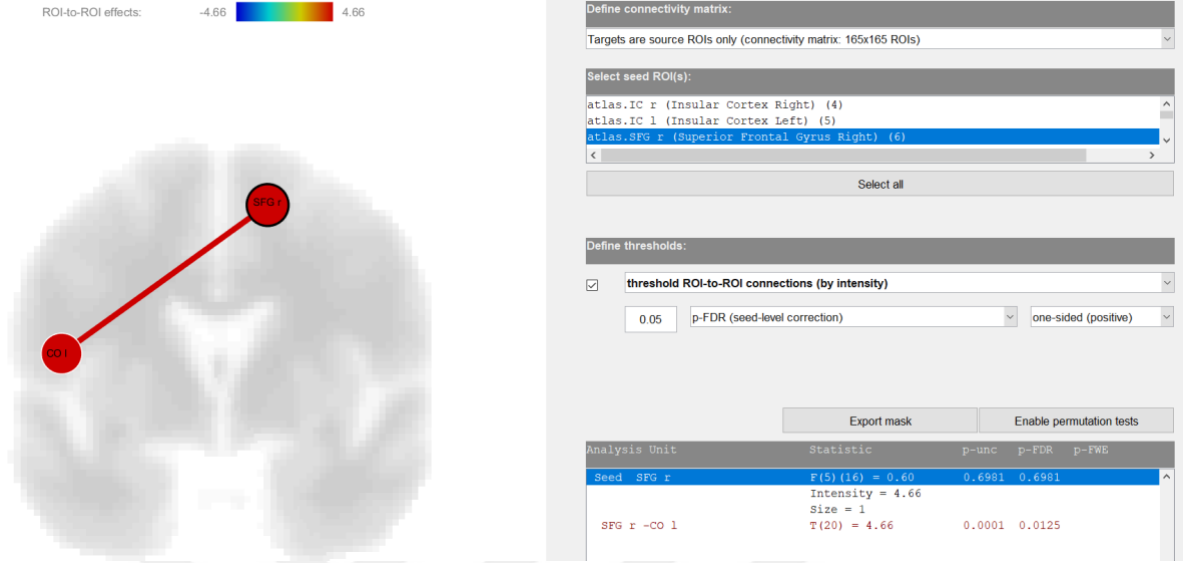


Fig.4b: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ süperior FG ile sol COI arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı (p-unc: 0.0002; p-FDR: 0.0125)

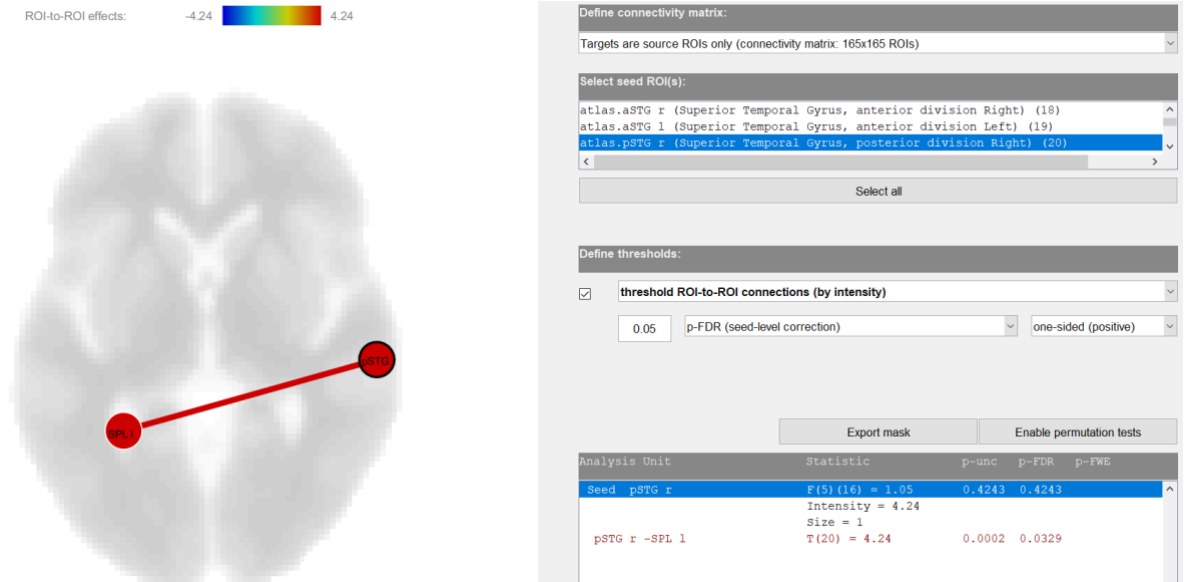


Fig 4c: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ posterior STG ile sol SPL arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artışı (p-unc: 0.0002; p-FDR:0.0329) (Fig.4c)

ROI-to-ROI effects: -4.96 4.96

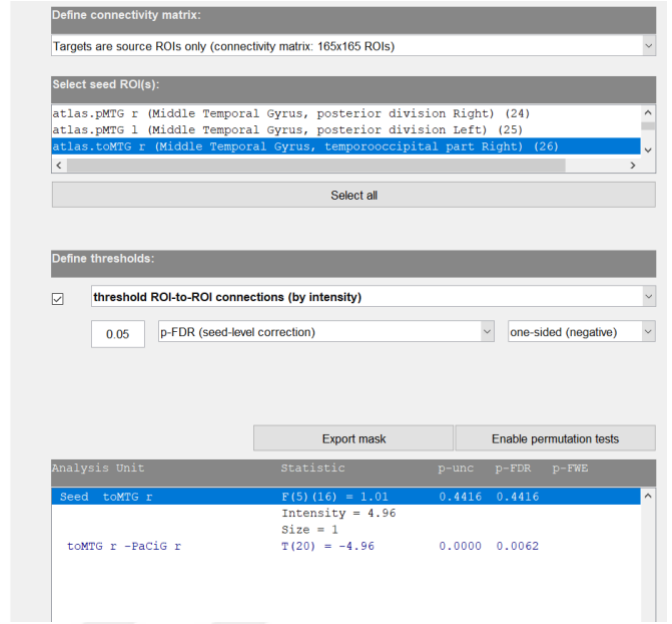
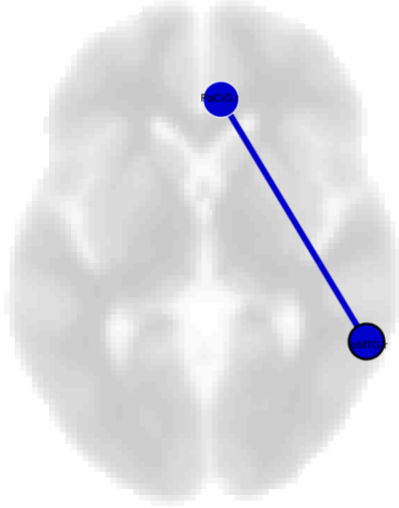


Fig.4d: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ ve sol MTG temporookcipital kısım ile sağ parasingulat girus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azalması (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.062)

ROI-to-ROI effects: -4.25 4.25

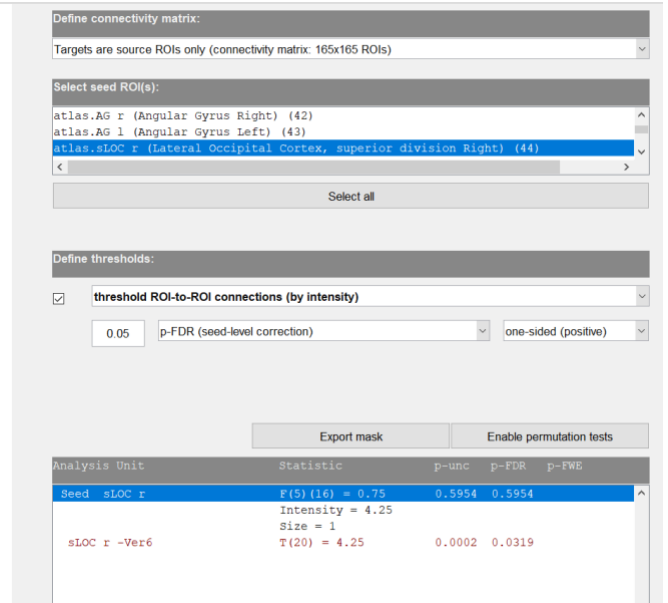
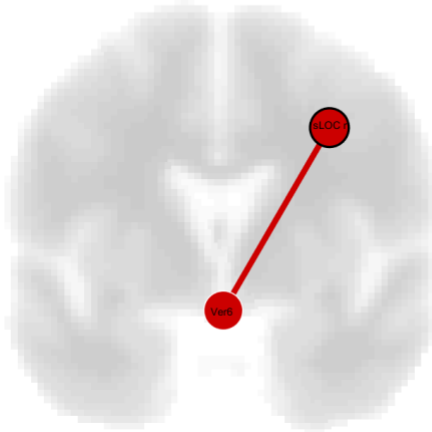


Fig.4e: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ ve sol superior LOC ile vermis 6 arası bağlantısallığın artması (p-unc: 0.0003; p-FDR: 0.0319)

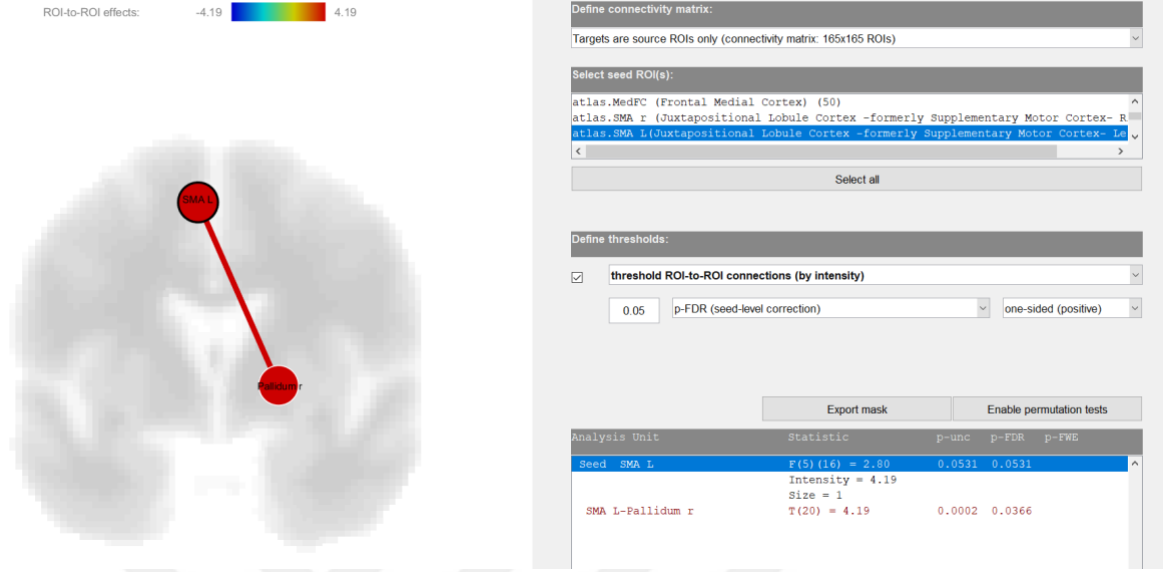


Fig 4f: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sol SMA ile sağ pallidum arası bağlantısalılığın karşılıklı olarak artışı (p-unc: 0.0002; p-FDR:0.0366)

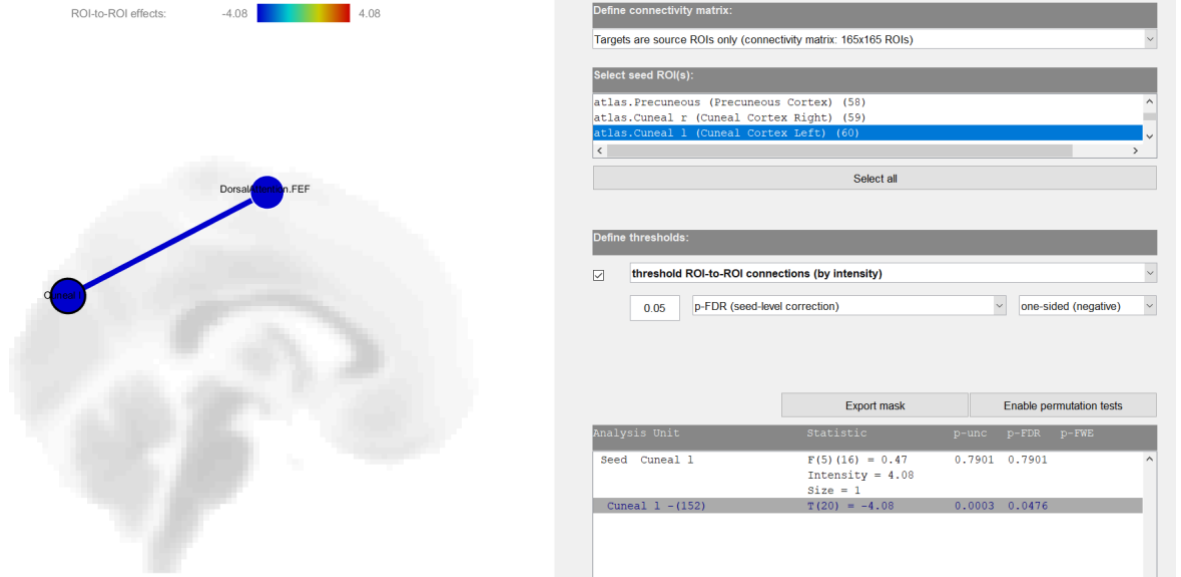


Fig.4g: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sol kuneus ile DAN FEF arası bağlantısalılığın karşılıklı olarak azalması (p-unc: 0.0003 p-FDR:0.0476)

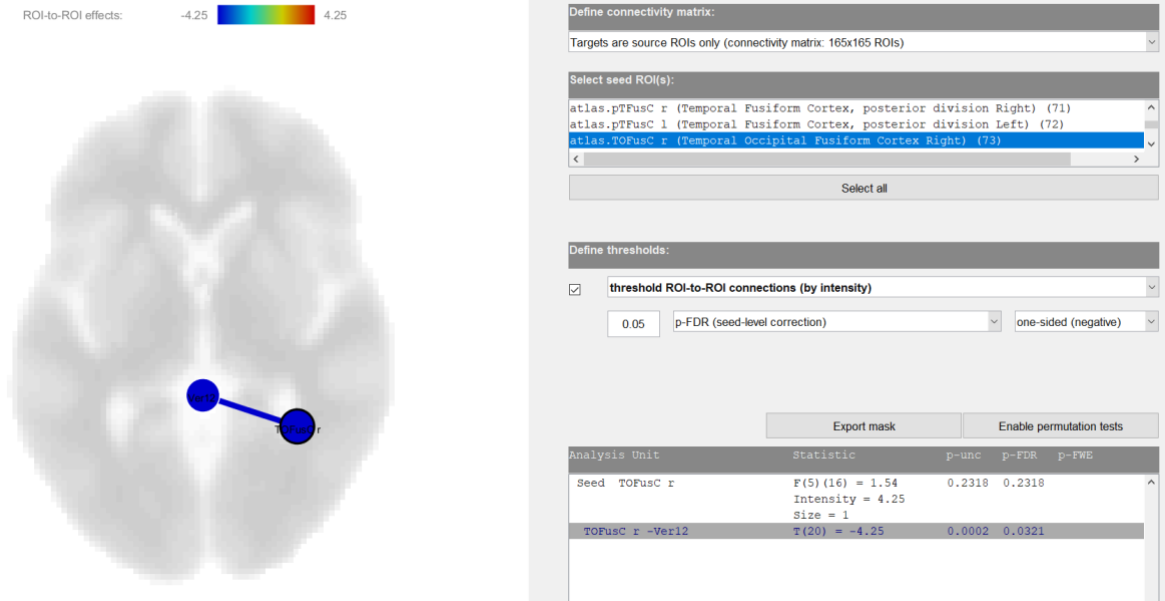


Fig.4h: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ ToFus ile vermiş 1-2 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azalması (p-unc:0.0002 p-FDR:0.0321)

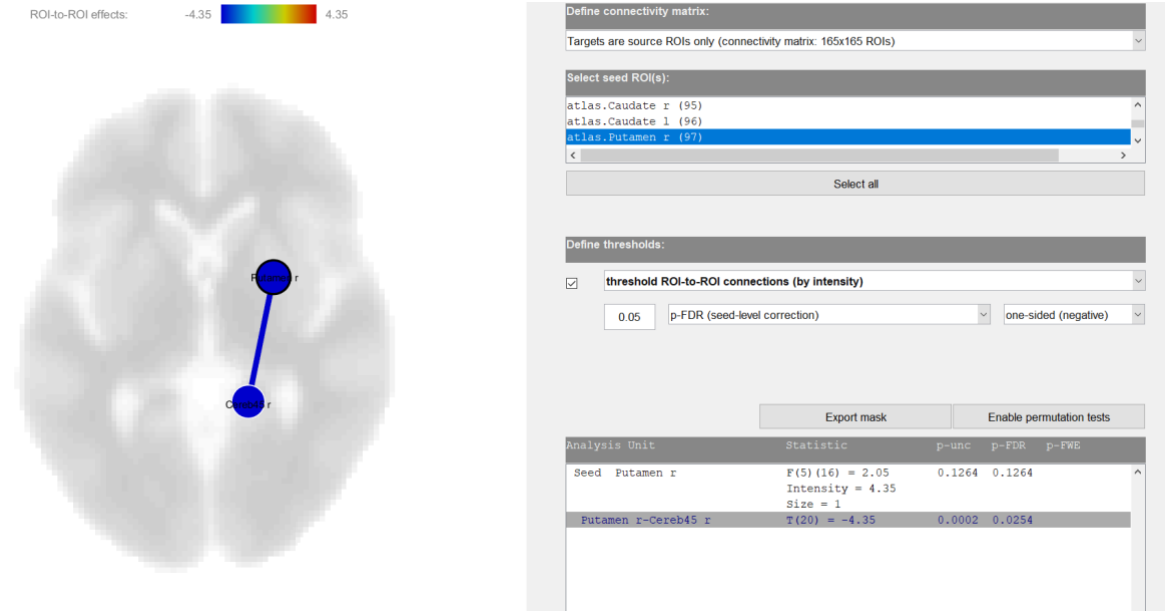


Fig.4i: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası putamen sağ ile sağ serebellum 4-5 arası bağlantısallığın karşılıklı azalması (p-unc:0.0002; p:FDR: 0.0254)

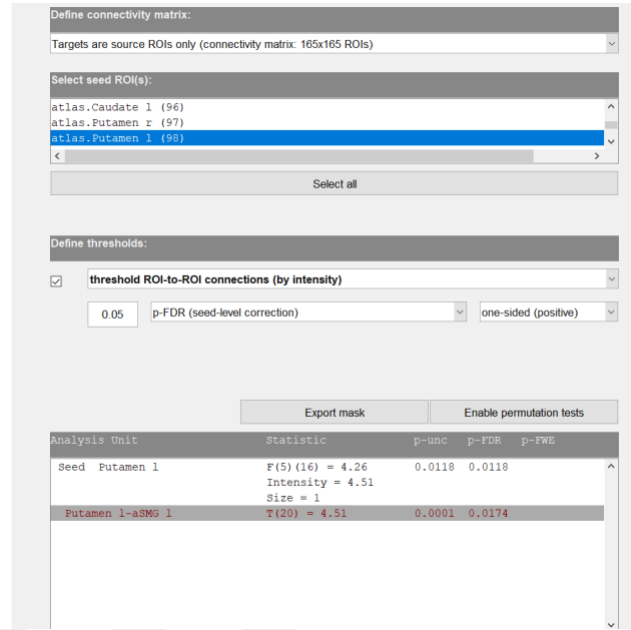
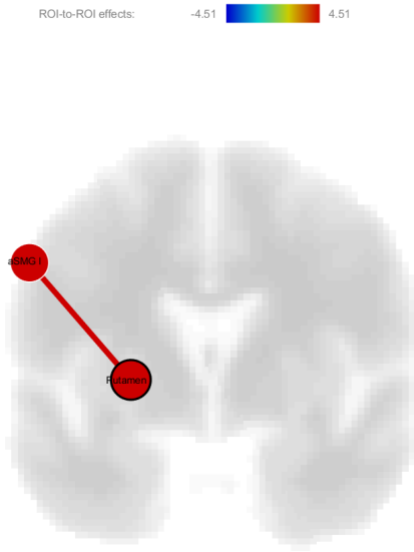


Fig.4j : İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası putamen sol ile sol anterior SMG arası bağlantısallığın karşılıklı arttığı ( $p$ -unc: 0.0001;  $p$ -FDR:0.0174)

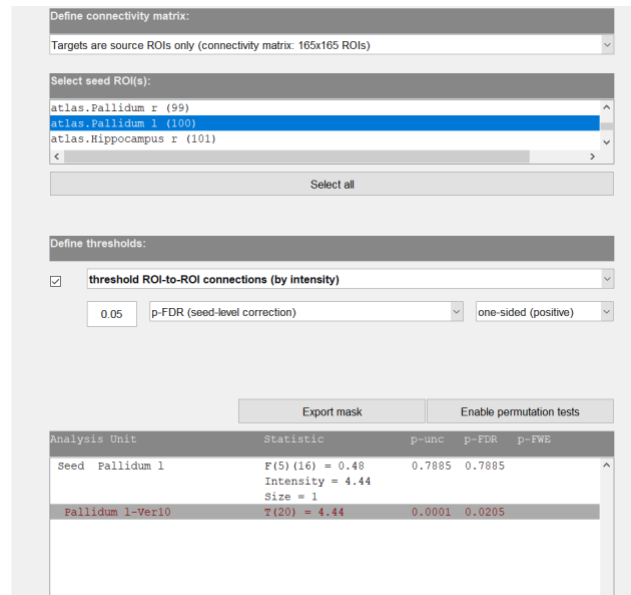
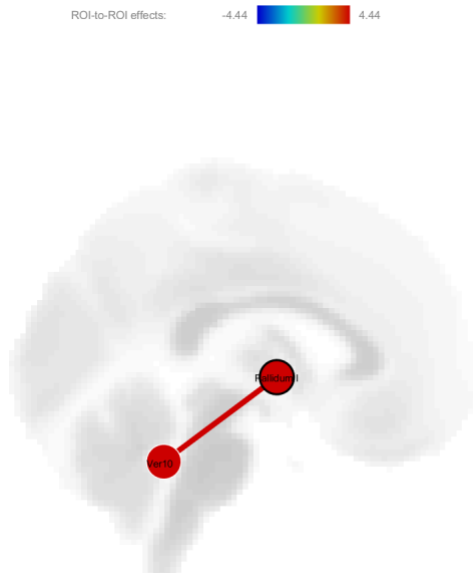


Fig.4k: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sol pallidum ile vermis 10 arası bağlantısallığın karşılıklı olarak arttığı ( $p$ -unc:0.0002;  $p$ -FDR: 0.0205)

ROI-to-ROI effects: -4.25 4.25

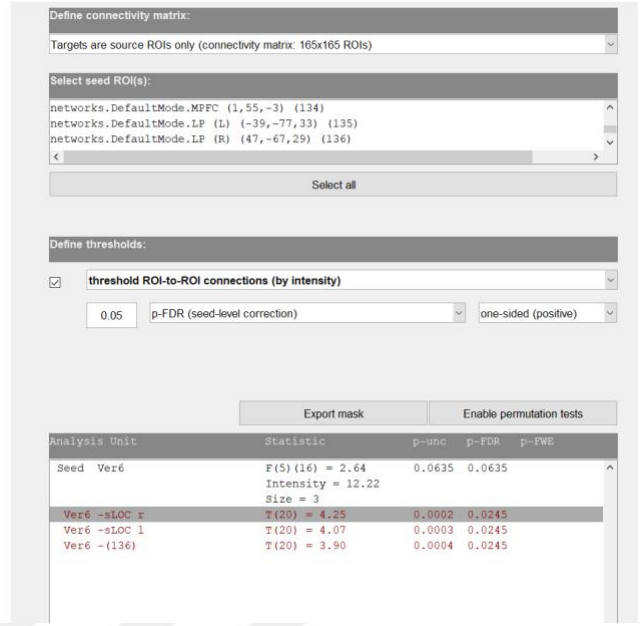
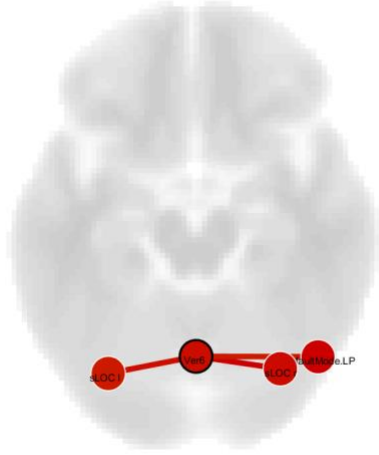


Fig.4l: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası vermiş ile sağ ve sol superior LOC ( $p\text{-unc}$ : 0.0006;  $p\text{-FDR}$ : 0.0245) ve DMN LP ( $p\text{-unc}$ : 0.0009;  $p\text{-FDR}$ : 0.0245) arası bağlantısallığın artışı

ROI-to-ROI effects: -4.62 4.62

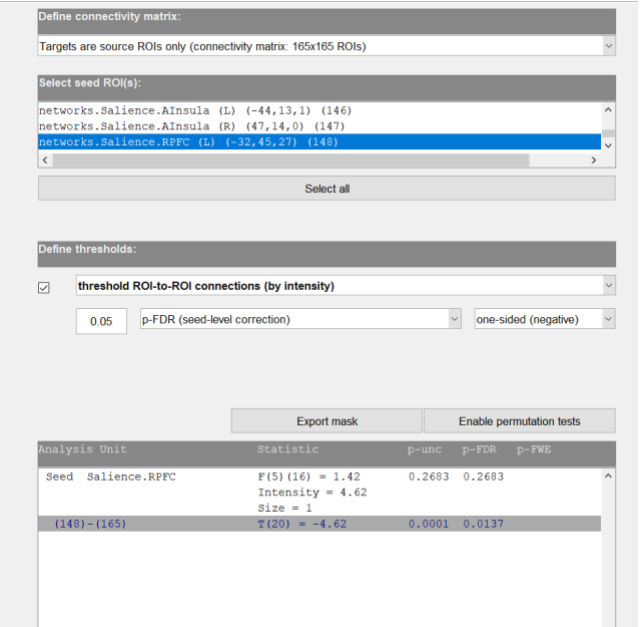
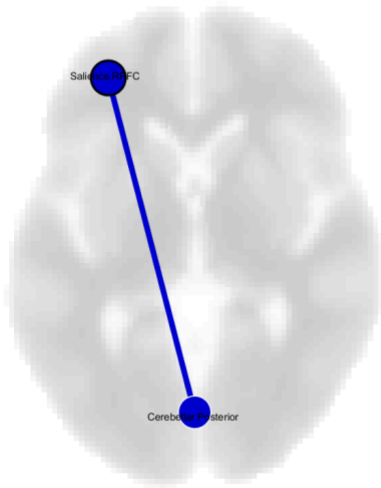


Fig.4m: İlaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası sol SN RPFC ile serebellum posterior bölgesi arası bağlantısallığın da karşılıklı olarak artışı ( $p\text{-unc}$ : 0.0001;  $p\text{-FDR}$ : 0.0137)

#### 4. TARTIŞMA

Bu güne kadar MDB hastalarında yapılan nörogörüntülemelerde elde edilen en tutarlı bulgular, azalmış frontal lob fonksiyonunu (özellikle MPFC) ve artan limbik sistem aktivitesini (özellikle amigdala) göstermektedir. Daha az oranda, paralimbik (singulat) ve subkortikal (talamus) yapılarda da anormallikler bildirilmiştir. MDB'nin bu kortikolimbik yollar arasındaki etkileşim bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Depresif hastalarda anormal aktivasyon gösteren limbik alandaki yapılar arasında medial talamus ve duygusal algıya dahil olduğu öne sürülen amigdala, negatif uyarılara nöral cevapta anahtar rol oynamaktadır [53]. ACC gibi kortikal bölgelerin duygusal uyarıyı işleyen limbik yapılar üzerinde düzenleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir [160]. Bu teorik çerçevede, kortikolimbik yolağın neokortikal ve üst limbik yapıları içeren dorsal kompartmanları, depresyonun dikkat ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili semptomlarına (apati ve bozulmuş dikkat gibi) aracılık ediyor; aynı yolağın limbik, paralimbik ve subkortikal bölgelerden oluşan ventral kompartmanlarının hastalığın vejetatif ve somatik yönlerine (uyku, iştah ve endokrin bozukluklar gibi) aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu dorsal-ventral ayrışma içinde, MPFC ve amigdalanın duygulanım düzenlenmesinde kritik rol oynadığı kabul edilir ve birlikte birincil duygu spesifik sinir ağını oluştururlar (*the primary emotion specific neural network*) [49].

Son dönemde depresif bozukluk patogenezi ve SSGİ kullanımıyla ortaya çıkan değişikliklerin incelediği çalışmalara ait yayınların arttığı görülmektedir [62]. MDB semptomları, duygulanımdaki bozulmanın yanı sıra özellikle biliş (konsantrasyon, bellek, yürütücü işlev) ile ilgili bir dizi psikopatolojik alanda görüldüğünden, görev odaklı fonksiyonel nörogörüntüleme ile özgül beyin alanlarında bozulmuş aktiviteyi ortaya çıkaran çeşitli araştırmalar yapılmasına olanak sağlamaktadır [161]. Bu farklı semptomlara görüntüleme yöntemlerinde farklı beyin bölgelerinde aktivite değişikliklerinin eşlik ettiği görülmüştür. Bununla birlikte, son yıllarda, diğer araştırma alanlarında olduğu gibi depresyonda da fMRI kullanımı yavaş yavaş aktivite çalışmalarından uzaklaşmakta ve daha çok bağlantı çalışmalarına odaklanmaktadır. Yakın zamanda MDB' de, depresif semptomların izole beyin bölgeleri yerine farklı işlevsel beyin ağlarındaki sapmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini gösteren

bulgular bildirilmiştir. Bu durum MDB patofizyolojisinde karmaşık nöronal ağların varlığını desteklemektedir [162].

Şimdiye kadarki literatür, depresyondaki denekler ve sağlıklı kontroller arasında grup farklılıkları gösteren çok çeşitli beyin bölgelerini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, MDB'de rs-fMRI araştırmalarının algılanan değeri ve öneminin artmaya devam etmesi muhtemeldir. MDB' de beyin görüntüleme çalışmalarının bulguları, beynin anatomik yapılarındaki anormallikler yerine sinir ağlarındaki fonksiyonel anormalliklerin gittikçe daha popüler hale geldiğini göstermektedir. Bu sinir ağları, mekansal olarak (spatially), DMN, CEN, SN, FN, VAN, DAN, SMN, LN, TPP, TNP gibi isimlerle adlandırılır [163].

MDB ye odaklanan fonksiyonel bağlantı çalışmaları, DMN, CEN, SN, AN, FPN, LN gibi birçok ağın dinlenme durumu aktivitelerinde bozulmalar olduğunu ortaya koymuştur [47, 113, 164]. Bu ağlardaki içsel bağlanabilirlikte bozulmanın yanı sıra, farklı ağlar arasındaki bozuk bağlantısallık konusunda da kanıtlar artmaktadır [46]. Fonksiyonel bağlantıda gözlenen bozuklukların, depresyon şiddeti, tanı kategorileri, özgül depresif semptomlar ve tedavi yanıtı ile korele olduğu vurgulanmıştır [74].

Beyin işlevlerinin karmaşık doğası aynı işlev için birden fazla bölge ve beyin ağının etkileşimi sonucu oluşması çalışmalarda network aktiviteleri açısından farklı sonuçların elde edilmesine neden oluyor olabilir. Aynı zamanda, bazı literatür verilerinin birbiriyle çelişmesi, ağların kendi işlevselliğindeki değişmelerin yanı sıra birbirinin aktivitelerini düzenleyici ilişkileri sonucu oluşan net sonuçların değişkenliği ile açıklanabilir. Örnek olarak CEN ve FPN, düşünceleri ve davranışları, değişen içsel ve dışsal durum ve uyaranlara göre hızla düzenleyerek denge sağlamaya aracılık etmektedir. Bu bilişsel kontrol mekanizmaları ile hedefe yönelik eylemler kolaylaştırarak ve hedefle ilgisiz olanları bastırarak zihinsel esneklik artırılır. Bu dengeyi sağlamak üzere DAN-DMN arasındaki rekabet üzerinden , dışsal ve içsel bilgi işlenir, ancak bilişsel kontrol bu rekabetle de sınırlı kalmaz, CEN ve FPN, DMN-DAN arasındaki dinamik dengeyi koruyarak eş zamanlı iç ve dış yönelimli bilişsel aracılık eder [165]. Sistemlerden birine olan etki bozulduğunda bu dengenin kolayca kaybedilebileceğini ve bunun diğer bir sistemin işlev değişikliğine (örn, DMN hiperaktivitesi) yol açacağını söyleyebiliriz. Böylece bozukluklar her zaman bu ağ içerisinde bir değişiklikten kaynaklanmayıp, bazen de ağ iletişimindeki bir etki nedeniyle de karşımıza çıkabilmektedir.

Fox ve arkadaşları tüm beyin ağlarını tohum temelli olarak incelemiş, görev sırasında aktivitesi artan ve azalan ağlar arasında "anti-correlation (negatif korelasyon)" ilişkisini ortaya çıkarmıştır. DMN, TNN ile ilişkilendirilirken, TPN dikkat ağlarıyla ilişkilendirilmiş, çalışmaların gelişmesiyle FPN'i de kapsayacak şekilde genişletilmiştir [166]. Ancak TPN – TNN ayrımının doğruluğu ve gerekliliği son zamanlarda tartışılmaktadır. DMN nin TNN olarak tanımlanırken, TPN ile korele olduğunu gösteren çalışmalar, DMN nin aktif bilişsel görevlerinin bulunması ve genel olarak ağ bileşenlerinin görev talebine göre esnek bir şekilde birbirleriyle etkileşime girdiklerinin gösterilmesi TNN-TPN ayrımını geri plana itmiştir. İşlevsel ve anatomik olarak ayrışabilen dorsal dikkat ve frontoparietal kontrol ağlarının, belirli görev koşulları altında (yani harici olarak yönlendirilen biliş) işlevsel bir ağ olarak etkileşime girdiğine dair daha önceki kanıtlara ek olarak yeni veriler, dahili olarak yönlendirilen biliş sırasında DMN ve frontoparietal kontrol bölgeleri arasındaki etkileşime dair güçlü kanıtlar sunar [167]. Bu üç ağ arasındaki dinamik etkileşimin ortaya çıkan bu resmi, fonksiyonel beyin ağlarının TPN veya TNN olarak etiketlenmesinin yanıltıcı olduğuna dikkat çekmektedir. Ayrıca, frontoparietal kontrol ağının, SN ve CEN ağlarına ayrışabileceği ön görülmektedir [168]. Karmaşık ve dinamik olarak etkileşime giren bir ağ mimarisi için artan kanıtlar, işlevsel beyin ağları için kararlı bir adlandırma geliştirmenin önemini vurgulamaktadır. Bu gelecekteki araştırmalar için aydınlatılmayı bekleyen önemli bir nokta olarak görülmektedir. Network değişimlerini inceleyen çalışmalarda gerek yöntem gerek isimlendirmeler arası büyük farklar görülüyor olması bu nedenle normal karşılanmalıdır ve daha büyük örneklem ve standardize analiz metdolarıyla yapılacak çalışmalara duyulan ihtiyaç açıktır.

## **4.1. Sosyodemografik Veri ve Psikiyatrik Ölçeklere Göre Gruplar**

### **Arası Farklılıkların Yorumu**

Tedavi grup farklılıkları açısından ek olarak el yazma ödevi yapan grupta aleksitimi skorları, sadece ilaç tedavisi alan gruba kıyasla tedavi sonrası p değeri 10 kat daha düşük olacak şekilde anlam sınırına yaklaşacak kadar azalmıştır. Bunu destekleyecek network değişimlerinden hareketle bu duruma, EMDR benzeri el yazma ödevi yapan grupta limbik işlev düzensizliğinin iyileşmesinin katkı sağlamış olabileceğini düşünüyoruz.

İki grup arası farklılığın anlam sınırına çok yakın olduğu ( $p:0.06$ ) FAB skorunda iyileşmenin el yazma ödevi grubunda daha iyi çıkmış olması, gelecekte daha büyük örneklemlili ve/veya daha uzun takip süreli çalışmalarda network değişimlerinden özellikle frontal bölgedeki anlamlı değişikliklerle ilişkili bulunabilecektir diye düşünüyoruz.

Son olarak klinik izlemde, el ödevi yapan grubun tamamına yakınının tedaviye uyum sağladığı (1 kişi, tedavinin ilk haftası ilaç kullanmak istemediği için çalışmadan çıkarıldı) diğer grupta 3 hastanın çalışmanın son evresinde devam etmeme kararı aldığını eklemek isteriz.

## 4.2. Rs-f MRI ile Gruplararası Network Değişimlerinin Yorumu

Literatürde son zamanda artmakta olan mevcut çalışmalarda depresif bozukluk tedavisi sonrası network değişimlerinden yukarıda detaylıca bahsettik. Biz de çalışmamızda iki gruba ayırdığımız tedavi gruplarında sadece medikal tedavi alan grupta 2 beyin bölgesi arası bağlantısallıkta değişim saptarken, medikal tedaviye ek olarak el yazma ödevi yapan grupta ondan fazla beyin bölgesinde anlamlı ağ değişimi olduğunu ve hipotezimizi destekler şekilde tedavi sonrası iki grubu birbiriyle kıyasladığımızda anlamlı ağ değişim farklarının devam ettiğini gözlemledik. Ağ değişimlerini depresif belirti bağlamında yorumlayacak olursak;

### 4.2.1 Sadece Medikal Tedavi Alan Grubun Tedavi Öncesi Duruma

#### Göre Tedavi Sonrası Network Değişiminin Yorumu

Literatürde MDB’de çeşitli tedavi uygulamalarına göre yanıtın beyin ağları açısından incelendiği çalışmalarda birçok beyin ağ ve bölgelerine ait anlamlı değişimler görmek mümkündür, ancak biz çalışmamızda 8 haftalık tedavi sonrası beyin ağlarında anlamlı fark görmezken, 4 beyin bölgesinin birbiriyle ilişkisinde anlamlı fark olduğunu tespit ettik. *Bunlardan ilki sağ posterior STG ile sağ pallidum arası bağlantısallığın, her iki bölge ayrı ayrı tohum alındığında karşılıklı olarak artmasıdır.* Literatürde MDB’ de STG ReHo değerinin arttığı ve medikal tedavi sonrası ALFF değerinin azaldığını bildiren

çalışmalar olduğu gibi tedavi sonrası remisyona giren hastalarda sağ STG'de ALFF artışı gösterilerek, bu bölgenin MDB' de terapötik hedef olabileceği ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır [122, 169] . Pallidum ile ilgili depresif bozukluk rs-f MRI çalışma sonuçları ise gördüğümüz kadarıyla birbiriyle benzer sonuçlar vermiştir. Anand ve meslektaşlarının çalışmasına göre ise depresif bozuklukta amigdala ve talamusla beraber pallidumda düşük RSFC görüldüğü ve bunun limbik düzensizlik ile ilişkili olarak depresif bozuklukta bir biyomarker olarak belirlenebileceği ileri sürülmüştür [53]. Pallidum da RSFC düşüklüğü birçok çalışmada semptom şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir [170]. Buradan hareketle tedavi sonrası pallidumda aktivite artışı bulmamız mevcut literatür bilgisiyle uyumlu görünmektedir. Bu iki bölgenin birbiri arasında bağlantısallığa ilişkin ise literatür taramamızda herhangi bir veri bulmadığımızdan, çalışmamızın bu iki bölge arası ilişkiyi gösteren ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz. Bu bölgelerin işlevine baktığımızda da f-MRI çalışmalarında p STG' nin basit cümle kurmakta görev almazken, karmaşık cümlelerin işlenmesinde rolü olduğu, hiyerarşik olarak yapılandırılmış cümle kurarken leksikal semantik bilgi ile söz dizimsel bilgiyi entegre etmede görevli olduğu gösterilmiştir [171]. Buradan yola çıkarak bir depresif belirti olan psikomotor retardasyonla konuşma hız ve akıcılığın azalmasının STG bağlantısallığında düşüklük ile ilişkili olabileceği ve tedavi sonrası aktivitesini artmasıyla dikkat ve konuşmadaki güçlüklerin gerilemesi ilişkili olabilir diye düşünmekteyiz. Pallidum ise hem ödül devresinde hem de limbik sistem aracılığıyla emosyon regülasyonunda rol oynamakta olduğundan tedavi sonrası aktivite artışı, depresif bozuklukta duyudurum düzelmesi ve ödül devresinin dengeli çalışması ile isteksizlik, anhedoni gibi belirtilerin düzelmesiyle ilişkili olabilir.

***Medikal tedavi alan grupta tedavi sonrası durum ile tedavi öncesi durumu kıyaslandığımızda elde edilen ikinci değişiklik ise sol p TFus C ile sağ cerebellum 3 arasında bağlantısallığın karşılıklı olarak azalmasıdır.*** Serebellumun 3. lobülü daha çok psikomotor faaliyetten sorumlu tutulmaktadır [172]. Serebellumda fonksiyonel bağlantı düzensizliklerin MDB patolojisinde vurgusu son zamanda artmakta ancak niteliği ve tedavi yanıtı sonrası değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, birbirine zıt sonuçlar alındığı görülmektedir [110, 126]. Fusiform girusun ise anterior kısmı temporalde; posterior kısmı oksipital lobta bulunmakta olan ve yüz uyaranlarının işleme merkezi olduğu bilinmekteyken , son araştırmalar buna ek olarak nesne tanıma, görsel dil algısı

görsel dikkat ve negatif uyaranlara nöral cevap gibi farklı bilişsel görevlerde de rol aldığı bildirilmiştir. Fusiform girus ALFF anormalliklerinin sosyal işlevler ve duygu düzenleme devrelerinde bozukluklara işaret ettiği gösterilmiştir . Depresif bozuklukta sağlıklı kontrollere kıyasla fusiform bağlantısallığında artış olduğu ve antidepresan tedavi sonrası azalma görüldüğü; tedaviye yanıt verenle vermeyen grup arası sol fusiform ReHo değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu, tedaviye dirençlide fusiformda RSFC' in daha düşük olduğu gösterilmiştir [127]. MDB' li yetişkinlerde intihar girişimi olanların RSFC' i inceleyen çalışmalarda, yüksek intihar riski ile birçok bölgedeki fonksiyonellik değişimi ile sol fusiform girusta düşük fonksiyonel bağlantısallık ilişkili bulunmuştur [173]. Çalışmamızdan farklı olarak , geç başlangıçlı depresyonda tedaviye yanıt göre network bağlantısallığının kıyaslandığı bir çalışmada ise remisyona girenlerde , remisyona girmeyenlere kıyasla DMN-rostral orta temporal girus (rostral middle temporal gyrus, rMTG) ile sol fusiform gyrus arasında artan bağlantısallık gösterilmiştir [174]. Literatür taramasında MDB' de fusiform girusta rs-f MRI çalışmalarında birbiriyle çelişen sonuçlar gördüğümüz gibi çalışmamızda da fusiform girusun farklı bölgelerle ilişkisinde birbirine zıt sonuçlar elde etmemizin nedeni, fusiform ile ilişkinin kıyaslandığı bölgelerin farklı olması ve fusiformun sağ sol veya anterior posterior kısımlarının dikkate alınmış olması diye düşünüyoruz. Fusiform girusun görsel tanıma ağı ve buna ikincil olarak dikkat ve hafıza işlevlerinde bozulmalardan sorumlu olabileceği ve cerebellum 3. lobülünün psikomotor faaliyetten sorumlu olduğu bilgisini sentezlediğimizde bu bölgeler arası bağlantısallık artışı depresif bozuklukta görülen , her hangi bir uyaranla (burada görsel) dikkati sürdürme zorluğuyla ilişkili olabileceğini ileri sürebiliriz. Literatürde araştırdığımız kadarıyla bu iki bölge arası ilişkinin semptomatolojide rolüne yönelik bir bilgi bulamadığımızdan bu kısmın daha fazla araştırılmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### **4.2.2. Standart Medikal Tedaviye Ek Olarak Nondominant El Çalıştırma Ödevini Yapan Grubun Tedavi Öncesi Duruma Göre Tedavi Sonrası Network Değişiminin Yorumu**

Medikal tedavi alan gruba kıyasla sol elle yazma görevi yapan grupta anlamlı derecede daha fazla ağ değişimi gözlemledik. *İlk sonucumuz, tedavi sonrası, tedavi öncesine göre*

***derin gri madde ile vermis 6 arasında bağlantısallık artışı bulunmasıdır.*** Vermis 6, okülomotor korteks olarak adlandırılmakta ve hem göz hareketlerinin kontrolü ve dengesiyle hem de el göz koordinasyonu ile ilişkilendirilmektedir [175]. Bunun yanında kognitif işlevlerden özellikle yürütücü işlevlerle ilişkili bulunmuştur [176]. Emosyon düzenlemede de amigdala bağlantısı nedeniyle rol almakta olduğu ve SN ile ilişkilendirildiği görülmektedir [177]. Depresif bozuklukta vermis ile ilgili veri oldukça azdır, bunlardan dikkati çeken PCC ile vermis arası FC'nin, depresyon şiddetiyle ilişkili bulunduğu çalışmadır [178]. Çalışma sonucumuzla benzer şekilde Fang ve meslektaşları, MDB'de tedavi öncesine kıyasla, tedavi sonrası antidepresan tedavi sonrası gri maddede ALFF artışı tespit etmişken , sağlıklı kontrollere kıyasla bazı gri madde kısımlarında düşük ALFF bildirmişlerdir [179]. Sertralin tedavisine yanıtın incelendiği bir MDB çalışmada vmPFC ile vermis arasında tedaviye cevap vermeyenlerde, verenlere göre bağlantısallık artışı görülmektedir [180]. Network çalışmalarında sıklıkla görüldüğü gibi , tohum alınan bölgeye göre sonuçlar değişebilmekte ve burada da sonucumuzla uyumlu olduğu kadar ters düşen çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürde gri madde-vermis arası bağlantısallığa yönelik başka bir çalışma göremediğimizden bu bilginin yeni olduğunu ileri sürebiliriz. Bellek, dikkat ve düşünce süreçlerinde rol alan gri madde ile okülomotor ve kognitif işlevlerden sorumlu vermis 6 arası bağlantısallığın tedavi sonrası artışı, antidepresan tedavi sonrası bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Sadece ilaç alan gruba kıyasla bu farkın el ödevi yapan grupta daha fazla görülüyor olmasını, sol elle yazma sırasında el göz koordinasyonunu sağlamak üzere bu bağlantısallık artışı gelişmesi beklenen bir sonuç gibi görünmektedir. İlerleyen çalışmalarla bu bölgedeki aktivite artışının nöropsikolojik testlerde iyileşme sağlayıp sağlamayacağı üzerinden el yazma ödevinin bilişsel işlevlere katkısını detaylı göstermek mümkün olabilecektir.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bulduğumuz ikinci değişiklik sağ IC ile sol p TFus C arası bağlantısallıkta azalma olmasıdır.*** SN'ün önemli bileşenlerinden olan insulanın özellikle sağ dorsal anterior kısmı , DMN' yi ve CEN ağını etkileyen sinyaller üretmekte ve böylece iki ana beyin ağı arasındaki dinamik geçişi desteklemektedir [181]. Depresif bozuklukta insular bağlantısallığın arttığını gösteren çalışmalar kadar azaldığını gösteren çalışmalar da dikkati çekmektedir [102, 182]. Bunun nedeni çalışmalar arası farklılıklar, 6

olabileceği gibi tohum olarak seçilen bölgelerin farklı olması ve/veya insulanın farklı bölgelerle ilişkisine bakılmış olması olabilir. Depresif belirti kapsamında incelendiğinde ise, sağ insulanın empati yapmada özellikle duygudurum ve algılama ile ilişkili işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir [183]. Bunun yanı sıra emosyonel uyaranlara yanıt düzenleme ve içsel beden işlevlerine dikkatte rolü vurgulanmaktadır [184]. Sağ insulanın ruminatif düşünce süreciyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Depresif belirtilerden olan umutsuzluğun ciddiyeti ile sağ ventral ACC ve sağ insular ReHo arasında pozitif korelasyon gösteren bir çalışma sonucu da dikkati çekmektedir [162]. Ayrıca insuladaki düşük fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun MDB'de daha iyi klinik sonuçlara yol açtığı ve terapötik etkiyi ayırt etmede hassasiyet ve özgülüğünün yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı yeni araştırmalar ise intihar girişiminde bulunmayan MDB hastalarının aksine, intihar girişiminde bulunanların sol amigdalada ile sağ insula arası yüksek RSFC gösterdiğini ortaya koymuştur [82]. Fusiformun da özellikle yüz tanıma, yüzden duygu ifadesini tanımada rol aldığı ve depresif bozuklukta nötral yüzlerin sağlıklı kontrollere göre daha negatif algılandığı bilinmektedir. İnsula ile fusiform arasındaki tedavi sonrası arasındaki bağlantısallığın azalması ruminasyonun, çevresel uyaranların olumsuz algılanmasının ve artan içe kaymış düşünce eğiliminin azalarak dışarıya yönelik dikkatin artması ve uyaranların daha objektif değerlendirmesi gibi tedavi yanıtlarının altında yatan neden olabileceğini düşünüyoruz. Bu değişimin ilaç kullanan gruptansa el yazma ödevi yapan grupta ortaya çıkması, el yazma ödevinin EMDR gibi olumsuz algıyı düzenleyebileceği konusunda bizlere umut vermektedir. EMDR tedavisinin ,otobiyografik senaryo ile aktive edilen fusiform girus , oksipital ve frontal kortekslerdeki fonksiyonlarda değişikliklere yol açarak flash beklere azaldığı da bilinmekte, insula ile fusiform arası bağlantısallık azalmasının bir diğer etkisi de insulanın son zamanda uzun süreli hafızadaki rolünün vurgulanması bilgisiyile geçmiş olumsuz travmatik anı nedeniyle fusiform ve oksipital lob üzerinden flash beklere artırabileceği ve el yazma ödevi sonrası EMDR tedavisinde görüldüğü gibi geçmiş olumsuz anıların hatırlanmasında azalma sağlıyor olabileceğini de düşünmekteyiz ancak elimizde şuan bunu kanıtlamaya yetecek düzeyde veri bulunmamaktadır. Buradan hareketle ileride travma hastalarında el ödevi sonrası flash beklere değişimi inceleyen daha kapsamlı çalışmaların gerekli olacağı inancındayız.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bir diğer sonuç da sol MFG ile vermiş 4-5 arası bağlantısallığın artmış olmasıdır.*** Vermiş 4-5, cerebellumun anterior kısmında bulunur ve temelde motor fonksiyonlarla ilişkilidir, ancak serebellumun kognisyon ve emosyon düzenlemedeki rolünün son zamanda fazla olduğu düşünülmektedir [185]. MFG ise yüksek kognitif işlevlerden sorumlu olduğu düşünülen CCN ile ilişkili iki temel bölgesinden biridir [72]. Task fMRI çalışmalarında sağ FG'un aynı zamanda epizodik hafıza ve hafızaya geri çağırma da aktifleştiği, bu nedenle dikkat kontrolünde rolü olduğu düşünülmektedir [186]. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, depresif bozukluk grubundaki ReHo değerinin başta sağ MFG olmak üzere sağ hemisferde yüksek olduğu; sol yarım kürede ise genel olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir [134]. MDB'de intihar riskinin değerlendirildiği bir çalışmada sol MFG fALFF değerlerinde belirgin şekilde düşüklük tespit edilmiş ve bu bölgenin depresyonda potansiyel intihar riskinin değerlendirmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür [80]. Çalışmamızın sonucunun literatürde görülen depresif bozuklukta özellikle sol MFG bağlantısallık azalmasıyla, tedavi sonrası bağlantısallığının artmasıyla uyumlu görünmektedir. Bu değişim, antidepresan tedavi sonrası bilişsel işlevlerdeki iyileşmenin nedensel göstergesi olarak düşünülebilir. Vermişle olan bağlantı artışının da benzer şekilde hem motor işlevlere, hem de dikkat ön planda olmak üzere bilişsel işlevlere katkı sağladığı düşünülebilir.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bir diğer anlamlı fark da sol anterior STG'tan vermiş 8 ve sol serebellum 9. bölgeye olan bağlantısallığın azalmasının gözlemlenmesidir.*** Tedavi yanıtının incelendiği makalelerde STG bağlantısallığının anlamlı olarak değiştiği bildirilmiştir. Depresyonun nöral temelini incelendiği bir çalışmada ise genel olarak MDB'de STG'un genelinde ReHo değerinin arttığı bildirilmektedir [134]. MDB'li hastalarda serebellum RSFC değişiklikleri gösterilmiş, intihar eğilimi gösteren hastalarda özellikle sol serebellum RSFC inde artış bildirilmiştir ve bu bölge intihar riski için önemli görülmüştür [81]. Mevcut çalışma sonuçlarından çıkarımla tedavi sonrası sol serebellum ve sol anterior STG bağlantısallığının azalmasını beklerdik ve çalışma sonucumuz bunu destekledi. Bölgelerin işlevine baktığımızda serebellumun 8. lobülü

amigdala ile ilişkisi üzerinden SN'ün önemli bir bileşeni olarak görülmekte iken 9. lobül ise serebellumun DMN ü olarak sunulmaktadır [177, 187]. Sol anterior STG'ni temel işlevi, cümle kurmada ve sosyal emosyon sürecinde rol oynamaktadır. Atrofisinde semantik hafıza süreçlerinin yanında, emosyonel davranışların etkilendiği gösterilmiştir [188]. Buradan hareketle bu bölgeler arası bağlantısallığın azalması DMN ve SN işlevleri göz önünde tutulduğunda, tedavi sonrası depresif belirtilerden içe yönelme, olumsuz kendilik algısı, ruminatif düşünce tarzı, emosyonel duyguyu düzenleyememe ve davranış sorunları gibi belirtilerin azalması anlamına geldiğini ileri sürebiliriz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bir diğer ağ farkı, sağ angular girus ile sağ Nacc arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artmasıdır.*** Çalışmalarda Nacc bağlantısallığı ile ilgili farklı sonuçlar görülmektedir. Örneğin tedaviye cevap vermeyen hastalarda, verenlere kıyasla sağ Nacc ile sol SFG ve sağ prekuneus arası düşük FC görülürken, sağ Nacc ile sağ singulat girus ve MFG arası yüksek FC görülmektedir [189]. Farklı sonuç elde etmenin bir diğer nedeni de farklı bölgelerin tohum alınmış olması gibi görünmektedir. Tedaviye yanıtız MDB grubunun, tedaviye yanıt verenlere göre sağ Nacc bağlantısallığı düşük bulunmuş ve bu durum depresyondaki olumlu duygulanımı sürdürmede zorluk ile ilişkilendirilmiştir [189]. Ödül devresinin en önemli bileşeni olan Nacc in depresif bozuklukta isteksizlik, keyifsizlik, motivasyon düşüklüğü gibi belirtilerle ilişkili olduğu bilgisinden yola çıkarak ilaç ve el yazma ödevi yapan grupta tedavi sonrası bu bölgenin aktivitesinin artışı olumlu duygulanım göstermeyle ilişkili görünmektedir ve el yazma ödevinin ödül sistemini aktive edebileceğini ileri sürmemize destek sağlayamaktadır. Angular girus ise parietal lobta yer alan, bazı kaynaklarda DMN' e dahil edilen ve dil, rakam hafızası, kayıt belleği ve dikkatle ilgili işlevlerde rolü olduğu bilinen bir bölgedir. MDB'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre angular girusta düşük Reho değeri gözleendiği çalışmalar çoğunluktadır ve çalışma sonucumuzla uyumlu olduğu söylenebilir [134]. Antidepresan tedaviye yanıtın incelendiği bir araştırmada ise tedaviye cevap verenlerde , vermeyenlere kıyasla sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmada, sağ angular girus ile sağ Nacc arası bağlantısallık azlığı görülmüştür [189]. Çalışmamızla aynı iki bölgeyi incelemesi açısından önemli gördüğümüz bu çalışma ile çalışma sonucumuz çelişkili görülebilir

ancak çalışmamızda tedaviye yanıtını yordamaya yönelik bir araştırma yapmadığımızdan iki çalışmanın farklı temelde ilerlediğini akılda tutmak gerektiğini düşünmekteyiz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bir diğer anlamlı ağ değişimi de sağ kuneus ile vermiş 6 arası bağlantısallığın karşılıklı artmış olmasıdır.*** Depresyonda birçok beyin ağı ile beraber özellikle oksipital lobta (ve kuneusta) bağlantısallığın düştüğü gösterilmiştir [190]. Tedavi yanıtının incelendiği bir çalışmada tedaviye dirençli olanlarda, yanıt gösterenlere kıyasla sol kuneusta bağlantısallık azlığı görülmüştür [121]. Tedaviye dirençli hastalarda, tedaviye yanıt verenlere ve sağlıklı kontroller kıyasla MPFC ile kuneus arası bağlantısallık azlığı görülmüş ve bunun DMN 'ün ön ve arka kısımları arası düşük bağlantısallığı gösterdiği bildirilmiştir [191]. Bu bağlamda tedavi sonrası kuneus ile ilişkili bağlantısallık artışı nedeniyle çalışmamız literatür verisini desteklemektedir. Oksipital loba ait bir yapı olan kuneus, görsel tanıma devresinde rol almaktadır. Ek olarak kuneusun, lingual girus, prekuneus ile beraber duygu düzenleme devrelerinde de rolü olduğuna yönelik görüşler artmaktadır. Vermisin tedavi sonrası bağlantısallığının arttığından yukarıdaki sonuçta bahsetmiştik, özellikle el kol koordinasyonunda rolü olduğunu hatırladığımızda kuneus ile vermiş arası artan FC, görsel dikkatin artışı şeklinde yorumlanabilir. Bu etki, nondominant hemisferin çalıştırılmasıyla beynin geliştirdiği yeti artışına bağlı olarak ortaya çıkmıştır diye düşünmekteyiz. Bunun depresif belirtilere dikkat anlamında katkı sağlayabileceği düşünülse de nöropsikiyatrik testlerle doğrulanmadıkça anlamlı bir yorum yapılamayacağını düşünmekteyiz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası ACC ile sol anterior TFus C arası bağlantısallığın karşılıklı olarak artması, tedavi sonrası değişimlerimizden bir diğeridir.*** Duygu işlemede kritik bir beyin bölgesi olan ACC, depresyondaki disfonksiyonun odağı olarak gösterilmiştir [40]. ACC' nin duygudurum düzenleyici limbik alanlar üzerindeki düzenleyici etkisi uzun zamandır bilinmekte ve düşük bağlantısallık, duygu düzenleyemem anlamına gelmektedir. ACC ile VMPFC, DLPFC, temporal lob ve fusiform girus arasındaki bağlantı değişimlerinin MDB nin bilişsel ve duygusal

belirtilerine neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızla uyumlu şekilde, ergenlerde yapılan bir MDB çalışmasında özellikle sgACC de MDB' de azalmış FC bulunduğu bildirilmiştir [192]. Ancak bazı çalışmalarda ise tam tersine ACC FC arttığı, tedaviye yanıt vermeyenlerde yüksek FC görüldüğü ve tedavi sonrası bağlantısallığın düştüğü bildirilmektedir [121]. ACC, lokalizasyonu ve görev çeşitliliği nedeniyle semptomatolojide önemli bir yer almaktadır, nitekim sgACC DMN ile , supragenual ACC CEN ile dorsal ACC ise SN ile ilişkilendirilmektedir. Dorsal ACC, duygu izlemede ve dikkatte daha fazla görev alırken, ventral ACC (özellikle sgACC) özellikle duygu deneyimi ve düzenlemesinde rol almaktadır [24]. Birden fazla network içerisinde yer alması ve bölgeler arası görev farklılıkları nedeniyle depresyon patolojisinde büyük önem taşıdığı ve fonksiyonel bağlantısallığının tedavi yanıtını öngördürücü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız analiz yazılım programı ACC nin hangi kısmında bağlantısallık artışı olduğunu belirtmemesi çalışmamızın eksiklerindedir ve yorumlamayı güçleştirmektedir. Bu nedenle benzer çalışma planlayanlara önerimiz ACC nin kısımlarının ayrıca incelemeleridir. Sol fusiformda MDB' de FC artışı görüldüğünü gösteren makaleler kadar azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [179]. Depresif bozuklukta fusiform girus FC çalışmalarında da birbirinden farklı sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır. Bir başka çalışmamızda sağlıklılara kıyasla MDB hastalarında sağ SN RPFc ile anterior TFus (aTFus) arasında azalmış bağlantısallık bulmuştuk, bu çalışmamız da tedavi sonrası FC azalması ile önceki çalışmamızla benzer sonuç vermiştir. Bizim çalışma sonucumuzla uyumsuz olarak sağlıklı kontrollere kıyasla MDB'de fusiform bağlantısallığında artış olduğu ve antidepresan tedavi sonrası azalma görüldüğü; tedaviye yanıt verenle vermeyen grup arası sol fusiform ReHo değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu, tedaviye dirençlide fusiformda RSFC' in daha düşük olduğunun gösterildiği bir çalışma da bulunmaktadır [127]. Tedavi sonrası grupların tedavi öncesi durumla kıyaslandığında posterior fusiformda bağlantısallık azalırken, anterior fusiform bölgesinin bağlantısallığının artmış olması neden bir anatomik bölgenin alt gruplarının ayrı değerlendirilmesi gerektiği ve aynı bölgenin farklı kısımlarının tohum alınması nedeniyle çalışmalar arası farklı sonuçlar buluyor olmamızın en somut örneği oldu. Anterior TFus un işlevine yönelik araştırmamızda, bilinen yüz tanıma görevinin (sağ anterior fusiformun özellikle tanıdık yüzleri tanımada görevli olduğu ve lezyonunda prosopanozi geliştiği) yanı sıra semantik hafızada rolüne yönelik çalışma verilerine de rastladık. Sol anterior fusiformun, sözel (verbal) ifade görev performansını ön görürken, sağ anterior fusiformun semantik bilgi ile ilişkili sözel olmayan (nonverbal) testlerde

gösterilen performansı ön gördüğü bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da, semantik demansı olan hastalarla yapılan bir davranışsal çalışmada daha geniş sağ temporal atrofisi olanların ,daha geniş sol temporal atrofisi olanlara kıyasla nonverbal semantik testlerde anlamlı olarak daha fazla bozulma gösterilmiştir [193]. ACC ve fusiform girusun birbiriyle ilişkisinin depresif belirtilerde etkisine baktığımızda da özellikle dorsal ACC nin uyaranlara karşı dikkatte ve emosyonel düzenlemede görev aldığı, anterior TFus'un ise semantik networkle ilişkili olarak nonverbal süreçlerde ve yüz ifadesi tanıma , negatif uyaranlara emosyonel düzenlemede rolü olduğu bilgisiyle bu iki bölge arası artmış bağlantısallığın, dikkat artışı ile yüzü ve yüzden ifadeyi daha iyi tanıma ve semantik hafıza nonverbal süreçlerinde iyileşme ile ilgili olduğunu yorumlayabiliriz. Her ne kadar depresfi bozuklukta birçok kognitif bozukluk gibi verbal ve nonverbal semantik süreçlerin de etkilendiğini, pskiomotor retardasyonu olan hastalarda konuşma ve konuşmayı anlama hızının düşebildiğini ve tedavi sonrası iyileşme olduğunu bilsek de çalışmamızda frontal işlevler dışında kognitif süreci değerlendirmeye yönelik bir araştırma yapmadığımızdan bu yorumu destekleyecek bilgiye sahip değiliz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası sağ frontal orbital ile sol hipokampus arası bağlantısallığın azalması bu grubun bir diğer anlamlı çıkan bağlantısallık değişimidir.***

OFC'nin , sosyal ve emosyonel uyum sağlayıcı ve hedef odaklı davranışlarda önemli rol oynamakta olduğu ve CEN ve DMN ağlarının bileşeni olarak da işlev gövmektedir [194]. Literatürde sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MDB hastalarında mOFC ve VMPFC'te anlamlı fonksiyonel bağlantısallık artışı bildirmiştir ve MDB bulguları ile OFC aktivitesi arasında pozitif bir korelasyondan bahsedilmektedir. Çok yakın zamanlı bir takip çalışmasında da OFC etkinliğinin, olumsuz duygusal yanıtı azaltmak için tamamlayıcı bir tepki olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı sonuçlar ise orbitofrontal devrenin medial bölümü içindeki azalmış fonksiyonel bağlantısallık ile semptomların şiddeti arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur [195]. Akranlarına göre emosyonel ve davranışsal düzensizlik yaşayan ergenlerde, sağ OFC te düşük hacim ve emosyonel olarak kendini kontrol ve inhibe edebilme becerisi sırasında fonksiyonel görüntülemede daha fazla aktivite gösterdikleri gözlenmiş ve sağ OFC düzensizliğinin, bozulmuş emosyonel ve davranış kontrolünde nörobiyolojik bir belirteç olarak

kullanılması önerilmiştir [196]. Buradan hareketle OFC bağlantısallık artışının bozukluğun başlangıç evresinde, hacim azalmasına kompensatuar bir tepki olarak artış göstermiş olabileceğini ve tedavi sonrası azalmış olabileceğini ileri sürebiliriz. Mevcut çalışmalar hacim ve fonksiyonel bağlantısallığın birbiriyle ilişkisinde yeterli veri göstermediğinden bu ayrımın gelecek çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.. Ek olarak, MDB hastalarında hipokampus bozulmaları da negatif yanlılıkla yakından ilişkilendirilmiştir [38,45]. Limbik sistemin önemli bir bileşeni olan hipokampus, sadece öğrenme ve hafıza ile ilgili işlevlerde değil, aynı zamanda motivasyon ve duygu düzenlemesinden de sorumludur. Hipokampusun, PFC, talamus, amigdala, bazal ganglionlar ve hipotalamus ile bağlantıları kortikolimbikstritotalamik duygu düzenleme devresi üzerinden duygusal düzenleme işlevine aracılık etmektedir [197]. Hipokampusun stres duyarlılığı nedeniyle depresif bozuklukta stres ilişkili kortikosteroid hormonlar aracılı hacim azalması ve buna bağlı dikkat hafıza sorunları; antidepresan tedavi sonrası ise hacim kaybının kompanse edilmesiyle işlevselliğin dönüşü gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları dahil, MDB tedavisinde hipokampus düzenlemesinin önemi vurgulanmıştır [198]. MDB’ de hipokampal bağlantısallık çalışmaları da birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Hipokampal ROI'ler ile negatif korelasyon gösteren bölgeler arasında, lateral PFC, prekuneus, angular girus ve serebellum gibi TNN/DMN ağı bileşenleri olduğu gibi; hipokampal ROI'ler ile negatif korelasyon gösteren inferior parietal lobül (IPL), SPL ve oksipital lobun dahil olduğu TPN ağına ait bölgelerle benzer bağlantısallık değişimi vermiş olmasının kafa karıştırıcı olduğu ve antikolelasyon içindeki ağlarla benzer bağlantısallık değişimi göstermesinin detaylarının incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır [199]. Çalışma sonucumuzla aynı bölgeler arası bağlantıyı inceleyen bir çalışmada sağlıklı kontrollerle MDB grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, PFC ile sol hipokampus arası bağlantısallığın arttığı gösterilmiştir [199]. Sonucumuzun bu çalışma sonucuna göre beklenenin tersi bir değişiklik gösterdiğini belirtmekte yara görüyoruz. Farklılık seçilen analiz yöntemi farklılığından kaynaklanabileceği gibi, hasaların ilk atak veya tekrarlayan depresif bozukluk tanılarının olması veya komorbiditenin olup olmaması da bu farka neden olmuş olabilir. Fonksiyon olarak değerlendirdiğimizde tedavi sonrası OFC ile hipokampus arası bağlantısallığın azalmasının olumsuz duygulanımın azalmasında ve duygu düzenlem yetisinin artışında etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Aydınlatılabilmesi için bu bağlantısallık alanın task f-MRI yöntemiyle konfirme edilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası bir önceki sonuçla benzer şekilde sağ talamus ve sağ hipokampus arası bağlantısallıkta da düşüklük tespit ettik.*** MDB' de talamus RSFC'ini gösteren çalışmalara baktığımızda yine birbiriyle uyumsuz sonuçlar görmekteyiz , bu nedenle çalışma sonucumuzun uyumlu olduğu kadar ters düştüğü çalışmalar da bulunmaktadır [105, 113]. Talamus limbik yapılar arasında önemli bir yer almakta ve duygusal algıdan sorumlu tutulan yapılar arasında yer alıyor olması nedeniyle literatür taramasında rs-f MRI sonuçları açısından çok çeşitli sonuçlarla karşılaşmış olsak da MDB' de talamik fonksiyon değişiminin sık rastlanan bulgulardan bir olduğunu açıkça söyleyebiliriz. İşlevsel açıdan baktığımızda talamus ve hipokampusun kortikolimbikstritotalamik duygu düzenleme kortikolimbikstritotalamik duygu düzenleme devresinde rol oynadıkları bilindiğinden aradaki fonksiyonel bağlantısallık değişiminin bu devre üzerinden duygu algılama ve işlemlerini etkilediğini düşünmekteyiz. Sadece medikal gruba kıyasla medikal tedaviye ek olarak el yazma ödevi yapan grupta istatistiksel anlam sınırına yakın şekilde (p: 0.06?) aleksitimi ölçek skorlarının düşmesinin bu devredeki anormal fonksiyonun düzelmesiyle duygu daha doğru ve rahat anlayabilme yetisinin gelişmiş olabileceğini düşünüyoruz. Talamus ile hipokampus arası ilişkinin geçmiş olumsuz anıların görece fazla akla gelmesi gibi depresyondaki olumsuz yanlılıkla ilişkili olabileceği, bu nedenle FC azalmasıyla tedavi sonrası olumsuz geçmiş anılara bağlı olumsuz duygulanımın azalmasına aracılık ediyor olabileceği düşünmekteyiz. Ancak örneklem sayısının düşük ve/veya tedavi süresinin 8 hafta ile kısıtlı tutulması nedeniyle bunu gösterme şansımız olmadığından, ilerleyen takip çalışmalarıyla bu devre ile aleksitimik belirtilerin azalması arasında ilişki görülebileceğini düşünüyoruz.

***Medikal tedaviye ek sol elle yazma görevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası son değişim gözlenen beyin ağ aktivitesi vermiş 4-5'ten sadece sol superior LOC arası bağlantısallığın artmış bulunmasıdır.*** Vermiş 4-5 in özellikle motor fonksiyonlarla ilişkili olduğundan bahsetmiştik. Sonuçlarımız arasında el ödevi yapan grupta vermiş 4-5 in anlamlı fark gösterdiği ağlarda hep bağlantısallık artışı

gösterdiğini söyleyebiliriz. Nesne algısındaki rolü uzun zamandır bilinen LOC'un son zamanda, fusiform yüz alanı (fusiform face area (FFA)) ve oksipital yüz alanına (occipital face area (OFA)) olan bağlantıları nedeniyle yüz algısında da önemli rolü olduğu düşünülmektedir [200]. LOC tan temporal paryetal alanlara uzanan projeksiyonların cisimlerin hareketini algılamada da rolü bulunmaktadır. Depresyonda birçok beyin ağı ile beraber özellikle oksipital lobta bağlantısallığın düştüğü gösterilmiştir [190]. Tedavi sonrası LOC ve vermis 4-5 arası bağlantısallık artışı bu nedenle mevcut çalışmalarla uyumlu görünmektedir. LOC ile vermis 4-5 arası ilişkinin psikomotor hareketlere görsel uyum veya psikomotor faaliyetteki düzensizliğin iyileşmesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekle beraber, mevcut çalışmada motor faaliyet ve RSFC arasındaki ilişkiye yönelik detaylı inceleme yapmadığımız için, bu değişiklik sadece noninant hemisferin çalıştırılması ile geliştirilen yeni bir yetiye bağlı olarak da ortaya çıkmış olabilir.

Sadece ilaç alan gruba göre ilaç ve el yazma ödevi yapan grupta farklı olarak hastaların tedavi uyumunun daha iyi olduğunu, ölçek değişimlerinin de benzer şekilde daha büyük farklar içerdiğini ve daha fazla anlamlı network değişimi gözlemledik, bunlardan el göz koordinasyonu ile ilgili kısımları ödev yapmaya bağlı olarak değerlendirmekle ilgili özellikle emasyon düzenleme ve dikkat ile ilgili bölgelerin bağlantısallık değişiminin iyileşmeye katkı gösterdiği düşüncesindeyiz. EMDR tedavisinde en çok dikkati çeken ACC fonksiyonel değişikliğini, el yazma ödevi sırasında tespit etmemiz de geliştirdiğimiz yöntemin esinlendiğimiz kaynağıyla benzer etkileri olabileceği konusundaki görüşümüzü destekler nitelikte görünmektedir. Limbik sistemde bulduğumuz çok sayıda anlamlı değişim bölgeleri nedeniyle de duygulanımda olumsuz yanlılığın azaldığı ve içsel ve çevresel uyarıların objektif değerlendirilmesiyle aleksitimik belirtilerin sadece medikal tedavi alan gruba göre el yazma ödevi yapan grupta anlamlılık sınırına çok yakın olacak şekilde farklı çıkmış olması da EMDR yöntemine benzer şekilde olumsuz anıların şimdiki duygulanıma etkisini azaltıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak destekleyici veri için daha fazla örneklem içeren ve daha uzun süreli takip çalışmalarına gereksinim duyulduğu açıktır.

### 4.2.3. İki Farklı Tedavi Grubunun Beyin Ağları Açısından Birbiri ile Kıyaslaması Üzerinden Nondominant Elle Yazma Ödevinin Tedaviye Potansiyel Etkisinin Değerlendirmesi

*Sağ insular korteks ile sağ anterior ITG arasında fonksiyonel bağlanabilirlik her iki bölge de tohum olarak ele alındığında, ilaç ve el yazma ödevini yapan grupta sadece ilaç tedavi alan gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu.* Çalışmamıza zıt olarak MDB de tedavi yanıtın incelendiği bir çalışmada ilk atak MDB hasta grubunda ,tedavi sonrası remisyona girenlere ve sağlıklı kontrollere kıyasla sağ ITG, STG ve sol MTG içsel aktivitesinde anlamlı olarak artış gösterilmiştir [169]. Çalışmamızı destekler şekilde MDB de ITG de bağlantısallık azlığı ve azalma ile semptom şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [201]. Temporal lobun anterior kısımlarının ise özellikle semantik hafıza ve sosyal zihin ile ilişkili süreçlerde görevli olduğu bilinmektedir İnférieur temporal girus, nesnelere tanımak ve görsel bilgiyi oluşturmak üzere görsel hafıza ile ilişkili duygusal görsel uyaranların işlenmesinde rol oynamaktadır [202]. İnférieur temporal girusun anormal fonksiyonel bağlanması, depresif hastalarda çalışma hafızası işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür [203].

*Sağ IC bağlantısallığının ise sadece medikal tedavi alan grupta sol pTFus ile bağlantısallığının arttığını bulmuşken, medikal tedaviye ek olarak el yazma ödevi yapan grupta sağ IC ile sağ anterior ITG arası bağlantısallığın arttığını tespit ettik.* Burada tekrar aynı bölgenin farklı bölgelerle ilişkisinin birbirine zıt sonuçlar verebildiğini gördük. FC artışı aynı anda pozitif sinyal veren bölgeleri gösterirken, FC azalması aynı anda negatif sinyal veren bölgeleri göstermektedir. Aynı bölgenin aynı kişide zıt sonuçlar veriyor olmasının muhtemel bir nedeni , ilişkide olduğu alanın kuvvetli etkisinde kalıyor olması olabilir. Ancak literatür taramasında da benzer sorunlara çok net açıklamalar getirilemediği görülmekte olduğundan bu alanda yeni çalışmalara duyulan ihtiyaçların ve belki de daha optimal standart analiz yöntemleriyle tekrarlayan çalışmalar yapmanın daha açıklayıcı bilgiler sağlayabileceğini düşünmekteyiz. İnsula ve ITG arası bağlantısallığın artışının depresif belirtilerin tedavisinde yerine bakacak olursak, görsel

bilgi işlemede sorumlu ITG ile SN aracılığıyla uyaranlara dikkatimizi sağlayan insula arası bağlantısallık artışı, dışsal uyaranlara karşı farkındalığın artması ve daha yansız, objektif olarak yorumlamayı sağlıyor olabilir diye düşünüyoruz. Çalışmamızda insulanın göresel bilgi işlemede sorumlu fusiform girus ve ITG bölgeleri arası sırasıyla hem azalan hem artan değişimi, el ödevi yapan grupta beklene görsel işleme merkezlerinde bir artışa neden olmakla kalmadığını, muhtemelen bölgelerin görsel uyarıyla tetiklenen emosyon düzenleme süreçlerinde bozuk işlevselliğin iyileşmeye katkıda bulunduğunu belirtebiliriz. Aksi takdirde ödev nedeniyle sadece görsel işlemede artış görmeyi beklerdik.

***Çalışmamızda, sağ SFG ile sol COC arasındaki karşılıklı fonksiyonel bağlantısallıkta, ilaç ve el yazma ödevi yapan grupta sadece ilaç tedavisi alan gruba göre anlamlı artış bulunmuştur.*** SFG, yüksek kognitif işlevlerden özellikle işlem belleğinde önemli rol oynamaktadır. Depresyonda frontal işlevlerde düşüklük olduğunu gösteren birçok çalışma örneği bulunduğundan, tedavi sonrası bu bölgede aktivite artışı mevcut literatür bilgisine dayanak beklentimize uymaktadır [69]. COC ise , frontal lobda yer alan ve ‘ikinci somatosensoryel korteks’ olarak adlandırılan beyin bölgesidir. Frontal kısmı düşünce ve planlamadan sorumluyken, pariyetal kısmı kognisyonda ve psimer somatosensoryel ve motor fonksiyonlarda görev almaktadır. Temelde frontal bölgede yer alan bu iki bölge arasında bağlantısallık artışının yürütücü ve kognitif işlevlerde düzelmeye işaret ettiği bilindiğinden el ödevi grubunda anlamlı artış görülmesi, el ödevi alıştırmalarının depresyondaki olumsuz yürütücü işlev bozukluklarını geriye çevirmede umut vadettiğini ileri sürebiliriz. FAB sonuçlarını iki grup arasında kıyasladığımızda anlam sınırına yakın şekilde el yazma ödevi yapan grubun FAB skor artışı, frontal işlevlerden sorumlu network değişimleri ile uyumlu görüyor, ancak ilerleyen daha büyük örneklem ve uzun süreli takip çalışmalarıyla doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

***Bir diğer sonuç sağ posterior STG ile sol SPL arasında karşılıklı olarak bağlantısallık artışının el ödevi eklenen grupta, sadece ilaç tedavisi alan gruba kıyasla anlamlı olarak artmış bulunmasıdır.*** MDB’ de tedavi yanıtına göre fonksiyonel bağlantısallığın araştırıldığı bir çalışmada ise, tedaviye dirençli depresif bozukluğu olan grupta fusiform girus, hipokampus, STG, orta singulum ve precentral girusta anlamlı derecede düşük

bağlantısallık bulunmuştur [164]. MDB hastalarında tedavi yanıtının incelendiği bir araştırmada tedaviye duyarlı olanların olmayanlara kıyasla sağ STG’ de artmış bağlantısallık gösterdiği bulunmuştur [124]. MDB’ de tedavi yanıtının incelendiği bir başka çalışmada da ilk atak MDB hasta grubunda ,tedavi sonrası remisyona girenlere ve sağlıklı kontrollere kıyasla sağ ITG, STG ve sol MTG içsel aktivitesinde anlamlı olarak artış gösterilmiştir [169]. Bu mevcut çalışma örnekleri ile araştırmamızın sonucunun STG ve SPL açısından uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda STG nin anterior - posterior ve sağ-sol kısımlarının farklı bölgelerle ilişkisinin farklı geldiğinden bahsettiğimiz gibi bu konuda literatürde de çalışmamızdan farklılık gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bölgeleri işlevsel açıdan incelediğimizde SPL ise oksipital lob ile yakın ilişkide olan, DAN yapısına dahil edilen ve görsel dikkat ve görsel uzaysal algılamada rol oynayan bir bölgedir. Daha önceki task-f MRI çalışmalarında, posterior SPL'nin öncelikle dikkat kaydırma / değiştirme işlevine katıldığı bildirilmiştir [204]. STG'nin cümle kurma, yüzdenden duygu ifadesinin anlaşılması ve sosyal zihin işlevlerinde görev almaktadır. İki bölgeyi ortak işlevler açısından araştırdığımızda, bölgeler arası ilişkisinin görsel dikkat ile ilgili işlevlerle ilişkili olduğunu ve bağlantısallık artışının görsel dikkatin artması, sosyal görsel ip uçlarına dikkatin artması gibi iyileşme belirtilerinin altında yatan neden olabileceğini sadece iddia edebiliriz, çünkü bunu kanıtlayacak bir task f-MRI verisine sahip değiliz. Buradan hareketle, el yazma ödevi ile görsel uyarı işleme merkezlerinin işleyişlerinin düzeleceğini ve bunun da sosyal uyumu artırmasını bekleyebiliriz ancak ileri çalışmalarla desteklenmesi gereken bir alan olarak durmaktadır.

***İlaç ve el yazma ödevini yapan grupta sadece ilaç tedavi alan gruba göre bir diğer anlamlı fark da sağ ve sol MTG temporookipital kısım ile sağ parasingulat girus arası bağlantısallığın karşılıklı olarak azalmış bulunmasıdır.*** MDB'nin antidepresan tedavi ve psikoterapi yöntemiyle tedavisinin kıyaslandığı bir çalışmada ilginç bir şekilde sağ parasingulat girus aktivitesinin antidepresan tedavi ile azalırken, psikoterapi sonrası arttığı gösterilmiştir [205]. Çalışma sonucumuz antidepresan tedavi sonrası parasingulat girus aktivitesinin değerlendirilmesi açısından bu çalışmayla benzer bir sonuç vererek çalışmanın bir tekrarı niteliğinde değerlendirilebilir. MTG ile ilgili çalışmaların çalışma sonucumuzla uyumlu olarak MDB’ de arttığı, intihar riski olanlarda ise daha fazla arttığını bildiren çalışmalar görmekteyiz [42, 169]. İşlevsel açıdan parasingulat girusun zihinselleştirme kabiliyeti ve işitsel-görsel kendini izleme, içsel çatışmaları ve

düşünceleri fark etme, kendini tanıma ve otobiyografik hafızanın dahil olduğu self-moniterizasyon sürecinde görev aldığı bilinmektedir. İstirahatte yüksel aktivitesi nedeniyle parasingulat girusun 'default' çalıştığı ve kendini tanıma, içsel düşünce sürecini takip edebilme ve sosyal zihin gibi işlevlerinde önemli olduğu belirtilmiştir [206]. MTG, DMN'e dahil edilmektedir ve yüksek aktivitesinin depresif bozuklukta davranış sorunları ve ruminasyonla ilişkisine dikkat çekilmiştir [85]. Ek olarak MTG nin yüz ifadesini anlamada görev aldığını bildiren çalışmalar da vardır. Buradan hareketle MTG parasingulat arası bağlantısallık artışının içsel düşüncelere odaklanma, ruminasyonda artış ile beraber sosyal zihin işlevlerinden olan çevreye farkındalığın zayıflaması ilişkili olabileceğini ve tedavi sonrası bu belirtilerde azalmanın altında yatan neden olabileceğini ileri sürmek isteriz, ancak çalışmamızda ruminasyon gibi alt belirtilere yönelik detaylı inceleme yapmadığımızdan bunu kanıtlamaya yönelik güçlü bir referans gösteremiyoruz. Tedavi sonrası ölçeklerle de gösterilen anlamlı depresif belirti azlığı ve network değişiminin birbiriyle ilişkili olmasından yola çıkarak network değişimlerinin olası sonuçlarını yorumlamaya çalıştık.

***İki tedavi grubu arasında el yazma ödevi yapan grupta sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla sol SMA ile sağ pallidum arası bağlantısallığın artışı tespit ettiğimiz diğer bir sonucumuzdur.*** Sağ pallidumun depresif bozuklukta düşük bağlantısallığının kortikostriatopallidotalamolimbik devreler üzerinden emosyonel ve ödül devresinde düzensizlikle ilişkili olduğunu ve literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda, pallidum FC artışı bulduğumuzu belirtmiştik. SMA , SMN ve CEN ağlarına dahil edilen pallidumun en önemli işlevleri, motor faaliyetlerde dengenin sağlanması, hareket kontrolü, dürtüsellik ve inhibisyon kontrolünde yer almasıdır. İlk atak MDB'de bölgeleri inceleyen bir metaanalizde sağ SMA hacminde azalma ve RSFC inde artış bulunmuş ve bu durumun psikomotor retardasyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir [207]. Çalışmamızda bu veriye ters olarak tedavi sonrası sol SMA FC inde artış bulduk, bu durum sağ ve sol ayrımı nedeniyle veya ilişkili tutulan diğer tohum bölgesi veya hastalık evresiyle ilişkili olabilir. SMA-pallidum arası RSFC nin tedavi sonrası artma mevcut bilgilere göre emosyonel dürtüsellüğün azalması veya psikomotor retardasyon veya ajitasyonun gerilemesiyle ilişkili olabilir, ancak çalışmamızda bu alt belirti gruplarını ayrıca incelemediğinden bu konuda net bir yorum yapamıyoruz. El ödevi sonrası motor denge ve faaliyetle ilişkili bölgeler arası bağlantısallık artışı yalnızca nondominant hemisferin

çalıştırılmasına bağlı olarak da ortaya çıkmış olabilir. Buradan hareketle rs-f MRI çalışmalarıyla depresif alt belirtilerin ayrı ayrı çalışılmasının daha sağlıklı bilgi vereceğini ileri çalışmalar için akılda tutmakta fayda görüyoruz.

***Bir diğer anlamlı fark da sol kuneus ile DAN FEF arası bağlantısallığın medikal tedaviye ek olarak el ödevi yapan grupta sadece medikal tedavi alan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmasıdır.*** Sol elle yazma ödevi yapan grupta tedavi sonrası sağ kuneus ile vermis 6 arası bağlantısallık artışı bulmuştuk ancak tedavi grupları arası anlamlı fark olarak bu değişikliğin devam etmediğini, sol kuneus ile DAN bağlantısallığının azaldığını tespit ettik. Yukarıda bahsettiğimiz, MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre genel olarak kuneus bağlantısallığın yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla, araştırma sonucumuzun uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Görsel işleme devresinde yer alan kuneus ile görsel dikkati yönlendirme ve çalışma belliginde görev alan DAN FEF arası bağlantısallığın azalmasının depresif septomatolojide rolü olup olmadığına dair net bilgiye sahip değiliz, ancak depresif belirti olan dikkat ve konsantrasyonun bozukluğuna sekonder bağlı bu alanlar arası artmış bağlantının normale dönmüş olabileceği olası bir açıklama olabilir. Bu belirti sadece nondominant hemisferin çalıştırılmasıyla, yukarıda da belirttiğimiz el göz koordinasyonu artışına bağlı el yazma ödevinin getirdiği ve tedavide etkisi olmayan bir grup farklılığı olarak da karşımıza çıkmış olabilir.

***Bir diğer anlamlı grup farkını, ek olarak el ödevi yapan grupta, sadece ilaç alan gruba kıyasla, tedavi sonrası sağ ToFus ile vermis 1-2 arası bağlantısallığın azalmasıdır.*** ToFus fusiformun oksipital ve temporal loblar arasında kalan kısmıdır. Vermis 1-2 genel olarak motor hareket dengesi ve postürden sorumlu tutulmaktadır. Sonuçlarımızda vermis alt lobüllerinin genel olarak tedavi sonrası FC inin arttığını görmüştük. Ancak burada tersine azaldığını gördük, literatürde de vermisin diğer bölgeler gibi RSFC inde değişken sonuçlara rastlamaktayız. Vermis 1-2 temelde motor hareket dengesi ve postürden sorumlu tutulmaktadır. Literatürde vermis 1-2 ile MDB çalışma verisine rastlayamadık. Görsel dikkatten sorumlu fusiform ile vermis 1-2 arası bağlantısallık artışının depresif belirtilerin gerilemesiyle ilişkili olup olmadığını yorumlayacak bilgiye sahip olmadığımızdan bu iki bölge arası bağlantının azalmasının el ödevinin bir etkisi

olabileceğini ön planda düşünmekle beraber görsel dikkat ve motor hareket dengesi işlevleri birarada düşünüldüğünde depresif bozukluktaki psikomotor retardasyonun altında yatan nedensel sebep olup olmadığına yönelik ileri çalışmaların bu alandaki eksik bilginin tamamlanmasını umuyoruz. Olası bir diğer açıklama da fusiform girusun, negatif uyaranlara emosyonel düzenlemede rolü ile vermiş son zamanda önemine vurgunun arttığı afektif ve kognitif işlevleri aracılığıyla iki bölge arası bağlantısallığın azalmasının depresif duygu ve duygulanım belirtilerinin azalmasıyla ilişkili olabileceği ve ileri araştırmaya ihtiyaç duyulan alanlardan biri olarak düşünülmektedir.

***İlaç ve el yazma ödevini yapan grupta sadece ilaç tedavi alan gruba göre, tedavi sonrası görülen bir diğer sonucumuz putamen sağ ile sağ serebellum 4-5 arası azalan bağlantısallık ile beraber sol putamen ile sol anterior SMG arası bağlantısallığın artmasıdır.*** MDB’ de putamenin RSFC inin incelendiği çalışmalarda, hastalık sırasında düşük bağlantısallık bulunmuş ve bu durumun depresif bozukluktaki ödül ve duygu işleme devrelerinde işlev bozukluğuna yol açan sebeplerden biri olduğu bildirilmiştir [197]. Bununla uyumlu olarak 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası MDB hastalarında putamen ile hipotalamus arası bağlantısallıkta azalma bildirilmiştir [121]. Çalışmamızla benzer bir sonuç, remisyona giren MDB li kadınlarda sağ putamende düşük ALFF gösteren çalışmaya aittir [123]. Putamenin temel işlevi olan motor hareket düzenlemeye ek olarak öğrenme süreçlerini (kategorik öğrenme ve örtük öğrenme) etkilemektedir. Putamen ile serebellum arasındaki bağlantısallığın azalmasının MDB’ de görülen psikomotor retardasyon veya aktivasyondaki iyileşmeden sorumlu olabileceğini düşünüyoruz ancak bu belirtiler ile fonksiyonel ağ arasındaki ilişkiye yönelik araştırma yapmadığımız için bunu destekleyecek bir veri sunamıyoruz. SMG, CCN ve SN’e dahil edilen bir bölgedir ve yüksek kognitif işlevlerden sorumlu tutulmaktadır. DMN’nin MPFC bileşeni ile sol SN’ün SMG bileşeni arasındaki bağlantısallığın, MDB grubunda kontrollere göre belirgin derecede fazla bulunmuş olması, artmış ruminasyonlarla ve kognitif işlemlenin, olumsuz yönde de olsa artmış olmasıyla ilişkilendirilebilir. SMG ile ilgili çalışmalarda MDB’ de yüksek RSFC gösterdiği, tedavi sonrası remisyona girenlerde bağlantısallığının azaldığı bildirilmektedir [208]. Biz henüz yayınlanmamış MDB grubu ile sağlıklı kontrolleri kıyasladığımız bir başka çalışmamızda ise bu çalışma sonucumuzla uyumlu olduğu düşünülecek şekilde MDB grubunda SMG FC inde azalma tespit etmiştik. Daha önce bahsettiğimiz SMG bağlantısının düşük olmasının, hedefe

yönelik biliş ve duygusal cevap arasındaki geçişin zorluğunu yansıttığı bilgisinden yola çıkarak tedavi sonrası SMG ve putamen arası bağlantısallık artışının depresyonda bozulan dikkat ve öğrenme süreçlerinin düzelmesine aracılık eden nedensel sebep olduğunu ileri sürebiliriz.

***Bir diğer anlamlı grup farkı, el ödevi yapan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla tedavi sonrası, sol pallidum ile vermis 10 arası bağlantısallığın artmasıdır.*** Serebellar vermis 10, flokkülönodüler de denilen denge ve göz hareketlerinden sorumlu kısımdır. MDB’ de özel olarak incelendiğini gösteren bir çalışma, aradığımız kadarıyla bulunamamıştır. Literatüre uyumlu şekilde çalışma sonucumuzda pallidum bağlantısallığının artışından diğer sonuçları yorumlarken genişçe bahsetmiş ve özellikle motor hareket dengesi ve dürtüselliğin inhibisyonu gibi süreçlerde rolü olduğunu belirtmiştik. İşlevleri açısından bu iki bölge arası bağlantısallık artışı yalnızca el ödevi yapma ile nondominant hemisfer üzerinde yeni yolların aktifleşmesiyle motor hareket becerisinin artışına işaret edebileceği gibi, depresif bozukluktaki psikomotor hareket artış veya azalmanın iyileşmesiyle de ilgili olabilir. Ancak daha önce de belirttiğimiz gibi psikomotor hareket ile network ilişkisini biz çalışmamızda ayrıca değerlendirmedik ve literatür taramamızda bu iki bölge arası bağlantısallığın incelendiği MDB çalışmasına rastlamadık. İlerleyen çalışmalarda araştırılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

***Bir diğer grup farkı, ilaca ek el ödevi yapan grupta yalnız ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası, vermis 6 ile sağ-sol superior LOC arası ve vermis 6 ile DMN LP arası bağlantısallık artışı görülmüştür.*** Tedavi sonrası görsel algıda görevli LOC ile el-göz koordinasyonunda görevli vermis 6 arası bağlantısallık artışı psikomotor hareketlere görsel uyumun artışı ile ilişkili olabilir, ancak bunun depresif bozukluktaki psikomotor faaliyetle ilişkisi olup olmadığına yönelik her hangi bir bilgiye sahip değiliz. MDB’ de artmış DMN bağlantısallığı ve antidepresan tedavi sonrası normalleşmesi birçok çalışmada gösterilmiştir [208]. Ayrıca DMN bağlantısallığında artış ile tedavi direnci, intihara meyil ve ruminasyon ile ilişkiden de bahsetmiştik. Daha az veriye ulaşabildiğimiz DMN LP bileşeni ile ilgili emosyonel düzenleme sırasında MDB ve sağlıklı kontrol arası anlamlı fonksiyon değişikliği olduğu bildirilmiştir [209]. DMN LP bileşeninin daha çok dış ortama dikkat ve vermis 6 gibi kognitif işlevlerde rol aldığı

bilgisiyle, tedavi sonrası DMN LP ve vermiş 6 arası bağlantı artışının dikkat ve bilişsel işlevlerde iyileşmenin altında yatan neden olduğunu ileri sürebiliriz. Çalışmamızda bilişsel işlevleri değerlendirmek üzere sadece FAB kullandık ve el ödevi grubunda anlamlı değişiklik elde ettik, daha detaylı bilişsel değerlendirme için ek nöropsikolojik testlere ihtiyaç duyulmakta ve bu çalışmamızın en önemli eksik yanlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

***Gruplararası son fark el ödevi grubunda sadece ilaç alan gruba kıyasla tedavi sonrası, sol SN RPFPC ile serebellum posterior arası bağlantısallığın artmasıdır.*** Çalışma sonucumuzla zıt şekilde şekilde, bir meta-analiz verisinde, serebellumdaki intrinsik beyin aktivitesinin ilaç almayan MDB alt grubunda azalırken, ilaç alan grupta azalma görülmediği göstermiştir [210]. RPFPC'e yönelik MDB grubu ile sağlıklı kontrolleri kıyasladığımız henüz yayınlanmamış olan bir başka çalışmamızda ise, şimdiki çalışma sonucumuzla uyumlu görünen RPFPC bağlantısallığında azalma tespit etmiştik. RPFPC, çevresel uyaranlara ve içsel düşüncelere dikkatimizi vermede rol oynamaktadır. Serebellumun duygudurum bozukluklarında duygusal algı ve bilişsel işlemlerde de anahtar rol oynadığını gösterilmiştir [211]. Serebellumun motor-dışı bu fonksiyonlardan özellikle posterior kısmı sorumlu tutulmakta ve CCN, SN ve DMN ile ilişkilendirilmektedir. Phillips ve meslektaşları, serebellumun prefrontal bölge ile ilişkisinin depresif bozukluk patofizyolojisinde rol oynadığı göstermişlerdir [212]. Tedavi sonrası bu iki bölge arası bağlantısallık azalması, işlevleri göz önünde tutulduğunda dikkatin içsel uyarlardanansa dışsal uyarlara yöneltilmesiyle ilişkili olabileceği ve böylece dışarıya yönelik dikkatin artıp, içsel-ruminatif düşüncelerin azaldığı iyileşme durumunun altında yatan sebep olabileceği düşünülmektedir.

Medikal tedaviye ek olarak el ödevi yapan grubun, medikal tedaviyle grup arası analizinde ondan fazla bölgenin anlamlı olarak fonksiyonel bağlantısallık göstermesi, bazı bölgelerin sadece el ödevi nedeniyle değişmiş olması ihtimaline rağmen bazı ölçekler açısından da grup farkının devam ediyor olması, el yazma ödevinin depresif bozukluk tedavisinde etkili olduğu hipotezimizi desteklemektedir. EMDR'nin potansiyel etkisinin gösterildiği çalışmalarda EMDR sonrası otobiyografik hafızanın anlatılması sırasında yüksek kortikal ve limbik ateşlemenin fusiform ve visual kortekse kaydırılmasıyla,

kortikolimbik hiperaktivitenin azalması en belirgin ağ değişimi olarak karşımıza çıkmaktadır [213]. Sağ yarım küre daha çok örtük öğrenme ile ilişkilendirilirken, sol yarım kürenin açık bellekle ilişkilendirildiği, EMDR öncesi sol yarım küreye doğru olan lateralizasyonun, otobiyografik senaryo dinlemesi sırasında sağ yarım küreye yansıdığı gösterilmiştir. Duygusal asimetri teorisine göre sağ yarım küre, duygu ifadesi ve algısı sırasında sol yarım küreye egemenken, başarılı bir EMDR sonrası artan sol baskınlığın travmatik anıların bilişsel işlenmesi anlamına geleceği ileri sürülmüştür [214]. MDB' de DLPFC ve ACC den amigdala başta olmak üzere limbik sisteme olan yukarıdan aşağıya kontrolün sağlıklı kontrollere kıyasla bozulmuş olduğu ve bunun artmış duygusal tepkilere neden olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde etkili kontrolün olmaması hiperaktif limbik sistemin aşağıdan yukarıya kotikal bölgelerle (DLPFC ve ACC) olan bağlantısında da artış bildirilmekte ve bu değişiklik emosyonel tepkilere uygun yanıt vermeyi güçleştirerek MDB patofizyolojisinde etkisi olan nöral ağ bozukluklarından sayılmaktadır [96]. EMDR terapisi öncesi, hiperaktif amigdala - ACC bağlantısı nedeniyle geçmiş olumsuz ve/veya travmatik anıların istenmese de daha fazla akla geldiği ve duygulanımı etkilediği, flash beklere tetiklediği ve içsel düşünceye sarf edilen dikkat ve zamanın artması gibi depresif ve travma kaynaklı belirtilerin, tedavi sonrası bu nöronal ağdaki bozuk işlevin düzelmesiyle gerilediği gösterilmiştir [215].

El ödevi yapan grupta benzer şekilde sıklıkla fusiform girusun ilişkili olduğu nöronal ağ değişikliği elde etmiş olamızın, el ödevi ile nondominant hemisferi çalıştırma işleviyle EMDR benzeri bir etkiye sahip olduğu iddiamızın desteklendiğini belirtebiliriz. El ödevinde de benzer vizüel yolakların alışık olunmayan nondomiant elle yazama sırasında aktifleşmesi ile, limbik hiperaktivasyonun fusiform, oksipital görme alanlarına kaymasının hipotezimiz olan EMDR'ye benzer bir ağ değişimi ile sonuçlandığını vurgulamak isteriz. Travma sonrası EMDR tedavisi ile sağ parahipokampal girus aktivitesinin azaldığı, PaHC ile hipokampusun de yakın ilişkileri ile epizodik ve otobiyograif bellekte birlikte rol oynadıkları ve EMDR nin bu medial temporal kısımlara etkisi kanıtlanmıştır [137]. Biz çalışma sonucumuzda PaHC bağlantısallığında bir değişikliğe rastlamadık, bu hem el ödevi işlevinin bu değişikliğe sebep olmuyor olmasıyla hem de örneklem küçüklüğü nedeniyle anlamlı fark oluşturacak bir değişiklik oluşmamış olmasıyla açıklanabilir. Daha net ayırım yapabilmek üzere el yazma ödevi ile EMDR etkinliğinin MDB tedavisinde,

kıtyaslamalı araştırılması ve/veya task f-MRI ile rs-f MRI yönteminin aynı ögrupta birlikte incelenmesiyle daha fazla bilgiye ulaşabileceğini düşünüyöruz.

Klinik uygulama alanının giderek genişlemesine ve etkinliğine dair kanıta dayalı verilerin giderek artmasına karşın EMDR nin uygulanması profesyonel bir uygulamacı ve belirli seans aralıkları gerektirmektedir. Vakit kısıtlılığı, maddi kaynak yetersizliği gibi çevresel sorunlar nedeniyle EMDR desteği alabilmek ve/veya sürdürebilmek ile ilgili sorunlar olabilir. Bunun yanında, vertigo, yüksek düzeyde hipnozabilite, halen aktif enfeksiyon hastalığı varlığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi tıbbi koşullar, EMDR nin başlatılması ve sürdürülmesine engel oluşturabilir. Biz bu çalışmada, EMDR etkisinin bir türevini oluşturabileceğine inandığımız ve profesyonel bir uygulamacı gerektirmeyen bir yöntem öne sürmekteyiz. EMDR nin uygulama pratiğinde çift taraflı duyusal uyarımın belirli frekanslarda tekrarlanması vardır. Bu yolla her iki beyin yarımküresi arasında işlevsel bağlantısallığın güçlendirilmesi hedeflendiğinden, biz de çalışmaya aldığımız depresyon hastalarının bir kısmına baskın olmayan ellerini her gün belirli aralıklarla kullanarak daha önceden belirlediğimiz paragrafları yazmalarını içeren bir görev verdik ve jenerik tedavi alan grup ile jenerik tedaviye ek olarak baskın olmayan el çalıştırma görevi alan grup arasında tedaviye yanıtta farklılıkları rs-fMRI verileri üzerinden karşılaştırdık.

Çalışmalar psikoterapinin işlevsiz nöral devreleri değiştirebileceği hipotezini desteklemektedir . Tüm tedavi seçeneklerine rağmen ilaç tedavilerine yanıt alınamayan, yeterli düzeyde şikayetlerinde iyileşme olmayan, ilacın bırakılmasından hemen sonra depresif belirtileri tekrarlayan, ilaç kullanmak istemeyen veya olası yan etkilerden dolayı ilaç kullanamayan (gebelik gibi) önemli sayıda depresif bozukluk hastası bulunmaktadır. Bu durum, hekimleri depresyon tedavisinde psikosomatik sağaltım yöntemlerine veya psikoterapilere yönlendirmektedir. Ancak, tüm dünyada depresyonun yaygın görülmesi ve hasta sayısının her geçen gün artmasına karşın yeterli sayıda psikoterapi yapabilecek yetkin terapistin bulunmaması ve psikoterapi yapmak için gerekli zaman veya mekan gibi teknik imkansızlıklardan dolayı bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de depresyon tedavisinde psikoterapi seçeneği ilaçlar kadar sık kullanılamamaktadır. Bu çalışmamızda bir terapi yöntemi olan EMDR yöntemiyle benzer etkiye sahip olduğunu iddia ettiğimiz

nondomiant nondominan el çalışması yöntemiyle depresif bozukluk tedavisinde ilaç tedavisiyle sağlanan iyileşmeden daha fazlasının elde edilebileceğini, ilaç ve psikoterapilere harcanan vakit ve maliyetin azalacağını, ayrıca tedaviye ulaşım imkanları kısıtlı olanların da bireysel olarak yöntemi uygulayarak tedavilerine katkıda bulunacağına inanmaktayız.

### 4.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve neriler

Araştırmamızın ve literatür taraması sırasında fark ettiğimiz bazı sınırlamaların gelecekteki araştırmalar için yönlendirici olacağını düşünüyoruz. Rs-fMRI ile ilgili en önemli kısıtlılıklardan biri, yöntemin direk olarak nöronal aktiviteyi değil, ona bağlı serebral kan akımı değişikliklerini ölçmesidir. Kan volümü, bazal kan oksijenasyonu, bazal metabolik hız, bazal akım, bazal kan karbondioksit seviyesi, kan basıncı, hematokrit , akım, volüm ve metabolik hızdaki değişiklikler ile nöronal aktivite seviyesi, BOLD' u etkileyen fizyolojik faktörlerdendir. Solunum ve kardiyak aktivite nedeniyle fizyolojik veriler için düzeltme ihtiyacıdır. Mevcut fMRI teknolojisi ile kardiyak ve solunum döngüsünden kaynaklanan düşük frekanslı gürültü, dinlenme durumundaki fMRI'nın sonuçlarını değiştirebilir. ICA yöntemi, post-hoc bileşen analizi nedeniyle, fizyolojik gürültüyü çıkarmak için ROI analiz yönteminden daha iyi donatılmıştır [106]. Bizim çalışmamız da ROI-ROI yöntemi kullanmamız belki bu nedenle bazı beyin ağlarında literatürden farklı sonuçlar bulmamıza sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda serebral lateralizasyon nedeniyle gruplar arası fizyolojik farkları elimine etmek üzere, çalışmaya dahil olan radyoloji uzmanlarının nerisi doğrultusunda, rs-fMRI prosedrnce üniformite sağlanması amacıyla el baskınlığı birbirlei ile aynı olan denekleri çalışmaya dahil etmeye karar verdik. Ancak kortikal dominansın sadece el dominansı üzerinden değerlendirilmesi, el dominansının eğitim ve kültürel etkiler ile değişebilmesi nedeniyle her zaman objektif sonuç vermeyebilir. Bu nedenle, bu durum dominant hemisferin hangisi olduğuna dair büyük oranda doğru bilgi verse de, kortikal baskınlığın ayrı olarak çalışılmamış olması, çalışmamızın eksik yanlarından biri olarak kabul edilebilir.

MDB ye sık sık anksiyete gibi diğer psikiyatrik belirtiler eşlik eder ve MDB sıklıkla semptomatolojide önemli ölçüde çeşitlilik gösterir [102]. Bu nedenle, komorbidite olan vakalarda rs-fMRI sonuçları ile MDB arasında açık bir ilişki kurmak zordur. Daha büyük, daha homojen hasta grupları hem ilaç etkisiyle hem de klinik görünümle ilgili karıştırıcı etkilerin dışlanmasına yardımcı olacaktır. Bununla birlikte tedavi yanıtı izleminde grup sayısının yeterli olmayacağı düşüncesiyle tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaları ayrı gruplayamamış olmamız da çalışmanın önemli eksikliklerinden biridir. İlerleyen çalışmalarda daha büyük örneklem seçerek yanıt veren ve vermeyen grupların birbiriyle kıyaslanması da tedavi öngördürücü bölgelerin aydınlatılması konusunda bilgimizi artıracaktır.

Bağlantısallık çalışmalarında dikkatimizi çeken diğer bir önemli sorun da bir bölgenin başka bir bölge ile ilişkisi pozitif olarak artmışken başka bir bölge ile negatif olarak azaldığı görülebilmektedir. Aynı şekilde bir anatomik bölge veya fonksiyonel beyin ağının içerdiği alt üniteleri birbirinden farklı (artan veya azalan) ReHo değerleri verebildiğinden, alt ünitelerle detaylandırılmamış çalışmalar anatomik bölgenin fonksiyonel görüntüsü ile ilgili hatalı bilgiye neden olabilir. Çünkü hacim çalışmalarıyla beraber yapılan çalışmalarla son zamanda fark edilen bir durum, bir bölgenin belirli bir alanındaki örneğin hacim azalması, aynı anatomik bölgenin farklı alt ünitesinde bir kompensasyon mekanizması nedeniyle bağlantısallık artışı olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hacim çalışmasına göre işlevin azaldığını düşündüğümüz bölgenin, fonksiyonel bağlantısallık çalışmasında işlevinin arttığı sonucuyla karşılaşabiliriz. Tek bir çalışma dışında, istirahat hali fonksiyonel bağlantının yapısal anormallikler ile ilişkisini çalışan bir araştırmaya rastlamadık. Yapısal ve işlevsel perspektifleri bütünleştiren gelecekteki çalışmalar psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojik kökenininin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Bu nedenle son zamanda önerilen hacim ve fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının birlikte yürütülmesidir.

RSFC yeni gelişen bir alan olduğundan, veri toplama ve işlemeye ilişkin standartlar, çalışmalar arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Hareket düzeltilmesinde veya gözlerin açık veya kapalı durumdayken dinlenme ağlarındaki farklılıklar sonuçları önemli ölçüde etkileyebileceğinden, çalışma verileri sonuçları birbiriyle bu nedenle farklılıklar içeriyor olabilir. Bu gibi değişkenlerin olası etkileri, çalışma sayısının yetersizliği ve 07

metodotojik farklılıklar nedeniyle henüz test edilememektedir ancak bu etkilerin gelecekteki araştırmalarda daha fazla incelenmesi gerekli görölmektedir [62].

Çalışmamız, ROI-ROI yöntemi tercih edildiğinden, analiz programı tarafından seçilen tohum ROI'leri ile sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla, bazı ağlar ve anatomik bölgeler diğerlerinden daha detaylı incelenirken, farklı analiz yöntemlerince daha detaylı çalışılan bazı bölgeleri göz ardı etmiş olabiliriz. Bu nedenle, çalışmalar arttıkça, RSFC anormalliklerinin çeşitli analitik yöntemler ve ağ bileşenleri arasındaki tekrarlanabilirliğini test etmek önemli olacaktır.

RSFC, hem statik (örneğin, anatomik bağlantılarla ilgili) hem de dinamik (örneğin, değişen hedeflerle veya uyarılma durumlarıyla ilgili) bileşenleri yansıtıyor gibi görünmektedir, ancak bu bileşenlerin RSFC'ye kesin katkısı bilinmemektedir. MDB'deki RSFC değişiklikleri görevle ilişkili sürekli yanlı veya zayıf kontrol edilen dikkatten ziyade, tarayıcıda dikkatin geçici olarak içsel uyaranlara kayması ve ruminasyon ile ilgili geçici bir değişiklik olabilir. Bu belirsizliğin anlaşılması için RSFC'deki depresyonla ilişkili anormalliğin bir task-fMRI sırasında devam edip etmeyeceği de çalışılması gereken konulardan bir diğeridir [62]. Bununla ilgili olarak bir network FC değişikliğinin birden fazla bozuklukla ilişkili olabileceği literatürde dikkati çeken bir veridir. Örneğin hem şizofrenide hem de MDB 'de DMN-SN arası RSFC artışı görölmekte olduğunu, ancak şizofrenideki artışın daha az olduğunu bildiren bir çalışmada, DMN ve SN arasındaki bağlantısallık artışının farklı bozukluklara yol açmasının henüz açıklanamayan farklı patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklandığı ileri sürölmüştür [216]. Buradan yorumla RSFC değişiminin şiddeti veya olası dahil olan ek süreçler nedeniyle farklı bozukluk ve belirtilere neden olabileceği, bu nedenle eş zamanlı belirtiler ile network bağlantısallık değişimlerinin de incelenmesi gerekli görölmektedir. Hali hazırda literatürde de benzer şekilde çok sayıda çalışma depresyon şiddeti ile belirgin RSFC değişiklikleri arasındaki ilişkiyi incelerken, kısıtlı sayıda semptom ve RSFC belirtiler arasındaki korelasyonu inceleyen çalışma bulunmaktadır. Bu bizim çalışmamızın da en büyük eksikliklerinden biri olarak görölmektedir.

## 4.4. Sonuç

Depresif bozuklukta son zamanlı çalışmalar rs-f MRI yönteminin önemini vurgulamakta, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarına ek olarak bağlantı çalışmalarının getirdiği yenilikle hastalık sürecindeki primer ve sekonder değişimlere ve bunların tedavi yanıtındaki etkisine yönelik bilgiler hastalığın karmaşık patofizyolojisini aydınlatmada umut verici gelişmeler ortaya koymuştur. Birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi depresif bozuklukta da task f-MRI gibi araştırmalara gerek motivasyonel gerek de bilişsel süreçteki bozulmalar nedeniyle her zaman mümkün olamaması, rs-f MRI'n en büyük avantajlarından biri olarak görünmekte ve bozukluğun nöral temeline katkıları ile hastalık seyri ve tedavisine yönelik gelişmeleri hızlandırması beklenmektedir. Ayrıca, birkaç bölge ile kısıtlı kalmadan, literatürde gördüğümüz, depresif bozuklukla ilişkili olabilecek tüm beyin bölge ve ağlarını birlikte değerlendirme çabamızla çalışmamızın mevcut literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. .

## 5. KAYNAKLAR

1. Kaplan, B.J., *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Tijdschrift voor Psychiatrie, 2016. **58**(1): p. 78-79.
2. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
3. Torikka, A., et al., *Self-reported depression is increasing among socio-economically disadvantaged adolescents—repeated cross-sectional surveys from Finland from 2000 to 2011*. BMC public health, 2014. **14**(1): p. 408.
4. Reddy, M., *Depression: the disorder and the burden*. Indian journal of psychological medicine, 2010. **32**(1): p. 1.
5. Vos, T., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. The Lancet, 2016. **388**(10053): p. 1545-1602.
6. Organization, W.H., *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. 2017.
7. Akilloğlu, K., M. Karadepe, and U.S. Binokay, *Deneyisel Modellerde Anne Yoksunluğunun Beyin ve Davranışlar Üzerine Etkisi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014. **23**(2): p. 257-271.
8. Sen, S., R. Duman, and G. Sanacora, *Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications*. Biological psychiatry, 2008. **64**(6): p. 527-532.
9. Fuchs, E., et al., *Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond*. European Neuropsychopharmacology, 2004. **14**: p. S481-S490.

10. Zandio, M., M. Ferrín, and M. Cuesta. *Neurobiología de la depresión*. in *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2002.
11. Fava, M. and K.S. Kendler, *Major depressive disorder*. *Neuron*, 2000. **28**(2): p. 335-341.
12. Levinson, D.F., *The genetics of depression: a review*. *Biological psychiatry*, 2006. **60**(2): p. 84-92.
13. Weissman, M.M., et al., *Psychopathology in the children (ages 6–18) of depressed and normal parents*. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 1984. **23**(1): p. 78-84.
14. Gershon, E.S., et al., *A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands*. *Archives of General psychiatry*, 1982. **39**(10): p. 1157-1167.
15. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report*. *American Journal of Psychiatry*, 2006. **163**(11): p. 1905-1917.
16. Berlim, M.T. and M.G. Turecki, *Using psychostimulants for treating residual symptoms in major depression*. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2007. **32**(4): p. 304.
17. Lingeswaran, A., *Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Indian journal of psychological medicine*, 2011. **33**(1): p. 35.
18. Ebrinç, S., *Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonun tedavisinde yenilikler*. *Journal of Mood Disorders*, 2013. **3**(1): p. S51-S53.
19. Connolly, K.R., et al., *Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(4): p. e567-e573.
20. Cuijpers, P., et al., *Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis*. *Clinical psychology review*, 2010. **30**(1): p. 51-62.
21. van Tol, M.-J., et al., *Regional brain volume in depression and anxiety disorders*. *Archives of general psychiatry*, 2010. **67**(10): p. 1002-1011.
22. Goodkind, M., et al., *Identification of a common neurobiological substrate for mental illness*. *JAMA psychiatry*, 2015. **72**(4): p. 305-315.
23. Kempton, M.J., et al., *Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder*. *Archives of general psychiatry*, 2011. **68**(7): p. 675-690.
24. Drevets, W.C., J.L. Price, and M.L. Furey, *Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression*. *Brain structure and function*, 2008. **213**(1-2): p. 93-118.
25. Koolschijn, P.C.M., et al., *Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies*. *Human brain mapping*, 2009. **30**(11): p. 3719-3735.
26. Brown, E.S., et al., *Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults*. *Neuropsychopharmacology*, 2014. **39**(3): p. 770.
27. Oquendo, M.A. and J.J. Mann, *Neuroimaging findings in major depression, suicidal behavior and aggression*. *Clinical Neuroscience Research*, 2001. **1**(5): p. 377-380.
28. Desmyter, S., C. Van Heeringen, and K. Audenaert, *Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain*. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 2011. **35**(4): p. 796-808.
29. Taylor, W.D., et al., *Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression*. *Archives of general psychiatry*, 2005. **62**(5): p. 537-544.
30. Felder, J.N., et al., *Neural mechanisms of subclinical depressive symptoms in women: a pilot functional brain imaging study*. *BMC psychiatry*, 2012. **12**(1): p. 152.
31. Raichle, M.E., *The brain's dark energy*. *Scientific American*, 2010. **302**(3): p. 44-49.

32. Greicius, M.D., et al., *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(1): p. 253-258.
33. Greicius, M.D., et al., *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(13): p. 4637-4642.
34. Buckner, R.L. and F.M. Krienen, *The evolution of distributed association networks in the human brain*. Trends in cognitive sciences, 2013. **17**(12): p. 648-665.
35. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(2): p. 676-682.
36. Rosazza, C. and L. Minati, *Resting-state brain networks: literature review and clinical applications*. Neurological sciences, 2011. **32**(5): p. 773-785.
37. Greicius, M., *Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders*. Current opinion in neurology, 2008. **21**(4): p. 424-430.
38. Fox, M.D. and M.E. Raichle, *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nature reviews neuroscience, 2007. **8**(9): p. 700.
39. Friston, K.J., et al., *A DCM for resting state fMRI*. Neuroimage, 2014. **94**: p. 396-407.
40. Greicius, M.D., et al., *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biological psychiatry, 2007. **62**(5): p. 429-437.
41. Joel, S.E., et al., *On the relationship between seed-based and ICA-based measures of functional connectivity*. Magnetic Resonance in Medicine, 2011. **66**(3): p. 644-657.
42. Ye, M., et al., *Changes of functional brain networks in major depressive disorder: a graph theoretical analysis of resting-state fMRI*. PloS one, 2015. **10**(9): p. e0133775.
43. Zou, Q.-H., et al., *An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF*. Journal of neuroscience methods, 2008. **172**(1): p. 137-141.
44. Kenny, E.R., et al., *Functional connectivity in late-life depression using resting-state functional magnetic resonance imaging*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2010. **18**(7): p. 643-651.
45. Hasler, G. and G. Northoff, *Discovering imaging endophenotypes for major depression*. Molecular psychiatry, 2011. **16**(6): p. 604.
46. Mulders, P.C., et al., *Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. **56**: p. 330-344.
47. Sambataro, F., et al., *Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity*. Psychological medicine, 2014. **44**(10): p. 2041-2051.
48. Iwabuchi, S.J., et al., *Localized connectivity in depression: a meta-analysis of resting state functional imaging studies*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. **51**: p. 77-86.
49. Wang, L., et al., *A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression*. Journal of affective disorders, 2012. **142**(1-3): p. 6-12.
50. Posner, J., et al., *Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia*. JAMA psychiatry, 2013. **70**(4): p. 373-382.
51. Andreescu, C., et al., *Resting state functional connectivity and treatment response in late-life depression*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2013. **214**(3): p. 313-321.
52. Broyd, S.J., et al., *Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review*. Neuroscience & biobehavioral reviews, 2009. **33**(3): p. 279-296.
53. Anand, A., et al., *Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study*. Biological psychiatry, 2005. **57**(10): p. 1079-1088.
54. Miller, E.J., et al., *Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat*. Neuroscience, 2010. **165**(2): p. 601-611.

55. Fox, M.D., et al., *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. **102**(27): p. 9673-9678.
56. Spreng, R.N., *The fallacy of a “task-negative” network*. Frontiers in psychology, 2012. **3**: p. 145.
57. Alexopoulos, G.S., et al., *Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression*. Journal of affective disorders, 2012. **139**(1): p. 56-65.
58. Bluhm, R., et al., *Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: Decreased connectivity with caudate nucleus*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2009. **63**(6): p. 754-761.
59. Haruno, M., et al., *A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task*. Journal of Neuroscience, 2004. **24**(7): p. 1660-1665.
60. Zeng, L.-L., et al., *Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis*. Brain, 2012. **135**(5): p. 1498-1507.
61. Kaiser, R.H., et al., *Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression*. Social cognitive and affective neuroscience, 2014. **10**(5): p. 654-663.
62. Kaiser, R.H., et al., *Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity*. JAMA psychiatry, 2015. **72**(6): p. 603-611.
63. Kaiser, R.H., et al., *Dynamic resting-state functional connectivity in major depression*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(7): p. 1822.
64. Peters, A.T., et al., *Aberrant resting-state functional connectivity in limbic and cognitive control networks relates to depressive rumination and mindfulness: A pilot study among adolescents with a history of depression*. Journal of affective disorders, 2016. **200**: p. 178-181.
65. Wiebking, C., et al., *GABA in the insula—a predictor of the neural response to interoceptive awareness*. Neuroimage, 2014. **86**: p. 10-18.
66. Northoff, G., *How is our self altered in psychiatric disorders? A neurophenomenal approach to psychopathological symptoms*. Psychopathology, 2014. **47**(6): p. 365-376.
67. Dichter, G.S., J.N. Felder, and M.J. Smoski, *Affective context interferes with cognitive control in unipolar depression: an fMRI investigation*. Journal of affective disorders, 2009. **114**(1-3): p. 131-142.
68. Burgess, P.W., I. Dumontheil, and S.J. Gilbert, *The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function*. Trends in cognitive sciences, 2007. **11**(7): p. 290-298.
69. Kong, L., et al., *Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naïve individuals with major depressive disorder*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2013. **38**(6): p. 417.
70. Wang, L., et al., *The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder*. Human brain mapping, 2015. **36**(2): p. 768-778.
71. Ganzetti, M. and D. Mantini, *Functional connectivity and oscillatory neuronal activity in the resting human brain*. Neuroscience, 2013. **240**: p. 297-309.
72. Clasen, P.C., et al., *Cognitive control network connectivity in adolescent women with and without a parental history of depression*. Developmental cognitive neuroscience, 2014. **7**: p. 13-22.
73. Fox, M.D., et al., *Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(26): p. 10046-10051.
74. Manoliu, A., et al., *Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder*. Frontiers in human neuroscience, 2014. **7**: p. 930.

75. Corbetta, M., G. Patel, and G.L. Shulman, *The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind*. Neuron, 2008. **58**(3): p. 306-324.
76. Cole, M.W. and W. Schneider, *The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions*. Neuroimage, 2007. **37**(1): p. 343-360.
77. Liu, C.-H., et al., *Alteration of spontaneous neuronal activity within the salience network in partially remitted depression*. Brain research, 2015. **1599**: p. 93-102.
78. Wu, J., et al., *The neural correlates of optimistic and depressive tendencies of self-evaluations and resting-state default mode network*. Frontiers in human neuroscience, 2015. **9**: p. 618.
79. Fan, T., et al., *Abnormal baseline brain activity in suicidal and non-suicidal patients with major depressive disorder*. Neuroscience letters, 2013. **534**: p. 35-40.
80. Cao, J., et al., *Resting-state functional MRI of abnormal baseline brain activity in young depressed patients with and without suicidal behavior*. Journal of affective disorders, 2016. **205**: p. 252-263.
81. Zhang, S., et al., *Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents*. BMC psychiatry, 2016. **16**(1): p. 337.
82. Kang, S.-G., et al., *Resting-state functional connectivity of the amygdala in suicide attempters with major depressive disorder*. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry, 2017. **77**: p. 222-227.
83. Soloff, P.H., et al., *Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder*. Journal of psychiatric research, 2012. **46**(4): p. 516-525.
84. Vanyukov, P.M., et al., *Paralimbic and lateral prefrontal encoding of reward value during intertemporal choice in attempted suicide*. Psychological medicine, 2016. **46**(2): p. 381-391.
85. Sheline, Y.I., et al., *Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(24): p. 11020-11025.
86. Gao, Q., et al., *Extraversion and neuroticism relate to topological properties of resting-state brain networks*. Frontiers in human neuroscience, 2013. **7**: p. 257.
87. Wager, T.D., et al., *Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation*. Neuron, 2008. **59**(6): p. 1037-1050.
88. Ochsner, K.N., et al., *For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion*. Neuroimage, 2004. **23**(2): p. 483-499.
89. Johnstone, T., et al., *Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(33): p. 8877-8884.
90. Zhou, Y., et al., *Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression*. Journal of affective disorders, 2010. **121**(3): p. 220-230.
91. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magnetic resonance in medicine, 1995. **34**(4): p. 537-541.
92. Abou Elseoud, A., et al., *Altered resting-state activity in seasonal affective disorder*. Human brain mapping, 2014. **35**(1): p. 161-172.
93. Sacchet, M.D., et al., *Large-scale hypoconnectivity between resting-state functional networks in unmedicated adolescent major depressive disorder*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(12): p. 2951.
94. Wu, M., et al., *Altered affective, executive and sensorimotor resting state networks in patients with pediatric mania*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2013. **38**(4): p. 232.
95. Tang, Y., et al., *Decreased functional connectivity between the amygdala and the left ventral prefrontal cortex in treatment-naive patients with major depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study*. Psychological medicine, 2013. **43**(9): p. 1921-1927.
96. Lu, Q., et al., *Impaired prefrontal-amygdala effective connectivity is responsible for the dysfunction of emotion process in major depressive disorder: a dynamic causal modeling study on MEG*. Neuroscience letters, 2012. **523**(2): p. 125-130.

97. Kandilarova, S., et al., *altered resting state effective connectivity of anterior insula in Depression*. *Frontiers in psychiatry*, 2018. **9**: p. 83.
98. Ebmeier, K., E. Rose, and D. Steele, *Cognitive impairment and fMRI in major depression*. *Neurotoxicity research*, 2006. **10**(2): p. 87-92.
99. Bracht, T., D. Linden, and P. Keedwell, *A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression*. *Journal of affective disorders*, 2015. **187**: p. 45-53.
100. Anand, A., et al., *Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an FMRI study*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2007. **19**(3): p. 274-282.
101. Anand, A., et al., *Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2009. **171**(3): p. 189-198.
102. Cullen, K.R., et al., *A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression*. *Neuroscience letters*, 2009. **460**(3): p. 227-231.
103. Fitzgerald, P.B., et al., *A meta-analytic study of changes in brain activation in depression*. *Human brain mapping*, 2008. **29**(6): p. 683-695.
104. Lui, S., et al., *Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression*. *American Journal of Psychiatry*, 2011. **168**(6): p. 642-648.
105. Greicius, M.D., et al., *Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network*. *Cerebral cortex*, 2009. **19**(1): p. 72-78.
106. Guo, W.-b., et al., *Disrupted regional homogeneity in treatment-resistant depression: a resting-state fMRI study*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011. **35**(5): p. 1297-1302.
107. Liu, Z., et al., *Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2010. **182**(3): p. 211-215.
108. Wu, Q.Z., et al., *Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI*. *Human brain mapping*, 2011. **32**(8): p. 1290-1299.
109. Guo, W., et al., *Abnormal resting-state cerebellar–cerebral functional connectivity in treatment-resistant depression and treatment sensitive depression*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2013. **44**: p. 51-57.
110. Schraa-Tam, C.K., et al., *fMRI activities in the emotional cerebellum: a preference for negative stimuli and goal-directed behavior*. *The Cerebellum*, 2012. **11**(1): p. 233-245.
111. Turner, B.M., et al., *The cerebellum and emotional experience*. *Neuropsychologia*, 2007. **45**(6): p. 1331-1341.
112. Depping, M.S., et al., *Cerebellar contributions to major depression*. *Frontiers in psychiatry*, 2018. **9**.
113. Chen, Y., et al., *Aberrant connectivity within the default mode network in first-episode, treatment-naive major depressive disorder*. *Journal of affective disorders*, 2015. **183**: p. 49-56.
114. Friederici, A.D. and S.M. Gierhan, *The language network*. *Current opinion in neurobiology*, 2013. **23**(2): p. 250-254.
115. Zhu, Z., et al., *Spatial patterns of intrinsic neural activity in depressed patients with vascular risk factors as revealed by the amplitude of low-frequency fluctuation*. *Brain research*, 2012. **1483**: p. 82-88.
116. Orosz, A., et al., *Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression*. *Brain connectivity*, 2012. **2**(6): p. 303-310.
117. Gong, L., et al., *Disrupted reward circuits is associated with cognitive deficits and depression severity in major depressive disorder*. *Journal of psychiatric research*, 2017. **84**: p. 9-17.
118. Meng, C., et al., *Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression*. *Brain*, 2013. **137**(2): p. 598-609.

119. Van Waarde, J., et al., *A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression*. *Molecular psychiatry*, 2015. **20**(5): p. 609.
120. Salomons, T.V., et al., *Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder*. *Neuropsychopharmacology*, 2014. **39**(2): p. 488.
121. Dichter, G.S., D. Gibbs, and M.J. Smoski, *A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder*. *Journal of affective disorders*, 2015. **172**: p. 8-17.
122. Lai, C.-H. and Y.-T. Wu, *Frontal regional homogeneity increased and temporal regional homogeneity decreased after remission of first-episode drug-naive major depressive disorder with panic disorder patients under duloxetine therapy for 6 weeks*. *Journal of affective disorders*, 2012. **136**(3): p. 453-458.
123. Jing, B., et al., *Difference in amplitude of low-frequency fluctuation between currently depressed and remitted females with major depressive disorder*. *Brain research*, 2013. **1540**: p. 74-83.
124. Ma, C., et al., *Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression*. *PloS one*, 2012. **7**(9): p. e45263.
125. Kozel, F.A., et al., *Functional connectivity of brain structures correlates with treatment outcome in major depressive disorder*. *Frontiers in psychiatry*, 2011. **2**: p. 7.
126. Yang, R., et al., *Hypothalamus-anchored resting brain network changes before and after sertraline treatment in major depression*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
127. Guo, W.-b., et al., *Abnormal neural activity of brain regions in treatment-resistant and treatment-sensitive major depressive disorder: a resting-state fMRI study*. *Journal of psychiatric research*, 2012. **46**(10): p. 1366-1373.
128. Disner, S.G., et al., *Neural mechanisms of the cognitive model of depression*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011. **12**(8): p. 467.
129. Pençe, S., *Serebral Lateralizasyon*. *Van Tıp Dergisi*, 2000. **7**(3): p. 120-125.
130. Hellige, J.B., *The Unified Brain*. (Book Reviews: *Hemispheric Asymmetry. What's Right and What's Left*.) *Science*, 1993. **261**: p. 1755-1757.
131. SOYSAL, A.Ş., et al., *El tercihi ve el tercihini belirleyen etkenler*. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2007. **1**(2): p. 60-68.
132. Guyton, A. and J. Hall, *Medical Physiology 11th Edition Jakarta*. 2007, Book Medical Publishers EGC.
133. Kaprinis, G., et al., *Functional brain organization in bipolar affective patients during manic phase and after recovery: a digit dichotic listening study*. *Perceptual and motor skills*, 1995. **80**(3\_suppl): p. 1275-1282.
134. Li, M., H. Xu, and S. Lu, *Neural basis of depression related to a dominant right hemisphere: A resting-state fMRI study*. *Behavioural neurology*, 2018. **2018**.
135. Pace-Schott, E.F., *Dreaming as a story-telling instinct*. *Frontiers in psychology*, 2013. **4**: p. 159.
136. Shapiro, F. and L. Maxfield, *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma*. *Journal of clinical psychology*, 2002. **58**(8): p. 933-946.
137. Pagani, M., et al., *Neurobiological response to EMDR therapy in clients with different psychological traumas*. *Frontiers in psychology*, 2015. **6**: p. 1614.
138. Corrigan, F.M., *Mindfulness, dissociation, EMDR and the anterior cingulate cortex: A hypothesis*. *Contemporary Hypnosis*, 2002. **19**(1): p. 8-17.
139. Bergmann, U., *EMDR's neurobiological mechanisms of action: A survey of 20 years of searching*. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2010. **4**(1): p. 22-42.
140. Rasolkhani-Kalhorn, T. and M.L. Harper, *EMDR and low frequency stimulation of the brain*. *Traumatology*, 2006. **12**(1): p. 9-24.

141. Kaye, B., *Reversing reciprocal suppression in the anterior cingulate cortex: A hypothetical model to explain EMDR effectiveness*. Journal of EMDR Practice and Research, 2007. **1**(2): p. 88-99.
142. Bergmann, U., *The neurobiology of EMDR: Exploring the thalamus and neural integration*. Journal of EMDR Practice and Research, 2008. **2**(4): p. 300-314.
143. Grant, M. and C. Threlfo, *EMDR in the treatment of chronic pain*. Journal of clinical psychology, 2002. **58**(12): p. 1505-1520.
144. Hofmann, A., et al., *Eye movement desensitization and reprocessing as an adjunctive treatment of unipolar depression: a controlled study*. Journal of EMDR Practice and Research, 2014. **8**(3): p. 103-112.
145. Zeng, X., et al., *The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review*. Journal of evidence-based medicine, 2015. **8**(1): p. 2-10.
146. Hase, M., et al., *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in the treatment of depression: a matched pairs study in an inpatient setting*. Brain and behavior, 2015. **5**(6): p. e00342.
147. Organization, W.H., *Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines*. 2013: World Health Organization.
148. Lee, M.H., C.D. Smyser, and J.S. Shimony, *Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications*. American Journal of Neuroradiology, 2013. **34**(10): p. 1866-1872.
149. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Archives of general psychiatry, 1961. **4**(6): p. 561-571.
150. Hisli, N., *The validity and reliability of Beck Depression Inventory for university students*. Psikoloji Dergisi, 1989. **7**: p. 3-13.
151. Akdemir, A., et al., *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996. **4**(4): p. 251-259.
152. Bagby, R.M., J.D. Parker, and G.J. Taylor, *The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure*. Journal of psychosomatic research, 1994. **38**(1): p. 23-32.
153. Güleç, H. and A. Yenel, *20 Maddelik Toronto Aleksitimi Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Kesme Noktalarına Göre Psikometrik Özellikleri*. Klinik Psikiyatri Dergisi, 2010. **13**(3): p. 108-112.
154. Chapman, L.J. and J.P. Chapman, *The measurement of handedness*. Brain and cognition, 1987. **6**(2): p. 175-183.
155. Nalçacı, E., et al., *El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği*. Turk Psikiyatri Derg, 2002. **13**(2): p. 99-106.
156. First, M.B., et al., *Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV)*. 1997, Washington DC: American Psychiatric Press.
157. Corapcioglu, A., et al., *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I)*. Turkish version, 1999.
158. Dubois, B., et al., *The FAB: a frontal assessment battery at bedside*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1621-1626.
159. Tunçay, N., *FAB (Frontal Assessment Battery) Testinin Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği*. 2009, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
160. Anand, A., et al., *Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an FMRI study*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(7): p. 1334.
161. Müller, V.I., et al., *Altered brain activity in unipolar depression revisited: meta-analyses of neuroimaging studies*. JAMA psychiatry, 2017. **74**(1): p. 47-55.
162. Yao, Z., et al., *Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: a resting-state fMRI study*. Journal of affective disorders, 2009. **115**(3): p. 430-438.
163. Deco, G., V.K. Jirsa, and A.R. McIntosh, *Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures*. Trends in neurosciences, 2013. **36**(5): p. 268-274.

164. Guo, W., et al., *Decreased interhemispheric resting-state functional connectivity in first-episode, drug-naive major depressive disorder*. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry, 2013. **41**: p. 24-29.
165. Smallwood, J., et al., *Cooperation between the default mode network and the frontal–parietal network in the production of an internal train of thought*. Brain research, 2012. **1428**: p. 60-70.
166. Hampson, M., et al., *Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance*. Magnetic resonance imaging, 2010. **28**(8): p. 1051-1057.
167. Avelar-Pereira, B., et al., *Age-related differences in dynamic interactions among default mode, frontoparietal control, and dorsal attention networks during resting-state and interference resolution*. Frontiers in aging neuroscience, 2017. **9**: p. 152.
168. Seeley, W.W., et al., *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(9): p. 2349-2356.
169. Yang, C., et al., *Identify abnormalities in resting-state brain function between first-episode, drug-naive major depressive disorder and remitted individuals: a 3-year retrospective study*. NeuroReport, 2018. **29**(11): p. 907-916.
170. Gabbay, V., et al., *Striatum-based circuitry of adolescent depression and anhedonia*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2013. **52**(6): p. 628-641. e13.
171. Friederici, A.D., M. Makuuchi, and J. Bahlmann, *The role of the posterior superior temporal cortex in sentence comprehension*. Neuroreport, 2009. **20**(6): p. 563-568.
172. Grodd, W., E. Hülsmann, and H. Ackermann, *Functional MRI localizing in the cerebellum*. Neurosurgery Clinics, 2005. **16**(1): p. 77-99.
173. Cao, J., et al., *Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: a resting state functional magnetic imaging study*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2015. **231**(2): p. 95-102.
174. Karim, H., et al., *Intrinsic functional connectivity in late-life depression: trajectories over the course of pharmacotherapy in remitters and non-remitters*. Molecular psychiatry, 2017. **22**(3): p. 450.
175. Park, I.S., N.J. Lee, and I.J. Rhyu, *Roles of the Declive, Folium, and Tuber Cerebellar Vermian Lobules in Sportspeople*. Journal of Clinical Neurology, 2018. **14**(1): p. 1-7.
176. Chen, S.A. and J.E. Desmond, *Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task*. Neuropsychologia, 2005. **43**(9): p. 1227-1237.
177. Sang, L., et al., *Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures*. Neuroimage, 2012. **61**(4): p. 1213-1225.
178. Alalade, E., et al., *Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression*. PloS one, 2011. **6**(5): p. e20035.
179. Fang, J., et al., *Functional and anatomical brain abnormalities and effects of antidepressant in major depressive disorder: combined application of voxel-based morphometry and amplitude of frequency fluctuation in resting state*. Journal of computer assisted tomography, 2015. **39**(5): p. 766-773.
180. Emam, H., et al., *Increased ventromedial prefrontal cortex activity and connectivity predict poor sertraline treatment outcome in late-life depression*. International journal of geriatric psychiatry, 2019.
181. Sridharan, D., D.J. Levitin, and V. Menon, *A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(34): p. 12569-12574.
182. Tu, Z., et al., *Modulatory interactions of resting-state brain functional connectivity in major depressive disorder*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2018. **14**: p. 2461.
183. Gu, X., et al., *Anterior insular cortex and emotional awareness*. Journal of Comparative Neurology, 2013. **521**(15): p. 3371-3388.

184. Fan, Y., et al., *Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011. **35**(3): p. 903-911.
185. Stoodley, C.J. and J.D. Schmahmann, *Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing*. *Cortex*, 2010. **46**(7): p. 831-844.
186. Phillips, J.S., et al., *Left posterior parietal cortex participates in both task preparation and episodic retrieval*. *Neuroimage*, 2009. **46**(4): p. 1209-1221.
187. Habas, C., et al., *Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks*. *Journal of neuroscience*, 2009. **29**(26): p. 8586-8594.
188. Chan, D., et al., *The clinical profile of right temporal lobe atrophy*. *Brain*, 2009. **132**(5): p. 1287-1298.
189. Hou, Z., et al., *Distinctive pretreatment features of bilateral nucleus accumbens networks predict early response to antidepressants in major depressive disorder*. *Brain imaging and behavior*, 2018: p. 1-11.
190. Teng, S., et al. *Investigation of differences on functional connectivity in major depressive disorder using functional magnetic resonance imaging*. in *2010 International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology*. 2010. IEEE.
191. de Kwaasteniet, B.P., et al., *Decreased resting-state connectivity between neurocognitive networks in treatment resistant depression*. *Frontiers in psychiatry*, 2015. **6**: p. 28.
192. Wu, H., et al., *Changed hub and corresponding functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder*. *Frontiers in neuroanatomy*, 2016. **10**: p. 120.
193. Mion, M., et al., *What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory*. *Brain*, 2010. **133**(11): p. 3256-3268.
194. Smith, D.V., K.E. Sip, and M.R. Delgado, *Functional connectivity with distinct neural networks tracks fluctuations in gain/loss framing susceptibility*. *Human brain mapping*, 2015. **36**(7): p. 2743-2755.
195. Li, X., et al., *The impact of whole brain global functional connectivity density following MECT in major depression: A follow-up study*. *Frontiers in psychiatry*, 2019. **10**.
196. Spechler, P.A., et al., *Neuroimaging Evidence for Right Orbitofrontal Cortex Differences in Adolescents With Emotional and Behavioral Dysregulation*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2019.
197. Phillips, M.L., et al., *Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception*. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(5): p. 504-514.
198. Serafini, G., *Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs*. *World journal of psychiatry*, 2012. **2**(3): p. 49.
199. Cao, X., et al., *Disrupted resting-state functional connectivity of the hippocampus in medication-naive patients with major depressive disorder*. *Journal of affective disorders*, 2012. **141**(2-3): p. 194-203.
200. Nagy, K., M.W. Greenlee, and G. Kovács, *The lateral occipital cortex in the face perception network: an effective connectivity study*. *Frontiers in psychology*, 2012. **3**: p. 141.
201. Rolls, E.T., *The Brain, Emotion, and Depression*. 2018: Oxford University Press.
202. Morita, M. and A. Suemitsu, *Computational modeling of pair-association memory in inferior temporal cortex*. *Cognitive Brain Research*, 2002. **13**(2): p. 169-178.
203. Parra, M.A., et al., *Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease*. *Brain*, 2009. **132**(4): p. 1057-1066.
204. Rushworth, M.F., T. Paus, and P.K. Sipila, *Attention systems and the organization of the human parietal cortex*. *Journal of Neuroscience*, 2001. **21**(14): p. 5262-5271.
205. Kalsi, N., et al., *Neural correlates of outcome of the psychotherapy compared to antidepressant therapy in anxiety and depression disorders: a meta-analysis*. *Frontiers in psychology*, 2017. **8**: p. 927.
206. Gusnard, D.A., et al., *Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(7): p. 4259-4264.

207. Wang, W., et al., *Conjoint and dissociated structural and functional abnormalities in first-episode drug-naive patients with major depressive disorder: a multimodal meta-analysis*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 10401.
208. Brakowski, J., et al., *Resting state brain network function in major depression—depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research*. Journal of psychiatric research, 2017. **92**: p. 147-159.
209. Sheline, Y.I., et al., *The default mode network and self-referential processes in depression*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(6): p. 1942-1947.
210. Zhou, M., et al., *Intrinsic cerebral activity at resting state in adults with major depressive disorder: a meta-analysis*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2017. **75**: p. 157-164.
211. Schmahmann, J.D., *Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2004. **16**(3): p. 367-378.
212. Phillips, J.R., et al., *The cerebellum and psychiatric disorders*. Frontiers in public health, 2015. **3**: p. 66.
213. Landin-Romero, R., et al., *EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal, traumatized bipolar patient*. Neuropsychobiology, 2013. **67**(3): p. 181-184.
214. Pagani, M., et al., *Neurobiological correlates of EMDR monitoring—an EEG study*. PLoS one, 2012. **7**(9): p. e45753.
215. Matsuo, K., et al., *Hemodynamic responses of eye movement desensitization and reprocessing in posttraumatic stress disorder*. Neuroscience research, 2009. **65**(4): p. 375-383.
216. Shao, J., et al., *Common and distinct changes of default mode and salience network in schizophrenia and major depression*. Brain imaging and behavior, 2018: p. 1-12.