

Psikiyatrik Eğitim ve Güncelleme Dergisi
A Journal of Psychiatric Education and Update

PSİKIYATRİDE

GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Current Approaches in Psychiatry

Cilt /Volume: I Sayı /Number: I Yıl/Year: 2009



İçindekiler / Contents

Editörden /Editorial	
<i>Lut Tamam</i>	iii
Derlemeler / Reviews	
Kleptomanide Tedavi Seçenekleri Treatment Options in Kleptomania <i>Okan Çaliyurt, Lut Tamam</i>	1
Depresyon Patofizyolojisinde Hipokampusun Rolü The Role of Hippocampus in the Pathophysiology of Depression <i>M. Çağdaş Eker, Özlem Donat Eker</i>	11
Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors <i>Zeynep Kotan, Aslı Sarandöl, Salih Saygın Eker, Cengiz Akkaya</i>	22
Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi N-Methyl D-Aspartic Acid (NMDA) Receptors and Depression <i>Vahap Ozan Kotan, Salih Saygın Eker, Enver Yusuf Sivrioglu, Cengiz Akkaya</i>	36
Özkiyim ve Kişilik Suicide and Personality <i>Mehmet Ak, Murat Gülsün, K. Nahit Özmenler</i>	45
İnternet Bağımlılığı ve Tedavisi Internet Addiction and its Treatment <i>Özden Arısoy</i>	55
Psikiyatrik Açıdan Evlilik ve Cinsellik Marriage and Sexuality from a Psychiatric Point of View <i>Murat Gülsün, Mehmet Ak, Ali Bozkurt</i>	68

EDİTÖRDEN /EDITORIAL

Yeni Bir Dergiye Başlarken

Initiating a New Journal

Lut Tamam¹

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Adana

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): iii-iv

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 /June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Lut Tamam, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Adana, Turkey

E-mail: ltamam@gmail.com

Türkiye’de Psikiyatri bilimi ve yayıncılığı son yıllarda hızlı bir gelişme göstermiş ve bu gelişmeye paralel olarak yayınlanan dergi sayısı hem artmış hem de bu dergiler uluslararası bilimsel dizinlerde yer almışlardır. Türk Psikiyatri Dergisi’nin öncülüğünde ki bu süreçlere diğer önemli dergilerimizde eşlik etmişlerdir. Bu durum akademik süreçlerde Science Citation Index-Expanded’a (SCI-E) giren dergilerde yayın yapmayı zorunlu kılan mevcut sistemde psikiyatri akademisyenlerinin elini rahatlatmış ve Türkçe yayın yapma imkanlarımızı artırmıştır.

Mevcut dergilerimizin tamamına yakını araştırma makalelerine öncelik tanımakta, derleme ya da gözden geçirme makalelerini uzmanların ya da bu konuda tanınmış arkadaşlarımızın yazmasını istemektedir. Derleme makalelerini yayınlayan diğer bazı psikiyatri dergileri ise daha çok davetli yazılar yayınlamaktadırlar. Bu eksikliğin farkına vararak mevcut araştırma dergilerine bir yenisini eklemek yerine davetsiz derleme makalelerini gecikmeksizin yayınlayan online ağırlıklı bir dergi çıkarmanın daha uygun olacağını düşündüm. Bu fikrime değerli arkadaşım Dr. Murat Gülsün’ün katılmasıyla, bu proje hayata geçmiş oldu. Adını Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar koyduğumuz derginin ağırlıklı olarak online yayınlanması, gelen makalelerin kabul edilmez pdf formatında web sayfasında sayfa numaraları birlikte yer alması, ve eğer imkanlarımız el verirse basılı olarak ta yayınlamayı hedefledik. İlaç sektörünün sponsorluğunun çok mümkün olmadığı bu kısıtlı ortamda en uygun tercihi yaptığımızı düşünüyoruz.

Bu dergide psikiyatri ve ilişkili bilimler olarak kabul edebileceğimiz nörobilimler, psikoloji, psikofarmakoloji, psikiyatri hemşireliği, davranış bilimleri, nöropsikiyatri gibi birçok bilim dalı ile ilgili derleme ya da gözden geçirme makaleleri yayınlanacaktır. Bu sayede hem yeni güncel konular hem de klasik konularla ilgili çok sayıda metin konu ile ilgilenenlerin beğenisine sunulacaktır. Dergi açık erişim (open-access) dergisi olacağı ve tüm içeriği internetten okuyucularına ücretsiz olarak sunulacağı için dileyen herkes makalele-

re dilediği zaman ulaşabilecektir. Kendi web sitesi dışında birçok farklı dizine ve makale depolayan web alanlarına bu içerik ekleneceği için uzun vadede dergi içeriği kaybolmayacak ve okuyucuların erişimine açık olacaktır.

Sadece derleme dergisi olduğu için SCI-E gibi bazı önemli uluslararası indekslere girmesinin zor olduğunu baştan kabul ettiğimiz bu derginin, mümkün olan diğer bazı indekslere girmesi için elimizden geleni yapacağız. Bu şekilde birçok niversitenin akademik süreçlerinde adı geçen diğer uluslararası alan indekslerine giren dergi konumuna yakın zamanda gireceğimizi sanıyorum.

Uzun soluklu olmasını dilediğim bu çalışmalarımıza, meslektaşlarımızın yayınları ve emekleri ile destek vereceğini umut ederek, sizi ilk sayımızla baş başa bırakıyorum .

Kleptomaniide Tedavi Seçenekleri

Treatment Options in Kleptomania

Okan Çalıyurt¹, Lut Tamam²

¹ Doç. Dr., Trakya Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Edirne

² Doç. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Adana

ÖZET

Kleptomani temelde çalma dürtülerine karşı koyamamanın yer aldığı az rastlanan bir bozukluktur. Bu bozukluğu olan kişiler genellikle önemsiz veya maddi değeri olmayan nesnelere çalmaya karşı zorlanmaktadır. Bu bozukluk genellikle ergenlik döneminde başlar ve geç erişkinliğe kadar sürer, bazı olgularda ömür boyu sürebilir. Kleptomaniye genellikle başka komorbid durumlar örneğin duygudurum bozuklukları gibi bozukluklar eşlik edebilmektedir. Bu bozukluğu olan hastalar çoğunlukla kleptomani için değil ama eşlik eden diğer komorbid durumları nedeni ile tedaviye yönlendirilirler. Diğer yandan kleptomani tedavisi konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Geniş bir spektrumda tedavi stratejileri örneğin psikoanalitik yönelimli psikoterapiler, davranışçı tedaviler ve farmakoterapiler gibi yaklaşımlar önerilmiştir. Kleptomani hastalarının tedavisinde serotonin geri alım inhibitörleri, duygudurum düzenleyiciler ve opioid antagonistleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Kleptomaniye bilişsel davranışçı tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin gösterildiği bir çok çalışma bulunmaktadır ve psikodinamik veya psikoanalitik yönelimli psikoterapilerden daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bilişsel davranışçı yaklaşımlar eğer ilaç tedavisi ile birlikte kullanılırlarsa sadece ilaç tedavisi yapılan olgulardan daha etkin olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kleptomani, Dürtü Kontrol Bozukluğu, Tedavi

ABSTRACT

Kleptomania is a rare disorder with inability or great difficulty in resisting impulses of stealing. People with this disorder are compelled to steal things, generally things of little or no value. This disorder usually begins during puberty and usually last until late adulthood; in some cases lasts throughout the person's life. People with this disorder are likely to have comorbid conditions like mood disorders. Individuals with the disorder are usually referred for treatment due to the comorbid psychiatric complaints rather than kleptomaniac behaviour per se. On the other hand literature lacks of studies about the treatment of kleptomania. A wide variety of therapeutic strategies have been proposed for its treatment, among them psychoanalytic oriented psychotherapy, behavioral therapy and pharmacotherapy. Some medications that are used for people diagnosed with kleptomania are selective serotonin reuptake inhibitors, mood stabilizers and opioid antagonists. There is evidence from numerous case studies that a variety of cognitive behavioral therapy techniques are effective in the treatment of kleptomania and it is favored over other approaches such as psychodynamic and psychoanalytic therapies. Studies to date suggest that cognitive behavioral therapy when used in combination with medication, is more effective than medication alone.

Keywords: Kleptomania, Impulse Control Disorder, Treatment

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 1-10

Çevrimiçi adresi / Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Okan Çalıyurt, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Edirne, Turkey

E-mail: ocaliyurt@yahoo.com

Kleptomani, çalmaya karşı olan dürtülere karşı direnç gösterememe veya direnç göstermede zorluk yaşanan ve DSM tanı sisteminde Başka Yerde Sınıflandırılmamış Dürtü Kontrolü Bozuklukları başlığı altında yer alan bir bozukluktur. Kleptomanide çalmaya karşı oluşan dürtüler kişisel kullanım için gereksinilmeyen veya parasal maddi değeri olmayan nesnelere yönelik olmaktadır. DSM-IV'e göre kleptomanisi olan bireyler çalma davranışı öncesinde bir gerginlik yaşarlar ve bu gerginlik sürekli bir artış gösterir. Süreç ilerledikçe ve çalma eylemi oluşunca kleptomanik bireyler eylemden haz alma, doyum sağlama duygusu yaşarlar ve rahatlama süreci başlar. DSM sisteminde tanı koyabilmek için ortaya çıkan bu çalma eyleminin bir kırgınlık ve öfke sonucu ortaya çıkmaması, intikam almak için kullanılan bir araç olmaması, olası bir psikotik süreçle ilişkili olarak sanrı veya halüsinasyon ile ilişkisi bulunmaması gerekmektedir; ayrıca ortaya çıkan çalma davranışı bir manik epizod ile veya antisosyal kişilik bozukluğu ile daha iyi bir şekilde açıklanamamalıdır . [1]

Kleptomanide Tedavi Seçenekleri

Kleptomani uzunca bir süredir bilinmesine rağmen altında yatan etiyoloji halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve bu nedenle çeşitli farmakoterapi ve psikoterapi uygulamaları ile kleptomanide farklı tedavi yaklaşımları literatüre girmiştir. Psikoanalitik psikoterapi yöntemleri, davranışçı psikoterapi yöntemleri ve farmakoterapiler bu bozuklukta denenmiştir. [2,3] Diğer yandan tedavi uygulamaları ile incelenen hasta sayısı oldukça azdır ve literatür genelde olgu sunumu ve olgu serilerinden ibarettir. Bozukluğun klinik ortamda nadir rastalanan bir durum olması ve yeterli sayıda olguyu bir çalışma için toplamanın güçlüğü nedeni ile de kontrollü çalışmalar kleptomani açısından kolayca yapılamamaktadır. Bugün için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) kleptomani tedavisinde onayladığı herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

Kleptomaninin tedavisi oldukça güçtür ve her zaman tam başarı ile gerçekleştirilememektedir. Çalma davranışını komplike hale getiren önemli bir sorun sıklıkla eşlik eden depresyon, anksiyete, kimlik sorunları veya diğer emosyonel sorunların varlığıdır. Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalar göstermektedir ki kleptomani psikiyatrik hastalıklar arasında sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen bazı unsurlar Goldman tarafından ortaya konmuştur. [4] Kleptomaninin doğru tanısının konması etkin tedavinin sağlanmasında birinci basamak olacaktır ki kleptomaninin bazı özellikleri tanısının erken konulmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Çoğu hasta yaşadıkları utanç verici bu davranışı hekimle paylaşmaktan çekinmektedirler ve hekimlere kleptomaninin yerine eşlik eden diğer ruhsal sorunların semptomları aktarıldığından tanı gecikmektedir. Altta yatan depresyon gibi bazı psikiyatrik sorunların tedavisi kişiye yardımcı olmamaktadır. Kleptomanide tedaviye engel olan bir direnç bulunmaktadır. Dolayısı ile bu olgularda tedaviyi sınırlayan durumlara göz atmak gerekecektir. En başta hastalığın saptandığı dönemin geç dönemler olması önemli ol-

maktadır. Aradan uzunca zamanın geçmesi tedaviyi güçleştirmektedir. Hasta açısından bir tedavi ilişkisine girmek ve tedavi sürecinde bulunmak da güç olmaktadır.

Semptomların ortaya konması diğer önemli bir durumdur. Birçokları kendilerince daha önemli olduğunu düşündüğü diğer psikiyatrik sorunlar yanında kleptomani davranışın önemli olmadığını düşünmektedirler. Çoğu zaman hastalar, ilişki sorunlarına, intihar düşüncelerine, aile veya iş yerindeki krizlere odaklanmakta ve kleptomani yakınmaları geri plana atmaktadırlar. Hastaların diğer yakınmaları nedeni ile tedavi olmaları halinde de eğer kleptomani yakınmalar gizlenmeye devam ediliyorsa süreçte ilerleme sağlanamamakta ve tedavi başarısı görülememektedir. Hastalar ise bu süreci olumsuz yönde etkileyen bir ambivalansı sıklıkla yaşamaktadırlar. Tedavi başarısızlığında önemli bir etken de hastalara yeterli ve doğru bir tedavi uygulayamamanın etkisidir. Zaman zaman hekimler altta yatan psikiyatrik bozukluğun tedavisi ile kleptomani tedavi edileceğini düşünmektedirler. Fakat bunun sadece kısmi bir yarar sağlayacağı unutulmamalıdır. Diğer yandan etkin tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bilinmeli ve her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi üzerinde durulmalıdır. Diğer yandan bazı hastalarda doktoru kandırma davranışı ortaya çıkabilmektedir. Hastalar içten gelen büyük bir güçle belli bir davranışa zorlanmaktadır ve kendi ruhsal dengelerini korumak durumunda kalabilmektedirler ve bu durumda tedaviye karşı tutumları farklı olabilmektedir. Çoğu olguda ayrıca doktor – hasta terapötik ilişkisi yeterli bir şekilde kurulamamaktadır ve terapötik süreci olumsuz etkileyen gelişmelere götürebilmektedir. Diğer yandan kendi isteği ile başvurmayan veya yakınlarının zoru ile getirilen ya da mahkeme tarafından tedavisi istenen olgularda ise daha ciddi bir tedavi direnci ortaya çıkmaktadır.

Farmakoterapiler

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Dürtü kontrol bozukluklarının farmakolojik tedavilerinin sağlanmasında örneğin patolojik kumar, tıknırcasına yeme bozukluğu ve trikotillomani gibi durumlarda seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) kullanımı öne çıkmaktadır. [5] Diğer yandan SSGİ kullanımının dürtü kontrol bozukluklarındaki yeri halen tartışmalıdır ve elde edilen sonuçlar daha çok yeni ve azdır. Bunların yanında başta kompulsif alışveriş olmak üzere bazı çift kör kontrollü çalışmalarda SSGİ'lerin dürtü kontrol bozukluklarındaki tedavi etkinliği ise yetersiz bulunmuştur. Dolayısı ile SSGİ'lerin kleptomani kullanımları üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır. Bugün için kleptomani tedavisinde hem SSGİ'ler ve hem de diğer farmakolojik ajanların kullanımı ile ilgili çift kör çalışmalar halen yapılamamıştır. Ancak bu bilgilerin yanında kleptomani başlangıçta obsesif kompulsif bozukluğun bir formu olduğu düşüncesi ile başlangıçtaki tedavi yaklaşımları SSGİ'ler olmuştur.

SSGİ'lerin bu bozukluklarda kullanımındaki temel yaklaşım beyinde çeşitli bölgelerdeki sinapslarda serotonin düzeylerinin değişikliğinin bulunduğu

ve bu ilaçların hem dürtü kontrol bozukluklarında ve hem de bu bozukluklara eşlik eden bir çok psikiyatrik bozuklukta faydalı olabileceği varsayımı olmaktadır. Kleptomani ile obsesif kompulsif bozukluğın, patolojik kumar oynamanın ve trikotillomaninin fenomenolojik benzerlikleri, sınıflama sistemlerinde aynı gruplarda değerlendirilme eğilimleri ve ortak etiyolojik yaklaşımlarda yer almaları bu bozuklukların tedavilerinde de benzer ilaçların ve yaklaşımların kullanılabileceğini düşündürmüştür.

SSGİ'lerin başarılı kullanımları diğer dürtü kontrol bozukluklarından patolojik kumar, trikotillomania ve obsesif kompulsif bozukluklarda bildirilmiştir. [6] Benzer şekilde kleptomaniinin tedavisinde SSGİ kullanımı başlangıçta olgu sunumları ile literatüre girmiş ve olumlu tedavi yanıtı bildirimleri ile fluoksetin, paroksetin ve fluvoksamin gibi SSGİ'ler kleptomaniide monoterapi olarak kullanılmıştır.[7,8] Kleptomaniide SSGİ kullanımı ile ilgili bildirimler olumsuz tedavi yanıtılarını da ortaya koymuştur ve bu tedavi yaklaşımını tartışmalı hale gelmiştir. Literatürde kleptomani tedavisinde SSGİ yanıtının en fazla sağlandığı ajan olarak fluoksetin ne çıkmaktadır. Diğer yandan McElroy ve arkadaşları 20 hastalık bir olgu serisinde iki olgunun fluoksetine iyi yanıt vermesinin yanında yedi hastanın fluoksetine yanıt vermediğini bildirmişlerdir. [9]

Diğer bir olgu serisinde, 15 hastadan 8'inin fluoksetin kullandığı bunlardan ikisinin orta derecede tedavi yanıt gösterdiği, 6'sında herhangi bir düzelme olmadığı ve kalan 7 hastada paroksetin, sitalopram ve fluvoksamin tedavisine karşın bir değişme saptanamadığı bildirilmiştir.[10] Bu bulguların tersi olarak paroksetinle[11] ve fluoksetinle [12] tedavi başarıları bildirilmiştir. Literatürde essitalopramın kleptomaniide etkinliğini araştıran açık etiketli bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 20 olgu essitalopram ile tedavi edilmişlerdir. Olguların %79'unda çalma davranışında düzelme bildirilmiştir. Bu çalışmada tedaviye yanıt verenler araştırmaya tedavileri ilaç veya plasebo alacak şekilde devam edilmiştir. Bu devam sürecindeki çift kör dönemde ilaç alanların %43'ünün ve plasebo alanların %50'sinin tedaviye yanıtızlık gösterdiği saptanmıştır. Bu oranlar arasında istatistiksel bir farklılık bulunamamış ve gerçek bir ilaç etkisi gösterilememiştir. [13]

SSGİ'lerin kleptomani tedavisinde etkin kullanımlarının yanı sıra literatürde SSGİ'lerin kendisinin kleptomaniye yol açabileceği de ortaya konmuştur. İlginç olarak değerlendirilebilecek bu durum da SSGİ'ler ile tedavi olan üç depresyon hastasında kleptomaniik davranışın ortaya çıkması bildirilmiştir.[14]

Kleptomaniinin depresyonla ilişkisi ve komorbiditesi nedeni ile farmakolojik tedavisinde SSGİ'lerin yanında diğer antidepresanlar, lityum, valproik asit ve EKT kullanımı tercih edilmiştir. SSGİ'ler dışında trisiklik ve tetrasiklik ilaçların da kullanımı ile ilgili olgu sunumları literatrede yer almaktadır. Trazodona yanıt veren ve vermeyen olgular, imipramine yanıtız fakat desipramine yanıt veren olgular ve nortriptiline yanıt veren bir olgu literatürde yer almaktadır. Bir olguda serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksin başarılı tedavi yanıtı bildirilmiştir.[15] Diğer yandan kombinasyonlar da denenmiştir. İmipramin ve lityum kombinasyonu ve fluoksetin ve lityum kombinasyonları ile başarılı yanıtlar bildirilmiştir.[9] Amitriptilin ile perfenazin kombinasyonunun ve manik özelliği de olan bir hastada valproat ile fluvoksamin kombi-

nasyonlarının başarılı sonuçları bildirilmiştir fakat valproat ile klomipramin başarısız olmuştur. [16,17]

Duygudurum Düzenleyicileri

Duygudurum düzenleyicilerin kleptomanideki etkisine bakıldığında lityumun tek başına kullanıldığı olgulardan sadece birinde etkili bulunurken diğer üç olguda başarısız olarak değerlendirilmiştir. [9,18] Lityum ile yapılan kombinasyonlarda ise olumlu ve olumsuz yanıtlar bildirilmiştir. Valproik asit bir olguda başarılı bulunmuş ve sekiz aylık takip süresince de etkisini sürdürmüştür. Karbamazepin ve klomipramin kullanımı olan bir hastada bu kombinasyon başarılı olamamıştır.[9]

Son dönemlerde nispeten yeni bir antiepileptik olan topiramate psikiyatrideki yeni kullanım alanları olan duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları yanında literatürde kleptomani olgularında da denenmiştir. Topiramate etkisini olasılıkla GABA reseptörlerine bağlanması ve ikincil mesajcı düzeyinde sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinden göstermektedir. Üç olgulu bir seride topiramatin tek başına veya bir SSGİ ile beraber kleptomanide etkili olduğu gösterilmiştir.[19]

Opioid Antagonistleri

Opioid antagonistleri dürtü ile ilişkili bozukluklarda faydalı bulunmuştur ve madde bağımlılığı ve dürtü kontrol bozukluğu olgularında kullanılmaktadır. Kleptomani farmakoterapisinde diğer önemli bir yaklaşım opioid antagonistleri olmaktadır. Kleptomaninin bağımlılık spektrumu ile olası ilişkisi tedavide opioid antagonistlerinin denenmesine yol açmıştır. Opioid antagonistlerinin dolaylı olarak dopamin sistemini etkileyerek etkinlik gösterdikleri ve kleptomanide gözlenen öznel haz ve istekleri etkilediği düşünülmektedir. Naltreksonun etkisini ventral tegmental alan ve prefrontal kortekste dopamin salınımını inhibe etmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ventral tegmental alanın beyinin ödül merkezi olduğu ve hayvan çalışmalarında bu alanın uyarılmasının öznel haz, dürtü ve aşerme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[20] En sık kullanılan opioid antagonisti naltreksondur. Naltrekson uzun etkili Mü, Kappa ve Lambda reseptörlerinin yarışmalı opioid antagonistidir. Bir çalışmada içlerinden birinin kleptomanik olduğu onbeş dürtü kontrol bozukluğu hastasında naltrekson günlük 100-200 mg dozlarda dürtüleri engellemede başarılı olmuş ve iyi tolere edilmiştir. [21] Literatürde bu ilaç grubunun kleptomanideki etkinliğini gösteren olgu sunumları bulunmaktadır, naltreksonun hem erişkinlerde ve hem de ergenlerde başarılı tedavi yanıtları bildirilmiştir.[22] Açık etiketli bir çalışmada kleptomanisi olan 10 hastanın sekizinin naltrekson tedavisi ile 12 haftalık süreçte çalma dürtülerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu ve %20'sinin ise semptomlarda tam remisyon gösterdikleri bildirilmiştir.[20] Retrospektif üç yıl süre ile naltreksonun monoterapi olarak 17 kleptomanik hastada kullanıldığı araştırmada hastaların dörtte üçünden fazlasının çalma dürtülerinde azalma olduğunu ve %41.1'inin çalmayı kestiğini ortaya koymuştur. [23] Dannon ve arkadaşları iki olgu nedeni ile kleptomanide naltrekson tedavisi kullanımını rapor etmişler-

dir. Her iki olguda da kleptomani davranışının tedavisinin sağlandığı ve remisyona ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca hastalarda çok düşük bir yan etki profili gözlemlenmiştir.[24]

Bir olguda 58 yaşında erkek hasta hem kleptomani ve hem de kompulsif cinsel davranış nedeni ile tedavi altına alınmış ve hastada fluoksetin, davranışçı tedavi ve psikoterapötik yaklaşımlar denenmiş fakat etkili bulunmamıştır. Takip eden dönemde hastada naltrekson kullanımına geçilmiştir 150 mg/gün gibi yüksek bir dozda hastanın hem cinsel dürtüleri ve hem de çalmaya karşı olan dürtüleri azalmıştır.[25]

Bu olgular vasıtasıyla yazarlar naltreksonun ventral tegmental alan-nükleus akkumbens ve medial orbital frontal korteks devreleri arasında etki ederek dürtü kontrol bozukluklarında zorlanma semptomları azaltarak etki edebileceğini ayrıca naltreksonun zorlanma semptomu yanında dürtü kontrol bozukluklarında görülen subjektif haz alma deneyimini de etkileyerek etkisini gösterdiği yorumuna gidilmiştir.

Anksiyolitikler

Dirençli kleptomani olgularında buspiron ile güçlendirme tedavilerinin yapılması veya tedaviye diazepam veya alprazolam gibi benzodiazepinlerin eklenmesinin kleptomani semptomları azalttığı gösterilmiştir. Diğer yandan klonazepam ve alprazolam kleptomani olgularında kısmi başarı sağlanarak tedavide kullanılmıştır. [9,12]

Elektrokonvulsif Terapi

Kleptomani tedavisinde EKT'nin başarılı uygulaması da literatürde bildirilmiştir. [9] Bu olgularda eşlik eden major depresyonun tedavi başarısında yeri olabileceği ihtimali de göz önünde bulundurularak bugün için kleptomani EKT tedavisini yeterli veri toplanana kadar dirençli olgularda kullanımı ile sınırlandırmanın uygun olacağı görülmektedir.

Kleptomani farmakolojik tedavisi yukarıda bildirilen olgu sunumları ve az sayıda çalışmanın ışığında hala karmaşıklığını sürdürmektedir. Bu farmakolojik tedavi zorluğunun diğer bir nedeni de kleptomani klinik heterojenitesidir. Dolayısıyla kleptomani farmakoterapisinde kleptomani alt tipinin belirlenmesi tedavi yaklaşımlarını da belirleyecektir. Kleptomaniye eşlik eden duygudurum semptomlarının varlığında mani ve depresyonla ilişkili kleptomani olgularında hastalar duygudurum düzenleyicileri ve antidepresanların kullanımından fayda görebilirler. Mağaza hırsızlığı için aşere ve ailesinde madde kullanım bozukluğu öyküsü bulunanlarda opioid antagonisti olan naltrekson kullanılabilir. Diğer yandan kleptomani semptomları dürtüsellik ve dikkat eksikliği ve /hiperaktivite bulguları ile seyredenlerde ise uyarıcılar etkili olabilir.[26]

Psikoterapiler

Psikodinamik Yaklaşımlar

Kleptomani tedavisinde farmakoterapilerin yanı sıra psikoterapiler de kullanılmaktadır. Psikodinamik faktörlerin kleptomani etiyojisindeki yeri araştırılmıştır. Psikoanalitik ve psikodinamik psikoterapiler geçmiş on yıllarda tercih edilen tedavi yaklaşımı olmuştur. Dinamik yaklaşımlarda temel hedef hastanın bilinçaltına erişmek, davranışın altında yatan motivasyonu belirlemek ve görüşmeler sürecinde hastaya davranışını değiştirmesinde yardımcı olmaktır. Psikoanaliz uzun bir tedavi sürecini içermektedir ve kleptomani ile ilgili tedavi sonuçları tartışmalıdır. Ayrıca bu terapilerde uzun dönemli takip bilgileri yeterli değildir. Psikodinamik yaklaşımların etkinliği herhangi bir kontrollü çalışma bulunmaması nedeni ile bilinmemektedir. Olgu sunumları, bazı hastaların psikodinamik yaklaşımlara zaman zaman başarılı sonuçlar verdiği, psikoterapinin ilaçlarla birlikte kullanımının da olumlu sonuçlanabildiği fakat diğer yandan bazı olguların ise yıllar süren terapiler sonrasında her hangi bir düzelme göstermediği bildirilmiştir. Erken yaşam deneyimlerinin ve mizacın etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kleptomanik bireylerin anne ve baba bakım puanlarının ve anne koruma puanlarının anlamlı olarak kontrol grubundan düşük olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların ayrıca daha yüksek yenilik arama puanları ve zarardan kaçınma puanları gösterdikleri ortaya konmuştur²⁷. Kleptomani hastalarında dürtüselliğin en önemli psikopatolojik özellik olduğu ve bu özelliğin kleptomaniyi diğer dürtü kontrol bozukluklarından ayırdığı bildirilmiştir. [28]

Davranışçı Terapiler

Kleptomani ile elde edilen veriler dürtü davranışını hedef alan davranışçı tedavilerin tedavi yaklaşımındaki olası yerini işaret etmektedir. Bilişsel davranışçı tedaviler kleptomani tedavisinde psikodinamik psikoterapilerin yerini almıştır. Bilişsel davranışçı tedaviler özellikle farmakoterapi ile birlikte kullanıldığında dürtü kontrol bozuklukları tedavisinde başarılı bulunmuştur. [29] Bilişsel davranışçı tedavinin depresyon, anksiyete bozuklukları ve patolojik kumar gibi bozukluklardaki etkinliği yanında kleptomani tedavisindeki etkinliği ile ilgili çalışmalar literatürde yer almamaktadır. Bilişsel davranışçı tedavilerin dürtü kontrol bozukluklarında kullanımı başlıca doğru olmayan ve işlevsiz düşüncelerin bilişsel yapılandırılması, strese karşı problem çözme yaklaşımları ile alternatif yanıtlar oluşturma ve yüksek riskli durumların belirlenmesi ile kaçınma davranışı oluşturarak yinelemelerin önlenmesi şeklinde sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar gizli duyarlılaştırma tekniğinin ampirik kanıtlar ışığında en başarılı yaklaşım olduğunu göstermektedir. Bilişsel davranışçı yaklaşımların dürtüselliği azaltma ve problem çözme becerilerini artırma hedefleri ile her tedavi protokolünde yer alması uygun olacak gibi görünmektedir. Diğer yandan bilişsel davranışçı tedavilerin kleptomanide etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktaysa da

bilişsel davranışçı yaklaşımın bu bozuklukları araştırmada etkin bir model olduğu genel kabul görmektedir. [26,30]

Literatürde bilişsel davranışçı tedavi ile ilgili kontrollü çalışmamaların bulunmamasının yanı sıra bazı olgu serileri yayınlanmıştır ve elde edilen sonuçlar ümit vericidir. Son birkaç on yılda bilişsel davranışçı tedaviler kleptomani tedavisinde ve eşlik eden davranış sorunlarında psikoanalitik ve psikodinamik tedavi yöntemlerinin yerine geçmiştir.[26] Bu süreç içerisinde başlıca kullanılan bilişsel davranışçı teknikler gizli duyarlılaştırma, imajinasyonel duyarsızlaştırma, sistematik duyarsızlaştırma, tiksindirici tedavisi, şekillendirme, davranışsal zincirleme, problem çözme, bilişsel yeniden yapılandırma, gevşeme teknikleri ve alternatif tatmin yöntemlerinin kullanılmasıdır.

İlk dönemlerde gizli duyarlılaştırma tekniği ön plana çıkmıştır. Gizli duyarlılaştırma tekniği çalma isteği ile birlikte hayal edilmiş çalma davranışlarının sonuçlarının ilişkilendirilmesi olarak uygulanmaktadır ve özellikle bulantı kusma gibi imajinasyonlar yerine kleptomaniye özgü sonuçlar ile örneğin yakalanma veya hapse atılma gibi durumlar yaratılarak başarılı bir şekilde kullanılabilir. [2] Bu yaklaşımda bireyler önceden belirlenen bir noktaya kadar yüksek sesle senaryoyu anlatırlar. Bu sırada her şey tüm detayları ile gözden geçirilir, eşlik eden anksiyete tanımlanır ve sonuçlar cezaevinde geçen güne veya mahkeme kararının okunduğu sürece kadar sürdürülür. Tekrarlayan caydırıcı olumsuz sonuçların ilişkilendirilmesi çalma davranışını azaltmakta ve uygun davranışın sağlanmasına da eşlik etmelidir. Bu tekniğin maruz bırakma ve yanıt engelleme teknikleri ile beraber kullanıldığı birolguda, hasta dört aylık bir süre içerisinde yedi kez tedavi oturumuna katılmıştır. Hastadan çalma davranışı ile beraber çalma davranışının sonuçlarını hayal etmesi istenmiştir. Bunlar dükkan sahibi tarafından görülme, güvenlik tarafından yakalanma, kelepçelenme, polis arabasına bindirilme, hâkim karşısına çıkma ve utanç duyguları oluşması şeklinde sıralanmıştır. Süreç içerisinde mağazalara gitmesi ve mağaza sahibi ve güvenlik tarafından izlendiğini hayal etmesi istenmiştir. Bu hasta sonuçta çalma davranışlarında azalma olduğunu fakat çalma dürtülerinde bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. [31]

Diğer bir teknik olan imajinasyonel duyarsızlaştırma ilaç tedavisi ve içgörü yönelimli tedavilere yanıt vermeyen iki kadın hastada başarı ile kullanılmıştır. Bu hastalar önce progresif kas gevşemesi sağlamışlardır. Sonrasında hastalardan çalma davranışının her basamağını hayal etmeleri istenmiştir, bu sırada terapist hastaya yaptığı yıkıcı bir davranış olduğunu, bu dürtüsünün kontrol edilebilir olduğunu kabul ettirip bir çalma davranışı ile sonlanmasını engellemiştir.[32] Bu terapi süreci ile hastalar son basamakta kendilerini frenleyebilmişlerdir. Sonuçta hastalarda kleptomani davranışında remisyon ortaya çıkmış takip sürecinde de üç hafta boyunca remisyon devam etmiştir.

Sistematik duyarsızlaştırmanın uygulandığı bir hastada bir çok çekici durum bir hiyerarşi oluşturmak amacı ile kullanılmıştır. Çalma dürtüsü oluşturma ve anksiyeteyi arttırma düzeylerine göre sınıflandırılmıştır. Onaltı görüşmenin yapıldığı terapi süreci sonrasında başarılı bir tedavi gerçekleşmiş ve takip

eden on ay sürecinde herhangi bir kleptomani davranışı ortaya çıkmamıştı.[33]

Son bir tedavi yaklaşımı olarak bilinen, hastaların bazen kendi kendine uyguladıkları alışverişi kesme davranışdır. Bu yaklaşımda hastalar bir tedavi girişimi olarak tüm alışveriş davranışlarını kendilerine yasaklarlar. Bir kendine yardım davranışı olarak oluşan bu tedavi ne yazık ki bazı olgularda izolasyonu arttırmaktadır. Ara sıra başarılı olan hastalar bunu bildirmekte fakat bu yaklaşımın tahmin edilenin de üstünde bir oranda uygulandığı kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E (Çev. Ed.) Hekimler Yayın Birliği, 2007.
2. Glover JH.A case of kleptomania treated by covert sensitization. Br J Clin Psychol 1985; 24:213-214.
3. Aggernaes M. A study of kleptomania with illustrative cases. Acta Psychiatr Scand 1961; 36:1-46.
4. Goldman MJ.Kleptomania, The compulsion to steal - What can be done? New Horizon Press, Far Hills, New Jersey,1998.
5. Hollander E ve Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. J Clin Psychiatry 1995; 56 Suppl 4:3-6.
6. Durst R, Katz G, Teitelbaum A, Zislin J, Dannon PN. Kleptomania: diagnosis and treatment options. CNS Drugs 2001; 15:185-195.
7. Hocaoğlu Ç, Kandemir G. Kleptomani tedavisinde seçici serotonin geri alım engelleyicisi (SSRI) kullanımı: Üç olgunun sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004; 14:204-208.
8. Grant JE, Potenza MN. Impulse control disorders: clinical characteristics and pharmacological management. Ann Clin Psychiatry 2004; 16:27-34.
9. McElroy SL, Pope HG, Hudson JL, Keck PE, White KL. Kleptomania: a report of 20 cases. Am J Psychiatry 1991; 148:652-657.
10. Grant JE, Kim SW. Clinical characteristics and associated psychopathology of 22 patients with kleptomania. Compr Psychiatry 2002; 43:378-384.
11. Kraus JE. Treatment of kleptomania with paroxetine. J Clin Psychiatry 1999; 60:793.
12. Lepkifker E, Dannon PN, Ziv R, Iancu I, Horesh N, Kotler M. The treatment of kleptomania with serotonin reuptake inhibitors. Clin Neuropharmacol 1999; 22:40-43.
13. Koran LM, Aboujaoude EN, Gamel NN. Escitalopram treatment of kleptomania: an open-label trial followed by double-blind discontinuation. J Clin Psychiatry 2007; 68:422-427.
14. Kindler S, Dannon PN, Iancu I, Sasson Y, Zohar J. Emergence of kleptomania during treatment for depression with serotonin selective reuptake inhibitors. Clin Neuropharmacol 1997; 20:126-129.
15. Camardese G, Picello A, Bria P. Venlafaxine: Successful treatment in impulsive disorders. Psychiatry Clin Neurosci 2008; 62:241-242.

16. Fishbain DA. Kleptomanic behavior response to perphenazine-amitriptyline HCL combination. *Can J Psychiatry* 1988; 33:241-242.
17. Kmetz GF, McElroy SL, Collins DJ. Response of kleptomania and mixed mania to valproate. *Am J Psychiatry* 1997; 154:580-581.
18. Chong SA, Low BL. Treatment of kleptomania with fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:314-315.
19. Dannon PN. Topiramate for the treatment of kleptomania: a case series and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:1-4.
20. Grant JE, Kim SW. An open-label study of naltrexone in the treatment of kleptomania. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:349-356.
21. Kim SW. Opioid antagonists in the treatment of impulse-control disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:159-164.
22. Grant JE, Kim SW. Adolescent kleptomania treated with naltrexone-a case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002; 11:92-95.
23. Grant JE. Outcome study of kleptomania patients treated with naltrexone: a chart review. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:11-14.
24. Dannon PN, Lowengrub KM, Iancu I, Kotler M. Kleptomania: comorbid psychiatric diagnosis in patients and their families. *Psychopathology* 2004; 37:76-80.
25. Grant JE, Kim SW. A case of kleptomania and compulsive sexual behavior treated with naltrexone. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13:229-231.
26. Grant JE. Understanding and treating kleptomania: new models and new treatments. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2006; 43:81-87.
27. Grant JE, Kim SW. Temperament and early environmental influences in kleptomania. *Compr Psychiatry* 2002; 43:223-228.
28. Bayle FJ, Caci H, Millet B, Richa S, Olie JP. Psychopathology and comorbidity of psychiatric disorders in patients with kleptomania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1509-1513.
29. Milton S, Crino R, Hunt C, Prosser E. The effect of compliance-improving interventions on the cognitive-behavioural treatment of pathological gambling. *J Gambl Stud* 2002; 18:207-229.
30. Hodgins DC, Peden N. Cognitive-behavioral treatment for impulse control disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(Suppl I):S31-40.
31. Guidry LS. Use of covert punishing contingency in compulsive stealing. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1975; 6:169-169.
32. McConaghy N, Blaszczyński A. Imaginal desensitization: a cost-effective treatment in two shop-lifters and a binge-eater resistant to previous therapy. *Aust NZJ Psychiatry* 1988; 22:78-82.
33. Marzagao LR. Systematic desensitization treatment of kleptomania. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1972; 3:327-328.

Depresyon Patofizyolojisinde Hippokampusun Rolü

The Role of Hippocampus in the Pathophysiology of Depression

M. Çağdaş Eker¹, Özlem Donat Eker²

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir

² Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Eş seçiminden belleğe, çok önemli işlevleri olan hippocampusun, aynı zamanda limbik korteksin bir parçası olarak emosyonların düzenlenmesinde de önemli görevleri vardır. Major depresif bozukluk (MDB) patofizyolojisinde rol oynayan pek çok beyin bölgesiyle olan karşılıklı etkileşimi yanı sıra hippocampusun antidepresanlara yanıt olarak gözlenen nörogeneze de sahne olması beyin görüntüleme çalışmalarında ön plana çıkmasını sağlamıştır. Nörogenezden sorumlu olan beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) anti-depresan yanıt ile ilişkili olduğu ve nörogenez engellendiği takdirde antidepresan ilaçların etkisiz kaldığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Depresyonda BDNF düzeyinin düşmesi sonucu nörogenezin azalması ile birlikte glukokortikoidlerin de olumsuz etkileri ile hippocampusta atrofi gelişmesi beklenmektedir. Bununla birlikte yineleyici ve ağır seyreden depresyonların hippocampal hacimde (HKH) küçülmeye yol açması daha olasıdır, çünkü ilk atak depresyon hastalarının manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ölçülen HKH'leri sağlıklı kişilerden çoğunlukla farklı bulunmamıştır. Bu bulgular, hippocampustaki atrofının ancak uzun dönemde gözlenebileceği ve BDNF düşüklüğünün bu duruma zemin hazırladığını düşündürmektedir. Buna karşılık hastalık öncesinde genetik ya da çevresel nedenlerle HKH'nin küçük olmasının da MDB'a yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüşse de bu tür bir yatkınlık için yeterli kanıt bulunmamaktadır ve depresyon seyrinde hippocampusta küçülmenin olduğuna yönelik görüş daha ön plana çıkmaktadır. İlk atak MDB hastalarında saptanan serum BDNF (sBDNF) düzeyindeki düşüklüğe karşın hastaların HKH'lerinin sağlıklı bireylerden farklı bulunmaması ve sBDNF düzeyi ile HKH arasında sadece hastalarda pozitif korelasyon gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgu, depresif hastaların hippocampuslarının BDNF düzeylerindeki dalgalanmalara hassas olduğunu düşündürmüştür. BDNF'nin MDB patogenezinde oynadığı rolün daha iyi aydınlatılabilmesi için hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenindeki dengesizlikler ve monoaminlerin etkilerinin de göz önünde tutulduğu izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Elde edilecek sonuçlar dirençli veya yineleyici depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Sözcükler: hippocampus, depresyon, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

ABSTRACT

Hippocampus, as a part of the limbic cortex, has a variety of functions ranging from mating behavior to memory besides its role in the regulation of emotions. The hippocampus has reciprocal interactions of with other brain regions which act in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD). Moreover, since the hippocampus is a scene for the neurogenesis, which can be seen as a response to antidepressant treatment, the hippocampus became a focus of attention in neuroimaging studies of MDD. It has been shown that brain derived neurotrophic factor (BDNF), that is responsible from the neurogenesis, is associated with the response to the antidepressants and antidepressant drugs are ineffec-

tive if neurogenesis is hindered. Hippocampal atrophy is expected with the decrease of neurogenesis as a result of the lower BDNF levels with the deleterious effects of glucocorticoids in depression. Recurrent and severe depression seems to cause such a volume reduction though first episode MDD subjects do not differ from healthy individuals in respect to their hippocampal volumes (HCVs) measured by magnetic resonance imaging methods. One may argue regarding these findings that the atrophy in the hippocampus may be observed in the long term and the decrease in BDNF levels may predispose the volume reduction. Although it has been postulated that smaller HCV as a result of genetic and environmental factors and prior to the illness, may cause a vulnerability to MDD, sufficient evidence has not been accumulated yet and the view that HCV loss develops as depression progresses is widely accepted. Findings that serum BDNF (sBDNF) is lower in MDD patients though HCVs of patients do not differ from healthy individuals and the positive correlation of sBDNF with HCV seen only in the patient group support this view. It can be assumed that depressed patients have sensitivity for the fluctuations in BDNF levels. Follow-up studies which consider effects of hipotalamo-pituiter-adrenal axis dysregulation and monoamine systems are needed to further elucidate the role of BDNF in the pathogenesis of MDD. Results of these studies may lead the way for the treatment of resistant or recurrent depressive disorder.

Keywords: hippocampus, depression, neurogenesis, brain derived neurotrophic factor (BDNF), magnetic resonance imaging (MRI)

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 11-21

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

M. Çağdaş Eker, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir , Turkey

E-mail: ekercagdas@yahoo.com

Major depresif bozukluk, % 5-17 arasında değişen yaşamboyu sıklığı ile dünyada en sık görülen rahatsızlıklar arasında yer almaktadır.[1,2] Bu nedenle riskli bireylerin ve daha etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesi için çok büyük bir çaba harcanmaktadır. Bu bağlamda manyetik rezonans görüntüleme girişim gerektirmeyen ama aynı zamanda in vivo bilgiler sağlayabilen bir yöntem olduğundan beyin araştırmalarında ön plana çıkan bir tekniktir.

Stres ile depresyon arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişkide kesişen noktalardan ikisi glukokortikoid yanıtı ve yeni nöron oluşumundaki bozulmadır ve kesişim noktası da hippokampus gibi görünmektedir. [3] Bu yazıda hippokampusun nörotrofik faktörler üzerinden manyetik rezonans çalışmaları da göz önünde bulundurularak depresyon patogenezindeki rolü üzerinde durulacaktır.

Nörogenezin Tarihçesi

Bilim çoğunlukla yerleşik olan düşüncelerin değişmesi ile ilerler ve sanıldığı gibi ilerleme yavaş yavaş yavaş değil sıçramalarla olmaktadır. Fakat bilimadamları yeni bilgiler konusunda çoğunlukla tutucudur ve yeni bilgileri kabullenmek çok uzun bir zaman alabilmektedir. Nitekim Cajal'ın "*Erişkinlerde sinir yolları sabittir ve değişmez. (Nöronların) Hepsini ölebilir ama hiçbiri geri*

gelmez." şeklindeki görüşü sinirbilimleri dünyasında zıt görüşe uzun bir süre şans tanımamıştır.[4]

1960'lara geldiğinde Altman ve Das erişkin sıçanlarda yeni nöron oluşumunu (nörogenez) defalarca gösterdikleri halde bu yeni bilgiler görmezden gelinmiştir.[5-7] 1970'lerin sonundan başlayarak Kaplan ve arkadaşları da sıçanlarda nörogenezi göstermesine karşın yine beklenen ilgiyi uyandıramamıştır.[8-10] 1980'lerde dişi kanaryalarda nörogenezin gösterilmesi ile nörogezeze ilgi yavaş yavaş gelişmeye başlamıştır.[11] Yeni geliştirilen teknikleri kullanarak Gould ve arkadaşları, glukokortikoidlerin sıçanlarda nörogenezi baskıladığını göstermiş ve bu çalışma ile erişkin memelilerde de nörogenezin varlığı yaklaşık 15 yıl önce genel olarak kabul edilmeye başlanmıştır.[12]

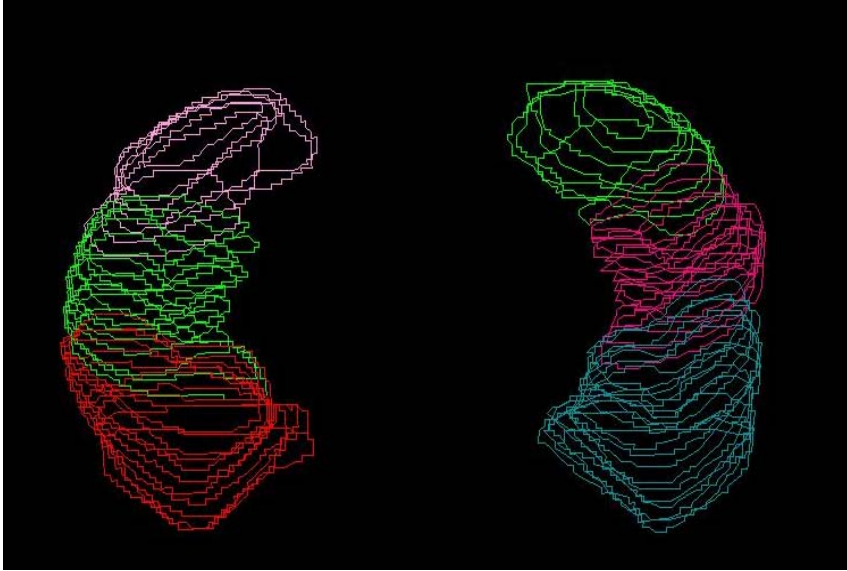
Primatların, bir memeli sınıfı olmasına karşın nörogenezin primatlarda da olup olmadığı sorusunun yanıtlanması gerekmekte idi. Gould ve arkadaşları, bir dizi çalışma ile değişik primat türlerinin erişkinlerinde de nörogenezin varlığını gösterdikten sonra sıra erişkin homo sapiens sapienste nörogenezin varlığını göstermeye gelmişti. [4,13-17] Manganas ve arkadaşları kısa bir zaman önce manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile erişkin insanlarda nörogenezin varlığına ilişkin *in vivo* bazı kanıtlar sunmuşlardır.[18] Konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) canlılarda hücresel düzeydeki değişiklikleri göstermesi imkansız olduğundan MRS ile nörogenezin kimyasal kanıtlarına ulaşılmıştır. Bu çalışma ile nörogenezin erişkin insanlarda da diğer memelilerde olduğu gibi iki bölgede sürdüğü gösterilmiştir: olfaktör bulbus ve hipokampus. (Nörogenezin tarihçesini merak edenler için Balu ve Lucki'nin bir ayrıntılı gözden geçirme yazısı bulunmaktadır).

Hippokampusun Yapısı ve İşlevlerine Bakış

Hippokampus hayvan stres modellerinde önemli bir yere sahiptir. Avcı stresi gibi zorlanmalara maruz bırakılan sıçanlarda hipokampusa dayalı (örn. uzaysal) bellek işlevlerinin yanısıra nöronal plastisite ve nörogenezin bozulduğu bilinmektedir.[19] Sözü edilen sonuçlar sıçanlara kortikosteroid uygulaması ile de elde edilebilmektedir.[19] Hippokampusun glukokortikoidlerin nörotoksik etkilerine çok açık olduğu gözönüne alındığında bu durum hiç de şaşırtıcı değildir.[20-22] Öte yandan hipokampus glukokortikoidlerin salınmasında hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksenindeki rolü ile önemli düzenleyici etkilerde de bulunmaktadır.[23]

Gerek glukokortikoid salınımındaki rolü gerekse emosyonların düzenlenmesindeki görevi nedeni ile ilgi odağı olan hipokampus, koronal anatomik kesitlerde denizatına (*syngnathidae hippocampus*) benzetildiğinden ismini bu küçük balıktan almıştır. Beyindeki yerleşimi temporal lobun derinlerinde, lateral ventrikül ile bazal gangliyanın komşuluğunda olan hipokampus amigdala ile birlikte limbik korteksi oluşturmaktadır.[24] Amigdala histolojik olarak çekirdek yapısına daha yakın olduğu halde hipokampus daha çok kortikoid (korteks benzeri) yapıdadır. Bu özelliği sayesinde hipokampus, limbik sistemin hem subkortikal hem de kortikal yapıları ile yakın ilişkide bulunarak emosyonların düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır.[24]

Histolojik olarak hipokampus üç bölüme ayrılmaktadır ve bu üç bölümün tamamına hippokampal formasyon adı verilmektedir. İlk bölüm cornu ammonis[1-4] bölgelerinin oluşturduğu esas hippokampus (proper) diğer bölümler ise dentat girus ve subiculumdur.[24] Ancak, hippokampusu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile histolojik olarak incelemek mümkün olmadığından hippokampus MRG çalışmalarında sıklıkla baş, gövde ve kuyruk (Şekil-1) ya da daha kabaca anterior ile posterior olarak bölümlenmektedir.



Şekil.1. Hippokampusun BRAINS2 programı ile üç bölüme ayrıldığı MR görüntüsü

Nitekim yaptığımız bir başka çalışmada anterior hippokampus gri madde hacminin eğitim düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterdik.[28] Anterior hippokampusun geri cevherindeki bu hacim artışının örgün öğrenimde geçen süre boyunca kişinin yeni bilgileri öğrenmesine bağlı olarak gelişen bölgesel nörogenez ve yeni sinaps oluşumu ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bu açıdan bakıldığında elde ettiğimiz bulgu, hippokampal nöronların sürekli öğrenmeye yönelik uzun süreli bir uyum gösterdiklerini düşündürmektedir.[28]

Hippokampusun HPA eksenine ilişkin görevleri ve bellek ile ilgili iyi tanımlanmış işlevleri yanısıra koku ile ilişkili işlevleri de vardır. DiRocco ve Xia'ın yaptığı çalışmada baskın ve çekinik erkeklerle karşılaşan dişi sıçanların baskın erkeği tercih etmelerinde feromonların etkili olduğunu düşündüren sonuçlara ulaşılmıştır.[29] Baskın erkek feromonunun dişi sıçanın hippokampusunda nörogenezi tetiklediği gösterilmiş ve tercihte nörogenezin rol oynayabileceğine işaret edilmiştir. Bir zamanlar varlığı kesinlikle red edilen ve görmezden gelinen nörogenezin böylelikle memelilerin eş seçimini bile etkilediği görülmektedir.

Hippokampus ve BDNF'nin Depresyondaki Rolü

Memelilerin duygusal yaşantısında hippocampus sadece eş seçiminde değil genel olarak emosyonların düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Vücudumuzdaki her işlevin homeostaz ve türün sürekliliği için olduğu ve emosyonların da bu amaca hizmet ettiğini, beynimizin de emosyonların hizmetinde akıllıca plan yapmak üzere evrimleştiğini söyleyebiliriz. Bu sayede homeostaz ya da türün devamı için hangi seçeneğin çıkarlarımıza daha uygun olduğunu belirleyip ona göre hareket edebiliriz. Bu açıdan bakıldığında emosyonlarını en verimli şekilde kullanan memelilerin homo sapiens sapiens olduğu çok açıktır. James Papez'in 1937 yılında hippocampusu emosyonların düzenlenmesinde görevli "Papez Devresi"nin merkezine oturtmasının ardından hippocampus araştırmalara sıkça konu olmuştur.[30] Son yıllarda ise depresyonda rol oynadığı düşünülen tüm beyin bölgeleri ile yakın ilişkide olması nedeniyle hippocampusun depresyon patofizyolojisinde de merkeze oturması uzun sürmemiştir. Depresyon modeli geliştirilen sıçanların hippocampuslarında nörogenезin bozulduğu ve antidepresanların nörogenезi nörotrofik faktörler üzerinden artırdığı gözlenince dikkatler, hippocampus ile antidepresanların ilişkisi üzerine odaklanılmıştır.[31] Nörogenез ile tutarlı bir şekilde en çok ilişkilendirilen nörotrofik faktör ise beyin kökenli nörotrofik faktördür (brain derived neurotrophic factor = BDNF). BDNF sadece antidepresan ilaçlarla değil aynı zamanda egzersiz ve sosyal etkileşim veya uyaran bakımından zengin ortamlarda da artış gösterir; fakat bu olumlu etki hippocampusu özgü görünmektedir.[31]

Bu bilgiler sonucu yine de "BDNF'nin tedavi ile yükselmesinin bir klinik anlamı var mı? Nörogenезin tedavi için ne önemi var?" şeklinde soruların akla gelmesi olağandır. Nörogenезin depresyon tedavisindeki yerine ilişkin en önemli çalışmayı Santarelli ve arkadaşları gerçekleştirmiştir.[32] Bu çalışmada bir grup sıçanın (hippocampustaki nörogenезin kaynağı olan) subgranüler bölgelerine radyasyon uygulanarak nörogenез engellenmiştir ve nörogenезin engellenmesi sonucunda antidepresanların etki gösteremediği anlaşılmıştır. Yine de nörogenезin yaşlılarda devam etmeyebileceği, buna karşılık yaşlılarda da AD etkinliğinin gözlenmesi nedeniyle bu bilgiyi temkinli değerlendirmeliyiz.[18] Ayrıca, hayvanlarda nörogenезin engellenmesinin doğrudan depresif ya da anksiyete benzeri belirtilere yol açmadığı, sadece antidepresanların olumlu etkilerinin ortaya çıkışını engellediği akılda tutulmalıdır.[33]

Depresyon ve antidepresanlarla hippocampusun ilişkisini gösteren hayvan çalışmalarından sonra sıra insanlarda ne olduğunu anlamaya gelmişti. Karege ve arkadaşlarının major depresif bozukluk (MDB) hastalarında serum BDNF (sBDNF) düzeylerindeki düşüklüğü göstermesinin ardından bizim ekibimiz de ayrı bulguyu tekrarlamış, dahası etkin antidepresan tedavi ile sBDNF düzeylerinin normale döndüğünü göstermiştir.[34,35]

Hippokampus ve MRG çalışmaları

Yukarıda sözü edilen tüm bu bilgileri birleştirdiğimizde, depresyonda bozulmuş nörojen ve glukokortikoidlerin olumsuz etkileri de gözönüne alınırsa, depresyon ile beraber hippocampusta atrofi gelişmesi beklentisi doğmaktadır. Bununla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hippocampus hacmini ölçen çalışmaların sonuçları ilk bakışta tutarsız görünmektedir: Bazı çalışmalarda hippocampal hacim depresif hastalarda sağlıklı kişilerden küçük bulunmuş iken bazı çalışmalarda ise bir fark saptanamamıştır.

Tutarsız görünen literatür gözden geçirildiğinde ise çalışmaların bazı özellikleri kıstas alındığında önemli bir kısmının tutarlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yaptığımız bir gözden geçirme ile hippocampus hacmini küçük bulan çalışmalarda orta yaş üstü, ağır ve yineleyici atak geçiren hastaların çoğunlukta olmasının ortak bir özellik olduğunu gösterdik.[36] 40 yaş altında ya da ağır olmayan hastalar alındığında ise hippocampal hacim farkı saptanamamaktadır. Bu durum, ilk atakla hippocampusta hacim değişikliğine yansımaya bazı işlev ve şekil bozukluklarının geliştiği ve yineleyen ataklarla bu şekil bozukluğunun daha geniş boyutlara ulaşarak küçülme şeklinde kendisini gösterebileceği şeklinde yorumlanabilir.[37,38] Bu sonucu öngören glukokortikoid varsayımı da kısaca şöyle özetlenebilir: Kronik strese uzun süre maruz kalmak glukokortikoidlere de uzun süre maruz kalmaya yol açar; bu durumda glukokortikoidler, nörojen engeller ve atrofiye neden olarak hippocampusta küçülmeye yol açar.[39]

Ancak glukokortikoid varsayımının atladığı iki önemli nokta bulunmaktadır. Birincisi, HPA eksen bozukluğu ailesel depresyonu, psikotik depresyonu ya da ağır depresyonu olanlarda tutarlı sonuçlar vermektedir.⁴⁰ İkincisi, hippocampusu küçük bulan çalışmalarda HPA ekseninde bozukluk olduğu gösterilebilmiş değildir.[41,42] Yukarıda sözü edilen tespiti açıklayabilmek için ise depresyon patogenezinde nörotrofik varsayım ile glukokortikoid varsayımları birleştirmek gerekmektedir. Nörotrofik varsayım göre nörojendeki bozulma depresyon patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.⁴³ BDNF düzeylerindeki düşüş glukokortikoidlerin de etkisi ile hippocampusta atrofiye neden olabilecektir.[36]

Depresyona Yatkınlık ve Hippokampus

Yine de olaylara tersinden bakmak ve diğer bir olasılığı da gözönüne almak gerekmektedir: Acaba halihazırda küçük hippocampus hacmi (HKH) depresyona yatkınlığa zemin hazırlıyor olabilir mi? Bu görüşe ilişkin en önemli kanıt Gilbertson ve arkadaşlarının yaptıkları bir tek-yumurta ikizleri çalışmasıdır.⁴⁴ Çalışmaya ikiz çiftlerinden oluşmuş dört grup gönüllü alınmıştır. İkizlerden biri Vietnam savaş gazisi iken diğer kardeş Vietnam'a gitmemiştir. Bu savaş gazilerinin ise bir grubunda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gelişmiş iken bir kısmında TSSB gözlenmemiştir. Bazı gaziler TSSB gelişmesine neden daha dirençli ya da daha duyarlıdır? Sorunun yanıtını çatışmaya katılmamış ikizlerin hippocampusları vermektedir. İkizlerin kendi arasında HKH farkı

bulunmamıştır: İkiz kardeşlerinde TSSB gelişen sağlıklı bireylerin HKH'leri, TSSB gelişen ikiz kardeşleri ile aynı bulunmuştur. Dahası, hastaların hippocampus hacimleri ile TSSB şiddeti negatif korelasyon göstermekte ve bu ilişki sağlıklı ikizlerin HKH'leri ile kardeşlerinin TSSB şiddeti arasında da gözlenmektedir. Dolayısı ile HKH küçüklüğü TSSB için bir risk faktörü gibi görünmektedir.

Hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Micheal Meaney'nin çalışmalarında doğum sonrası dönemde şefkat görmeyen sıçanların hippocampuslarında DNA metilasyonu yoluyla epigenetik değişikliklerin geliştiği ve stres yanıtında kalıcı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Annenin çocuğuna gösterdiği ilginin ise çocuğun strese verdiği yanıtı azalttığı görülmüştür.[45-47] Kalıtımın ise hippocampus aracılığı ile stres yanıtına katkısı Lyons ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur.[48] Bir grup yavru makak, annelerinden geçici süre ayrılmış ve ayrılığa verdikleri tepki ile bu stres sırasında gelişen kortizol düzeylerine bakılmıştır. Yavrular büyüdüğünde ise hippocampus hacimleri ölçülmüş ve anneden ayrıldığına daha çok ağlayanların büyüdülerinde hippocampuslarının daha küçük olduğu gözlenmiştir. Fakat hippocampus hacmindeki varyansın %54'ünü babalarının hippocampus hacmi açıklamaktadır; dolayısı ile babalarının hippocampusları ne kadar büyükse yavrularda (annelerinden ayrıldıkları sırada) o kadar az stres tepkisi gelişmiştir. Bu durum annenin ilgisi kadar babadan geçen genetik yapının da primatlarda önem taşıdığını göstermektedir.

Erişkin insanlarda yapılan çalışmalar ise küçük hippocampusun depresyona yatkınlık yaratıp yaratmadığı sorusuna kısmen yanıt verebilmektedir. Biri iki yıllık diğeri üç yıllık iki izlem çalışmasında ilgi alanı analizi (region of interest analysis) ile hippocampus incelenmiş ve izlemin başında daha küçük hippocampusu sahip olan depresyon hastalarının daha kötü bir gidişe sahip oldukları görülmüştür.[49,50] Ancak bu iki çalışmada ilk atak MDB hastaları yanısıra yineleyici MDB hastaları alındığından sonuçları genelleştirmek ve HKH küçüklüğünün depresyona yatkınlığa neden olduğunu söylemek güçtür.

Frodl ve arkadaşlarının aynı grup hastayla yaptığı vokal tabanlı morfometri (voxel based morphometry = VBM) çalışmasından çıkan sonuç ise hastalık sürecinde hippocampusun giderek küçüldüğü ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların hippocampuslarının iyi yanıt veren hastalarinkine oranla üçüncü yılın sonunda daha küçük olduğudur.[51] Bu sonuç ise hippocampusun hastalık süreci içinde giderek küçüldüğü şeklindeki görüşü desteklemektedir.

Sonuç

Son yıllarda nörotrofik faktör hipotezinin daha önplana çıktığını ve HKH küçülmesinin hastalık sürecinin bir sonucu olabileceği daha çok kabul görmektedir. Dahası depresyonda nörogenin bozulmasının işlevsel anlamda kişiyi depresyonun etkilerinden koruyucu olabileceği bile öne sürülmüştür. Nöronal etkinliğe dayalı nörogenin artışının tüm hippocampusu etkiliğe neden olacağı ve hippocampusun böylelikle yeni deneyimlere uyum sağlayarak yeni davranışları öğreneceği varsayımından hareketle Krishnan ve Nestler, stres verici olaylar sırasında sağlam kalmış (intakt) nörogenin uyu-

mu bozacak (maladaptif) deneyimlerin daha çok öğrenilmesine ve “depresif sekel” gelişimine yol açacağını öne sürerek nöroenezdeki bozulmanın doğal bir uyum süreci olduğunu belirtmişlerdir.[33]

Biz de yaptığımız bir başka çalışmada sBDNF düzeylerinin sağlıklı bireylerde hippokampal hacimlerle ilişki göstermediğini ancak, ilk atak depresyon hastalarının sBDNF düzeyleri ile HKH’leri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösterdik: Depresyondaki bireylerin hippokampusları BDNF düzeyindeki değişikliklere hassas hale gelmektedir.[52] İlk atak depresyon hastalarının hippokampal hacimlerini ise sağlıklı bireylerden farklı bulmadığımız için şu sonuca vardık: Zamanla, BDNF düzeyindeki düşüş HKH’nin küçülmesine, süregen ve daha ağır, tedaviye dirençli MDB’a neden olmaktadır. Bu durumda, BDNF düşüklüğü ağır ve yineleyici MDB hastalarında gözlenen HKH küçülmesini açıklayabilecektir. Ulaştığımız sonuçlar hippokampusun hastalık sürecinde küçüldüğünü öne süren nörotrofik varsayım yönündedir. Depresyon, hippokampusu BDNF düzeylerindeki değişikliklere hassas hale getiriyor. Şu an için bu durumun nedenini kesin olarak bilemiyoruz; ancak olasılıkla HPA ekseninde saptayamadığımız değişiklikler veya monoamin dengesindeki düzensizliklerin katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.[52]

Tüm bu bilgiler ışığında küçük hippokampal hacimlerin depresyona yatkınlık oluşturup oluşturmadığı eğer oluşturuyorsa bunun nedenleri henüz belirlenebilmiş değildir. Bununla birlikte özellikle tekrarlayan ve ağır depresif ataklar geçiren orta yaş üstü hastalarda HKH’lerinin daha küçük olacağını öngörebiliriz. Bu öngörüğü hippokampustaki nöroenezin antidepresanların etkisi için gerekli olduğu bilgisi ile birleştirdiğimizde tüm bu tartışmanın önemi daha iyi kavranacaktır. Sonuç olarak hippokampusun BDNF üzerinden depresyon patofizyolojisindeki rolünü daha iyi aydınlatmak üzere depresyon yaşamamış ama risk altındaki bireylerle yapılacak izlem çalışmalarına gereksinim vardır. HPA eksenindeki değişiklikleri ve monoamin sisteminin de etkilerini içermesi beklenen bu çalışmaların sonucunda, nöroenez üzerinde daha fazla durulması ile tedaviye dirençli ve yineleyici MDB hastalarının tedavisi için yeni seçenekler gündeme gelebilecektir.

Açıklamalar

Yazarlar, İhsan Doğramacı Vakfı’nın desteklediği SoCAT projesi kapsamında çalışmalarını sürdürmektedir. Yazarlar, Dr. Ali Saffet Gönül’e katkılarından dolayı teşekkür etmektedir.

Kaynaklar

1. Wong ML, Licino J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neuroscience* 2001, 2:343-351
2. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. Kaplan & Saddock’s comprehensive textbook of psychiatry. (Ed.ler: Saddock B, Saddock VA): 1575-1581. Lippincott Williams & Williams, 2005.
3. Sapolsky RM. The influence of social hierarchy on primate health. *Science* 2005, 308:648-652.

4. Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009, 33:232-252.
5. Altman, J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and rats. *Anat Rec* 1963, 145: 573–591.
6. Altman, J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 1965, 207:953–956.
7. Altman, J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965, 124: 319–335.
8. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977, 197:1092–1094.
9. Kaplan MS, Bell DH. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci* 1984, 4:1429–1441.
10. Kaplan MS, McNelly NA, Hinds JW. Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1985, 239:117–125.
11. Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983, 80:2390–2394.
12. Gould E, Cameron HA, Daniels DC, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992, 12:3642–3650.
13. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997, 17:2492–2498
14. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95:3168–3171.
15. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999, 286:548–552.
16. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:5263–5267.
17. Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 10910–10917.
18. Manganas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME ve ark. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 2007, 318:980-985.
19. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 2002,3:453-462
20. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985, 5:1222-1227.
21. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986, 7:284-301.
22. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system. The current state of confusion. *Stress* 1996, 1:1-16
23. Jöels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology* 2008, 583:312-321

24. Mesulam MM. Behavioral neuroanatomy. In Principles of behavioral and cognitive neurology. (ed. MM Mesulam) Oxford University Press, 2000.pp: 1-120.
25. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS ve ark. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000, 97:4398-4403.
26. Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. Hippocampus 1998; 8(4):313-322.
27. Strange BA, Dolan RJ. Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. Hippocampus 2001; 11(6):690-698.
28. Gönül AS, Demirel O, Kitis Ö, Eker C, Donat-Eker Ö, Ozan E. The effects of formal education on adult brain: a voxel based morphometry – darteel study. Klinik Psikiyatri Bülteni 2009 (baskıda)
29. DiRocco DP, Xia Z. Alpha males win again. Nat Neurosci 2007, 10:938-40.
30. Pierri JN, Lewis DA. Functional neuroanatomy. In Kaplan & Saddock's comprehensive textbook of psychiatry. (ed.ler Saddock BJ, Saddock VA): 3-32 Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
31. Duman RS and Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006, 59:1116-1127
32. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S ve ark. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 2003, 301:805-809.
33. Krishnan V, Nestler E. The molecular neurobiology of depression. Nature 2008, 455:894-902
34. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry Res 2002, 109:143-148
35. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005, 255:381-386.
36. Eker MC ve Gönül AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: meanings of inconsistency and directions for future research. World J Biol Psychiatry. 2009 Apr 17:1-17. [Epub ahead of print]
37. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI ve ark. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. Am J Psychiatry 2003, 160:83-89.
38. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, ve ark. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:1387-1392.
39. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. Biol Psychiatry 2003, 54:338-352.
40. Eker C, Ovali GY, Ozan E, Eker OD, Kitis O, Coburn K ve ark. No pituitary gland volume change in medication-free depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008, 32:1628-1632.
41. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci U S A 1996,93:3908-3913.

42. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M ve ark. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res*. 2007, 41:553-560
43. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002, 34:13-25
44. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP ve ark. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002, 5:1242-1247
45. Weaver ICG, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocrine Research* 2002, 28:699.
46. Weaver ICG, Diorio J, Seckl JR, Szyf M, Meaney M. Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression. Characterization of intracellular mediators and genomic target sites. *Ann NY Acad Sci* 2004, 1024:182-212.
47. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, Alessio A, Sharma S, Seckl JR ve ark. Epigenetic programming by maternal behaviour. *Nat Neurosci* 2004, 7:847-854.
48. Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:1145-1151.
49. Kronmüller KT, Pantel J, Köhler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA ve ark. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry* 2008, 192:472-473.
50. Frodl T, Jager M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T ve ark. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008, 33:423-430.
51. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I ve ark. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:1156-1165.
52. Eker MÇ, Kitiş Ö, Donat-Eker Ö, Ozan E, Gönül AS. İlaç kullanmayan ilk atak major depresif bozukluk hastalarında serum BDNF düzeylerinin hipokampus hacimleri ile ilişkisi. 13. Bahar Sempozyumunda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler

Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors

Zeynep Kotan¹, Aslı Sarandöl²,
Salih Saygın Eker¹, Cengiz Akkaya³

¹ Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

² Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

³ Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Yaygın bir psikiyatrik bozukluk olan depresyon patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Depresyonun biyolojik etiolojisi hakkında geliştirilen kuramlardan monoamin hipotezi ve nörotransmitter reseptör hipotezine son yıllarda depresyonun nöroplastisite hipotezi eklenmiştir. Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Beyin görüntüleme çalışmaları; depresyonlu olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenез ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Farmakolojik ve somatik antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenезi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir. Depresyonda üzerinde en çok çalışılan nörotrofik faktör olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin depresyon durumunda azaldığı yönünde veriler mevcuttur. Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenезi hızlandırdığını; plastisite ve nöronal hayatta kalımda rolü olan nörotrofin iletiliç yolu düzenlediğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, nöroplastisite, beyin kaynaklı nörotrofik faktör

ABSTRACT

Depression is a common psychiatric disorder. There is still very little known about the neurobiological alterations that underlie the pathophysiology of depression. Recently, neuroplasticity hypothesis is added to monoamine hypothesis and neurotransmitter receptor hypothesis which are among the theories about the biological etiology of depression. Neuroplasticity can be defined as alterations in structural properties and functions of neurons and synapses depending on various internal and external stimuli. Neurotrophic factors are molecules important for development and protection of neurons. The neuron needs the neurotrophic factors synthesized by itself for survival, differentiation and neuroplasticity. Hippocampus is one of the brain regions with highest level of neuroplasticity. Brain imaging studies reveal that there is hippocampal volume reduction in depression. This reduction may be due to stress induced alterations in neurogenesis and neurotrophic

factor expression in hippocampus. Pharmacologic and somatic antidepressant treatments increase adult hippocampal neurogenesis and neurotrophic factor expression and reverse effects of stress on hippocampal atrophy. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is the mostly studied neurotrophic factor in depression. There are data about decreased levels of BDNF in depression. Many studies suggest that BDNF is the "common final pathway" for actions of different antidepressants and chronic antidepressant treatment can enhance neurogenesis in adult hippocampus regulating plasticity and neurotrophin signalling pathways important in neuronal survival.

Keywords: Depression, neuroplasticity, brain derived neurotrophic factor

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 22-35

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Aslı Sarandöl, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Bursa , Turkey

E-mail: asli@uludag.edu.tr

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21' ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını ön görmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, majör depresif bozukluk en sık tanı konulan tiptir. [1] Major depresif bozukluk (MDB), psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur. MDB patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir. [2]

Depresyonun Biyolojik Etiyolojisi

Depresyonun biyolojik etiolojisi hakkındaki ilk kuram 1970'li yıllarda geliştirilen, depresyonun başta noradrenalin (NA) ve serotonin (5 HT) olmak üzere monoamin nörotransmitterlerin yetersizliğine bağlı olduğunu ileri süren "Monoamin Hipotezi" ne dayanmaktadır. Bunun kanıtı oldukça basittir. Bu nörotransmitterleri tüketen belirli ilaçlar depresyona yol açabilmektedirler. O dönemde bilinen antidepressanların (trisiklik antidepressanlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri) her ikisinin de bu nörotransmitterleri güçlendiren farmakolojik etkileri vardır. Dolayısıyla, düşünülen monoamin nörotransmitterlerin "normal" miktarının, belki bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla bir şekilde tükendiği ve bu şekilde depresyon belirtilerine yol açtığı yönündedir. MAO inhibitörleri, monoamin nörotransmitterleri parçalayan MAO enzimini inhibe ederek; trisiklik antidepressanlar da monoamin taşıyıcı pompalarının bloke ederek sinaptik aralıkta monoamin nörotransmitterleri arttırma yolu ile depresyonun iyileşmesini sağlarlar. Monoamin hipotezi, depresyon için aşırı basit bir hipotez olsa da dikkatleri noradrenalin, dopamin ve serotonin monoamin nörotransmitterlerine çekmesi ve bilinen antidepressanların bu üç monoamin nörotransmitter sisteminden biri veya daha fazlasında nörotransmisyonu arttırıcı yönde etkili olmasını sağlayan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlaması nedeniyle çok değerli

olmuştur.[3] Üç anahtar kimyasal taşıyıcı sisteminin kendi aralarındaki karmaşık bağlantılar, birçok noktada başka taşıyıcı sistemlerinin katkıları ve araya girmelerine de açıktır. Bütün bu bağlantılar ve etkileşimler sinaptik homeostasisin ne kadar çok yönlü ve karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. 5-HT, NA ve DA dışında asetil kolin, gama amino-bütirik asit ve glutamat da depresyon patogenezinde rol alan nöral iletilicilerdendir.

Klinik uygulamada ortaya çıkan bazı sorunlar monoamin hipotezinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu hipotezin açıklamada yetersiz kaldığı noktalar şu şekilde özetlenebilir:

1. Antidepresan ilaçlar verildikten sonra birkaç saat içinde sinaptik aralıkta ve sinaps öncesi nöron içindeki kimyasal iletilici miktarları artar. Oysa klinik düzelmenin ortaya çıkması için 1–4 hafta süre geçmesi gerekir.
2. Mianserin ve iprindol gibi monoaminlerin geri alınmasına etkili olmayan birçok bileşik antidepresan özelliklere sahiptir.
3. Monoaminlerin geri alınmasını inhibe eden amfetaminler ve kokain gibi bileşiklerin antidepresan özellikleri yoktur.

Bu veriler antidepresan etkinin mekanizmasının sadece sinaptik aralıktaki monoamin miktarlarının artırılmasıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Bu yüzden teorik düşünceler ve araştırmalar monoamin miktarlarından, antidepresanların uzun süreli kullanımı sonrası ortaya çıkan ikincil reseptör değişikliklerine yönelmiştir. "Nörotransmitter Reseptörü Hipotezi" bu çalışmaların sonucunda oluşmuştur. [4] Bu hipotez, kilit monoamin nörotransmitterlerin reseptörleriyle ilişkili bazı şeylerin yolunda gitmediğini ileri sürer. Buna göre, monoamin nörotransmitterlere ait reseptörlerin anormalliği depresyona yol açar. Nörotransmitter reseptörlerindeki böyle bir bozukluk, monoamin nörotransmitterlerin depresyonuna, reseptörlerin kendilerindeki anormalliklere veya nörotransmitterin mesajının reseptörden daha sonraki olaylara iletilmesindeki sinyal iletimi problemlerine bağlı olabilir. Monoaminlerin ve reseptörlerinin görüntüde normal düzeyde olmalarına karşın, bu sistemlerin normal olarak yanıt vermediğine ilişkin artan miktarda kanıtlar bulunmaktadır. Gen regülasyonunu kontrol eden intraselüler transkripsiyon faktörlerinin oluşumuna yol açan ikinci haberci sistemler, monoamin sistemlerinin yetersiz çalışmasını açıklayabilirler. "Gen Ekspresyonunun Monoamin Hipotezi", monoamin düzeylerinin ve monoamin reseptörü sayılarının görüntüde normal olmalarına karşın, monoaminlerin kendilerinin ve reseptörlerinin distalindeki moleküler kaynaklı bir yetersizlik biçimini ileri sürmektedir. Monoamin reseptörlerinden sinyal iletimindeki olası bir bozukluğun yeri olarak önerilen bir aday mekanizma, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) hedef genidir. [3]

Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda ve uzun süre depresyon geçiren hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken; genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde

yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir. [5] Bu gözlemlerden hareketle 1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun etki düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklamaya çalışılmış ve "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen nörotransmitterlerin miktarı, metabolizması ve postsinaptik bölgeyi reseptörler aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Antidepresan tedavi, depresyon sırasında bozulan monoaminerjik dengeyi sağlamanın yanı sıra öncelikli olarak yeniden şekillenmeyi eski konumuna getirir. [6]

Stres ve Depresyon

Depresyonun başlaması ve sürmesinde stresin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir. Ancak çevresel stresörlerin depresyondaki etkisi de genetik yatkınlıktan etkilenir. Çünkü genetik yatkınlık, sadece depresyona eğilimli oluşu değil, aynı zamanda bireyin strese cevabının doğasını ve hatta stresli olaylara maruz kalma ihtimalini bile değiştirebilir. Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Genetik ve genetik olmayan (erken yaşam olayları gibi) faktörlerin birbirlerini tamamlayıcı biçimde, perinatal periyottan peripubertal periyoda kadar uzanan bir gelişimsel dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı kırılganlığını arttırdıkları düşünülmektedir. Hatta annenin gebeliği süresince yaşadığı stres ve anksiyetenin bile hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen hiperaktivitesi vasıtasıyla çocuğun beyin gelişimini etkileyebileceği ve ileride depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir. [7]

İnsan beyni 100 milyar nöron ve bunun 10 katı kadar glia hücresi içermektedir. Hücreler fonksiyonel birimler şeklinde organize olmuştur ve her birinin kendine özgü rolleri vardır. Her hücre aynı genetik materyale sahip olmakla beraber, farklılaşma yoluyla genotipin farklı porsiyonlarını aktif olarak kullanarak değişik işlev ve özellikler sergiler. Nöronların çoğunluğu doğum esnasında bulunmakla beraber doğumu takip eden 3 yıl içinde nöronal göç, aksodendritik projeksiyon, miyelinizasyon, sinaptogenez ve nörokimyasal farklılaşma oluşur. Beyin geliştikçe nöronlar, kimyasal "mikroçevresel" uyarılara cevap olarak göç eder ve farklılaşır. En önemli uyarılar nörotransmitter reseptör araçlı iletilerdir. Bu yüzden beyin organizasyonunda "stres cevabı" çok önemlidir. Gerçek ya da algılanan tehlikeye verilen adaptif fizyolojik yanıtlar serisi; beyin, otonomik sinir sistemi, HPA eksen ve immün sistemde karmaşık, interaktif nörofizyolojik reaksiyonları içerir. Stres; belli bir süre, sıklık ve şiddette olduğunda değişim başlar. Stres cevabına aracılık eden nörokimyasal sistemler değişerek gelecekteki stresörlere karşı daha duyarlı hale gelir. Nörokimyasal olaylar zinciri, gen ekspresyonunun değişimi ile sonuçlanır. Yeni gen ürünleri, duyarlılık, öğrenme, bellek süreçleri ile gelişmekte olan beyindeki

farklılaşma ile ilişkili yapısal kalıcı değişikliklere yol açar. Nörotransmitterlerin gelişmekte olan beyindeki ana nörogelişimsel süreçlerde önemli rolleri vardır. Çocuklukta katekolamin aktivitesinde travma ile ilişkili değişimler beyin gelişimini etkileyerek beynin işlevlerini bozabilmektedir. Prenatal ya da maternal travmatik stresin nörogelişim üzerinde önemli etkisi olduğuna dair deliller de mevcuttur. Genel olarak, travma ne kadar erken oluşmuş ve şiddetliyse, nörogelişim o ölçüde bozulacaktır. [8]

Genetik olarak yatkın bireylerde, hipokampustaki stresle indüklenen değişimlerin depresyon gelişiminde ana etken olabileceği söylenmiştir. Hipokampusun deklaratif bellek ve uzamsal öğrenmedeki rolü ortaya konmuş olup MDB hastalarında bu hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozukluk olması, depresyonda hipokampus disfonksiyonunun rolü olduğunu desteklemektedir. [9] Yeni veriler hipokampusa ek olarak prefrontal korteksin depresyon nöropatolojisindeki önemini vurgulamaktadır. Prefrontal korteks, stres aracılı nörotoksinite ile ilişkili olabilir ve direk olarak hipokampus ile bağlantılıdır. [8]

MDB epizotları yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkin hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid-bağımlı olabileceğini göstermektedir. Hipokampal disregülasyonun moleküler ve hücresel temelini araştıran çalışmalar hipokampal nöronal plastisite de rolü olan nörotrofik ve nörojenik mekanizmalara odaklanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları; MDB'li olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir. [9]

Nöroplastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum esnasında büyük ölçüde tamamlanmış olur. Doğumu izleyerek 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaştan başlayarak sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir. [3] Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder. Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanı sıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam aksi kanıtlanmıştır.

Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı

olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt "sinaptik plastisite" olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonu" (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir.

Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- a. Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması
- b. Dendritlerde kırılma
- c. Dendrit boylarında uzama
- d. Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması
- e. Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)
- f. Yeni nöron oluşumu (Nörogenez)
- g. Nöron ölümü (Apoptoz)
- h. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler
- i. Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler
- j. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması
- k. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler
- l. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır.[10] Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenizde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenizde azalmaya neden olur.[3,11]

Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücre hayatta kalımını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör

etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirmektedirler.[12] İlk nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmaların sonucunda bulunmuştur. NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır. Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir. Bir başka deyişle, nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır.[13]

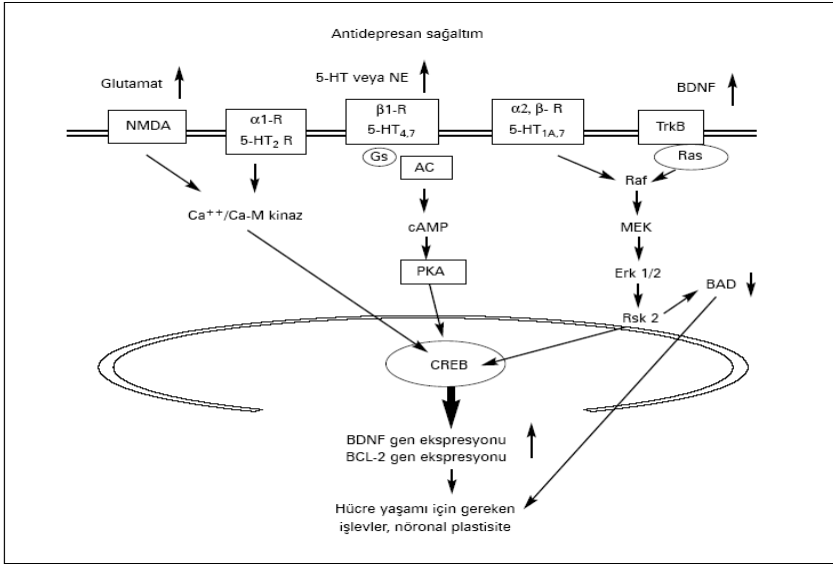
Nörotrofik faktörler arasında en iyi tanımlanmış grup nörotrofinler olarak adlandırılan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4)'ten oluşan gruptur.[12] Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75 Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır.[13]

Bugün, nörotrofik faktörlerin çoğunun etkilerini şu yolları etkileyerek gösterdiklerine inanılmaktadır: Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü, fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K)-Akt döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü. MAPK döngüsünün aktivasyonu, önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonunun indüklenmesi ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) önemli role sahiptir.[8] CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Uzun dönem antidepresan tedaviyle hipokampusta CREB düzeylerinin arttığı ve CREB'in indüksiyonu için geçen sürenin antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye denk düştüğü gözlenmiştir (Şekil 1). Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Antidepresanların hipokampusta CREB ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır.[12]

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Depresyon ile ilgili araştırmaların sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde im-

matür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler.[12] Sıçanlarla yapılan bir çalışmada korteksten elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişiminin arttığı gözlenmiştir.[14] Yine sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise striatumdaki hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücelere nörotoksin uygulanmış ve implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir .[15] Elde dilden bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi ve nöroplastisite ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.[12]



Şekil.1. Hücre içi sinyal yolları (12)

BDNF, özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik transmisyon ve hüresel uyarılabilirliği etkileyerek adaptif davranışlar ve öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyarıcı egzersiz ve öğrenmedir. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını stimüle etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır.[9]

Çeşitli hayvan modellerinde hem akut hem kronik stresin BDNF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda kronik stresin limbik beyin yapılarında atrofiye yol açtığı da bilinmektedir. Bu duruma nöronal aktivite, stres cevabı ve adaptasyonda kritik rolleri olduğu bilinen mineralokortikoid,

glukokortikoid ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılık eder. Stres nedeniyle kortizol ve glutamat gibi eksituar nörotransmitterlerin salınımı, reseptör sonrası döngülerin aktivasyonuna ve mitokondri aracılığıyla salınan kaspazlar yoluyla nekrotik ya da apoptotik hücre ölümüne yol açar. Mitokondri zarı üzerinde yer alan proapoptotik ve antiapoptotik proteinler arasındaki denge hipokampal nöron hayatta kalımı açısından kritik öneme sahiptir. Bu noktada BDNF'nin antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi artırıcı etkileri dikkat çekicidir. BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte ve bunun sonucunda artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron hayatta kalımı için gereken Bcl-2 sentezini artırmaktadır.

Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nörogenizin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF; plastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı majör öneme sahiptir.[16] Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir.[17]

BDNF'yi kodlayan gende sık rastlanan bir polimorfizm "Val" ve "Met" allelleri oluşturmaktadır. Bu polimorfizm, BDNF'nin hücre içi iletim ve salınımını etkilemektedir. Met alleleline sahip olanların hipokampuslarının doğumdan itibaren göreceli olarak küçük olduğu; dinlenme durumunda hipokampal hipoaktivite, öğrenme esnasında hipokampal hiperaktivite gözlemlendiği ve hipokampal bellek fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durum hipokampusun strese duyarlılığındaki artışa katkıda bulunabilmektedir. [18]

Depresyon ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Pek çok çalışmada [19-23] tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Literatürde BDNF düzeyleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özkıyım girişiminde bulunan depresif hastaların bulunmayanlara ve kontrollere kıyasla düşük BDNF düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır.[24,25] Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi ya da elektrokonvulsif tedavi sonrası yükseldiğini saptamaktadır.[26-30] Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenizi hızlandırdığını; plastisite ve hücre hayatta kalımda rolü olan cAMP ve nörotrofin iletili yolları düzenlediğini göstermektedir. CREB ve BDNF antidepresanlara verilen terapötik cevabın anahtar öğeleridir.[16]

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), pek çok dokuda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiyogenik bir sitokindir. VEGF, makrofajlar, keratinositler, T hücreleri, böbrek ve düz kas hücrelerinin yanı sıra çeşitli tümör hücreleri tarafından da üretilir. [31] VEGF'nin, erişkin hipokampusunda nörojenезi ve nöron proliferasyonunu kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır.[32] VEGF, apoptozu inhibe ederek ve ilgili vasküler-nöronal ağların gelişimini indükleyerek beyinde nöronlar açısından koruyucu bir faktör olup, öğrenme ve bellek gibi hipokampal süreçlerde rolü olan sinaptik plastisite ve sinaptik transmisyonunda da rol alır.[33, 34] Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı [35] ve elektrokonvulsif tedavi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. [36]

İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3'te lokalizedir. Genin promotör bölgesinde yer alan bazı polimorfizmlerin amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. İga ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MDB hastalarında periferik lökositlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede VEGF ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Antidepresan tedavi sonrası artmış olan seviyeler düşmüş ve azalma süresinin klinik iyileşme ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. [37] Bir başka çalışmada ise tedavi edilmiş depresyon hastaları ve kontrol grubu arasında plazma VEGF seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. [38] Yine bir başka çalışmada ise depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum VEGF seviyelerinde farklılık saptanamamış olmakla birlikte, VEGF'nin duygudurum bozukluklarının çeşitli alt tiplerinde rol alabileceği belirtilmiştir.[39] Kahl ve arkadaşlarının çalışmasında sınır kişilik bozukluğu eş tanımlı MDB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum VEGF seviyelerinin arttığı saptanmış ve bu artışın depresyonda görülen endokrin değişikliklere benzer şekilde koruyucu bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. [40]

Diğer Nörotrofik Faktörler

NT-3, hipokampusun dentat girusunda yoğun olarak bulunan bir nörotrofik faktördür. MDB'li yaşlı hastaların serebrospinal sıvılarında [41] ve özkıyım kurbanlarının hipokampuslarında [42] artmış olarak bulunmuştur. Preklinik çalışmalar sıçan hipokampusunda tekrarlayan stres sonrası artmış NT-3 ekspresyonu tespit etmiştir ancak zıt veriler de mevcuttur.[9] NGF'nin de erişkin beyinde hücre hayatta kalma ve sinaptik plastisite üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak antidepresan etki mekanizmasındaki rolü tam olarak belirlenememiştir. [43]

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), santral sinir sisteminde büyüme için kolaylaştırıcı etkileri olan bir polipeptid hormondur. Primer olarak karaciğerde sentezlenip kan dolaşımına katılmakla beraber, santral sinir sisteminde de üretilmektedir. Kan beyin bariyerini geçtiği için hem dolaşımdaki hem de endojen olarak sentezlenen IGF-1, hipokampustaki nöronal fonksiyonu etkilemekte ve hipokampal nörojenезde de önemli rol almaktadır. [9]

Kronik antidepresan tedavi hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonunu artırmaktadır ve antidepresanlara verilen hücresel cevabın en azından kısmen IGF-1 ile düzenlendiği söylenebilir. [44]

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), nöron hayatta kalım ve maturasyonunu destekleyen bir progenitör hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından eksprese edilir. Hipokampustaki tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır. MDB hastalarında FGF-2 ve reseptörlerinin ekspresyonunda değişim olduğu ve bu değişimin antidepresan tedavi ile geri dönebildiği gözlenmiştir. [45] Stres ve glukokortikoidlere maruziyet FGF-2 ekspresyonunu modüle ederek MDB hastalarının hipokampusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir. Bu sonuçlar antidepresanların hipokampal nörojenezi artırmalarının bir yolunun da FGF-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Siliyer nörotrofik aktör (CNTF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi diğer bazı nörotrofik faktörlerin de hipokampusun dentat girusunda nörojenik etkileri olduğu yönünde veriler mevcuttur. [9]

Sonuç

Bu bulgular stres ve antidepresan cevabın oluşumunda birden fazla büyüme faktörünün rol aldığını göstermektedir. Nöronal aktivitenin artması ya da azalması BDNF, VEGF gibi faktörlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin promotor bölgelerindeki düzenleyici elemanlar (CREB) da bu regülasyona katkıda bulunmaktadır. Bu faktörlerden birinde eksiklik ya da işlev bozukluğu olduğunda önemli nöronal süreçlerin diğer faktörler tarafından kontrol edilerek kompensasyon sağlandığı düşünülebilir. Bir diğer olasılık da her bir faktörün benzer ve farklı tamamlayıcı etkilerle hücresel ve davranışsal sağlığa katkıda bulunduğuudur. Nörotrofik faktörlerin stres ve antidepresan tedavi cevabına olan etkileri ve aralarındaki ilişki tüm bu olasılıkların geniş çaplı araştırmalarla açıklığı kavuşturulması ile anlaşılabilir.

Kaynaklar

1. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. *NeuroTherapeutics* 2005; 2:590-611.
2. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45:104-114.
3. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler) 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003.
4. Kırılı S. Depresyon. 1. Baskı, Bursa: Psikiyatri ve Sanat Yayınevi, 2002: 26-30.
5. Sala M, Perez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:393-405.
6. Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:481-490.

7. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4:35–50.
8. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8; 3:141–174.
9. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007; 18:391–418.
10. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:39–42.
11. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12796–12801.
12. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:100–110.
13. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4:51–56.
14. Palizvan MR, Sohya K. Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 2004; 126:955–966.
15. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76: 306–314.
16. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. ve ark. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78:267–269.
17. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–3261.
18. Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180; 3:305–313.
19. Karege F, Perret G, Bandolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressive patients. *Psychiatry Res* 2002; 109; 2:143– 148.
20. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1068–1072.
21. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N. Alterations of serum levels of Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without Antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70–75.
22. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1256–1260.
23. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101:239–244.
24. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:78–85.

25. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007; 56:93–97.
26. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–265.
27. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Ozlem D, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:381–386.
28. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;42:521-525.
29. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Debbio AD, Bianchi C. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008; 105:279–283.
30. Piccinni A, Debbio AD, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I. Plasma Brain-Derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 349 – 355.
31. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
32. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425:479–494.
33. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004; 36:827 – 835.
34. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 113:607 – 626.
35. Heine VM, Zareno J, Malsam S, Joels M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005; 21:1304 –1314.
36. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003; 23:10841–10851.
37. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 658–663.
38. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 2008; doi:10.1038/sj.mp.4002138.
39. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:146–149.
40. Kahl KG, Bens S, Ziegler K Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schwieger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 353–357.

41. Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, Otten U. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 510–513.
42. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 315–324.
43. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 603–614.
44. Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 2004; 75: 451–460.
45. Gaughran F, Payne J, Sedgwick PM, Cotter D, Berry M. Hippocampal FGF – 2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull* 2006; 70: 221–227.

Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi

N-Methyl D-Aspartic Acid (NMDA)

Receptors and Depression

Vahap Ozan Kotan ¹, Salih Saygın Eker ¹,
Enver Yusuf Sivrioglu ², Cengiz Akkaya ²

¹ Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

² Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Depresyonun monoaminergic hipotezi, duyu durum bozukluklarının patofizyolojisini araştırma ve önemli etkinliğe sahip antidepresanların geliştirilmesinde bir temel oluşturmuştur. Günümüzün antidepresan tedavileri yalnızca serotonin ve/veya noradrenalin biyoyararlanımını arttırmayıp, aynı zamanda sinaptik plastisiteyi artırarak adaptif değişiklikler ortaya çıkarmaktadır. Major depresif bozukluk (MDB) patogenezi ve antidepresan tedavilere yeni yaklaşımlar hücresel hayatta kalım ve nöroplastisiteyi düzenleyen hücre içi hedeflere yöneliktir. Sinaptik plastisitenin kaybı ve hipokampal atrofi bu yaygın hastalığın belirgin özellikleri gibi görünmektedir. Genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi ile hipokampal nöronlar strese daha duyarlı hale gelmektedir. Stresin hipokampal alanlar başta olmak üzere beyinde nöronal hasara sebep olduğu deneysel kanıtlarla gösterilmiştir. Glutamaterjik transmisyon aktivasyonunun stresle indüksiyonu aşırı N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör stimülasyonu aracılığıyla nöronal hücre ölümünü tetikleyebilmektedir. Son yıllarda MDB'de arttığı ileri sürülen inflamasyon ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin de, NMDA reseptörü üzerinden nörotoksiteyi arttırdığı düşünülmektedir. Hem standart antidepresanlar hem de NMDA reseptör antagonistleri stresle indüklenen nöronal hasarı önleyebilmektedir. NMDA antagonistleri depresyonun hayvan modellerinde belirgin şekilde, klinik denemelerde de kısmen etkin bulunmuştur. Bugün hala duyu durum bozukluklarında yeri olan kompleks hücresel ve moleküler olayları anlamaya uzak olursa da, MDB patogenezinin araştırılmasında glutamat nörotransmisyonunun önemli bir yere sahip olduğu söylenebilir. Daha etkin antidepresan tedavi araştırmasında, NMDA reseptör fonksiyonunun azaltılması umut vaat eden bir mekanizmadır.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, glutamat, NMDA

ABSTRACT

The monoaminergic hypothesis of depression has provided the basis for extensive research into the pathophysiology of mood disorders and has been of great significance for the development of effective antidepressants. Current antidepressant treatments not only increase serotonin and/or noradrenaline bioavailability but also originate adaptive changes increasing synaptic plasticity. Novel approaches to depression and to antidepressant therapy are now focused on intracellular targets that regulate neuroplasticity and cell survival. Accumulating evidence indicates that there is an anatomical substrate for such a devastating neuropsychiatric disease as major depression. Loss of synaptic plasticity and hippocampal atrophy appear to be prominent features of this highly prevalent disorder. A combination of genetic susceptibility and environmental factors make hippocampal neurons more vulnerable to stress. Abundant experimental evidence indicates that stress

causes neuronal damage in brain regions, notably in hippocampal subfields. Stress-induced activation of glutamatergic transmission may induce neuronal cell death through excessive stimulation of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors. Recent studies mention that the increase of nitric oxide synthesis and inflammation in major depression may contribute to neurotoxicity through NMDA receptor. Both standard antidepressants and NMDA receptor antagonists are able to prevent stress-induced neuronal damage. NMDA antagonists are effective in widely used animal models of depression and some of them appear to be effective also in the few clinical trials performed to date. We are still far from understanding the complex cellular and molecular events involved in mood disorders. There appears to be an emerging role for glutamate neurotransmission in the search for the pathogenesis of major depression. Attenuation of NMDA receptor function mechanism appears to be a promising target in the search for a more effective antidepressant therapy.

Keywords: Depression, glutamate, NMDA

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 36-44

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Vahap Ozan Kotan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Bursa , Turkey

E-mail: ozankotan@hotmail.com

Günümüzde yapılan araştırmalarda, major depresif bozukluk (MDB) hastalarında başta hipokampus olmak üzere beyin bazı bölgelerinde nöroanatomik değişiklikler olduğu saptanmıştır.[1,2] MDB hastalarının önemli bir kısmında gözlenen hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenindeki aktivasyon artışı sonucu glukokortikoid salınımındaki artış ve kronik stresin başta hipokampus olmak üzere beyin bölgelerindeki nöroanatomik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[3,4] Stres sırasında salgılanan glukokortikoidlerin, hipokampusda nöron atrofisine iki temel mekanizma ile yol açtığı düşünülmektedir. i) nörotoksik etkenlere duyarlılık artışıyla sonuçlanan azalmış glukoz alımı [5]; ii) glutamaterjik iletimin artmış aktivasyonu sonucu glukokortikoid düzeylerindeki artış. [6]

Manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda anterior singulat kortekste glutamat miktarında azalma gibi çeşitli spesifik glutamat döngüsü değişikliklerinden söz edilmektedir.[7,8] Duygudurum bozukluklarında glial hücre kaybı olması, glutamat nörotransmisyonunda karmaşık değişikliklere neden olmaktadır.[9] Glial hücrelerin glutamat geri alımı, sinapstan glutamatın uzaklaştırılmasında etkin olan mekanizmadır. Bu nedenle glial hücre sayısının azalması toksik düzeyde hücre dışı glutamat birikimi ile sonuçlanabilir.[10] Glial azalma sonuç olarak glutamaterjik hiperaktiviteye yol açar. Glial hücreler aynı zamanda sinaptik ağ gelişiminde rol alan trofik faktörler de saldılarından, glial fonksiyon anormallikleri duygu durum bozuklukları patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir.[11] Bununla beraber, stres prefrontal korteks, nükleus akumbens ve hipokampusda hücre dışı glutamat düzeylerini artırır.[9] Adrenal bezleri çıkarılmış sıçanlarda yapılan çalışmalarda beyinde hücre dışı glutamat düzeylerinde strese bağlı yükselmenin kortikosteron aracılığıyla olduğunu destekler nitelikte veriler elde edilmiştir.[12,13]

Sonuçta glutamat reseptörlerinin aşırı stimülasyonu hücre içi kalsiyum (Ca) artışı aracılığıyla hücre ölümüne neden olur. Glutamat maruziyetine bağlı nöronal ölüm büyük ölçüde NMDA reseptör aracılı olmaktadır. Hücre içinde Ca artışı toksik döngüleri başlatarak serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, nitrik oksit sentezi ve salınması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açmaktadır.[14]

Glutamat salınımının inhibisyonu, depresyon tedavisinde önemli bir yaklaşım gibi görünmektedir. MDB pratiğinde kullanılan lityum ve lamotrijinin glutamat geri alımını arttırdığı, glutamat reseptör fonksiyonunu ve glutamat salınımını azalttığı gösterilmiştir.[15,16] Bir başka çalışmada ise, imipraminin prefrontal kortekste glutamat fazlalığını belirgin şekilde önlediği saptanmıştır. Bir glutamat salınımı inhibitörü olan riluzolün, depresyon modelinde sıçanlarda ortaya çıkan anhedoni ve çaresizlik davranışlarını azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.[18] İnsan çalışmalarında ise riluzolün gerek monoterapi olarak gerekse standart antidepresan tedaviye eklenmesi sonucunda unipolar ve bipolar depresyon tedavisinde depresyon belirtilerini azalttığı saptanmıştır.[19]

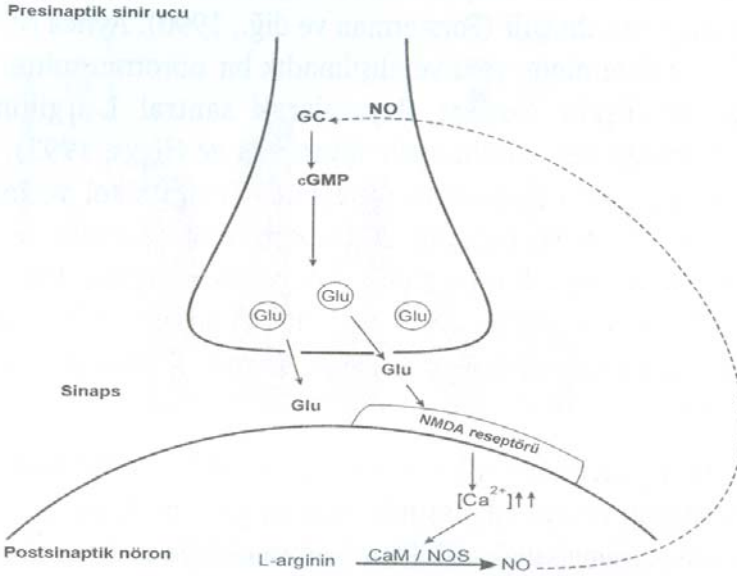
Antidepresan İlaçlar, Nörogenез ve NMDA

Sonuçları tartışmalı olmakla beraber özkıyım girişiminde bulunan MDB hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda NMDA reseptör kompleksinin glisin tarafına bağlanmasında azalma olduğu saptanmıştır.[20] Benzer bir postmortem çalışmada ise bir nonkompetitif NMDA reseptör antagonisti olan H-MK-801'in bağlanma özelliklerinde değişiklik saptanmamıştır.[21] Stresin HPA eksenini aktive ederek NMDA reseptörleri aracılığıyla hipokampal nörogenезi azalttığı düşünülmektedir.[22] Glutamat NMDA reseptörlerine etki ederek nörogenезi azaltırken, H-MK-801 gibi NMDA antagonistleri ise nörogenезi artırmaktadır.[23] Antidepresan ilaçlar ve lityum gibi duygudurum düzenleyicilerin kronik kullanımı dentat girus granül hücrelerinde nörogenезi artırmaktadır. Kronik antidepresan tedavi ile artan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) de nörogenезin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.[24]

Antidepresanlar NMDA aracılı nöronal hücre ölümünü engellemekte [25] ve kortikal zarlarda NMDA reseptörünün sitriknin-duyarlı olmayan glisin bölgesini azaltmaktadır. [26] Hayvan çalışmalarında antidepresanların, H-MK-801'in sıçan beyin zarlarına bağlanmasını inhibe ettiği ve NMDA reseptör indüksiyonunu azalttığı gösterilmiştir.[27,28] Uzun süreli antidepresan kullanımının, aktif glisin bölgelerinin bir kısmında azalmaya neden olarak NMDA reseptör fonksiyonunu azalttığı öne sürülmektedir.[25] Yine antidepresanların BDNF ekspresyonunu arttırma yoluyla NMDA reseptör alt ünitelerinin (NR2A ve NR2C mRNA) düzeylerini azaltarak etkili olabileceği ileri sürülmektedir.[29] Bu temele dayanarak, antidepresanların BDNF oluşumunu artırarak ve NMDA reseptörlerini antagonize ederek ulaştıkları fonksiyonel bir son noktanın hasara yatkın nöronların korunmasını sağlayacağı öngörülebilir.[30]

Nitrik Oksit ve NMDA Reseptörü İlişkisi

Bazı klinik ve deneysel çalışmaların sonuçları periferde olduğu kadar santral sinir sisteminde de önemli biyolojik aktivitesi olan nitrik oksit (NO) alkol ve madde bağımlılığı, şizofreni, duygudurum bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da rolü olabileceğine işaret etmektedir.[31–34] NMDA reseptörlerinin glutamat aracılığıyla uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca girişine yol açarak NO sentazın (NOS) Ca/kalmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktivasyonu NO sentezlenmesi ve artışına sebep olur. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve salınan NO guanilat siklazı uyararak presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını tetikler.[31,35] Bu döngüsel ilişki, şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil.1. Santral sinir sisteminde NO - Glutamat (Glu) - NMDA reseptörü ilişkisi [31]

Glutamat üzerinden NO aktivitesinin düzenlenmesinin antidepresan etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[31,36] Bir çalışmada fluoksetin ve tianep-tinin santral sinir sisteminde NOS'u inhibe ederek NO aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. [37] Antidepresanların glutamat aktivitesini inhibe edici etkile-

rine santral sinir sisteminde NOS inhibisyonu yapan etkilerinin de dolaylı olarak katkı sağlıyor olabileceği ileri sürülmektedir. [38–40]

İnflamasyon ve NMDA Reseptörü İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MDB hastalarında arttığı gösterilen IL–1, IL–2, IL–6 interlökinleri ve tümör nekroz faktör (TNF) sitokini gibi inflamatuvar medyatörler, kinürenin yolağının aktivasyonu aracılığıyla glutamat reseptör agonizmini arttırabilirler.[41–46] Kinürenin yolağının NMDA reseptörüne bağlanan iki son ürünü vardır: Biri NMDA reseptör agonisti olan quinolinik asit, diğeri ise NMDA reseptör antagonisti olan kinürenik asit. [46] Santral sinir sisteminde yalnızca glia hücreleri quinolinik asit sentezi için gerekli enzim yolağının tümüne sahip olduğundan; glia hücreleri üzerine etki eden inflamatuvar medyatörler, sonuçta NMDA agonizmasının artmasına neden olan, quinolinik asitin kinürenik asite oranını artırırlar. NMDA agonizmine ek olarak, quinolinik asit direk glutamat salınımını arttırır.[41,46] Sonuç olarak inflamatuvar medyatörler, nörotoksosite ile sonuçlanan aşırı NMDA reseptör agonizmasına yol açarlar.

İnflamatuvar medyatörler ile glutamat arasındaki etkileşim karşılıklıdır. Glutamat endotoksinle aktive olmuş mikroglialardan tümör nekroz faktörü (TNF) salınmasına yol açar.[46] NMDA antagonisti olan ketamin gliada endotoksinin tetiklediği TNF sentezini engellerken [47], memantin ise mikroglialın endotoksin aracılı aktivasyonunu azaltıcı etki gösterir. [48] NMDA reseptörlerinin glutamat veya quinolinik asit ile aktivasyonu mikrogliaları aktive ederek inflamatuvar medyatör salınımını arttırarak kısır bir döngüye yol açar. Astrositler eksitator aminoasit taşıyıcıları (EAAT) aracılığıyla fazla glutamati alarak nöronları toksisiteden korumaya yardımcı olur. Multipl sklerozdaki kortikal lezyonlarda aktive olmuş mikrogliaların varlığı ile bölgesel EAAT kaybı bilinmektedir. [49] Bu kayıp mikroglia aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Mikroglia tarafından salınan inflamatuvar medyatörler astroglial EAAT ekspresyonunu bozarak glutamat geri alımını azaltırlar. İnflamatuvar medyatörlerin tüm bu mekanizmalarla, aşırı NMDA reseptör agonizmasına ve nörotoksitenin artmasına neden olduğu düşünülmektedir.[46,50]

Sonuç

Santral sinir sisteminin primer uyarıcı ileticisi olan glutamat, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açabildiğinin ve bu uyarılmanın stresle indüklenebildiğinin anlaşılmasını takiben, psikiyatrik hastalıkların etiopatogeneziyle ilişkilendirilmeye başlanmış bir nörotransmitterdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar glutamat, NMDA ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte sonuçlara sahiptir. Bu ilişkinin direk ve dolaylı yollarla, farklı yönleri olduğu ortaya konmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülen NO ile NMDA reseptörü ilişkisi, inflamasyon artışı ile NMDA reseptörü ilişkisi bu yönlerden yalnızca ikisidir.

Santral sinir sistemindeki yaygınlığı ve nöronal hasara yol açma potansiyeli göz önüne alındığında glutamat ve NMDA reseptörü, sinaptik plastisitede kayıp ve hipokampal atrofiye neden olabilen bir hastalık olan MDB'nin etiyo-patogenezi ve tedavisi araştırmaları açılarından, ilgiyi hak eder görünmektedir. Sonuç olarak, NMDA reseptör fonksiyonunun azaltılması, üzerinde çalışılması gereken bir antidepresan etki mekanizması olabilir.

Kaynaklar

1. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290–13295
2. Rajkowska G. Postmortem studies in brain disorders indicate altered number of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766–777
3. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:105–122
4. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:837–841
5. Horner H, Packan D, Sapolsky R. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology* 1990; 52:57–62
6. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925–935
7. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:305–313
8. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressants and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002; 7:71–80
9. Schmidt WJ, Reith MEA. Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. (Glutamate and Depression - Joaquin Del Rio and Diana Frechilla) Totowa, NJ: Humana Pres Inc. 2005; 215–234
10. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341:1607–1610
11. Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:90–93
12. Lowy M, Gault L, Yammamoto B. Adrenalectomy attenuates stress induced elevation in extracellular glutamate concentration in hippocampus. *J Neurosci* 1993; 61:1957–1960
13. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51:775–787
14. Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot- Raven, 1999:712–729
15. Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically upregulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8363–8368

16. Walden J, Normann C, Langosch J, Berger M, Grunze H. Differential treatment of bipolar disorder with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1998; 38:181–184
17. Michael-Titus AT, Bains S, Jeetle J, Whelpton R. Imipramine and phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex—a possible mechanism of neuroprotection in major depression? *Neuroscience* 2000; 100:681–684
18. Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, Sanacora G. Glia pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry* 2008, doi: 10.1038/mp.2008.106
19. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008;22(9):761–786
20. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 675:157–164
21. Holemans S, De Paermentier F, Horton RW, Crompton MR, Katona CLE, Maloteaux J. NMDA glutamatergic receptors labelled with [³H]MK-801 in brain samples from drug-free depressed suicides. *Brain Res* 1993; 616:138–143
22. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of hippocampus is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3168–3171
23. Gould E, Cameron HA, McEwen BS. Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1994; 340; 551–565
24. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15:7539–7547
25. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:23–26
26. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269:95–102
27. Nowak G, Trullas R, Layer RT, Skolnick P, Paul IA. Adaptive changes in the N-methyl-D-aspartate receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:1380–1386
28. Mjellem N, Lund A, Hole K. reduction of NMDA-induced behavior after acute and chronic administration of desipramine in mice. *Neuropharmacology* 1993; 32:591–595
29. Brandoli C, Sanna A, De Bernardi MA, Follesa P, Brooker G, Mocchetti I. Brain-derived neurotrophic factor and basic fibroblast growth factor downregulate NMDA receptor function in cerebellar granule cells. *J Neurosci* 1998; 18:7953–7961
30. Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP. Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res* 2001; 43:411–422
31. Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25:43–52

32. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA ve ark. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002; 36:309–315
33. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS ve ark. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:57–61
34. Yanık M, Vural H, Koçyiğit A, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychology* 2003; 47:61–65
35. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14:60–67
36. Dhir A, Kulkarni SK. Possible involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant-like effect of MK-801 (dizocilpine), a NMDA receptor antagonist in mouse forced swim test. *Indian Journal of Experimental Biology* 2008; 46:164-170
37. Wegener G, Volke V, Harvey BH, Rosenberg R. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Res* 2003; 959:128–134
38. Uzbay İT. Nöroplastisite ve Depresyon. 1.Baskı, Çizgi: Ankara, 2005; 53–74
39. Ulak G, Mutlu O, Akar FY, Komşuoğlu Fİ, Tanyeri P, Erden BF. Neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole augment the effects of antidepressants acting via serotonergic system in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008; 90:563–568.
40. Mutlu O, Ulak G, Laugeray A, Belzung C. Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009; 92(1):82–87
41. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology.* Oxford University Press: New York, 1996; vol.48
42. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:561–578
43. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71:171–186
44. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22:32–36.
45. Sütcigil L, Öktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O ve ark. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007; 76396.
46. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr.* 2008; 13:501–510
47. Shibakawa YS, Sasaki Y, Goshima Y, Echigo N, Kamiya Y, Kurahashi K, Yamada Y, Andoh T. Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide. *Br J Anaesth.* 2005; 95:803–810
48. Rosi S, Vazdarjanova A, Ramirez-Amaya V, Worley PF, Barnes CA, Wenk GL. Memantine protects against LPS-induced neuroinflammation, restores behaviorally-induced gene expression and spatial learning in the rat. *Neuroscience* 2006; 142:1303–1315

49. Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 Oct 28;61(8):1113–1120
50. Valentine GV, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochem Pharmacol* 2009 (baskıda)

Özkiyim ve Kişilik

Suicide and Personality

Mehmet Ak ¹, Murat Gülsün²,
K. Nahit Özmenler³

¹ Uzm. Dr., Ağrı Asker Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Ağrı

² Uzm. Dr., Isparta Asker Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Isparta

³ Prof. Dr., GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Özkiyim davranışının ortaya çıkışında birçok etkenin bir arada rol oynadığı kabul edilmektedir. Kişilik yapısındaki bazı özellikler, umutsuzluk, duygudurum bozukluğu ve özkiyim davranışını içeren aile yüklülüğü dikkat çekicidir. Kişilik bozukluklarının özkiyim girişiminde bulunan ve gerçekleştiren bireylerde yaygın olduğu görülmüştür. Diğer psikiyatrik hastalıklara komorbid kişilik bozukluğunun olmasının özkiyim riskini belirgin artırdığı bildirilmiştir. Özkiyim ve kişilik ilişkisini ortaya koymak özkiyim önlemek için geliştirilecek stratejiler için önemlidir. Bu alandaki veriler, araştırmanın yapıldığı dönemdeki kişiliğin tanımı ve sınıflandırmalarına ve kişiliği değerlendirmek için kullanılan ölçüklerin yapısına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin bazı araştırmacılar DSM ölçütlerini, bazıları ICD ölçütlerini kullanırken bazı araştırmacılar kişiliğin mizaç ve karakter alt boyutlarını da değerlendirecek şekilde irdelenmişlerdir. Tanısal ölçütlere göre dizayn edilen araştırmalarda özkiyim ve özkiyim girişiminde kişilik özellikleri olarak borderline ve antisosyal kişilik bozuklukları gibi B grubu kişilik özellikleri ön plana çıkmıştır. Özkiyim girişimi ile mizaç ve karakter özellikleri arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçlayan araştırma sonuçlarına göre özkiyim girişiminde bulunanların karakter özellikleri düşük kendini yönetme, düşük işbirliği yapma yüksek kendini aşma olarak tanımlanmıştır. Mizaç özellikleri ise, zarardan kaçınmada, yenilik arayışı ve zarardan kaçınmada, ödül bağımlılığı ve zarardan kaçınmada, ödül bağımlılığında yüksek puan tanımlanmıştır. Dürtüsel davranış eğilimi özkiyime yakınlıkta ortak özellik olarak görülmektedir. Stres-diatez modellerinde kalıtsal ya da edinsel olarak dürtüsellğe yakınlığı olan bireylerin, yaşamlarının herhangi bir döneminde zorlandıkları ve de özellikle depresyon yaşadıklarında, daha umutsuz, karamsar ve tepkisel tutumla yaklaşım sergiledikleri ve kendilerine daha çok zarar verdikleri öne sürülmüştür. İntihar girişimi yönünden bireysel ya da aile öyküsü bulunması alta yatan bu tip yakınlığın ipuçlarıdır. Kişilik özellikleri eğitim, iş, evlilik, sosyal ve bireysel ilişkiler gibi yaşamın her alanını etkiler. Diatez olarak tanımlanan özellikler çevresel faktörlerle birlikte bu alanlarda sorun yaşanmasına yol açmaktadır. Yakınlığa stresörlerin de eklenmesi ile kendine zarar verici davranışlar ortaya çıkabilir. Özkiyim girişimi ile kişilik özellikleri ilişkisi farklı yöntemler kullanılarak çeşitli gruplarda araştırılmış ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak özkiyim grubunda kişilik özelliklerinin psikolojik otopsi yöntemi ile belirlenebilmesi ve bu yöntemin uygulanmasındaki zorluklar, bu tür çalışmaların yayınlığını ve dolayısıyla yeterli bilgi birikiminin oluşmasını engellemiştir. Özkiyim davranışını tedavi ve önlemede başarılı olabilmek için değerlendirmenin kapsamlı olması gerekmektedir. Kişilik özellikleri, uygulanacak tedavide izlenecek yolun belirlenmesinde, sosyal düzenlemelerde, olası yeni girişimleri ön görmeye önemlidir. Tamamlanmış özkiyimlerle ilgili araştırmaların artmasıyla kişilik ve özkiyim ilişkisine dair bilgilerimiz daha iyi seviyelere ulaşabilecektir.

Anahtar Sözcükler: Özkiyim, kişilik, mizaç, karakter

ABSTRACT

Many factors may play role in the emergence of suicidal behavior. Familial tendency in-

cluding some features of personality structure, hopelessness, affective disorder, and suicide behavior have attracted close attention recently. Personality disorders seem to be prevalent in individuals who attempt suicide. Besides it has been reported that personality disorders and other psychiatric disorder comorbidity may increase the risk of suicide. To present the relationship between suicide and personality is quite important for developing strategies in order to prevent suicide attempt. In this field, the data show variability based on scales used for the evaluation of personality, its definition and classification in the research. For example, while some authors used DSM criteria or ICD criteria, others preferred to focus on the temperament and character dimensions of personality. In studies based on diagnostic criteria; B group personality disorders, such as antisocial and borderline personality disorders were found to be most common comorbid personality disorder diagnosis. In studies aiming to investigate the relationship among suicide attempt, temperament and character features, the suicide attempters were found to have lower levels of self directedness, cooperativeness, and higher scores for self transcendence. Suicidal patients were inclined to have higher scores in several temperament groups like harm avoidance, novelty seeking, and reward dependence. Tendency to impulsive behavior is reported as a common denominator for suicidal patients. Individuals, who have familial or acquired tendency of impulsivity, could react more dramatically and present with depressive and pessimistic mood when they have difficulties and encounter stress factors in their daily routine and could easily develop depressive disorders. These factors as a whole could lead to self destructive actions like suicide. Individual or familial history of suicide attempts or completed suicide are important clues as to presence of suicidality. Several studies have been conducted on the relationship between suicide attempts and personality features. However, there is not sufficient number of studies conducted on the completed suicide victims. The only methodology that could be used among this group of patients is psychological autopsy which is quite hard to implement because of inherent methodological problems. These factors prevent accumulation of sufficient data on the relationships between completed suicide and personality. However, we should evaluate suicidal behavior comprehensively in order to treat and to prevent its occurrence. Personality features are important in choosing the method of treatment, for social arrangements, and predicting possible new attempts. Our knowledge, about relationship between personality and suicide, will reach a better level by accelerating studies on completed suicide, and investigating suicide, personality, temperament, character relationship more thoroughly.

Keywords: suicide, personality, temperament, character

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 45-54

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 10 Temmuz 2009 / July 10, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Dr. Mehmet Ak, Ağrı Asker Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Ağrı,

E-mail: drmehmetak@gmail.com

Toplumlara göre sıklığı değişen özkıyım, ölüme götüreceğini bilerek, kurban tarafından gerçekleştirilen eylemlerin doğrudan ya da dolaylı olarak meydana getirdiği ölüm şeklinde tanımlanabilir. Diğer taraftan, özkıyım davranışlarının ölümle sonuçlanıp sonuçlanmamasına göre eylemin iki ayrı grupta incelenmesi gerekliliği üzerinde de durmak gerekir. Kısaca, ölümle sonuçlanan özkıyım eylemlerine "özkıyım", ölümle sonuçlanmayanlara ise "özkıyım girişimi" demenin daha doğru olacağı ifade edilmektedir.[1]

Özkıyım davranışının ortaya çıkışında birçok etkenin bir arada rol oynadığı kabul edilmektedir. Kişilik yapısındaki bazı özellikler, umutsuzluk, azalmış

sosyal destek, biyolojik yatkınlıklar ve bozukluklar, yaşam olaylarının varlığı, duygudurum bozukluğu ve özkıyım davranışını içeren aile yükünlüğü dikkat çekicidir.[2,3] Özkıyım önde gelen ölüm nedenleri arasında üst sıraya tırmanmaya başladığın sonra ülkeler özkıyımın nedenlerini ortaya koyup önleyici tedbirler alabilmek için ulusal projeler geliştirmeye çalışmış ve bu alanda yapılan araştırmaların sayısı artmıştır.[2]

Özkıyım ve kişilik özellikleri arasındaki ilişki, araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bu alandaki veriler, araştırmacının yapıldığı dönemdeki kişiliğin tanımı ve sınıflandırmalarına ve kişiliği değerlendirmek için kullanılan ölçeklerin yapısına göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin bazı araştırmacılar, DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders – Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ölçütlerini, bazıları ICD (Dünya Sağlık Örgütü Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması) ölçütlerini kullanırken bazı araştırmacılar da kişiliğin mizaç ve karakter alt boyutlarını da değerlendirecek şekilde irdelemişlerdir.[4,5].

Kişiliğin tanımlanmasında, DSM ve ICD ölçütleri kullanılarak yapılan sınıflandırma daha yaygın ve pratik bir yöntemdir. Boyutsal olarak değerlendirmenin yapıldığı çalışmaların sayıca azlığının nedeni, değerlendirme sürecinin zorluğudur. Özellikle, olguların hayatta olmadığı özkıyımlarda değerlendirme psikolojik otopsi ile yapılabilmektedir ve bu olgularda kişiliğin boyutsal olarak değerlendirilmesi çok güçtür. Bilgi alınan bireylerin tanımlaması ile ancak belirli ölçütlere göre sınıflandırma yapılabilmektedir.

Bu derlemede araştırmalarda kullanılan kişiliğin sınıflandırma yöntemleri genelde sık kullanılan ve bilinen sınıflandırmalar olduğu için yeniden açıklanmayacaktır. Ancak kişiliğin mizaç ve karakter alt bileşenlerini değerlendiren araştırmaların daha iyi yorumlana bilinmesi amacıyla bu kavramlara öncelikli olarak değinilecektir. Özkıyım ve kişilik arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar tanısal sınıflama yapan ve boyutsal irdeleyen araştırmalar olarak ayrı ayrı değerlendirilerek tartışılacaktır.

Mizaç, Karakter, Kişilik

Mizaç (temperament), karakter (character) ve kişilik (personality) birbirinden farklı kavramlar olarak değerlendirilir. Mizaç, kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özellikleri olarak tanımlanır. Karakterin ise çevrenin ve yetiştirilmenin etkisi altında gelişmiş, öğrenilmiş tutumlar olduğu ve dolayısıyla zamanla değiştirilebilecek özellikleri içerdiği düşünülmüştür. Kişiliğin de genetik olarak gelen mizaçla, sonradan elde edilmiş karakterin birleşiminden oluştuğu belirtilir.[6,7]

Eysenck, kişilik patolojilerini üç boyutta açıklamaya çalışmıştır: nevrozizm, içe dönüklük-dışa dönüklük ve psikotizm. Otonomik sinir sistemi aşırı aktif olanların nevrozizme, şartlandırılmış cevaplar vermeye eğilimli olanların ise psikotizme yatkın olduğunu söylemiştir.[8] Zuckerman beş faktörlü alternatif modeli tanımlamıştır: nevrozizm-anksiyete, aktivite-ekstroversiyon, sosyabilite, impulsivite-emosyonelite, hostilite- agresyon boyutlarını içermektedir. [9]

Akiskal depresif, hipertimik, siklotimik, sınırlı ve endişeli mizaç olmak üzere beş mizaç tipi tanımlamıştır.[6] Akiskal'a göre mizaç; emosyon ve dürtünün biyolojik temellerinin sonucu, karakter ise çocuğun büyürken kullandığı savunma mekanizmalarının, endojen mizaç eğilimlerine, çevresel etki ve değişimlere uyumunun bir sonucudur. Kişilik ise kişinin egosintonik olarak geliştirdiği tarz, stil ve karaktere adaptasyonudur.[6,10]

Costa ve McCrae, 1978'de nevrozizm, dışa dönüklük (extroversion) ve deneyime açıklık (openness) kavramlarını kapsayan boyutsal modeli geliştirmişler daha sonra bu kavramlara uzlaşabilirlik (agreeableness) ve sorumluluk (conscientiousness) kavramlarını da ekleyerek beş faktörlü bir kişilik modeli tanımlamışlardır.[8, 11]

Mizaç ve karakter konusunda en çok çalışma yapan kişilerden biri olan Cloninger, mizaç ve karakter üzerine psikobiyolojik bir model geliştirmeye çalışmıştır. Kişiliğin iki temel komponenti olduğunu öne sürmüştür. Mizacı bireyin konjenital emosyonel yatkınlığı olarak değerlendirmiş, karakterin ise bireyin kendi kendine oluşturduğu bir yapı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca mizacın kişiliğin genetik olarak aktarılabilir, gelişimsel olarak stabil, emosyonel bazlı bileşeni olduğunu, karakterin de gelişim düzeyi çizgisel olmayan basamaklı bir gelişim gösterdiğini ve sosyokültürel öğrenme ile ilgili olduğunu belirtmiştir.[12,13]

Cloninger'in geliştirdiği ilk ölçekte (Tridimensional Personality Questionnaire; TPQ) birbirinden genetik olarak bağımsız ve her biri farklı birincil ulak sistemi tarafından düzenlenen üç farklı mizaç özelliği tanımlanmış ve yenilik arayışını (novelty seeking) dopaminerjik, zarardan kaçınmanın (harm avoidance) serotonerjik, ödül bağımlılığının (reward dependence) noradrenerjik dizge tarafından denetlendiği öne sürülmüştür. [14] Cloninger, ilk başta ödül bağımlılığının bir alt grubu olarak aktarılabildiği sebat etmeyi (persistence), daha sonra ayırarak dördüncü mizaç grubu olarak tanımlamıştır. Bu dört mizaç özelliği birbirinden genetik olarak bağımsız olduğu, yaşamın erken dönemlerinde şekillendiği ve kişiliğin biyolojik temelini oluşturduğu Cloninger tarafından belirtilmiştir.[12,14]

Cloninger dört mizaç boyutundan oluşan özgün modelinin, kişilik özelliklerini yeterince açıklamadığını düşünerek üç karakter boyutu eklemiş ve ölçeğin ismini 'Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE)' (Temperament and Character Inventory; TCI) olarak değiştirmiştir.[12]. Böylelikle dört mizaç özelliğine üç karakter boyutu eklenmiştir; kendini yönetme (self-directedness), iş birliği yapma (cooperativeness), kendini aşma (self-transcendence).[12,14]

Kişiliğin mizaç boyutuna nörokimyasal bir baz oluşturmaya yönelik kanıtlar bulmak üzere moleküler genetik çalışmaları, reseptör bağlanma çalışmaları, monoaminlerin periferik düzeylerinin ölçüm çalışmaları yapılmıştır. Bir çalışmada trombosit içi ölçümlerle serotonerjik işlevin zarardan kaçınma ile ters ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Serotonerjik işlevin azlığı anksiyeteye yatkınlık-zarardan kaçınma ile ilişkilendirilmiştir. Triptofan plazma düzeylerinin düşmesinin, saldırganlık boyutunda yüksek puanları olan bireylerde agresyonu artırdığı gösterilmiştir.[13]

Özkıyım ve Kişilik

Özkıyım davranışında etken olan bir çok faktör tanımlanmakla birlikte depresyon, madde kötüye kullanımı, şizofreni ve diğer ruhsal bozukluklar gibi psikiyatrik etkenler büyük öneme sahiptir.[15] Kişilik bozukluklarının özkıyım girişiminde bulunan ve gerçekleştiren bireylerde yaygın olduğu görülmüştür (%31-%77). Diğer psikiyatrik hastalıklara komorbid kişilik bozukluğunun olmasının özkıyım riskini belirgin artırdığı bildirilmiştir.[16,17] Özkıyımda etkisi olduğu ispatlanmış olan boşanma, işsizlik, madde kullanımı gibi faktörlerin kişilik özellikleriyle yakından ilişkisi düşünüldüğünde, özkıyım sürecini anlamak için kişilik özelliklerini araştırmanın ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Özkıyım ve kişilik ilişkisini irdeleyen araştırmaları sınıflandıran ve boyutsal açıdan inceleyen araştırmalar alt başlığında incelemenin ardından orak paydayı oluşturan öğeleri irdelemenin yararlı olacağı düşünülmüştür.

a. Sınıflandıran araştırmalar

Özkıyım girişimlerinde kişiler yaşadığı için değerlendirmek, bilgi toplamak ve bu konuda araştırma yapmak daha kolaydır. Ama tamamlanmış özkıyımda, oluşum süreci ve nedenleri aydınlatmak ancak ve ancak iyi kurgulanmış psikoloji otopsi yöntemiyle olabilmektedir. Olgular hayatta olmadığından kişilik özelliklerinin değerlendirilmesi, ancak bilgi vericilere ile DSM veya ICD ölçütleri kullanılarak oluşturulan yapılandırılmış formlar kullanarak ya da tıbbi kayıtlarının incelenmesi ile yapılabilmektedir. Bu yüzden özkıyım ile kişiliği irdeleyen çalışmaların daha çok kişiliği ölçütlere göre sınıflandıran araştırmalar olduğu görülmektedir.

Psikolojik otopsi çalışmalarında tamamlanmış özkıyım olgularında kişilik bozukluğu tanısı %0 ile %57 oranları arasında saptanmıştır.[18] Finlandiya'da yapılan psikolojik otopsi çalışmasında özkıyım sonucu ölen ergenlerin %17'sinin antisosyal kişilik bozukluğu ölçütlerini karşıladığı belirtilmiştir.[19] Lesage ve arkadaşlarının yürüttüğü 18-35 yaş aralığında yer alan 75 olguyu içeren psikolojik otopsi çalışmasında ise olgularda % 30 oranında borderline kişilik bozukluğu tespit edilmiştir.[20] Apter ve arkadaşları 18-21 yaşları arasındaki İsraili erkeklerce zorunlu askerlik hizmetleri esnasında gerçekleşen özkıyımı psikolojik otopsi çalışması ile incelemişler ve en yaygın saptanan kişilik bozuklukları olarak şizoid kişilik bozukluğu %37,2 (n=14) ve narsistik kişilik bozukluğunu %23,3(n=10) bulmuşlardır.[21]

Psikolojik otopsi çalışmalarının tümüne bakıldığında özkıyım olgularında en çok kodlanan kişilik bozukluklarının borderline, antisosyal, çekingen ve bağımlı kişilik bozuklukları olduğu söylenebilir.[16,22,23]

Corbitt ve arkadaşları özkıyım girişiminde bulunan bireylerde B kümesi (antisosyal, borderline, histrionik, narsistik) kişilik bozukluklarının, A (paranoid, şizoid, şizotipal) ve C (çekingen, bağımlı, obsesif kompulsif) kümesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu grup içinde de borderline kişilik bozukluğu özkıyım girişimi ile en fazla

bağıntılı bulunmuş ve bu davranışın altında; intikam alma, diğerlerini cezalandırma ve panikten kurtulma amacının yattığı bildirilmiştir.[24]

Çin ve Tayvan da yapılan kişilik bozukluğu ve özkıyım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, özkıyım girişiminde bulunmuş 116 kişilik grup ile 113 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış, özkıyım grubunda kişilik bozukluğu oranı belirgin yüksek bulunmuştur. Kişilik bozukluğu olarak ICD-60.3 kodu alan 'duygusal yünden dengesiz kişilik' özkıyım girişiminde bulunanlarda en sık rastlanan tanı grubu olmuştur.[4]

Tanısal ölçütlere göre sınıflandıran araştırmaların özkıyımında ve özkıyım girişiminde kişilik özellikleri olarak daha çok borderline ve antisosyal kişilik olmak üzere B grubu kişilik özelliklerine işaret ettiği görülmektedir. Bu kişilik özellikleri madde kullanımının en çok olduğu ve dürtüsellüğün en belirgin olduğu kişilik grubudur.

b. Boyutsal inceleyen araştırmalar

Boyutsal inceleme için kullanılan ölçeklerin sağlıklı uygulanabilmesi için uygunla yüz yüze görüşmek önemlidir. Özkıyımlarda bu mümkün olmadığı için kişiliğin boyutsal incelendiği araştırmalar genelde özkıyım girişiminde yapılabilmektedir.

Özşahin yapmış olduğu çalışmada; özkıyım girişiminde bulunan erkek ve kadın deneklerin MMPI verilerinin değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; olguların yeterli içgörüyü sahip olmamaları sebebiyle psikolojik çatışmalarını beden fonksiyonlarıyla ilgilenerak ifade ettiklerini, çatışmalarıyla başa çıkmak ve kabul edilmeyen impulslarını kontrol etmek amacıyla inkar, bastırma ve somatizasyon mekanizmalarını yeterli derecede kullanamadıklarını, bu durumu, olumsuz kendilik algısı ve yetersizlik duygularıyla birleştirerek, küçük engellenmeler karşısında anksiyete ve kötümserleşme eğilimi içinde olduklarını, öte yandan hostilitayı (düşmanlığı) uygun şekilde ifade etme gücünü ve impuls kontrollerindeki zayıflığın etkisiyle, olumsuz yaşam olaylarının pekiştirici gücü birleşerek, özkıyım davranışına yöneldiklerini tanımlamıştır. [25]

Özkıyım girişimi ile mizaç ve karakter özellikleri arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçlayan araştırma sonuçlarına göre özkıyım girişiminde bulunanların karakter özellikleri düşük kendini yönetme [5,26-29], düşük işbirliği yapma [26,29] yüksek kendini aşma [27,29] olarak tanımlanmıştır. Mizaç özellikleri ise, zarardan kaçınmada yüksek puan [29,30], yenilik arayışı ve zarardan kaçınmada yüksek puan [26], ödül bağımlılığı ve zarardan kaçınmada yüksek puan [28], ödül bağımlılığında yüksek puan [5] tanımlanmıştır.

Boyutsal olarak kişiliğin değerlendirmesinde yapılan araştırmalarda mizaç ve karakter özelliklerini bir araya getirildiğinde ortaya çıkan en belirgin kişilik özellikleri olarak, topluma karşı duyarsızlık, sosyal bağların zayıf olması, tutarsız davranışları olması, tepkisel, bencil, eleştireci olmaları sayılabilir. Ayrıca özkıyım girişiminde olmayanlardan daha fazla gergin, kaygılı ve karamsar oldukları söylenebilir. Tanımlanan özelliklerin MMPI kullanılarak yapılan çalışmalarda tanımlanan ve DSM gruplandırmasını esas alan çalışmalarda en

çok üzerinde durulan B kümesi kişilik özellikle borderline ve antisosyal özellikleri ile uyduğu görülmektedir.

Özkıyım yöntemini bazı araştırmacılar şiddet içeren ve şiddet içermeyen şeklinde sınıflandırmışlardır. Aşırı doz ilaç alma, zehirlenme, gaz ve suda boğulma şiddet içermeye özkıyım yöntemi olarak sınıflandırılırken ateşli silah, ası, yüksekten atlama, kesici aletler şiddet içeren özkıyım yöntemi grubunda yer almıştır.[29,31] Özkıyım ile mizaç ve karakter özelliklerinin ilişkisini, yapısal ve nörotransmitter düzeyinde biyolojik alt yapısını ortaya koymaya çalışılan araştırmaların vardır. Örneğin; şiddet içeren özkıyım girişimi öyküsü olan (n=17) ve özkıyım öyküsü olmayan (n=23) hastaların kişilik özellikleri, idrar kortizol, plazma norepinefrin seviyesi (MHPG) ve periferik serotonin göstergeleri açısından karşılaştırılmıştır. Şiddet içeren özkıyım grubunda idrar kortizol düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Mizaç özelliklerinden ödül bağımlılığı skoru düşük ve yenilik arayışı skoru yüksek bulunmuştur. Aynı grupta kanda MHPG seviyesinin düşük olduğu belirlenmiştir. İdrar kortizol seviyesi ödül bağımlılığı ve yenilik arayışı puanlarıyla bağıntılı bulunmuştur. Sonuçlar şiddetli içeren özkıyım girişiminin artmış kortizol sekresyonu, kişilik özellikleri olarak düşük ödül bağımlılığı (sosyal stresöre duyarlılığın derecesini yansıtır) ve yüksek yenilik arayışı (dürtüsellik ve öfke kontrolü ile ilişkili) ve azalmış noradrenerjik işlevlerle ilişkili olduğu biçiminde yorumlanmıştır.[29]

Sonuç

Özkıyım ve özkıyım girişimlerinde kişilik özelliklerini inceleyen araştırmalarda, olgu grubunun özelliklerine ve kullanılan kişilik değerlendirme envanterlerinin çeşitliliğine göre farklı sonuçlara ulaşmakla birlikte dürtüsel davranış eğilimi, kişilik bozukluklarında özkıyımın yatınlıkla ilişkili genel payda olarak gözükmektedir.[5,24,25,32] Özkıyımda önemli olan etkenlerden madde kullanımının, özellikle borderline ve antisosyal kişilik bozukluğu olan kişilerde sık görülmesi dürtüsellik ve kendi kendine yardım amacı ile kullanımından kaynaklandığı düşünülmüştür. Yine bu grup kişilik özelliklerinde, işsizlik ve bekarlık oranının daha fazla olması kaçınılmazdır. Bütün bu birlikteliğin kökeninde yatan kişilik özellikleri, özkıyımda aslında en önemli belirleyici ve hazırlayıcı özellik gibi görünmektedir.

Stres-diatez modellerinde kalıtsal ya da edinsel olarak dürtüsellığe yatınlığı olan bireylerin, yaşamlarının herhangi bir döneminde zorlandıkları ve de özellikle depresyon yaşadıklarında, daha umutsuz, karamsar ve tepkisel tutumla yaklaşım sergiledikleri ve kendilerine daha çok zarar verdikleri öne sürülmüştür.[33,34] Stres- diatez modeli çerçevesinde mizaç (kişiliğin kalıtsal kabul edilen özellikleri) ve karakter (çevrenin ve yetiştirilmenin etkisi altında gelişmiş) özellikleri açısından bazı özelliklerin özkıyım davranışı için bireysel yatınlık (diater) sağladığı ileri sürülebilir. Özkıyım girişimi yönünden bireysel ya da aile öyküsü bulunması alta yatın bu tip yatınlığın ipuçlarıdır. Kişilik özellikleri eğitim, iş, evlilik, sosyal ve bireysel ilişkiler gibi yaşamın her alanını etkiler. Diaterz olarak tanımlanan özellikler çevresel faktörlerle birlikte bu alan-

larda sorun yaşanmasına yol açarak varolan yatkınlığa stresörlerin de eklenmesine ve kendine zarar verici davranışların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Özkıyım girişimi ve kişilik özellikleri ilişkisi farklı yöntemler kullanılarak çeşitli gruplarda yapılabilmiş ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak özkıyım grubunda kişilik özellikleri psikolojik otopsi yöntemi ile belirlenebildiği ve bu yönteminde uygulanabilirliğindeki zorluklar nedeniyle yaygın olmaması yeterli bilgi birikiminin oluşmasını engellemiştir. Özkıyım davranışını tedavi ve önlemede başarılı olabilmek için değerlendirmenin kapsamlı olması gerekmektedir. Kişilik özellikleri, uygulanacak tedavide izlenecek yolun belirlenmesinde, sosyal düzenlemelerde, olası yeni girişimleri ön görmeye önemlidir. Tamamlanmış özkıyımlarla ilgili araştırmaların artmasıyla kişilik ve özkıyım ilişkisine dair bilgilerin daha iyi seviyelere ulaşabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Odağ C. İntihar (Özkıyım) Tanım-Kuram-Sağaltım. Ege Üniversitesi Basınevi, Bornova, İzmir, 1995;1-143.
2. Özsoy S, Eşel E. İntihar (Özkıyım). Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4: 175-185.
3. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. Am J Psychiatry 2003; 160: 765-772.
4. Chess S, Thomas A. The new york longitudinal study (NYLS): the young adult periods. Can J Psychiatry 1990; 35: 557-561.
5. Ak M, Özmenler KN, Özşahin A. İntihar girişimi ile mizaç ve karakter özellikleri arasındaki ilişkinin major depresif bozukluk örnekleminde irdelenmesi. Klinik Psikiyatri Dergisi, 2008; 11:33-41.
6. Akiskal HS, Hirschfeld MA, Yerevanian BI. The relationship of personality to affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 801-810.
7. Köse S. A psychobiological model of temperament and character: TCI. Yeni Symposium 2003; 41:86-97.
8. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. Türk Psikiyatri Derg 2005; 16:276-283.
9. Zuckerman M. Impulsive sensation seeking and its behavioral, psychophysiological and biochemical correlates. Neuropsychobiology 1993; 28:30-36.
10. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. Türk Psikiyatri Derg 2005; 16:164-169.
11. Costa PT, McCrae RR: Stability and change in personality assessment: The revised neo personality inventory. J Pers Asses, 1997; 68: 86-94.
12. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:975-990.
13. Svrakic DM, Cloninger CR. Personality Disorder. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eight Edition, edited by Sadock, B.J, Sadock, V.A., Lippincott Williams & Wilkins, 2004;2063-2104.
14. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry 1987; 44:573-588.

15. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Pergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1009-1014.
16. Schneider B, Wetterling T, Sargk D, Schneider F, Schnabel A, Maurer K et al. Axis I disorders and personality disorders as risk factors for suicide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:17-27.
17. Groholt B, Ekeberg O, Wichstrom L, Haldorsen T. Suicidal and nonsuicidal adolescents: different factors contribute to self-esteem. *Suicide Life Threat Behav*, 2005; 35:525-535.
18. Isometsä ET. Psychological autopsy studies-a review. *Eur Psychiatry* 2001; 16:379-385.
19. Marttunen MJ, Aro HM, Henriksson MM, Lönnqvist JK. Antisocial behaviour in adolescent suicide. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:167-173.
20. Lesage AD, Boyer R, Grunberg F, Vanier C, Morissette R, Ménard-Buteau C, et al. Suicide and mental disorders: a case-control study of young men. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1063-1068.
21. Apter A, Bleich A, King RA, Kron S, Fluch A, Kotler M et al. Death without warning? A clinical postmortem study of suicide in 43 Israeli adolescent males. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:138-142.
22. Foster T, Gillespie K, McClelland R, Patterson C. Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder. Case-control psychological autopsy study in Northern Ireland. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 175-179.
23. Appleby L, Cooper J, Amos T, Faragher B. Psychological autopsy study of suicides by people aged under 35. *Br J Psychiatry* 1999; 175:168-174.
24. Coryell W, Young EA. Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 412-417.
25. Özşahin A, Özgen F, Gülçat Z, Aydın H. İntihar girişiminde bulunanlardan anksiyete ve depresyon tanısı alanların kişilik özellikleri. *GATA Bülteni*, 1993; 35:299-308.
26. Becerra B, Paez F, Robles-Garcia R, Vela GE. Temperament and character profile of persons with suicide attempt. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33:117-122.
27. Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR. Temperament, character and suicide attempts in anorexia nervosa, bulimia nervosa and major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 27-32.
28. Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, Cloninger CR, Nylander PO. Bipolar Disorder. III: harm avoidance a risk factor for suicide attempts. *Bipolar Disord* 2004; 6:130-138.
29. Heeringen CV, Audenaert K, Van LK, Dumont F, Slegers G, Mertens J et al. Prefrontal 5-HT_{2a} receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord* 2003; 74:149-158.
30. Gruzca, RA, Przybeck TR., Cloninger CR.: Personality as a mediator of demographic risk factors for suicide attempts in a community sample. *Compr Psychiatry* 2005; 46:214-222.
31. Dumais A, Lesage AD, Lalovic A, Séguin M, Tousignant M, Chawky N et al. Is violent method of suicide a behavioral marker of lifetime aggression? *Am J Psychiatry* 2005; 162:1375-1378.
32. Holmstrand C, Nimeus A, Traskman-Bendz L. Risk Factors of future suicide in suicide attempters - a comparison between suicides and matched survivors, *Nord J Psychiatry* 2006; 60:162-167.

33. Oquendo AM, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1433-1442.
34. Sudak HS. Suicide. In Kaplan& Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eight Edition, (Eds Sadock BJ Sadock VA) Baltimore, Lippincott Williams& Wilkins; 2004;2442-2453.

İnternet Bağımlılığı ve Tedavisi

Internet Addiction and Its Treatment

Özden Arısoy¹

¹ Yrd. Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu

ÖZET

Teknoloji çağı olarak adlandırabileceğimiz bu dönemde bilgisayar ve internet kullanımı artık hayatın vazgeçilmez gereçleri haline gelmiştir. İnternetin temel ortaya çıkış amacı bilgiye kolay, ucuz, hızlı ve güvenli ulaşmak ve iletişimi kolaylaştırmak olmasına rağmen internetin tahmin edilenden de hızlı yaygınlaşması patolojik aşırı kullanıma ve yeni bir bağımlılık türü olarak nitelenebilecek internet bağımlılığına yol açmaya başlamıştır. Gelişen çağa hızla ayak uyduran ülkemiz de internet kullanımının giderek yaygınlaşması nedeniyle bu yeni tanımlanan bozukluk için uygun bir zemin oluşturmaktadır. Türkiye’de internet bağımlılığı problemi daha ziyade bu teknolojiye daha yatkın olan gençlerde ve çocuklarda daha fazla görülmektedir ve artık aileler çocuklarının internet kullanımının yol açtığı sorunlar nedeniyle bu bozukluğun tedavisinin arayışına girmeye başlamıştır. Bu nedenle klinisyenlerin bu sorunu yeterince tanımaları ve bu bozuklukla ilgili uygun tedavi yaklaşımları sergilemeleri büyük önem arz etmektedir. Bu yazının amacı ülkemizde henüz yeni yeni tanınmaya başlanan internet bağımlılığının hem farmakolojik hem bilişsel-davranışçı tedavisi konusunda ayrıntılı bilgi vermektir.

Anahtar Sözcükler: internet bağımlılığı, farmakolojik tedavi, bilişsel-davranışçı tedavi

ABSTRACT

With the introduction of new technologies, computer and internet use have become an unavoidable necessity in our daily lives. Internet was originally designed to facilitate communication and research. However the dramatic increase in use of internet in recent years has led to its pathologic use. Turkey, as a developing country with an increasing rate of internet access and computer use is at high risk for this disorder. In our country, this disorder is especially seen in young people who are more skilled in internet and computer use. And because their excessive internet use has led to negative consequences in their academic, social and family lives, patients and their families began search of treatment for this disorder. So clinicians must be aware of this newly emerging disorder and they should be able to apply the appropriate therapeutic interventions. This paper aims to summarize the pharmacological and cognitive-behavioral treatment of internet addiction.

Keywords: internet addiction, pharmacological treatment, cognitive-behavioral treatment

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 55-67

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 18 Temmuz 2009 /July 18, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Dr. Özden Arısoy, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu

E-mail: ozdenarisoy@yahoo.com

Internet bağımlılığı genel olarak internetin aşırı kullanılması isteğinin önüne geçilememesi, internete bağlı olmadan geçirilen zamanın önemini yitirmesi, yoksun kalındığında aşırı sinirlilik hali ve saldırganlık olması ve kişinin iş, sosyal ve ailevi hayatının giderek bozulması olarak tanımlanabilir.[1] Birçok kişi için bağımlılık kavramı klasik anlamda alkol, esrar, kokain, eroin gibi kimyasal madde kullanımını içerir fakat kumar, seks, alışveriş, televizyon izleme, bilgisayar oyunları oynama gibi kimyasal olmayan davranışsal bağımlılıklar da söz konusudur. Davranışsal bağımlılıklar da tıpkı alkol-madde bağımlılıklarında olduğu gibi bağımlılığın ana bileşenleri olan fiziksel ve psikolojik bağımlılık belirtilerini (zihinsel meşguliyet, duygudurum değişkenliği, tolerans, yoksunluk, kişilerarası çatışma ve tekrarlama [relaps]) gösterirler.[2]

Bu yazıda internet bağımlılığının tarihçesi, tanımlanmasına ve epidemiyolojisine yönelik çalışmalardan kısaca söz edilerek tedavisine yönelik yaklaşımlar aktarılacaktır.

Tarihçesi

Günümüzde tüm dünyayı saran internetin temeli Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Sovyet Rusya arasındaki rekabete dayanmaktadır. 1957'de Sovyetlerin ilk yapay dünya uydusu olan Sputnik'i fırlatmaları üzerine ABD Savunma Bakanlığı, bilim ve teknolojinin orduya en iyi şekilde uygulanması için ARPA (Advanced Research Projects Agency) projesini başlatmıştır. Amerikan Hava Kuvvetleri 1962 yılında ABD'ye yapılabilecek olası bir nükleer saldırıdan sonra bir kısmı hasar görse de çalışmaya devam edecek olan ve tüm ülkeye yayılabilecek bir askeri bilgisayar ağı tasarlamıştır. ARPA projesi bu ağı destemiş ve ARPANET adını almıştır. İlk bilgisayar ağı 1969'da California'da kurulmuştur. Güney Amerika'da bulunan dört büyük bilgisayar bir kontratla birleştirilmiştir. 1970'de MIT, Harvard, BBN ve SDC şirketleri de bu ağa eklenmiştir. 1971'de Amerikan Uzay ve Havacılık Dairesi (NASA) gibi birçok kuruluş bu ağ kapsamına girmiş ve liste her geçen gün büyümeye devam etmiştir. 1972 yılında terminal sayısı 23'e ulaşmış ve elektronik posta kavramı ortaya çıkmıştır. 1976'da radyo ve uydu bağlantıları sayesinde ABD ve Amerika kıtası bu ağ üzerinde birleştirilmiştir. 1979'da ilk bilgisayar haber grupları ortaya çıkmış ve IBM şirketi, internetin babası sayılan BITNET sistemini yaratmıştır. 1980'lerde soğuk savaşın etkisini yitirmesiyle akademik ve ticari çevreler bu bilgisayar sistemine ilgi göstermeye başlamıştır.[3]

Başlangıç dönemlerinde internet, sadece bilgisayar uzmanları, mühendisler ve bilim adamları tarafından kullanılmaktaydı ve kullanımı kolay değildi. İlk zamanlarda kişisel, ev ya da ofis bilgisayarları yoktu ve internet karmaşık bir sistemin öğrenilmesiyle kullanılabilirdi. Bu dönemlerde sistem, sadece elektronik posta amacıyla kullanılıyordu. Daha sonraları 1991'de Tim Barnes Lee, world wide web'i (www) icat etti. Bu sistem "hypertext" denen daha görsel bir temele dayanıyordu ve araştırmaların, bilgilerin paylaşılmasını kolaylaştırmak amacını taşıyordu. WWW'in ortaya çıkması aynı zamanda ticari çevreleri de motive etmiştir. Bu tarihte kullanıcı sayısı 617.000'e ulaşmış ve bilgisayar ağı bugünkü "internet" adını almıştır. 1990'larda internet kullanıcı sayısı ve fiziksel yapısı katlanarak artmıştır. Ticari kurumlar, üniversiteler, organizasyon-

lar ve devlet kurumları bu gelişime ayak uydurmuşlardır. Bağlantı noktalarına isim verilmeye başlanmış ve bu kurumlar kendi adlarına internet siteleri açmaya başlamışlardır. 1994'te internet üzerinde ilk siber banka kurulmuştur. Pizza Hut firması internet üzerinden sipariş almaya başlamıştır. İletişim firmalarının hemen hepsi internete yatırım yapmaya başlamışlardır.[3]

İnternetin ülkemizdeki gelişimi ise, 1990'lı yılların başına dayanır. Türkiye, internete Nisan 1993'ten beri bağlıdır. İlk bağlantı Ortadoğu Teknik Üniversitesi'nde (ODTÜ) gerçekleştirilmiştir. 64kbit/sn hızında olan bu hat, çok uzun bir süre, tüm ülkenin tek çıkışı olmuş ve internet tüm Türkiye'de öncelikle akademik ortamlarda yaygınlaşmaya başlamıştır. Ardından sırasıyla Ege Üniversitesi, Bilkent Üniversitesi, Boğaziçi Üniversitesi ve İstanbul Teknik Üniversitesi (İTÜ) bağlantıları gerçekleşmiştir. 1996 yılı Ağustos ayında Turnet çalışmaya başlamıştır. 1997 yılında, akademik kuruluşların internet bağlantısını sağlayan ULAKNET çalışmaya başlamış ve üniversiteler nispeten hızlı bir omurga yapısıyla birbirine bağlanmış ve internet kullanılır hale gelmiştir. 1999 yılında, ticari ağ yapısında büyük değişiklikler olmuş ve TURNET'in yerini TTnet adında yeni bir oluşum almıştır. 2000'lerin başında; ticari kullanıcılar TTnet omurgası üzerinden, akademik kuruluşlar ve ilgili birimler ile Ulaknet omurgası üzerinden internet erişimine sahip olmaya başlamıştır. Ayrıca bu iki omurga arasında yüksek hızlı bağlantı mevcuttur.[3]

İnternetin çok hızlı geliştiği ülkelerden biri olan Türkiye'de, kayıtlı internet aboneleri sayısının 2.5-3 milyon civarında olduğu sanılmaktadır. Kayıtlı kullanıcıların yanı sıra, işyeri ve internet kafe gibi mekanlardaki kullanım da dikkate alındığında, internetteki Türk nüfusunun yaklaşık olarak toplam 5 milyona yaklaştığı tahmin edilmektedir. İnternet kullanıcılarının ülke nüfusuna oranı %7.2'dir.[3]

Tanımlaması

"İnternet bağımlılığı", "patolojik internet kullanımı (PIK)", "aşırı internet kullanımı" ya da "uygun olmayan internet kullanımı"; genel olarak internetin aşırı kullanılması isteğinin önüne geçilememesi, internete bağlı olmadan geçirilen zamanın önemini yitirmesi, yoksun kalındığında aşırı sinirlilik hali ve saldırganlık olması ve kişinin iş, sosyal ve ailevi hayatının giderek bozulması olarak tanımlanabilir. Çalışmalarda yukarıdaki tanımlamaların hangisinin kullanılacağına dair bir uzlaşma olmadığı için, ilgili bölümde bu terimler bazen birbirinin yerine geçecek şekilde kullanılmıştır.[4-7]

Birçok kişi için bağımlılık kavramı klasik anlamda alkol, esrar, kokain, eroin gibi kimyasal madde kullanımını içerir fakat aslında bağımlılığı neyin oluşturduğu konusunda gerçekte net bir açıklama yapmak zordur. Özellikle son zamanlarda kumar, seks, para harcama, alışveriş yapma, yemek yeme, egzersiz, televizyon izleme, bilgisayar oyunları oynama gibi çok çeşitli davranışların da bağımlılık yaratabileceği görüşü artmaktadır. Kimyasal olmayan bağımlılıkların bağımlılık yaratıp yaratmadığını belirlemenin yolu, alkol-madde bağımlılığı için saptanmış olan klinik ölçütlerle karşılaştırmaktır. İnternet bağımlılığı ile ilgili yapılan gözlemler sonucu, oluşturulan tanı ölçütlerinin daha çok madde bağımlılığına benzer özellikler gösterdiği görülmüştür. Bu bağlamda

patolojik düzeyde internet kullanımı genel olarak ‐teknolojik bağımlılıklar‐ başlığı altında ele alınmaktadır.[4]

Teknolojik bağımlılıklar; yukarıda da belirtildiği üzere kimyasal olmayan davranışsal bağımlılıklar kapsamına girmekte olup, insan-makine etkileşimine dayanır. Teknolojik bağımlılıklar televizyon izleme gibi pasif bir bağımlılık şeklinde olabileceği gibi, bilgisayar oyunları oynama gibi aktif bir bağımlılık şeklinde de olabilir ve genellikle ilgili davranışın bağımlılık oluşturuca uyarıcı ve pekiştirici özellikleri vardır.[5] Davranışsal bağımlılıklar da alkol-madde bağımlılıklarında olduğu gibi bağımlılığın ana bileşenleri olan fiziksel ve psikolojik bağımlılığın zihinsel meşguliyet, duygudurum değişkenliği, tolerans, yoksunluk, kişilerarası çatışma ve tekrarlama (relaps) özelliklerini gösterirler. [6] Bu altı ölçüte uyan davranış ‐bağımlılık‐ olarak tanımlanmaktadır. Ancak Griffiths [7] aşırı internet kullanıcılarının aslında internet bağımlısı olmadıklarını fakat interneti başka bağımlılıklarının tatmini için ideal bir ortam olarak kullandıklarını ifade etmektedir. Dolayısıyla, gerçekten internete bağımlı olanlarla internet üzerinden başka bağımlılıklarını tatmin edenlerin ayrımının önemli olduğunu belirtmektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1994'te yayınlanan ve ‐DSM IV‐ kısaltmasıyla isimlendirilen ‐Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayısal El Kitabı‐nda internet bağımlılığı halen bir hastalık olarak tanımlanmamaktadır. [8] Buna karşılık son yıllarda giderek artan bir internet kullanımı ile bazı kişilerde internet kullanma alışkanlıklarının bir bağımlılıktan söz edilebilecek boyuta ulaştığına dair yayınlar ve vaka bildirimleri hızla artmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar internet bağımlılığının giderek DSM V'e girmeyi hak edebilecek bir bozukluk adayı haline gelmekte olduğundan söz etmeye başlamışlardır.[9]

İnternet bağımlılığı tanımını ilk ortaya atan ve ilk tanı ölçütlerini oluşturan Young'a göre internet tıpkı kumar gibi bağımlılık yaratmaktadır ve internet bağımlıları çeşitli dürtü kontrol bozukluğu belirtileri göstermektedir. [10] Ancak DSM IV'te tanımlanan bağımlılık ölçütleri sadece kimyasal maddeler için belirlendiğinden ve davranışsal bağımlılıkları içermediğinden ve kimyasal olmayan davranışsal bağımlılıklar DSM IV'te ‐dürtü kontrol bozuklukları‐ olarak değerlendirildiğinden; Young, herhangi bir madde kötüye kullanımını içermeyen internet bağımlılığına en yakın bozukluğun DSM IV'te dürtü kontrol bozuklukları başlığı altında yer alan ‐patolojik kumar oynama‐ olduğu kanaatine varmıştır.[10]

Young, patolojik internet kullanımı olanlarda davranışsal bir dürtü kontrol bozukluğu bulunmasından ve bu dürtü kontrol bozukluğunun da kimyasal bir madde alımını içermemesinden hareketle bu tanıma en çok uyan patolojik kumar oynama tanı ölçütlerini patolojik internet kullanımına uyarlamış ve ‐internet bağımlılığı‐ için ilk ciddi tanı ölçütlerini oluşturmuş ve yayınlamıştır (Tablo 1).[10]

Tablo.1. Young'un İnternet Bağımlılığı için Önerdiği Tanı Ölçütleri [10]

1. İnternet ile ilgili aşırı zihinsel uğraş (sürekli olarak interneti düşünme, internette yapılan aktivitelerin hayalini kurma, internette yapılması planlanan bir sonraki etkinliği düşünme, vb)
2. İstenilen keyfi almak için giderek daha fazla oranda internet kullanma ihtiyacı duyma
3. İnterneti kullanımını kontrol etme, azaltma ya da tamamen bırakmaya yönelik başarısız girişimlerin olması
4. İnternet kullanımının azaltılması ya da tamamen kesilmesi durumunda huzursuzluk, çökkünlük ya da kızgınlık hissedilmesi
5. Başlangıçta planlanandan daha uzun süre internette kalma
6. Aşırı internet kullanımı nedeniyle aile, okul, iş ve arkadaş çevresiyle sorunlar yaşama, eğitim veya kariyer ile ilgili bir fırsatı tehlikeye atma ya da kaybetme
7. Başkalarına (aile, arkadaşlar, terapist, vb) internette kalma süresi ile ilgili yalan söyleme
8. İnterneti problemlerden kaçmak veya olumsuz duygulardan (örn: çaresizlik, suçluluk, çökkünlük, kaygı) uzaklaşmak için kullanma

Epidemiyolojisi

İnternet bağımlılığı'nı ciddi olarak ilk araştıran kişi olan yukarıda belirtilen tanı ölçütlerini ortaya koyduktan sonra bu alanla ilgili ilk epidemiyolojik araştırmayı yapmıştır.[10] Daha sonra bu konuyla ilgili pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmış ve genel olarak internet bağımlılığının toplumdaki yaygınlığı %6-14 arasında saptanmıştır.[11-14]

Bu epidemiyolojik araştırmalar, aynı zamanda internet bağımlılarının %50'sinde başka bir psikiyatrik bozukluk bulunduğunu ortaya koymuştur. En sık rastlanan bozukluklar madde kullanımı (%38), duygudurum bozukluğu (%33), anksiyete bozukluğu (%10), psikotik bozukluk (%14), depresyon veya distimidir (%25). Bu kişilerin %38'nin en az bir başka bağımlılığının daha olduğu ve bunlar arasında en sık kompulsif alışverişin (%19), kumar oynamanın (%10), piromaninin (%10) ve kompulsif seks bağımlılığının (%10) bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu kişilerin bazılarının borderline, narsistik ve antisosyal kişilik bozukluğu kriterlerini de karşıladıkları ve özellikle daha önceden çeşitli dürtü kontrol bozukluğu ya da madde bağımlılığı sorunu olanların interneti daha aşırı ve patolojik düzeyde kullanma eğiliminde oldukları ifade edilmiştir.[15] Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, özellikle genç yaş grubunda dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, hafif depresyon varlığında veya ailede bağımlılığa yatkınlık söz konusu olduğunda riskli internet kullanımının görülebileceği belirtilmiştir.[16] Görüldüğü gibi internet bağımlılığı pek çok psikiyatrik bozuklukla eş zamanlı görülmekte olup, aşırı internet kullanımının gerçekten ayrı bir bozukluk mu olduğu yoksa altta yatan başka bir psikiyatrik bozukluğun bir belirtisi mi olduğu iyi ayırt edilmeli ve tedavisi buna göre planlanmalıdır.

Tedavi Yaklaşımları

Farmakoterapi

İnternet bağımlılığı'nda tedavi hedefi öncelikle eğer saptanabilmişse altta yatan psikiyatrik rahatsızlığın tedavi edilmesidir. Belirttiğimiz gibi internet bağımlılığı pek çok psikiyatrik bozukluk ile eş zamanlı olarak bulunabilmektedir. Bu nedenle, öncelikle eğer varsa bu bozuklukların tedavi edilmesi patolojik internet kullanımını azaltabilir. Eğer patolojik internet kullanımı bir diğer psikiyatrik bozukluğun belirtisi değil ise, dürtü kontrol bozukluğu ve bipolar duygudurum bozukluğuna daha yakın olması sebebiyle seçilecek olan farmakoterapinin her iki bozuklukta da kullanılan duygudurum dengeleyicisi olması iyi bir seçenek gibi görünmektedir. İnternet bağımlılığı şikayetleri ile başvuran bir kişinin hikayesi özellikle geçirilmiş hipomani ve mani açısından dikkatle incelenmelidir. İlk öyküde alınacak disfori yanlılıkla antidepresan tedaviye yönelinmesine neden olabilir.[17] Kişide eğer hipomani ya da mani öyküsü yoksa ve depresif belirtileri belirginse, o zaman antidepresan tedavi ile depresif belirtilerin düzeltilmesi, internet bağımlılığı belirtilerinin de azalmasını sağlayabilir.

Farmakoterapötik anlamda oldukça yenilikçi olan bir başka yaklaşım ise, eşlik eden psikiyatrik bozukluklarının tedavisinin yanı sıra bağımlılığın kendisini tedavi etmeye yönelik olarak özellikle sanal seks bağımlılarında naltrekson kullanılmasıdır. Naltrekson kullanımıyla ilgili olarak yayınlanan çok yeni bir çalışmada Bostwick ve Bucci, kompulsif ve öforik bir şekilde internet pornografisine bağımlı olan bir kişide naltrekson tedavisiyle ciddi bir düzelme görüldüğünü belirtmişlerdir.[18] Bilindiği gibi, naltrekson aslında alkol-madde bağımlılığı tedavisinde kullanılan bir opiat antagonisti olup, opiatların dopamin salınımını arttırıcı etkilerini önler. Ödül merkezinin ve dopaminin işlev bozukluğunun bağımlılıktaki rolü nedeniyle, naltreksonun ödül merkezi üzerinde gösterdiği bu etkinin önemli bir tedavi aracı olabileceği düşünülebilir.

Psikoterapi

İnternet bağımlılığının tedavisinde bir diğer seçenek; farmakoterapiye ek olarak ya da farmakoterapiden bağımsız olarak bilişsel-davranışçı yöntemlerin kullanılmasıdır. Araştırmacılar, internet bağımlılığında tıpkı depresyonda olduğu gibi bazı olumsuz bilişlerin rol oynadığını ve internet bağımlılığının hayatta başarısız olunan alanları telafi etmeye yönelik bir davranış örüntüsü olarak ortaya çıktığını öne sürmüşler ve bu bağlamda internetin aşırı kullanımının ödüllendirici bir davranış olarak görülebileceğini ve öğrenme mekanizmaları aracılığıyla bazı olumsuz duygularla (korku, huzursuzluk, hayal kırıklığı) mücadele etmeye yarayan yetersiz bir strateji olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.[19] internet bağımlılığının tüm bu bilişsel özellikleri dikkate alındığında bilişsel-davranışçı tekniklerin bu bozukluğun tedavisinde önemli yeri olacağı açıktır. Bu noktadan hareketle Davis, bu hastalarda kullanılabilecek 11 haftalık bir bilişsel-davranışçı tedavi protokolü önermiştir (Tablo 2).[20]

Tablo.2. Davis'in önerdiği bilişsel-davranışçı tedavide atılması gereken adımlar [20]

Kişinin internetten uzak kalıp kalamadığının tespiti
Bilgisayarın yerinin değiştirilmesi ve diğer insanların bulunduğu yere nakli
Diğer insanlar ile beraber internete bağlanması
İnternete bağlanma zamanını değiştirmesi
İnternet defteri oluşturması
Persona kullanımına son vermesi
Arkadaşlarından ve yakınlarından internet ile ilgili problemleri olduğunu saklamaması
Spor aktivitelerine katılması
İnternet tatillerinin verilmesi
Otomatik düşüncelerin ele alınması
Gevşeme egzersizleri
İnternete bağlanma sırasında hissedilenlerin not edilmesi
Yeni sosyal becerilerin kazandırılması

Young ise, internet bağımlılığının bilişsel-davranışçı tedavisinde internete girmeyi yasaklamanın pek uygun bir çözüm yolu olmadığını çünkü, internet kullanımının banka işlemleri yapmak, vb diğer işlemler için elzem bir ihtiyaç olduğunu belirtmiş ve tedavi hedefinin, interneti tamamen yasaklamak yerine internet kullanımının kontrol altına alınması olması gerektiği ifade etmiştir.[21]

Şimdiye kadar internet bağımlılığının gerek farmakoterapisi gerek bilişsel-davranışçı tedavisinin etkinliği ile ilgili uzunlamasına yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, özel merkezlerde bu tip bağımlıları gören terapistlerin deneyimlerine ve diğer bağımlılıklarla ilgili yapılan araştırmalara dayanarak internet bağımlılığın tedavisinde kullanılan çeşitli bilişsel-davranışçı teknikleri şu şekilde özetlemek mümkündür: [21]

- a. internet kullanımını tam zıt saatlere kaydırmak,
- b. dış durdurucular (external stoppers) kullanmak,
- c. internet kullanımıyla ilgili hedefler belirlemek,
- d. özellikle belli bir işlevden uzak durmaya çalışmak,
- e. hatırlatıcı kartlar kullanmak,
- f. internet yerine yapmak istediklerini not edebileceği kişisel bir defter kullanmak,
- g. bir destek grubuna girmek
- h. aile terapisi.

Belirtilen ilk üç müdahale aslında basit zaman ayarlama teknikleridir. [21] Ancak, zaman ayarlamasının yeterli olmadığı durumlarda daha agresif müdahalelerin kullanılması gereklidir. Bu tip durumlarda tedavi hedefi, kişinin güçlenmesi ve uygun destek sistemlerini kullanarak etkili baş etme stratejileri

geliştirmesini sağlamak ve bu şekilde bağımlı davranışını değiştirmeye çalışmaktır. Eğer kişi uygun baş etme yolları geliştirebilirse, olumsuz olaylar ile baş etmek için artık internete başvurmasına gerek kalmayacaktır. Ancak, unutulmamalıdır ki, özellikle tedavinin başlangıcında hasta bir kayıp yaşayacak ve daha sık internete girmek için bir özlem duyacaktır. Bu normaldir ve beklenmelidir. Nihayetinde, bu kişiler uzun süre internete bağlanmaktan büyük bir zevk almışlardır ve internet hayatlarında merkezi bir rol oynamıştır, bu nedenle birdenbire internet olmadan yaşamaya alışmakta zorlanmaları doğaldır.

a. İnternet kullanımını tam zıt saatlere kaydırmak

İnternet bağımlılığının tedavisinde kişinin zamanını nasıl harcadığını yeniden organize etmek önemli bir adımdır. Dolayısıyla, klinisyen tedaviye başlamadan önce kişinin internet kullanım alışkanlıkları hakkında bilgi edinmelidir. Bu bilgi kişiye

- i) özellikle hangi günler internete bağlanıyorsunuz?,
 - ii) günün hangi saatinde internete girmeye başlıyorsunuz?,
 - iii) genellikle kaç saat internete bağlı kalıyorsunuz?,
 - iv) bilgisayarını genelde nerede kullanıyorsunuz?
- gibi sorular sorarak edinilebilir.

Bir kez kişinin internet kullanım şekli açığa çıkarıldıktan sonra klinisyen hastayla beraber yeni bir kullanım şeması oluşturabilir. Buradaki amaç, kişilerin günlük rutinini kırmak ve sanal alışkanlığını bırakabilmesi için yeni kullanım alışkanlıklarına adapte olmasını sağlamaktır. Mesela, kişinin ilk işi sabah kalkar kalkmaz e-postalarını kontrol etmekse, kişiye sabahları ilk iş olarak internete bağlanmaktansa önce bir duş alması ve kahvaltı etmesi önerilebilir. Ya da eğer kişi eve geldikten sonra sadece akşamları bilgisayarın önüne oturuyor ve tüm geceyi internette geçiriyorsa, o zaman klinisyen kişiye akşam yemeği ve haberlerine kadar beklemesini ve daha sonra internete girmesini salık verebilir.

Kişi hafta içi her gün internete giriyorsa, hafta sonuna kadar beklemesi önerilebilir ya da sadece hafta sonları internete giren birisiyse kullanımını hafta içi günlere kaydırması önerilebilir. Eğer kişi hiç ara vermiyorsa, kişiye her yarım saatte bir mola vermesi söylenebilir. Eğer kişi bilgisayarını sadece çalışma odasında kullanıyorsa, bilgisayarını yatak odasına taşıması önerilebilir.

b. Dış durdurucular

Kişinin internet kullanımını durdurmak için somut bazı araçlar kullanılabilir. Kişinin o saatte yapması gereken bir şey ya da gitmesi gereken bir yer gibi. Eğer kişinin saat 7.30'da evden çıkması gerekiyorsa 6.30'da internete girmesi önerilir, böylece kişinin internetten çıkmak için tam 1 saati olur. Ancak, buradaki tehlike kişinin bu tip doğal alarmları görmezden gelmesi olabilir. Böyle bir durumda, gerçek bir alarm saati kullanmak uygun olabilir. Kişinin internetten çıkması için bir saat belirlenir ve alarm o saate kurulur, kişiye de alarmı bilgisayarına yakın bir yere koyması önerilir. Alarm çaldığında internetten çıkma vakti gelmiş demektir.

c. İnternet kullanımıyla ilgili hedefler belirlemek

Kişinin internete bağlanacağı zaman dilimini belirsiz bırakması nedeniyle internet kullanımını sınırlandırma çalışmalarının çoğu başarısızlığa uğramaktadır. Yenilemeyi önlemek için hastaya yapılandırılmış bir program uygulanmalıdır, örneğin internet kullanım süresini haftada 40 saatten 20 saate indirmek gibi. Daha sonra bu 20 saat belirli zaman dilimlerine bölünmeli ve haftalık bir takvime yazılmalıdır. Hastanın internet seansları sık ama kısa süreli olmalıdır. Bu yoksunluk belirtilerini ve tırmalarcasına internete girme isteğini azaltacaktır. Bu şekilde planlanan 20 saatlik bir kullanım çizelgesine örnek vermek gerekirse; kişi mesela hasta hafta içi her gün 8-10.30 arasında ve hafta sonu 1-6 arasında internete girebilir veya yeni bir 10 saatlik kullanım çizelgesinde, haftada sadece iki gece 20.00-22.30 arası ve Cumartesi günü 8.30-13.30 arası internet kullanabilir. Akla yatkın bir internet kullanım şemasının çıkarılması internetin hastayı kontrol etmesinden ziyade hastanın interneti kontrol etmeye başlamasını sağlayabilir.

d. Özellikle çok kullanılan belli bir internet işlevinden uzak durma

Eğer hasta için belli bir internet işlevinin (chat, sörf, oyunlar, vb) çok önemli olduğu belirlenebilmiş ve hastanın bu işlevin kullanımını kontrol edemediği görülmüşse, bir sonraki adım hastanın bu işlevden mümkün olduğunca uzak durmasını sağlamaktır. Aslında hasta bu işlevle ilgili tüm etkinliğini durdurmalıdır. Ancak bu, kişinin kullanmaktan daha az haz aldığı diğer internet işlevlerini kullanmayacağı anlamına gelmez. Chat odalarına bağımlı olan bir kişi, bu odalardan uzak durmalıdır fakat e-postalarını kontrol edebilir veya uçak rezervasyonu yapmak ya da bir araba satın almak için web’de gezinmeye devam edebilir. World Wide Web (www) bağımlısı biri ise web’de dolaşmaktan uzak durmalıdır ama bu kişi de mesela politika, dinle ilgili konuların tartışıldığı ya da son olayların yer aldığı haber gruplarına girebilir.

“Uzak durma”, özellikle geçmiş alkol-madde bağımlılığı öyküsü olanlarda çok işe yarayan bir tekniktir. Bu tip bağımlılık öyküsü olan kişiler genellikle interneti bu bağımlılıklarının yerine koyabilecekleri güvenli bir yedek gibi görürler. Dolayısıyla, kişi alkol ya da madde alımını engelleyebilmek için obsesif bir şekilde internete girmeye başlayabilir. Ancak, kişi interneti güvenli bir liman olarak görürken aslında halen daha bağımlı davranışına yol açan sorunlardan kaçmaya devam etmektedir. Böyle bir durumda, kişi daha önceki bağımlılığını tedavi etmede kullanılan bir model olan “uzak kalma” modeline daha kolay uyum sağlayabilir. Bu hastalarda daha önce işe yarayan geçmiş stratejileri kullanmak internet kullanımları konusunda da yardımcı olabilir ve böylece kişi altta yatan sorunlarına daha kolay odaklanabilir.

e. Hatırlatıcı kartlar

Çoğu zaman hastalar düşünme hataları nedeniyle yaşadıkları zorlukları abartma ve çözüm yollarını küçümseme eğiliminde olurlar. Hastanın internet kullanımını azaltma hedefine odaklanabilmesi için hastadan i) internet kullanımının yol açtığı beş temel sorunu ve ii) internet kullanımını bırakmakla elde edeceği beş temel yararı yazacağı bir kart hazırlaması istenir.

İnternet kullanımının yol açtığı sorunlar için; eşle vakit geçiremememe, evde yaşanan tartışmalar, işte yaşanan sorunlar veya zayıf notlar örnek olarak gös-

terilebilirken, internet kullanımını bırakmakla sağlanacak yararlar için de eşle daha fazla birlikte vakit geçirebilme, evde artık tartışma yaşamama, gerçek hayattaki arkadaşlarına daha fazla zaman ayırabilme, iş veriminin artması ve yükselen notlar örnek olarak gösterilebilir.

Daha sonra, kişi bu listeyi yaptıktan sonra kişiden bunu bir karta geçirmesi ve bu kartı hep yanında taşıması istenir. Kişiden, ne zaman daha verimli bir şey yapmak yerine internet kullanmak istese ve bu konuda bir karar vermesi gerekse bu kartlara bakması ve neden kaçınmaya çalıştığını ve aslında kendisi için gerçekte ne yapmak istediğini kendine hatırlatması istenir. Aynı şekilde, hastanın tedavi motivasyonunu arttırabilmek amacıyla haftada birkaç kez düzenli olarak ve özellikle de internete bağlanmak için zorlayıcı bir istek duyduğu anlarda bu kartlara bakması ve kendine aşırı internet kullanımının nele-re mal olduğunu ve internet kullanımını azaltabilirse neler kazanabileceğini hatırlatması önerilir. Hastadan bu listeyi hazırlarken listeyi mümkün olduğu kadar geniş tutması ve mümkün olduğu kadar dürüst olması istenir. Bu şekilde açık ve net bir zihinle hazırlanmış sonuç değerlendirmeleri, hastanın internet bağımlılığını azalttığı ya da tamamen bıraktığı ileriki dönemlerde bağımlı davranışının tekrarlamasını önlemek için de ihtiyaç duyacağı iyi bir araç olabilir.

f. Kişisel defter oluşturma

Hastanın internet kullanımını azaltmaya çalıştığı ya da internetin belli bir işlevini kullanmaktan uzak durmaya çalıştığı dönemleri için internet kullanımının yerine geçecek alternatif bir etkinlik bulmak önemlidir. Bu amaçla, hastadan internette geçirdiği vakit nedeniyle yapmayı bıraktığı etkinliklerin bir listesini yapması istenir. Belki de hasta, internet kullanımı nedeniyle golf oynamayı, balık tutmayı, kamp yapmayı, dağa tırmanmayı, yürüyüş yapmayı, koşmayı, basketbol oynamayı, futbol oynamayı veya sevgiliyle dışarı çıkmayı bırakmış olabilir. Bu, belki de hastanın hep yapmayı isteyip de bir türlü yapamadığı spora başlama, eski bir arkadaşla buluşma gibi bir etkinlik de olabilir.

Klinisyen, hastadan internet kullanma uğruna yapmayı ihmal ettiği ya da ertelediği aklına gelen her türlü etkinliğin bir listesini yapmasını ve bunları çok önemli, önemli ve az önemli şeklinde bir sıraya dizmesini ister. Hasta bu kaybedilmiş etkinliklerin listesini yaparak aslında internet hayatına girmeden önce nasıl bir yaşamı olduğunu görür. Liste yapıldıktan sonra, hastaya en önemli olarak nitelediği etkinliklerin hayat kalitesini nasıl etkilediği sorulur. Bu egzersiz, hastanın internet kullanma uğruna yaptığı seçimleri gözden geçirmesini ve aslında ne kadar çok seçeneği olduğunu anlamasına yardımcı olur ve eski etkinliklerin ateşini tekrar yakabilir. Bu ödev, özellikle internete bağlandığında öfori hissedene hastaların duygusal tatminlerini sanal ortam yerine gerçek yaşam etkinliklerinden elde etmesini sağlayabilir.

g. Destek grupları

Bazı kişiler, gerçek hayatlarında sosyal destek sağlayamadıkları için bağımlı birer internet kullanıcısı haline gelebilirler. Özellikle, yalnız yaşayan ve eve bağımlı kişilerde internet bağımlılığı görülme riski yüksektir. Araştırmalar, gerçek hayatlarında sosyal destek eksikliği çeken bu kişilerin internetin özellikle chat odaları gibi interaktif işlevlerini uzun süreler boyunca kullandıklarını

ortaya koymuştur. Ayrıca, boşanan ya da eşini veya işini kaybedenlerin gerçek hayatlarında yaşadıkları sorunlardan zihinsel olarak uzaklaşabilmek için internete yönelebilecekleri ve sanal ortama gömülerek sorunlarından bir parça kurtulabilecekleri düşünülmektedir. Eğer, değerlendirme esnasında bu tip olumsuz yaşam olayları saptanırsa, tedavi hastanın gerçek hayattaki sosyal destek ağını geliştirme üzerine odaklanmalıdır.

Klinisyen, hastanın sorunlarına en iyi şekilde cevap verebilecek bir destek grubu bulmasına yardımcı olmalıdır. Kişinin özel hayat koşullarına göre bulunacak bir destek grubu, hastanın benzer sorunları yaşayan insanlarla tanışmasını sağlayarak sanal gruplara bağımlılığını azaltabilir. Mesela, eğer kişi yukarıda belirtildiği gibi yalnız bir yaşam sürdürüyorsa belki de yerel bir etkileşim grubuna, bekarlar grubuna, seramik kurslarına katılabilir ya da yeni boşanmış biri için bu durumdakilerin gittiği bir grup daha uygun olabilir. Bu kişiler, gerçek bir ilişki kurduklarında hayatlarında eksik olan anlayışı artık internetten sağlama yoluna daha az başvuracaklardır.

Bugün için ABD'de Massachusetts, Philadelphia ve Chicago'daki internet bağımlılığı tedavi merkezlerinde "internet bağımlıları için sosyal destek grupları" hizmet vermektedir. Ancak, bu tip imkanı olmayan küçük yerlerde klinisyenler hastalarını alkol-madde bağımlıların tedavi olduğu rehabilitasyon merkezlerine, 12 adım tedavi programlarına yönlendirebilirler. Bu tip tedavi grupları özellikle de yetersizlik ve düşük öz-saygı ile baş edebilmek için internete yönelmiş olan internet bağımlılarına bir çıkış yolu sağlayabilir. Bağımlılar için kurulmuş olan bu tedavi grupları, olumsuz duygulara yol açan uyum sağlayıcı olmayan düşüncelerin saptanmasını ve kişilerin internet üzerinden sağladıkları arkadaşlık ilişkilerinin yerine gerçek hayattan arkadaşlar bulmasını sağlayarak sosyal içe çekilmelerini azaltabilir. Son olarak, bu tip destek grupları tıpkı AA (Adsız Alkolikler) gruplarında olduğu gibi kişinin bu geçiş aşamasında yaşayabileceği olumsuz yaşam olayları ile baş etmesine de yardımcı olabilir.

h. Aile terapisi

Son olarak, özellikle aile ve evlilik ilişkileri internet kullanımına bağlı olarak zarar gören hastalarda aile terapisi yararlı olabilir. Aile terapisinde şu noktalara odaklanılmalıdır:

1. aileyi internetin bağımlılık yapabileceği konusunda eğitme,
2. bağımlı kişiyi davranışları nedeniyle suçlamalarını azaltma,
3. kişiyi internet üzerinden psikolojik ihtiyaçlarını karşılamaya yöneltmiş olan daha öncesine ait ailevi çatışmaların açık bir şekilde konuşulabilmesini sağlama,
4. aileyi bağımlı kişinin tedavisine (yeni hobiler edinmesi, uzun bir tatile çıkarılması, bağımlı kişinin duygularını dinleyebilme konusunda) yardımcı olmaları için cesaretlendirme.

Güçlü bir aile desteği kişinin internet bağımlılığı problemini aşmasına yardımcı edebilir.

Şimdiye kadar internet bağımlılığının tedavisi için yukarıda önerilmiş olan yöntemlerin etkinliğini araştıran pek fazla çalışma bulunmamakla birlikte, Young, kurmuş olduğu internet bağımlılığı tedavi merkezine başvuran 114 kişiyle yaptığı bir çalışmada [22], bilişsel-davranışçı tedavinin etkinliğini motivasyon, zamanı kullanma becerisi, sosyal etkinliklerde düzelme, cinsel işlevlerde düzelme, sanal olmayan etkinliklere katılma ve sorun yaratan internet işlevinden uzak durabilme bağlamında bir anket çalışması ile değerlendirmiş ve 6 ay boyunca 3, 8 ve 12. haftalarda bu anketi tekrarlamıştır. Sonuç olarak, danışanların çoğunun 8 haftalık seanslar sonrasında başvuru anındaki belirtileriyle baş etmeye başladıklarını ve 6 aylık izlemde bu iyilik hallerini koruduklarını belirtmiştir.[22]

Sonuç

Teknoloji çağı olarak adlandırabileceğimiz bu dönemde bilgisayar ve internet kullanımı artık hayatın vazgeçilmez gereçleri haline gelmiştir. İnternetin temel ortaya çıkış amacı iletişimi arttırmak ve bilgi paylaşımını kolaylaştırmak olmasına rağmen internetin tahmin edilenden de hızlı yaygınlaşması patolojik aşırı kullanıma ve yeni bir bağımlılık türü olarak nitelenebilecek internet bağımlılığına yol açmaya başlamıştır.

Ülkemiz, özellikle genç nüfusun yüksekliği, yeni gelişen bir ülke olması, internet kullanımının giderek yaygınlaşması, işsizlik ve internet kafelerin kontrolsüzce çoğalması nedeniyle bu yeni tanımlanan bozukluk için uygun bir zemin oluşturmaktadır. Türkiye’de internet bağımlılığı problemi daha ziyade bu teknolojiye daha hakim olan gençlerde ve çocuklarda daha fazla görülmektedir ve artık aileler çocuklarının internet kullanımının yol açtığı sorunlar nedeniyle bu bozukluğun tedavisini yapabilecek merkezlerin arayışına girmeye başlamıştır.

Ülkemiz için henüz yeni olan bu sorunu uzun bir süredir yaşamakta olan uzak doğu ülkelerinde ve ABD’de artık bu bozuklukla ilgili tedavi merkezleri oluşturulmuş ve hızla bu konuda deneyimli klinisyenlerin yetiştirilmesine başlanmıştır. Gelecekte, ülkemiz için de bu tip tedavi merkezlerinin kurulmasına ihtiyaç duyulup duyulmayacağı belli olmamakla birlikte, gelişen çağa hızla ayak uyduran Türkiye’de de “internet bağımlılığı” sorununun giderek artmaya başlayabileceği ve klinisyenlerin bu durumla daha sık karşılaşmaya başlayabilecekleri düşünülebilir. Bu nedenle, klinisyenlerimizin bu bozukluk konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları ve bu bozukluğu tanımları ve uygun tedavi yaklaşımları sergilemeleri büyük önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Young KS. Internet addiction. Am Behav Sci 2004; 48:402-441.
2. Griffiths MD. Internet addiction: An issue for psychopathology? Clinical Psychology Forum 1996; 97:32-36.

3. Bölükbaşı K. İnternet kafeler ve internet bağımlılığı üzerine sosyolojik bir araştırma: Diyarbakır örneği, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sosyoloji Anabilim Dalı 2003.
4. Young KS. İnternet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychol Behav* 1996; 3:237-244.
5. Griffiths MD. Technological addictions. *Clinical Psychology Forum* 1995; 76:14-19.
6. Griffiths MD. Behavioral addictions: An issue for everybody? *Journal of Workplace Learning* 1996; 8:19-25.
7. Griffiths MD. İnternet addiction: Time to be taken seriously? *Addiction Research* 2000; 8:413-418.
8. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM IV) (Çev. Ed: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
9. Block JJ. Issues for DSM-V: İnternet Addiction. *Am J Psychiatry* 2008; 165:306-307.
10. Greenfield DN. Psychological characters of compulsive internet use: a preliminary analysis. *Cyberpsychol Behav* 1999; 2: 403-412.
11. Scherer K. College life on-line: Healthy and unhealthy internet use. *Journal of College Student Development* 1997; 38:655-665.
12. Morahan-Martin J, Schumacher P. Incidents and correlates of pathological internet use among college students. *Comput Human Behav* 2000; 2:465-473.
13. Kubey RW, Lavin MJ, Barrows JR. Sensation seeking and collegiate vulnerability to internet dependence. *Cyberpsychol Behav* 2001; 2:425-430.
14. Black D, Belsare G, Schlosser S. Clinical features, psychiatric comorbidity and health related quality of life in persons reporting compulsive computer use behaviour. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:839-843.
15. Odabaşoğlu G, Öztürk Ö, Genç Y, Pektaş Ö. On olguluk bir seri ile internet bağımlılığı-Klinik görünümleri. *Bağımlılık Dergisi* 2007; 8:46-51.
16. Gönül AS. Patolojik internet kullanımı (İnternet bağımlılığı/Kötüye kullanımı). *Yeni Symposium* 2002; 40:105-110.
17. Bostwick JM, Bucci JA. İnternet sex addiction treated with naltrexone. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:226-230.
18. Öztürk Ö, Odabaşoğlu G, Eraslan D, Genç Y, Kalyoncu ÖA. İnternet bağımlılığı: Kliniği ve tedavisi. *Bağımlılık Dergisi* 2007; 8:36-41.
19. Davis RA. Cognitive-behavioral model of pathological internet use. *Comput Human Behav* 2001; 17:187-195.
20. Young KS. Evaluation and treatment of internet addiction. In: VandeCreek L, Jakson TL (Eds). *Innovations of Clinical Practice Volume 17*. 1st Ed. Sarasota, Fl: Professional Resource Pres;1999.p.30-60.
21. Young KS. İnternet Addiction: symptoms, evaluation and Treatment. 1999; 11.08.2007 tarihinde www.netaddiction.com/articles/habitforming.pdf adresinden indirildi.
22. Young KS. Cognitive behaviour therapy with internet addicts: treatment outcomes and implications. *Cyberpsychol Behav* 2007; 10:671-679.

Psikiyatrik Açıdan Evlilik ve Cinsellik *Marriage and Sexuality From a Psychiatric Point of View*

Murat Gülsün¹, Mehmet Ak²,
Ali Bozkurt³

¹ Uzm. Dr., Isparta Asker Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Isparta

² Uzm. Dr., GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

³ Doç. Dr., GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Psikolojik, sosyal ve biyolojik değişkenlerin etkileşimi içinde şekillenen cinsellik, bu bileşenlerin birindeki ketlenmeyle, işlevselliğini yitirebilmektedir. Aile ve evlilik terapistleri tarafından cinsel işlev bozukluğu, zaman zaman ilişkilerdeki bozulmanın sonucunda ortaya çıkan bir semptom olarak ele alınmakta, terapinin kapsamı içinde cinsel işlevle ilgili alan ihmal edilebilmekte, cinsel işlev bozukluğu alanında çalışan terapistlerin ise araştırmalarda olguları tek başına ele alma eğiliminde olduğu görülmektedir. Cinsel sorunun türü ne olursa olsun, eşlerin birbirleriyle olan iletişimleri, duygu ve düşünce alanında yakınlaşma ve paylaşımları göz ardı edilmemesi gereken bir noktadır. Fiziksel çekicilik, etkileyicilik, olumlu ve olumsuz tutumlar, evlenme yaşı, çocuklar, sosyoekonomik durum, ortak amaç, ilgi alanları ve cinsel yaşam gibi evlilikte mutluluğu belirleyen faktörler, uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Bu etkenlerin en önemlilerinden birini de cinsellik oluşturmaktadır. Son yıllarda, cinsellik ve evlilikte mutluluk arasındaki etkileşime ilişkin veriler üzerinde daha fazla durulmaya başlanmıştır. Evlilik yaşantısı, yiyecek, barınma ve dış tehlikelere karşı korunmayı sağlayan birlik ve beraberlik, olumlu eş ilişkilerinin yarattığı doyum, cinsel olgunlaşmayı sağlayacak rollerin paylaşımı, sosyal rol ve sorumlulukları kabullenme, kişisel girişimcilik ve yaratıcılığı desteklemeyi içermektedir. Bu alanlarda birbirini bütünlükten eşlerin oluşturduğu evlilikler, toplumsal gelişimin ve olgunlaşmanın da yapı taşlarını oluşturmaktadır. Cinsel işlev bozukluklarının, eş ilişkilerinde dengeyi korumaya yönelik bir rolü olduğu da ileri sürülmüştür. Buna göre bozukluk eşlerin çok yakın bir ilişki içinde zedelenmelerini engellemekte ve benlik sınırlarını korumalarını da sağlayabilmektedir. Ancak, cinselliğin duygu ve düşünce alanındaki yakınlaşmaya olumlu katkıları göz önüne alındığında, cinsel işlev bozukluğunun, denge sağlamaktan çok ilişkiyi bozucu yönde etki göstereceği söylenebilir. Cinsellik, bireylerde zedelenme ve benliğin sınırının kaybı gibi korkuları içermeyen sağlıklı bir kişilik yapısında yaşanabilir. Evlilikte cinsel yaşamı çiftin genel iletişiminden ayrı düşünmek mümkün değildir. Dolayısıyla eşler arasında iletişimsizliğin ya da çatışmaların cinsel işlevi de etkilemesi beklenen bir durumdur. Cinsel sorunlar da genel çatışmalara ya da duygusal uzaklaşmalara yol açmaktadır. Cinsel işlev bozukluğu olan erkekler/kadınlar ve eşlerinin evlilik yaşamını sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla bozulduğu, sonuç olarak cinsel işlev bozukluğunun, evlilik yaşamını olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur. Sonuç olarak erkek ve kadın cinsel işlev bozuklukları ve evlilik yaşamının birbiri ile etkileşim içinde olduğu görülmekte, evli cinsel işlev bozukluğu olgularında, eş ilişkilerinin dikkate alınması ve tedavi sürecine eşlerin de katılması, önemli bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Cinsel işlev bozukluğu, eş ilişkileri, evlilik doyum, cinsel işlevsellik

ABSTRACT

Sexuality, taking on a shape in the interaction of psychological, social, and biological variables, may lose its functionality with the blockage of these components. Sexual dysfunction may be handled as if it is only a symptom being based on the decay of marital relationship in the content of therapy, and sexual dysfunction may be neglected by family and marriage therapists from time to time. Contrarily, sex therapists may show the tendency to handle the problem in aspect of only sexuality. In the relationships of all spouses, thought and emotional intimacy should not be neglected whatever sexual problem they may have. Factors determining happiness such as physical attractiveness, impressiveness, positive and negative attitudes, marriage age, children, socioeconomic conditions, common intentions, and hobbies, sexual life, have attracted the attention of investigators for long time. Most important element among these factors seems to be sexuality. In recent years, researchers have begun to consider interaction between sexuality and marriage much more. Marital life includes food, shelter, togetherness, satisfaction originated from positive marital relationships, sharing role to cause of sexual maturation, acceptance of social role, and responsibility, individual entrepreneurship, and supporting to creativity. Marriage, consisting of spouses completing each other in these fields, is the headstone of social development and maturation. It has been suggested that there is a role of sexual dysfunction in protecting the balance of marital relationships. According to this suggestion, these disorders may prevent any damage to self and conserve the border of ego. Moreover, we may suggest that sexual dysfunction breaks the marital relationship, removes the protective effect on marital balance if we consider the beneficial effects of sexuality in points of intimacy in thought and emotional fields. Sexuality can be only experienced with healthy personality features which do not include the fear of the loss of ego border and injury. It is not possible to isolate married couple's general communication and their sexual life. Miscommunication or conflict between married couples may interfere with sexual functioning. Sexual problems also cause general conflict or emotional alienation between couples. The findings from literature clearly present the interaction between male/ female sexual dysfunction and their marital life. Thus, in the treatment of sexual dysfunction among married couples, the marital relationship of couples should be evaluated and the participation of both spouses into therapeutic process need to be achieved.

Key Words: sexual dysfunction, marital relationship, marital satisfaction, sexual functionality

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1(1): 68-79

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/no1/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 27 Temmuz 2009 / July 27, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Dr. Murat Gülsün, Isparta Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi, Isparta

E-mail: mgulsun@gmail.com

Cinsellik, cinsel doyumunu ve iki insanın uyum içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş, biyolojik, psikolojik, sosyal yönleri olan özel bir yaşantı olarak tanımlanabilir. Yoğun haz duygularıyla ilişkili olmakla birlikte, haz almaya yönelik her davranışın cinsellik içerdiği söylenemez. Temelde cinsellik, haz almaya yönelik davranışların tümünü içermese de fiziksel seksten ötede bir anlam taşımaktadır.[1] Cinsel ilişki "uygun yer, uygun zaman ve uygun eşle" gerçekleştiğinde sağlıklılık-sağlıksızlık boyutunda ele alınabilir. Bu koşullar sağlanmamışsa cinsel işlev bozukluğundan söz edilemez. Cinsellik, yaşamın biyolojik, psikolojik ve sosyal yönlerinin etkileşimi içinde şekillenmektedir.

Cinselliğin, insanın bireysel varlığını devam ettirmek için yaşamsal bir işlevi olmasa da, yaşam kalitesini oluşturan öğeler arasında önemli yeri vardır.

Cinsellik, zaman zaman sosyal ve psikolojik işlevin en geride kalan ve ihmal edilen alanı halinde, zaman zaman da baş köşesine oturtularak yaşamı etkisi altına alabilen, bozulduğunda ise patolojik yapının en büyük suçlusu olarak kabul edilebilen, zaman zaman konuşulmasının bile toplum dinamiklerini olumsuz etkileyebileceği korkusuyla yasaklanan, zaman zaman mitlerin ve inanç sistemlerinin içine süzülerek yüceltilmiş ve gizemli bir kimliğe bürünen, cinsel organların sınırları içerisine hapsedilemeyecek kadar çok yönlü bir fenomendir.

Evliliğe bakan yönüyle cinsellik, toplumlarda kutsanmışlığın, arınmışlığın, bolluk ve bereketin simgesi olarak ifade edilirken, kurallar, mitler, tabular ve yasaklarla sınırları belirlenmiştir. Bu kuralların dışında yaşanan cinsellik, toplum bütünlüğünü tehdit eden bir tehlike, düzen bozucu bir baş kaldırı, kutsanmış olana saldırı olarak algılanmıştır. Cinsellik, tabuların, olumsuz düşünce ve inanışların büyütecinde korku dolu bir çatışma alanı haline gelebilme, kimi inanışlara göre her cinsel davranış, hazza bakan yönüyle kötü, üremeye bakan yönüyle kutsallık içermektedir. Bu anlayışla, bazı doğu toplumlarında kadının ilişkiden zevk alması utanç verici sayılmakta, kadın sünneti gibi invazif yöntemler dini bir gereklilik olarak kabul edilebilmektedir.

Psikolojik, sosyal ve biyolojik değişkenlerin etkileşimi içinde şekillenen cinsellik, bu bileşenlerin birindeki ketlenmeyle, işlevselliğini yitirebilmektedir. Aile ve evlilik terapistleri tarafından cinsel işlev bozukluğu, ilişkilerdeki bozulmanın sonucunda ortaya çıkan bir semptom olarak ele alınmakta, terapinin kapsamı içinde cinsel işlevle ilgili alan ihmal edilebilmekte, cinsel işlev bozukluğu alanında çalışan terapistlerin ise araştırmalarda olguları tek başına ele alma eğiliminde olduğu görülmektedir. Cinsel sorunun türü ne olursa olsun, eşlerin birbirleriyle olan iletişimleri, duygu ve düşünce alanında yakınlaşma ve paylaşımları göz ardı edilmemesi gereken bir noktadır.[2]

Bu makalede cinsellik ve cinsel işlev bozukluğunun toplumun en küçük ünitesi olarak tanımlanan ailede, özel ve öznel yapısı ile ele alınmaya değer bir alan olduğunun, ayrıca cinsel işlev bozukluğu değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımların, eş ilişkisi boyutu ele alınmadığında eksik kalabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Eş İlişkilerinin Cinsel İşleve Yansıması

Eş ilişkisi, insan ilişkisinin tanımı içinde yer alan modelin özel bir durumudur. Toplumsal üst yapı organizasyonunun parçası olan evlilik kurumu, etkileşim içindeki çeşitli faktörlerle belirlenmektedir. Bu etkileşimlerin bireysel yansıması üst yapı kurumlarını dolaylı etkilerken, bunların bireye yansıması doğrudan olmaktadır. Eş ilişkisi, evlilik kurumu içinde sosyal, ekonomik, kültürel etkileşimlerle birlikte cinselliğin yaşanması ile de karakterizedir. Evlilik, fiziksel çekim, biyolojik birleşme ve sosyal entegrasyonun ötesinde bir sözleşme, bir bütünleşme ve karşılıklı memnuniyeti sağlayan sorumluluk almayı içermektedir. Bu bütünleşmenin yeterince sağlanmadığı, derin kültürel ve bireysel farklılıkların olduğu evlilikler, uyum sorunları ile

yıpranabilmekte, kişiler arası ilişkilerde zorluklara sahne olabilmektedir. Gelecekselden çağdaş yaşam biçimine geçiş süreci içindeki toplumlarda ise çatışmalar daha çetin geçmektedir.[3]

Fiziksel çekicilik, etkileyicilik, olumlu ve olumsuz tutumlar, evlenme yaşı, çocuklar, sosyoekonomik durum, ortak amaç, ilgi alanları ve cinsel yaşam gibi evlilikte mutluluğu belirleyen faktörler, uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Bu etkenlerin en önemlilerinden birini de cinsellik oluşturmaktadır. Son yıllarda, cinsellik ve evlilikte mutluluk arasındaki etkileşime ilişkin veriler üzerinde daha fazla durulmaya başlanmıştır. Evlilik yaşantısı, yiyecek, barınma ve dış tehlikelere karşı korunmayı sağlayan birlik ve beraberlik, olumlu eş ilişkilerinin yarattığı doyum, cinsel olgunlaşmayı sağlayacak rollerin paylaşımı, sosyal rol ve sorumlulukları kabullenme, kişisel girişimcilik ve yaratıcılığı desteklemeyi içermektedir. Bu alanlarda birbirini bütünleyen eşlerin oluşturduğu evlilikler, toplumsal gelişimin ve olgunlaşmanın da yapı taşlarını oluşturmaktadır.

Evlilikte Uyum ve Dengeler

Eşler arasında uyum, ilişkideki tüm alanları etkileyebilen önemli etkenlerden biridir. Zamanla, eş ilişkisinde olumlu ve olumsuz faktörlerin birlikte işlerlik gösterdiği bir denge kurulmakta, bu dengeler sistemi evliliği sürdürücü ya da bozucu rol oynayabilmektedir. Eş ilişkileri içerisinde sabit bir işlev gören bu dengeler, sosyal, ekonomik, kültürel ve bireysel (hastalık, kişilik, sadakatsizlik vs) kökenli bozucu etkenlerle sarsılabilmekte, özellikle kırılğan bir zemin üzerine kurulmuş evlilikleri sonlandırabilecek kadar güçlü olabilmektedir. Bazen de kurulmuş olan dengeler eşlerden birinin bireysel patolojisi üzerine bina edilebilmekte, tedavi gören eşin kalkınması ile sistem çöküntüye uğrayabilmektedir.

ABD’de insanların psikolojik yardım için başvurma nedenleri arasında, evlilikte yaşanan uyumsuzluğun en sık bildirilen nedenlerden biri olduğu ve 1987 yılı içinde evlenenlerin yarısı kadar da boşanma gerçekleştiği belirlenmiştir. Uyumsuz evli çiftlerin evlilik ilişkilerindeki doyumun olumsuz olaylardan kolaylıkla etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Evlilik ilişkisindeki yüklenme örüntüleriyle ilgili araştırmalar, eşin bir olayla ilgili açıklamalarını içeren (örneğin eş davranışı) nedensellik yüklemeleri ile sorumluluk yüklemelerine odaklanmaktadır. Nedensellik yüklemesi, olayı veya davranışı neyin ortaya çıkardığı sorusuyla ilgilidir. İnsanların başkalarının davranışlarına yükledikleri nedenler, evlilik yaşamı, iş yaşamı gibi alanlarda oldukça farklılık göstermektedir. Kişiler, neden oldukları sonuçlardan aynı zamanda sorumlu tutuldukları için nedensellik ve sorumluluk kararları arasında yüksek bir ilişki olduğu dik-kati çekmektedir.[4]

Evlilikte Sorumluluk Yükleme/ Yüklenme

Araştırmalar, sorumluluk yüklemesinin evlilik uyumu ile ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Literatür genel olarak değerlendirildiğinde, evlilik ilişkilerinde eşlerini suçlayan kadınların evlilik doyumlarının daha az olduğu, evliliklerinde

uyumsuzluk yaşayanların, eşlerinin davranışlarını daha çok kasıtlı ve bencil güdümlü olarak değerlendirdikleri, olumsuz davranış gösterdiklerinde eşlerini fazlasıyla suçladıkları ortaya çıkmaktadır. İlişki, doyum verici ise, eşin olumsuz davranışlarına daha az sorumluluk yüklenmektedir. Uyumsuz eşler ise olumsuz eş davranışlarına daha fazla dikkat etmekte ve yaptıkları yüklemeler den ilişkilerindeki olumsuzluğu sürdürücü nitelikte olmaktadır.[4] Sorunun eşten kaynaklandığının düşünülmesi benliği koruyorsa da, ilişkinin bütününde etkin bir iletişime, duyu ve düşünce paylaşımına sahip, çatışmalarını uzlaşarak çözebilen çiftler problem kaynağını doğru olarak belirleyebilmektedirler.[2]

Empatik Yaklaşım

Daha özelleşmiş açıdan evlilik uyumu ve eşin olaylara empatik yaklaşımı ile ilişkiyi inceleyen araştırmalardan Franzoi ve arkadaşları eşlerle çalışmış, empatik yaklaşımın evlilikte yaşanan gerilimi azaltmada yardımcı olduğunu görmüşlerdir.[5] Bir çalışmada 264 çift ile çalışmış ve empatik yaklaşımın eş doyumunu etkileyen çeşitli davranışların güçlü yordayıcısı olduğunu ortaya konarken, bir diğerinde empatik anlayış ile ilişkinin niteliğinin olumlu oluşuna ilişkin kanıtlar vardır.[5] Sillars ve arkadaşlarına göre, eşler arasındaki tartışma odağı, ilişkiyi daha az tehdit eden, az çatışmaya yol açan bir konuya ilişki olumlu, ancak yüzleşilmesi gerekenler önemli, çatışmalı, tehdit edici konular ise, ilişki olumsuz olmaktadır.[6] Eşler arasında mesajlar anlaşılır olduğunda duyu ve düşüncelerin paylaşımı ve karşılıklı verilen destek, iletişimi olgunlaştırabilecektir. Etkin bir iletişim, çatışmaların çözülmesini, ilişkide doyum elde edilmesini, eşlerin birbirlerini tamamlamalarını ve kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamaktadır. Eleştiriler daha olumlu yönde olmakta, bunun yanında jestler ve şakalar yaşantıda daha fazla yer almakta, eşler arası iletişimin bir yönünü oluşturan cinsel alanda da doyum verici ilişkiler sağlanabilmektedir.[2]

Evlilikte Mutluluk/ Mutsuzluk ve Cinsellik

Huston ve Vangelisti [7] çekicilik, cinsel ilgi, negativizm ve evlilikte mutluluk faktörleri arasındaki ilişkiler üzerine uzun süreli bir çalışma yapmışlardır. Evliliğin ilk 2 yılı ile ilgili 106 çiftle bir dizi görüşmeler yapılmış, bulgulara göre, kadınların cinsel ilgileri eşlerinin cinsel doyumlarına bağlı görülmele birlikte, cinsel yaşamın bir bütün olarak her iki tarafın da evlilik mutluluklarını etkileyip etkilemediği noktasında ilişki görülememiştir. Araştırmacılar, cinselliğin evlilikteki doyum için öneminin, evliliğin üzerinden birkaç yıl geçmeden ortaya çıkmadığına işaret etmişlerdir. Araştırmada, ilişkiyi kimin başlattığı ve çiftin bir cinsel ilişkiyi başarıyla bitirip bitiremediği üzerinde durulmuş, cinsellik ve evlilikteki mutluluk arasındaki ilişkinin düşünüldüğünden karmaşık olduğu sonucuna varılmıştır.[7] Rust ve arkadaşları [8] bir çalışmada, evlilikte mutsuzluk ve cinsel işlev bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Erkeklerde evlilikte mutluluk ve cinsellik arasındaki ilişki, kadınlara oranla daha güçlü bulunmuştur. Özellikle, erkeklerdeki prematür ejakülasyon ve erektil işlev bozukluğunun, evlilikte mutsuzluk konusunda kadınlardaki orgazm bozukluğu ve vajinismustan daha etkili olduğu ileri sürülmüştür.[8] Lief,

düzenli orgazm yaşayan kadınların doyum ve mutluluklarının, orgazm yaşayamayan kadınlara oranla daha fazla olduğu sonucuna varırken, Newcomb ve arkadaşları kadın orgazm yanıtının eşler arasındaki yakınlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir.[9,10]

Hartman, cinsellik ve evlilik tedavisi için başvuran 20 çift üzerinde yaptığı araştırmada, cinsel işlev bozukluğu ve evlilikte mutsuzluğun birbirinden bağımsız olarak gelişebildiği, etkin bir evlilik terapisinin cinsel işlev bozukluğunun düzeltilmesinde gerekli ve yeterli koşul olmayabileceğine işaret etmiştir.[11]

Evlilikte cinselliği araştıran 6029 evli insan üzerinde yapılan bir diğer araştırmada Donnelly [12] evlilikte cinselliğin azalmasında etken olan faktörleri ve cinselliğin azalmadığı evliliklerde mutluluk faktörünün nasıl bir farklılık gösterdiğini ele almış ve değerlendirmiştir. Burada cinsel ilişki tek ölçüt olarak düşünülmemiştir. Araştırmacıya göre, çiftler cinsel ilişki olmadan da cinsel davranışlar yaşayabilmektedirler. Bu çalışmada; yaşamda mutluluk, dinde köktencilik, cinsiyet rolü ve gelenekler, bireysellik, eşler arası etkileşim gibi değişkenleri de içine alan 19 bağımsız değişken üzerine ölçümler yapılmıştır. Bulgulara göre, evlilikte mutluluk ve paylaşım faktörleri, eşlerin fiziksel olarak birbirinden uzak durması ve cinsel aktivitede azalma ile ters orantılı bulunmuştur. Bir diğer deyişle, evlilikte mutluluk ve paylaşılan aktiviteler ne kadar az ise, cinsel aktivitede azalma ve eşlerin birbirinden uzaklaşması olasılığı o kadar artmaktadır. Cinsel aktivitede azalma, genel olarak yaşın ilerlemesi, küçük çocukların varlığı, sağlık sorunları ve evliliğin süresi ile ilgili bulunmuştur. Donnelly, cinsel işlevsellikte azalma olan evliliklerin, mutlu ve doyum sağlayan evlilikler olmadığını vurgulamaktadır. Bir çiftin cinsel ilişkide bulunmaması, evlilikte başka sorunların olduğunun bir göstergesi de olabilmektedir.[12]

Stres, cinsel işlev ve evlilikte mutluluk arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışma Morokoff ve Gilliland tarafından yürütülmüştür.[13] Yüz altmışbeş erkek ve kadın denek üzerinde yapılan bu çalışmada tıbbi geçmiş, yaşam deneyimleri, yaşamda karşılaşılan güçlükler, evlilikte uyum ve cinsel işlevle ilgili etmenler incelenmiştir. Belirgin bir şekilde, cinsel doyum, çiftlerin bunu algılayış biçimi ve cinsel ilişki sıklığı gibi etmenlerin, evlilikte mutluluk ile doğru orantılı olduğu ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, olumsuz duygusal tepkilerin artışı, cinsel ilişki sıklığı ve doyumunun azalması oranında, evlilikte mutluluğun azaldığı görülmüştür.[13] Sağlıklı bireylerde ortaya çıkan bu ilişki, cinsel işlev bozukluğu olanlar ile karşılaştırıldığında ise bir fark görülmemiştir. Bu sonuç, Donnelly'in, "cinsel aktivitenin var olması için cinsel ilişkinin varlığı gerekmez" görüşünü desteklemektedir.[12,13]

Çatışmalar ve Cinsellik

Eşle ilgili bilinçli ya da bilinçsiz düzeydeki çatışmalar cinsel işlev bozukluğu oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Duygusal yakınlaşma ve düşünce paylaşımıyla tamamlanmayan bir ilişkide, cinsel işlevin yeterliliği ve doyum vericiliği azalabilmektedir.[2]

Neyin hoş olduğu konusundaki iletişim eksikliği, sıklıkla gerçekdışı beklentilerin sonucudur. Bu, eşler tarafından “gerçekten benimle yeterince ilgilenseydin, benim neden hoşlanıp neden hoşlanmadığımı da bilirdin” şeklinde ifade edilebilmektedir. İstenenin ya da tercih edilenin eşler arasında konuşulmaması cinsel alanda doyumsuzluğa yol açmakta, bu durum yıllarca sürebilmektedir. Yaralanmaktan ya da diğerini yaralamaktan korkan birey, eşinin ne istediğine kendisi karar vermeye çalışmaktadır.[6,13,14] İki eşin de benimsediği farklı davranış biçimleri, tek düzeliğe engel olabilir. Ancak karşılıklı isteklerin bağdaşmadığı ve dikkate alınmadığı durumlarda ilişkiden yeterli doyum elde edilemeyecektir.[2]

Doyumlu ilişkilerin bir çoğu, eşlerden birinin kontrolü ele geçirmeyi istemesiyle bozulmaktadır. Eşin isteklerine karşı pasif bir direnç geliştirmekte, güç kazanmak ya da sürdürmek için bazı tutumlar sergilenmektedir. Bunlar, cinsel ihtiyaçlar karşılanmadığında tatili, parayı vb. kısıtlama tehditlerini, ilişkiyi ya da evliliği sonlandırma, eşe karşı saldırı veya özkıyım tehditlerini içermektedir.[15]

Eşe karşı duyulan kızgınlık, cinsel etkinlik öncesi baskı ve gerilim yaratılarak, cinsel etkinliği başlatmak için uygunsuz bir zaman seçilerek, fiziksel veya psikolojik açıdan kendini eşine karşı itici göstererek, eşin cinsel isteğini geçiştirmek için bahaneler bulunarak ifade edilebilmektedir.[6] Sonuçta ilişkinin bütünlüğünün ortadan kalkması, karşı tarafın düşman olarak algılanıp ona göre davranışlar geliştirmesi, öfke, ilişkiyi olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak ortaya çıkabilmektedir.[16]

Eş İlişkileri, Çocuklar ve Cinsellik

Eş ilişkileri içinde cinsel yaşamı etkileyen önemli faktörlerden biri de çocuklardır. Kaplan, stresin cinsel istek azalmasının ana nedeni olduğunu söylerken, doğumun ardından gelişen stres üzerinde durmaktadır.[17] Özellikle de ilk çocuğun doğumu, aile organizasyonunda ve işlevinde değişiklikler getirmektedir. Çocuk, istenilen ve vazgeçilmez oluşu yanında, eşler arasında bariyer olabildiği gibi yakınlaştırıcı bir varlıktır da. Bu yeni varlığı algılama, onun da var olduğu bir ortamı yaşamaya eşler ne kadar hazır olursa olsunlar, bu değişimin yürütülmesinde sorunlar yaşanacaktır. Call ve Schwartz, yaptıkları bir çalışmada küçük çocukların varlığının cinsel ilişki sıklığını azalttığını bildirmişlerdir.[18]. Eşlerin evlilikten elde ettikleri genel doyumu belirlemek amacıyla geliştirilen Evlilik Yaşamı Ölçeği'nin kullanıldığı bir çalışmada, çatışma ve gerginlik durumlarının evlilikten yeterli doyum elde edilmesine engel olduğunu göstermiştir.[19].

Roller ve Cinsellik

Barnett ve arkadaşları, çalışan çiftlerde meslek-rolü kalitesi ve evlilik-rolü kalitesinin kadınlarda psikolojik bozulmalarla ters orantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu konu ile ilgili çalışmalarında, bu sorunlarda hangi faktörün kesin belirleyici olduğu ortaya konamamıştır. Psikolojik alanda sorunlar ya da soruna yatkın olanların diğer rollerde de sorun yaşamaları beklenebilir. Ancak, bireyin yaşama alanlarında stabilize olması, psikolojik stabilizasyona hizmet

edebileceği gibi psikolojik stabilizasyon da yaşamdaki etkinlikleri yönetmede başarıya yardım edecektir.[20,21]

Cinsel işlev bozukluğu da evlilik uyumu kadar ilişkinin niteliğini ve yakınlığını belirleyebilmekte, aile içi dengeleri bozabilmektedir. Eş ilişkilerinde sorun yaşayan çiftlerde ise, eşlerden birinde ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğu, eşler arasında ilişki ve yakınlığı daha fazla bozabilmektedir. Cinsel alanda zorluklar yaşayan erkeklerde kaçınma davranışları gelişebilmekte, kadınlar da bunu çekiciliklerini kaybettikleri ve istenmedikleri tarzında yorumlayabilmektedirler. Erkekler, fiziksel teması içeren tüm davranış biçimlerini cinsel ilişkiye başlangıç gibi algılayarak yakınlaşmadan kaçınabilmekte, bu durum cinsel alan dışına da yansıyor tüm ilişkiyi bozmakta, eşler diğer alanlarda da uzaklaşmaya başlamaktadırlar.[22-25] Erkekler, cinsel işlev bozukluğunu kimliklerinde yetersizlik olarak algılayarak rol çatışmalarına girebilmekte, günlük yaşamlarında daha sınırlayıcı ve eleştirici bir tutumu benimseyebilmektedirler. Bu da genel olarak ilişkinin niteliğini bozmaktadır.[26]

Eş İlişkileri ve Cinsel Doyum

Cinsel doyum düzeyinin eşler arasındaki ilişkiyi, ilişkinin kalitesini ve evlilik doyumunu etkilediği bildirilmiştir.[27-29] Cinsel işlev bozukluklarının, eş ilişkilerinde dengeyi korumaya yönelik bir rolü olduğu da ileri sürülmüştür. Buna göre bozukluk eşlerin çok yakın bir ilişki içinde zedelenmelerini engellemekte ve benlik sınırlarını korumalarını sağlamaktadır. Ancak, cinselliğin duygu ve düşünce alanındaki yakınlaşmaya olumlu katkıları göz önüne alındığında, cinsel işlev bozukluğunun, denge sağlamaktan çok ilişkiyi bozucu yönde etki göstereceği söylenebilir. Cinsellik, bireylerde zedelenme ve benliğin sınırının kaybı gibi korkuları içermeyen sağlıklı bir kişilik yapısında yaşanabilir.[1,22-25]

Evlilikte cinsel yaşamı çiftin genel iletişiminden ayrı düşünmek mümkün değildir. Dolayısıyla eşler arasında iletişimsizliğin ya da çatışmaların cinsel işlevi de etkilemesi beklenen bir durumdur. Cinsel sorunlar da genel çatışmalara ya da duygusal uzaklaşmalara yol açmaktadır.

Cinsel İşlev Bozukluğunun Eş İlişkilerine Yansıması

Günümüzde cinselliğin tanımı yapılırken, bakış açısına göre farklı noktalara ulaşılmaktadır. Anksiyete ve suçluluk uyandırmayan, erişkinler arasında karşılıklı kabul edilmiş yaşantılar, sağlıklı sınırlar içinde değerlendirilebilmektedir. Farklı cinsel davranışlar ise kompulsif ve tek doyum yolu değilse, patolojik kabul edilmeyebilir.[1] Bu yönüyle bakıldığında cinsellik, yoğun haz duygularıyla ilişkili olmakla birlikte haz almaya yönelik her davranışın cinsellik içerdiğini ileri sürmek eksik bir tanım olacaktır. Cinsellik görüntüsü içindeki davranışların bazıları da bağımlılık, agresyon, kabul edilme, narsistik doyum bulma gibi farklı güdülerden kaynaklanıyor olabilir.

Bu nedenlerle, cinsellik, haz almaya yönelik davranışların tümünü içermese de fiziksel seksten ötede bir anlam taşımaktadır. Cinsellik, biyo-psiko-sosyal bir varlık olan insanın tüm yönleriyle etkileşim içindedir.

Cinsel işlev bozukluklarında sınıflandırma çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Fonksiyonel açıdan sınıflandırma, DSM-IV-TR [30] de şöyle yer almaktadır:

1. Cinsel istek bozuklukları: Bu grupta, cinsel istekte azalma (hipoaktif cinsel istek) bozukluğu, cinsellikten tikslenme bozukluğu yer almaktadır.
2. Cinsel uyarılma bozuklukları: Burada, kadınlarda cinsel uyarılmaya, erkeklerde ise ereksiyona ait bozukluklar bulunmaktadır.
3. Orgazm bozuklukları: Kadınlarda ve erkeklerde orgazm bozukluğu ile erkeklerde prematür ejakülasyon yer almaktadır.
4. Cinsel ilişki sırasında ağrı bozuklukları: Kadınlarda ve erkeklerde dispareni ve kadınlarda vajinismus bu grupta yer alan bozukluklardır.
5. Madde kullanımının yol açtığı cinsel işlev bozukluğu: Bu grupta madde kullanımı ile ortaya çıkan ve yukarıda tanımlanan gruplardaki işlev bozuklukları tanımlanmaktadır.
6. Başka yerde yer almayan cinsel işlev bozuklukları: Bu grupta yukarıda belirtilen bozuklukların dışında yer alan cinsel işlev bozuklukları bulunmaktadır.

Cinsel sorunların ele alınışında iki önemli ayırmadan daha söz edilebilir. Bunlardan birisi, bozukluğun birincil ya da ikincil olarak ortaya çıkmasıdır. Cinsel aktivitenin başlangıcından itibaren süren sorunlar birincil, yeterli bir cinsel işlev döneminin ardından gelişen sorunlar ikincil olarak adlandırılmaktadır.[31] Bir diğer ayırım ise sorunun total ya da durumsal olması göz önüne alınarak yapılmaktadır. Total cinsel işlev bozukluklarında sorun tüm cinsel yaşantıları kapsar. Durumsal (selektif) bozukluklarda ise sorun yalnızca belli bir durumla ilişkilidir.

Cinsel işlev bozukluklarında tedavi tanı kategorileri içinde farklılıklar göstermektedir. Günümüzde, cinsel işlev bozukluklarında yaklaşım modellerine göre tedavi planı yapılırken bütünden uzaklaşma şeklinde indirgeyici bir tutum dikkati çekmektedir. Tedavi, bireyin biyolojik, psikolojik, sosyal yönlerini birlikte ele alan yaklaşımlarla sonuca ulaşabilecektir.

Cinsel işlev bozukluğu, kimliğin, bedenin eksikliği olarak yaşanarak bireydeki bütünlüğün zedelenmesine yol açabilmektedir.[32] Bu zedelenmişlik, bir yanıyla kendine ait, kendisinin eksik oluşu ile ilgiliyken, diğer yanıyla da cinselliği yaşadığı/yaşayamadığı eşin de içinde bulunduğu bir durumdur. Burada eş, eksikliğe yol açan, eksikliği gören, hatta belki de yargılayan/suçlayan olarak algılanabilir. Bu kısır döngü, patolojinin gelişmesine ve derinleşmesine yol açabilir.

Cinselliğin yaşanması kişiliğin tüm yönleriyle ilişkilidir. İki erişkin arasındaki ilişkinin özel bir konumu olarak ele alınırken benlik kavramı, beden ve benlik algısı, bunların ışığında, kendisi ve eşini, karşılıklı rolleri algılayışı, tutumları önem kazanmaktadır. Cinselliğin doyumsuz yaşanması, sağlıklı gelişimin sonunda ulaşılan uzlaşmış bir kimlik içinde gerçekleşebilir.[32,33]

Cinsel alan, evlilikte ilişkinin önemli bir yanını oluşturmaktadır. Cinsellik ve evlilik kendi içlerinde olduğu kadar, birbirleriyle etkileşimleri açısından da incelenmeye değer konulardır. Bu iki alan bireylerin kendine özgü oluşlarının yanında üst yapı kurumlarının tanımlarıyla da belirlenmektedir.

Evlilik ve cinsellik araştırma konusu olmakla birlikte, bu alanların nasıl bir etkileşim içinde olduklarına yönelik araştırma yapmanın güçlüğü bilinmektedir. Bu güçlüğün aşılmasında bir aşama olarak, alanlardan birisinde ortaya çıkan patolojinin temel alınarak diğerine yansımalarının incelenmesinin bir yol olabileceği düşünülebilir. Bu bağlamda cinsel işlev bozukluğunun evlilik yaşamını etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı bir dizi çalışmanın sonuçlarına göre; cinsel işlev bozukluğu olan erkekler/kadınlar ve eşlerinin evlilik yaşamı sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla bozulduğu, sonuç olarak cinsel işlev bozukluğunun, evlilik yaşamını olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur. Bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin eşleri, cinsel ilişki sıklığı alanında sorun yaşamakta iken ilginç olarak cinsel işlev bozukluğu olan kadınların eşleri, ilişki sıklığı sorununu önde gelen bir sorun gibi yaşamamaktaydılar. Cinsel işlev bozukluğu olan kadınların eşlerinin, cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin eşlerine oranla, cinsel ilişki sıklığı alanında daha az sorun yaşamaları, erkeklerin daha baskın, cinsellikle ilişkili alanlarda daha atak bir tutum içinde olmalarıyla ilişkili görünmektedir.[34,35]

Ayrıca cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin evlilikle ilgili beklentileri, evlilik sorunları ile baş etme motivasyonu, evlilik heyecanında azalma, evliliğin sorumluluklarını yüklenmede zorlanma, ev içindeki huzur, evliliğin gidişi, karı koca ilişkisinin niteliği, eşle baş başa geçirilen zamanlarla ilgili daha olumsuz değerlendirmeler yaptıkları, eşle arkadaşlık boyutunun ise bu alandan etkilenmediği görülmüştür.[34,35]

Cinsel işlev bozuklukları, biyolojik, sosyal ve psikolojik faktörlerin kompleks etkileşimleri içinde şekillenmektedir. Eş ilişkileri, bu karmaşık etkileşim içinde etyolojiyi belirlemede, tanıda ve tedavide önemli bir alan olarak ortaya çıkmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak gözlemler ve araştırmalar, toplumun temel öğelerinden birisi olan evliliğin tüm aşamalarında cinselliğin yer aldığına işaret etmektedir. Evlilikte diğer alanlarda oluşan sorunların cinselliğin yaşanmasına etkileri olabileceği gibi, cinsel alandaki sorunların da evlilik ilişkisine yansyabileceği görülmektedir. Gerek evlilik gerekse cinsel işlev, biyolojik, psikolojik, hatta sosyokültürel faktörlerle değişik derece ve şekillerde etkilenebilmektedir. Ülkemizde evliliğin cinselliğe ve cinselliğin evliliğe yansımaları, üzerinde durulması gereken bir araştırma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Aydın H. Cinsellik ve Cinsel İşlev. (Derleyenler) Köroğlu, E., Güleç, C., Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998; 605-607.
2. Işıklı H. Cinsel Fonksiyon Bozukluklarında Eş ilişkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, GATA, Ruh Sağ. ve Hst. AD., Ankara, 1993.
3. Koptagel İlal G. Aile Tedavisi ve Evlilik Tedavisi. (Ed.) Köroğlu, E., Güleç, C., Psikiyatri Temel Kitabı, Cilt 2, 892-894 Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998.
4. Tutarel-Kışlak Ş. Evlilik uyumu ile nedensellik ve sorumluluk yüklemeleri arasındaki ilişkiler. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 12:55-64
5. Franzoi SL, Davis MH, Young RD. The effects of private self-consciousness and perspective taking on satisfaction in close relationships. *J Pers Soc Psychol* 1985; 48:1584-1594.
6. Sillars AL, Pike GR, Jones TS, Murphy MA. Communication and understanding in marriage. *Hum Commun Res* 1984; 10:317-350.
7. Huston T, Vangelisti A. Socioemotional behavior and satisfaction in marital relationships: A longitudinal study. *J Pers Soc Psychol* 1991; 61:721-733.
8. Rust J, Golombok S, Collier J. Marital problems and sexual dysfunction: How are they related? *Br J Psychiatry* 1988; 152:629-631.
9. Newcomb MD, Bentler PM. Dimension of subjective female orgasmic responsiveness. *J Pers Soc Psychol* 1983; 44:862-873
10. Lief HI. Comments on current thinking on the orgasm experience. *Med Aspects Hum Sex* 1980; 14:55-62.
11. Hartman LM. The interface between sexual dysfunctional and marital conflict. *Am J Psychiatry* 1980; 137:576-579.
12. Donnelly DA. Sexually inactive marriages. *J Sex Res* 1993; 30:171-179.
13. Morokoff J, Gilliland R. Stress, sexual functioning, and marital satisfaction. *J Sex Res* 1993; 30:43-53.
14. Ernst C, Földenyi M, Angst J. The Zurich study: XXI. Sexual dysfunctions and disturbances in young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243:179-188.
15. Goldmeir D, Keane FEA, Carter P, Hessman A, Harris JR, Renton A. Prevalence of sexual dysfunction in a heterosexual patients attending a central London genitourinary medicine clinic. *Int J STD AIDS* 1997; 8:303-306.
16. Bagley JL. Evaluation of sexual satisfaction in partners of men experiencing erectile failure. *J Sex Marital Ther* 1990; 16:70-78.
17. Kaplan HS, Carroll JL, Bagley DH. Evaluation of sexual satisfaction in partners of men experiencing erectile failure. *J Sex Marital Ther* 1990; 16:70-78.
18. Call V, Sprecher S, Schwartz P. The incidence and frequency of marital sex in a national sample. *J Marriage Fam* 1995; 57:639-652.
19. Tezer E. Evli Eşler Arasındaki Çatışma Davranışları : Algılama ve doyum, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 1986.
20. Barnett RC, Marshall NL, Raudenbush SW, Brennan RT, Gender and the relationship between job experiences and psychological distress: A study of dual-earner couples. *J Pers Soc Psychol* 1993; 64:794-806.
21. Barnett RC, Rivers C, She Works / He Works. New York, Harper SanFrancisco, 1996.
22. Lo Piccolo J, Stock WE, Treatment of sexual dysfunction. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54:158-167.

23. Masters WH, Johnson VE, Human Sexual Response. Boston: Little, Brown Co, 1966, pp:189-91.
24. Rust J, Golombok S, The Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). Br J Clin Psychol 1985; 24:63-64.
25. Rust J, Golombok S. The GRISS: A psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction. Arch Sex Behav 1986; 15:157-165.
26. Masters WH, Johnson VE, Human Sexual Inadequacy. Boston; Little Brown, 1970.
27. Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Marital role strain and sexual satisfaction. J Consult Clin Psychol 1979; 47:1096-1103.
28. Lawrence K, Byers ES, Sexual satisfaction in heterosexual long-term relationships: The interpersonal exchange model of sexual satisfaction. Pers Relatsh 1995; 2:267-285.
29. Schenk J, Pfrang H, Rausche A, Personality traits versus the quality of the marital relationship as the determinant of marital sexuality. Arch Sex Behav 1983; 12:31-42.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition-Text Revision. APA, Washington D.C., 2000.
31. Hawton K. Sexual dysfunctions. Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems. A Practical Guide. K. Hawton, PM Alkovskis, J. Kirk ve DM Clark (Eds), Oxford University Press, New York, 1989.
32. Ercan S, Gülçat Z, Gülsün M, Aydın H, Özgen F. Sertleşme bozukluğu olan erkeklerde ve eşlerinde beden algısı, kişilik özellikleri ve cinsel doyum Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8:136-144.
33. Aydın H, Psikojen empotansta kişilik yapısının araştırılması. GATA Bülteni 1991; 33:187-194.
34. Gülsün M, Aydın H, Gülçat Z. Evlilik ilişkisi ve erkek cinsel işlev bozukluğu üzerine bir çalışma. Türkiye'de Psikiyatri 2005; 7:98-102.
35. Gülsün M, Aydın H, Gülçat Z. Evlilik ilişkisi ve kadın cinsel işlev bozukluğu üzerine bir çalışma. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8:67-73.