

Yineleyici Majör Depresif Bozuklukta Yürütücü İşlevler ve Çalışma Belleğinin Rolü

Tuğba Çebioğlu¹

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Hatice Kafadar²

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Özet

Majör Depresif Bozuklukta (MDB) ilaç tedavisine uyumsuzluk ve tekrarlayan ataklar sık karşılaşılan bir durumdur. Bu çalışmada MDB’de atak sayısı, ilaç tedavisine uyum, çalışma belleği, inhibisyon, kurulumu değiştirme, algılanan stres düzeyi ve belirsiz durumlarda karar verme arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada Beck Depresyon Envanteri, Morisky Tedavi Uyum Ölçeği, Algılanan Stres Ölçeği-14, Wechsler Bellek Ölçeği-III-Harf-Sayı Dizisi Alt Testi, Stroop Testi TBAG Formu, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Iowa Kumar Testi kullanılmıştır. Araştırmaya 20 ilk depresif atak ve 21 tekrarlayan depresif atakları olan toplam 41 katılımcı dahil edilmiştir. Analiz için Düzenleyici Analiz ve Yapısal Eşitlik Modellemesi kullanılmıştır. Araştırmada MDB’de atak sayısının tedavi uyumu üzerindeki etkisinde çalışma belleğinin düzenleyici rolü olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda çalışma belleği inhibisyon, kurulumu değiştirme, algılanan stres düzeyi ve karar verme işlevlerini yordamaktadır ve çalışma belleği, atak sayısının inhibisyon ve algılanan stres düzeyi üzerindeki etkisinde aracı rol üstlenmektedir. Son olarak MDB hastalarında çalışma belleğinin kurulumu değiştirme ve belirsiz durumlarda karar verme üzerindeki etkisinde, tedavi uyumunun aracı rolü olduğu görülmüştür. Elde edilen veriler sonucunda MDB tedavisinde hastaların ilaç tedavisine uyumlarını sağlamanın yanı sıra çalışma belleği performanslarını geliştirmeye yönelik bilişsel müdahale programlarının geliştirilmesinin klinik bir gereklilik olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Atak Sayısı, Tedavi Uyumu, Çalışma Belleği, İnhibisyon, Kurulumu Değiştirme, Algılanan Stres Düzeyi, Karar Verme

Abstract

Non-adherence to treatment and recurrent episodes, are common in Major Depressive Disorder (MDD). The aim of this study was to investigate the relationship between the number of episodes, medication adherence, working memory, inhibition, set-shifting, perceived stress level and decision making in uncertain situations in MDD. Treatment Compliance Scale, Beck Depression Inventory, Perceived Stress Scale-14, Letter-Number Sequence Subtest, Stroop Test TBAG Form, Wisconsin Card Sorting Test and Iowa Gambling Test were used in the study. Moderation Analysis and Structural Equation Modeling were used for the analysis. In the study, it was found that working memory had a regulatory role in the effect of the number of episodes on treatment adherence in MDD. At the same time, working memory predicts inhibition, set-shifting perceived stress level and decision-making functions and working memory mediates the effect of number of episodes on inhibition and perceived stress level. And then, it was observed that treatment compliance played a mediating role in the effect of working memory on set-shifting, and decision making in uncertain situations in MDD patients. As a result of the data obtained, it is thought that it is a clinical necessity to develop cognitive intervention programs to improve working memory performances as well as ensuring patients' compliance with drug treatment in the treatment of MDD.

Keywords: Depression, Number of Attacks, Treatment Adherence, Working Memory, Inhibition, Set-Shifting, Perceived Stress Level, Decision Making

Yazışma Adresi: ¹Tuğba Çebioğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, E-posta: tugbacebioglu@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1502-7356

²Hatice Kafadar, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, E-posta: haticekafadar@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-0802-6550

Yineleyici Majör Depresif Bozuklukta Yürütücü İşlevler ve Çalışma Belleğinin Rolü

Majör Depresif Bozukluk (MDB) psikiyatrik bozukluklar içinde yaygın görünen, sık tekrarlayabilen, ilaç tedavisine uyumsuzluğun sık gözleendiği önemli bir ruh sağlığı sorunudur (Torun, 2019) ve tipik olarak depresif ve olumsuz duygu durum, ilgi ve istekte azalma, iştah ve uykuda değişiklikleri, enerjide azalma ve bir takım bilişsel işlevlerde zorlanmalarla kendini gösterir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'na (DSM-5; Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013) göre MDB tanısı için kişinin en az iki depresif atak geçirmesi ve bu ataklar belirgin arasında depresif semptomun bozuk olduğu en az iki dönemde olması gerekmektedir. Alan yazında yürütücü işlev fonksiyonları düşük olan MDB olgularının ilaç tedavisine uyumlarının daha düşük olduğuna (Aydın, 2013; Cristancho ve ark., 2019) ve bu kişilerin daha çok depresif atak geçirdiklerine (Koroğlu, 2015) dair bulgular vardır. Dolayısıyla MDB olgularında yürütücü işlevlerin atak sayısı ve ilaç tedavisine uyumu ile ilişkisini gösteren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada bu değişkenler arasındaki ilişkilerin mevcut alanyazın ışığında bir bütün olarak ele alınması amaçlanmıştır.

MDB ve Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler kişinin bir durumda neyi nasıl yapacağını belirleyen, bağımsız zihinsel süreçlerdir (Lezak ve ark., 2012). Alanyazında araştırmacılar tarafından yürütücü işlevlere dair farklı sınıflamalar yapıldığı görülmektedir. Miyake ve arkadaşları (2000) yürütücü işlevleri kurulumu değiştirme (bireyin bir görevden veya bir zihinsel durumdan diğerine geçiş yapabilme yeteneği-zihinsel esneklik), güncelleme (çalışma belleği temsillerinin güncellenmesi ve izlenmesi) ve inhibisyon (uygunsuz ve istenmeyen tepkileri baskılama yeteneği) olarak üçe ayırmıştır. Barkley'e göre (1999) bütün yürütücü işlev çeşitlerinin oluşumuna zemin hazırlayan unsur çalışma belleği ve ketlemedir. Baddeley'in çalışma belleği modeline göre de (2000) yürütücü işlevlerin temelinde çalışma belleğindeki merkezi yönetici bulunmaktadır. Alanyazındaki tüm çalışmalar incelendiğinde tüm yürütücü işlev bileşenlerinin merkezinin prefrontal korteks olduğu görülmektedir (Karabekiroğlu ve ark., 2010). Aynı zamanda MDB ile yapılan birçok çalışmada MDB'nin akut evresinde prefrontal bölgenin, orbitofrontal alanın ve ventromedial frontal korteksin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (Abu-Akel, 2003; Baxter, Schwartz ve Phelps, 1989; Biver ve ark., 1994; Videbech, 2000). Bu nedenle MDB ve yürütücü işlevler arasında bir bağlantı olduğu düşünülmekte ve alanyazında bu ilişki sıkça araştırılmaktadır. Alanyazında MDB ve kontrol grubu-

nun karşılaştırıldığı çalışmalarda MDB grubunun tüm yürütücü işlev alanlarında daha düşük performans gösterdiği ifade edilmiştir (Kotan ve ark., 2018; Varghese ve ark., 2022). İlk atak ve tekrarlayan atakları olan MDB olgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda da tekrarlayan atakları olan MDB grubunun tüm yürütücü işlev fonksiyonlarının daha zayıf olduğu bulunmuştur (Liu ve ark., 2021; Rizk ve ark., 2017). Bunun yanında alanyazında yürütücü işlevlerin bileşenlerine dair çalışmalar da görülmektedir. Çalışmalar ilk atak MDB olgularında çalışma belleği performansının MDB geçirmemiş gruba göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Cao ve ark., 2021; Parlar ve ark., 2016). Knight ve Boune (2018) yaptıkları bir diğer çalışmada çalışma belleğinin bir bileşeni olan güncelleme performansının ilk atak MDB ve MDB geçirmemiş grup arasında farklılaşmadığını ancak tekrarlayan ataklarla birlikte düşmeye başladığını göstermişlerdir. Stordal ve arkadaşları tarafından yapılan (2004) başka bir çalışmada tekrarlayan atakları olan MDB hastaları ile MDB geçirmemiş grup karşılaştırılmış, tekrarlayan atakları olan MDB grubunun inhibisyon ve kurulumu değiştirme performanslarında daha başarısız olduğu görülmüştür. Tekrarlayan MDB tanılı olgularla yapılan boylamsal bir çalışmada, bu kişilerde inhibisyonun ilk atakla birlikte başlayıp uzun süreli olarak bozulduğu görülmüştür (Ardal ve Hammer, 2011). Liu arkadaşları (2021) deney ve kontrol grubu arasında kurulumu değiştirme performansı açısından anlamlı bir fark bulmuşlar ve çalışmalarında ilk atakta düşmeye başlamış olan kurulumu değiştirme performansının remisyon sonrası düzelmediğini, her depresif atakla birlikte kurulumu değiştirme performansında ilerleyen bir düşüş olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bulgular kurulumu değiştirme ve inhibisyon işlevlerindeki performansın ilk atakla birlikte düşmeye başladığını ve tekrarlayan ataklarla birlikte bu düşüşün artarak devam ettiğini göstermektedir. Alanyazında yapılan bir diğer çalışmada ilk atak ve tekrarlayan atakları olan MDB hastalarının yürütücü işlev testlerinde gösterdikleri performansları karşılaştırılmış, tekrarlayan atakları olan MDB grubunun kurulumu değiştirme, inhibisyon, çalışma belleği ve belirsiz durumlarda karar verme işlevlerinin ilk atak MDB grubuna göre daha zayıf olduğu bulunmuştur (Çebioğlu ve Kafadar, 2023).

Son zamanlarda yürütücü işlevler sıcak (ödül veya duygulanımla ilgili) ve serin (tamamen bilişsel süreçlerle ilgili) yürütücü işlevler olarak da sınıflandırılmaktadır (Salehinejad ve ark., 2021). Alanyazında çalışma belleği, inhibisyon ve kurulumu sürdürme serin yürütücü işlevler olarak değerlendirilirken belirsiz durumlarda karar verme davranışı ise sıcak yürütücü işlevler olarak değerlendirilmiştir (Smith ve Kosslyn, 2013). Belirsiz durumlarda karar verme davranışını değerlendiren bir çalışmada MDB tanılı genç yetişkinlerin ve daha yaşlı

bireylerin, sağlıklı genç yetişkin ve daha yaşlı bireylere göre belirsiz durumlarda daha dezavantajlı karar verdikleri görülmüştür (Siqueira ve ark., 2018). Bir başka çalışmada depresif ergenlerin sağlıklı ergenlere göre sürekli dikkatte daha zayıf oldukları ve daha fazla dezavantajlı karar verdikleri ifade edilmiştir (Han ve ark., 2011). Bu bulgular MDB'nin sıcak yürütücü işlevlerin sürdürülmesini de olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Bireyin stresli bir durumu nasıl yorumladığı ve değerlendirdiği şeklinde tanımlanan (Lazarus ve Folkman, 1984) algılanan stres kavramına baktığımızda Cohen ve arkadaşlarının (1995) stresi algılama düzeyinin beynin çeşitli bölgelerinin birbirleriyle etkileşime girerek, bireyin olayları değerlendirme ve bunlara duygusal ve fizyolojik tepkiler verme şekline göre belirlendiğini ifade ettiği görülmektedir. Ossewaarde ve arkadaşları (2011) sağlıklı bireyler arasında deneysel olarak verilen akut stresin, çalışan bellekle alakalı olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) aktivitesini etkilediğini bildirmişlerdir. Bu bölge, olayların bilişsel değerlendirilmesini yaparak, durumu tehdit edici ya da stresli olarak yorumlayıp yorumlamamaya karar verir ve aynı zamanda duygusal yanıtları düzenleyerek stresli durumlara daha dengeli bir bakış açısıyla yaklaşılmasını sağlar (Dedovic ve ark., 2009). Yapılan bir diğer çalışmada stresin algılanması sırasında bilişsel ve duygusal bilgi arasındaki etkileşimi sağlamada Anterior Singulat Korteksin (ASK) aktive olduğu bulunmuştur (Etkin, Büchel ve Gross, 2015). ASK, stresin algılanması sırasında bilişsel ve duygusal bilgi arasındaki etkileşimi sağlar. Özellikle hataların algılanması, duygusal yanıtların modülasyonu ve bilişsel çözümlerin çözümü ile ilgilidir. ASK'nın aktivasyonu, bir bireyin stresli bir durumu ne kadar tehdit edici algıladığını ve bu duruma nasıl yanıt vereceğini belirlemede önemli bir role sahiptir (Shackman ve ark., 2011). Treadway ve arkadaşları tarafından (2013) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada streste ödül işleme mekanizmasının medial prefrontal kortekste (MPK) ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda ödül işleme devrelerinde görülen aktivasyon bozukluklarının bireylerin ödüllere olan duyarlılığını azaltarak, motivasyon ve haz alma kapasitesini düşürebildiğini ve uygun başa çıkma becerilerinin kullanılmamasıyla birlikte maruz kalınan stres düzeyinin yönetilemediği ifade edilmektedir. Bu bulgular stresi algılama ve tepki verme mekanizmalarının nörolojik temellerini ve davranışsal sonuçlarını ortaya koymaktadır. Böylece stresi algılama becerisinin ve stres tepkilerinin kişinin nöropsikolojik zeminine göre farklılaşabileceğine ve stres yönetiminin neden bazı kişiler için daha zor, kronik ve yıpratıcı bir süreç olabileceğine dair açıklamalar sunmaktadır. Ayrıca stresi algılama ile ilişkili beyin alanları dikkate alındığında bu kavramın sıcak yürütücü

işlevlere dahil olabileceğini düşünülmektedir.

Bazı araştırmacılar MDB olgularında bilişsel işlevlerdeki bozulmaların, tedavi yanıtını azalttığını ileri sürmüşlerdir (Healy, Oei ve Shaw, 2018; Sneed ve ark., 2010). Bununla birlikte yapılan bir derleme çalışmasında ilk atak MDB olgularının medikal tedavi ve iyileşme sonrasında bilişsel işlevlerinde düzelme olduğu belirtilmiştir (Varghese ve ark., 2022). Bu bulgular yürütücü işlevlerdeki bozulmaların depresyonun oluşumuna bağlı faktörler olabileceğini ve tedavi uyumunu olumsuz etkilemenin aksine tedaviyle birlikte düzelebileceğini düşündürmektedir. MDB olgularında yürütücü işlevleri değerlendiren uzamsal bir çalışmada ise yürütücü işlevlerin hastalığın akut evresinde bozulduğu ve bu bozulmanın depresif belirtilerin azalmasına rağmen devam edebildiği bildirilmiştir (Gorwood ve ark., 2008). Bu konuda alanyazında birbirinden farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir diğer çalışmada tekrarlayan MDB ataklarında yürütücü işlevlerde belirgin bir şekilde performans kaybı olduğu, MDB belirtilerinin azalmasına rağmen, bilişsel bozulmanın devam ettiği öne sürülmüş, MDB'de bilişsel işlevlerin taranmasının ve tedavide bilişsel semptomlara yönelik alternatiflerin çalışılmasının gerekliliği ifade edilmiştir (Zuckerman ve ark., 2018). MDB olgularıyla yapılan başka bir çalışmada hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda salgılanan bir protein olan Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF) ve BDNF geninde bulunan Val66Met Polimorfizminin depresyon hastalarının tedavi yanıtları üzerindeki etkisinde, çalışma belleğinin düzenleyici rolü olduğu görülmüştür. Söz konusu araştırmada yüksek BDNF düzeyi olan katılımcılardan çalışma belleği kapasitesi yüksek olanların tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu görülürken; düşük çalışma belleği kapasitesine sahip katılımcıların tedavi yanıtlarının yeterli olmadığı ifade edilmiştir (Bruijniks ve ark., 2020). Bu çalışmada yürütücü işlevlerin en önemli bileşenlerinden biri olan çalışma belleğinin, tedavi yanıtı üzerinde düzenleyici etkisiyle depresyonun tedavisinde önemli bir rolünün olduğu görülmektedir.

Alanyazın MDB'de atak sayısı, yürütücü işlevler ve ilaç tedavisine uyum arasında ilişkiler olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Bu çalışmada atak sayısı ve ilaç tedavisine uyum arasındaki ilişkide çalışma belleğinin düzenleyici etkisinin davranışsal düzeyde gösterilmesi amaçlanmıştır. Devamında bahsedilen değişkenlere ilişkin bir yapısal eşitlik modeli oluşturulması planlanmıştır. Sonrasında alanyazında bulunan veriler ışığında atak sayısının çalışma belleğini, çalışma belleğinin tedavi uyumunu yordadığı düşünülmüştür. Yapılan alanyazın taramasında çalışma belleği, inhibisyon ve kurulumu sürdürme serin yürütücü işlevlere ilişkili olduğu görülürken; belirsiz durumlarda karar verme davranışı ve al-

gılanan stres kavramının sıcak yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Devamında Baddeley'in çalışma belleği modeli göz önünde bulundurularak (2000) bu çalışmada oluşturulan yapısal eşitlik modellemesinde çalışma belleğinin sıcak ve serin yürütücü işlevleri yordayacağı öngörülmüştür. Son olarak bu yapıda inhibisyon, kurulumu değiştirme ve belirsiz durumlarda karar verme davranışı ile sıcak yürütücü işlevlere dâhil olduğu düşünülen algılanan stres düzeyi değişkenlerinin ilişkisinin bir bütün olarak ele alınması, bu ilişkilerin hangi yönde olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Katılımcılar

Çalışmanın örnekleme 2020-2021 yıllarında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran MDB tanılı kişilerden oluşmuştur. Katılımcılar kolayda örnekleme yolu ile seçilmiştir. Yapılan güç analizinde örneklem büyüklüğü 40 kişi olarak hesaplanmıştır ($power: .80, \alpha: .05, d: .89$). Veri toplama sürecinde bir yıl içerisinde toplam 113 katılımcıya ulaşılmıştır. Sonrasında yaş ve eğitim durumunun nöropsikolojik test performansları açısından karıştırıcı değişken olması sebebiyle (Karakaş, 2006) örneklem sayıca çoğunlukta olan 30-45 yaş aralığında ve lise eğitim düzeyine sahip kişiler olarak sınırlandırılmıştır ve araştırmanın tüm dahil olma kriterlerini karşılayan 20 ilk depresif atak ve 21 tekrarlayan depresif atak MDB hastası olmak üzere toplam 41 katılımcı ile devam edilmiştir. Bu katılımcılardan 35'i kadın ve 6'sı erkektir. Tüm katılımcılar baskın olarak sağ elini kullanmaktadır. Çalışmanın dahil olma kriterleri ilk atak ve tekrarlayan atakları olan MDB hastası olmak, en az lise mezunu olmak, 30-45 yaş aralığında olmak, başka bir primer psikiyatrik bozukluk, nörolojik ve kalıtsal hastalık, zihinsel gerilik, fiziksel engel sahibi olmamak ve bilişsel süreçleri etkileyecek düzeyde alkol, madde ve ilaç kullanımının olmaması olarak belirlenmiştir. Bu bilgiler Psikiyatri Polikliniğinde Psikiyatri Uzmanı tarafından psikiyatrik muayene ve tanı görüşmesi ile tespit edilmiş ve dahil olma kriterlerini karşılayan katılımcılar Psikoloji Birimine yönlendirilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Beck Depresyon Envanteri (BDE). BDE erişkinlerde depresyon düzeyini ölçmek için Beck (1961) tarafından geliştirilen ve 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçek çalışmada bireylerin depresyon düzeylerinin eşik üstünde olup olmadığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından 1988 ve 1998 yıllarında tamamlanmıştır. Ölçeğin Hisli (1989) tarafından yapılan

Tablo 1. Katılımcılara Ait Demografik Bilgiler (N:41)

	N	%
İlk Atak	20	48,8
Tekrarlayan Atak	21	51,2
Kadın	35	85,4
Erkek	6	15,6
Evli	32	78
Bekar	9	22
Çalışıyor	21	51,2
Çalışmıyor	20	48,8
	Ort	Ss
Yaş	37,4	4,5
Depresyon Şiddeti	22,7	7,9
Gelir Durumu	3863,4	1339,8

madde analizi katsayısı 0,80 bulunmuştur. Ölçeğin iki yarı güvenirlik katsayısı 0,74 ve iç tutarlılık katsayısı ise 0,86'dır. Mevcut çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,88 bulunmuştur. 21 maddeden oluşan bir *özbildirim ölçeği olan BDE*'de "a", "b", "c" ve "d" şıklarında farklı sözel ifadeler bulunmaktadır. Bu maddeler sırasıyla "0", "1", "2" ve "3" puanlarını alır. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür.

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTU). MTU Morisky, Gren ve Levine tarafından 1986'da geliştirilmiştir ve ilaç tedavisine uyumu ölçmektedir. Bu çalışmada MDB tanılı bireylerin ilaç tedavisine uyumlarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlama ile geçerlik ve güvenilirlik çalışması Vural, Acar ve Topsever (2012) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ön test ve son test sorularına verilen yanıtlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır ve kronik hastalıklarda uzun süreli ilaç tedavisine uyumu değerlendirmede kullanılmasının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır (Vural ve ark., 2012). Ölçek "evet-hayır" cevaplarını içeren 6 maddeden oluşmakta her madde 1-0 puanlarını almakta, yüksek toplam puan yüksek tedavi uyumunu göstermektedir (Vural ve ark., 2012).

Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ). ASÖ Cohen, Kamarck ve Mermelstein (1983) tarafından geliştirilmiştir ve kişinin hayatındaki durumları ne düzeyde stresli algıladığını ölçmektedir. Bu çalışmada MDB hastalarının maruz kaldıkları stresi ne düzeyde algılayabildiklerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Eskin ve arkadaşları tarafından 2013'te yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,86 ve test-tekrar test güvenirliği katsayısı 0,87 bulunmuştur. Mevcut çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,86 bulunmuştur. 14 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek toplam puan 0-64 arasındadır (Es-

kin ve ark., 2013).

Wechsler Bellek Ölçeği-III, Harf-Sayı Dizisi Alt Testi (HSD). Wechsler Bellek Ölçeği-III (Wechsler, 1997) çalışma belleği, öğrenme, anında ve gecikmeli hatırlama ve sözel ve görsel modalitelerde sunulan bilgilerin tanınmasını değerlendirmek için tasarlanmış bir bellek ölçüm bataryasıdır. Wechsler Bellek Ölçeği-III'ün farklı alt testleri için Türkçe uyarlama çalışmaları Ant (2005) tarafından yapılmıştır. Wechsler Bellek Ölçeği-III'ün alt testlerinden biri olan Harf-Sayı Dizisi Alt Testi (HSD) bu çalışmada prefrontal korteks işlevlerinden olan çalışma belleğini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Alt testin toplam iç tutarlılık katsayısı ise 0,90 olarak bulunmuştur (Ant, 2005). Mevcut çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,90'dır. Katılımcının testten alabileceği puan 0-21 arasındadır ve yüksek puan yüksek çalışma belleği performansını göstermektedir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET). Kurulumu değiştirme yürütücü işlevini değerlendirmek için uygulanan Wisconsin Kart Eşleme Testi Berg (1948) tarafından geliştirilmiş, Heaton (1981) tarafından yeniden düzenlenmiş, Heaton, Chelune ve Talley tarafından 1993'te son halini almıştır. WKET'in Türk Formunun BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışmaları yapılmış olup, testin standart yönergesi ve kayıt formu Karakaş tarafından 2006'da geliştirilmiştir. WKET'nin güvenilirliği doğası gereği belirlenmemektedir (Karakaş, 2006). Testte toplam 13 puan türü elde edilmektedir ve bu puanlar kurulumu sürdürme fonksiyonu ya da kurulumu sürdürmede başarısızlık (perseverasyona eğilim) hakkında bilgi vermektedir (Karakaş, 2006). Bu çalışmada perseveratif hata yüzdesi ve toplam yanlış sayısı puanları kullanılmıştır.

Stroop Testi TBAG Formu (STR). İnhibisyon yürütücü işlevini değerlendirmek için uygulanan Stroop Testi, ilk kez Stroop tarafından 1935'te geliştirilmiştir. Araştırmada kullanılan Stroop Testi-TBAG Formu Karakaş, Irak ve Kurt (1999) tarafından hazırlanmış, standardizasyon çalışması Karakaş tarafından (2006) yapılmıştır. Testin doğası gereği iç tutarlılığı hesaplanamamış, test-tekrar test sonuçları Stroop etkisinin gözlemlendiği beşinci bölüm için 0,56'dır, diğer bölümler için 0,26 ve 0,88 arasındadır (Karakaş ve ark., 1999). Form 5 bölümden oluşmaktadır ve 3 tür puanlama vardır. Bunlar başlamanın komutundan son uyarının okunmasına kadar geçen süre (STR 1, STR 2, STR 3, STR 4 ve STR 5), her bölümün hata sayısı (H) ve her bölümün düzeltme sayısı (D) şeklindedir (Karakaş, 2006). Bu çalışmada STR 5 hata sayısı ve STR 5 süre puanları kullanılmıştır.

Iowa Kumar Testi (IKT). Bechara ve arkadaşları tarafından (1994) geliştirilen Iowa Kumar Testi (IKT) belirsiz durumlarda karar verme davranışını değerlendirir (İçelliöğlü, 2015). IKT'nin Türkiye'de geçerlik ve

güvenirlik çalışması Güleç, Medine ve Küçükali (2007) tarafından, norm çalışması İçelliöğlü (2015) tarafından yapılmıştır. Testin iç tutarlılık katsayısı 0,76 olup, uygulayıcılar arası güvenilirlik katsayısı 0,99 bulunmuştur. Mevcut çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,81'dir. Testte davranışsal performans puanı (IKT TP) ve riskli kart seçim puanı (IKT C-A) hesaplanmaktadır (Bechara, 2007). Aynı zamanda 5 blok şeklinde elde edilen net puanlardaki (IKT 1, IKT 2, IKT 3, IKT 4 ve IKT 5) değişimler test boyunca öğrenme sürecinin nasıl olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada IKT toplam net puan ve riskli kart seçim puanı kullanılmıştır.

İşlem

Bu araştırma nicel ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Araştırma için gerekli etik kurul izni Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.01.2020 tarihinde alınmıştır (Karar No:2020/514/169/8). Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğinde, Psikiyatri Uzmanı tarafından MDB tanılı katılımcıların öyküleri ve tanı kriterleri kayıt altına alınmış ve bu katılımcılar araştırmaya dahil edilmek üzere Psikoloji Birimine yönlendirilmiştir. Aydınlatılmış onam formunu okuyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılarla yarı yapılandırılmış görüşmeler yapılarak araştırmacılar tarafından oluşturulan Genel Bilgi ve Anamnez Formu doldurulmuştur. Alınan bilgiler doğrultusunda, araştırmacının dahil olma kriterlerini karşıladığı kesinleşen katılımcılara ölçek ve nöropsikolojik test uygulamaları için randevu verilmiştir. Nöropsikolojik testler test uygulama yetkinliğini yüksek lisans dersleri kapsamında edinmiş olan kurum psikoloğu tarafından yüz yüze uygulanmıştır. Sıra etkisini en aza indirmek amacıyla nöropsikolojik testler farklı düzenlerde kullanılmıştır. Nöropsikolojik testler uygulaması sırasında mola verilmiştir. Sonrasında katılımcılar aynı gün Psikolog odasında öz bildirimine dayalı ölçekleri doldurmuşlardır. Ölçek ve nöropsikolojik test uygulamaları yaklaşık 40-60 dakika aralığında sürmüştür.

Bulgular

Araştırmada ortalama, standart sapma ve korelasyon hesaplamaları için IBM SPSS Amos versiyon 26 programı kullanılmıştır. Düzenleyici Analiz için Andrew Hayes'in geliştirdiği (Gürbüz ve Şahin, 2016) SPSS 21 paket programı alt yapısı ile çalışan PROCESS isimli makro kullanılmıştır. Yapısal Eşitlik Modeli analizi için IBM SPSS Amos versiyon 26 programı kullanılmıştır. Araştırmadaki kullanılan ölçeklerin ortalama, standart sapma ve korelasyon değerleri Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Ortalama ve Standart Sapmalar

	İlk Atak (N:20)		Tekr. Atak (N:21)	
	Ort.	ss	Ort.	ss
BDE	22,35	1,81	23,14	1,72
MTU	5,15	0,22	2,14	0,14
ASO	36,05	1,88	28,61	2,10
ASO-Süre	3,00	0,16	3,82	0,20
HSD	7,90	0,33	4,90	0,44
WKET 2	37,45	3,23	66,28	2,85
WKET 8	13,03	1,71	25,78	1,96
STR 5	26,80	0,73	36,90	3,13
STR 5 (H)	0,05	0,05	1,47	0,32
IKT NET	13,90	2,67	-15,71	4,15
IKT C-A	11,70	1,54	-1,61	-1,68

BDE: Depresyon toplam puanı, MTU: Tedavi Uyumu Toplam Puanı
 ASO: Algılanan Stres Düzeyi Toplam Puanı, ASO-Süre: Algılanan Stres Düzeyi Tamamlama Süresi
 HSD: Çalışma Belleği Toplam Puanı, WKET 2: Toplam Yanlış Sayısı, WKET 8: Perseveratif Hata Yüzdeleri
 STR- 5: 5. Karta Ait Süre Puanları (sn), STR 5 (H): 5. Karta Ait Hata Sayısı
 IKT Net: Tüm Bölümlere Ait Toplam Net Puan, IKT C-A: Riskli Kart Seçim Puanı

Atak Sayısı ve İlaç Tedavisine Uyum Arasındaki İlişkide Çalışma Belleğinin Düzenleyici Rolü

MDB hastalarında atak sayısı ve ilaç tedavisine uyumu arasındaki ilişkide çalışma belleğinin düzenleyici etkisine ait analiz için SPSS 21 paket programı alt yapısı ile çalışan PROCESS isimli makro kullanılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışmada ilaç tedavisine uyum Morisky Tedavi Uyum Ölçeği, çalışma belleği Wechsler Bellek Ölçeği-III, Harf-Sayı Dizisi Alt Testi ile ölçülmüştür. Analiz sonucunda modelin anlamlı olduğu ve değişimi %86 oranında açıkladığı görülmüştür, ($R^2=0.8621$, $F=77.1217$, $p=.000$). Tedavi uyumu üzerinde atak sayısının negatif yönde ($\beta=-1.0625$, $p<.001$) anlamlı etkisinin olduğu, çalışma belleğinin ise pozitif yönde ($\beta=0.6937$, $p<.001$) anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. Atak sayısı ve çalışma belleği değişkenlerinin tedavi uyumu üzerindeki etkileşim etkisinin de anlamlı olduğu görülmüştür ($\beta=-0.3344$, $p<.05$). Düzenleyici etkiye yönelik elde edilen modelin özet değerleri $R^2\text{-chg}=0.0191$, $F=5.1306$, $p=.029$ şeklindedir. Bu durumda etkileşim neticesinde çalışma belleği $p<.05$ anlamlılık düzeyinde %1,9'lük bir oranda değişimi açıklamaktadır. Analiz gereği PROCESS, çalışma belleği değişkenini 3 farklı düzeye ayırmıştır. Çalışma belleğinin farklı düzeyleri (yüksek, orta veya düşük olması) için, atak sayısı ile tedavi uyumu arasındaki ilişkinin nasıl bir değişim gösterdiği Şekil 1 ve Tablo 5 ile gösterilmiştir.

Tablo 3. Korelasyonlar

	Atak Sayısı	BDE	ASO	ASO Süre	MTU	HSD	WKET 2	WKET 8	STR 5	STR 5 (H)	IKT NET	IKT C-A
Atak Sayısı	1											
BDE	-.032	1										
ASO	-.386	.493	1									
ASO Süre	.639	.002	-.347	1								
MTU	-.880	-.686	.584***	-.718	1							
HSD	-.647	.113	.418**	-.869	.770	1						
WKET 2	.732	-.117	-.433	.638	-.757	-.625	1					
WKET 8	.615	.121	-.236	.497	-.628	-.551	.769	1				
STR 5	.441	-.175	-.373	.623	.445	.623	.388	.250	1			
STR 5 (H)	.558	.077	-.236	.549	.530	.632	.345	.418	.331	1		
IKT NET	-.382	-.081	.282	-.524	.436	.593	-.623	-.533	-.346	-.429	1	
IKT C-A	.681	-.020	.396	.630	.695	.484	-.642	-.499	-.371	.449	.557	1

BDE: Depresyon toplam puanı, MTU: Tedavi Uyumu Toplam Puanı
 ASO: Algılanan Stres Düzeyi Toplam Puanı, ASO-Süre: Algılanan Stres Düzeyi Tamamlama Süresi
 HSD: Çalışma Belleği Toplam Puanı, WKET 2: Toplam Yanlış Sayısı, WKET 8: Perseveratif Hata Yüzdeleri
 STR- 5: 5. Karta Ait Süre Puanları (sn), STR 5 (H): 5. Karta Ait Hata Sayısı
 IKT Net: Tüm Bölümlere Ait Toplam Net Puan, IKT C-A: Riskli Kart Seçim Puanı

Tablo 4. Atak Sayısı ve Tedavi Uyumu İlişkisinde Çalışma Belleğinin Düzenleyici Rolü

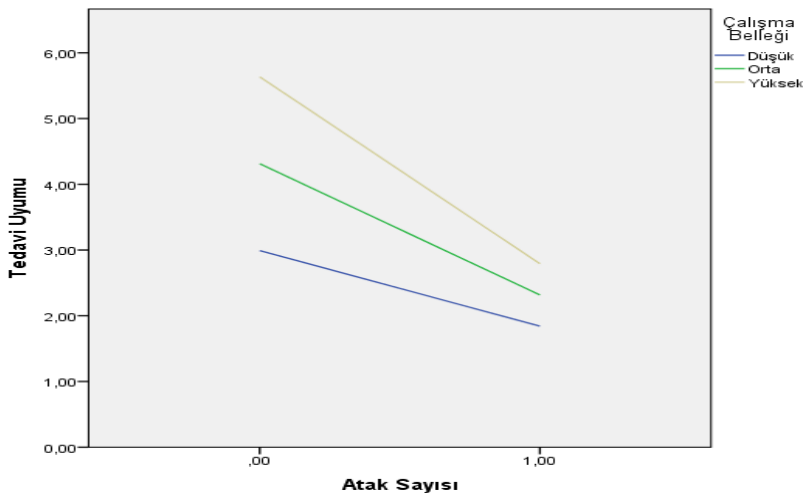
	Standardize Edilmiş β	Standart Hata	T	P	LLCI*	ULCI**
Model						
Atak Sayısı (AS)	-1.0625	.1422	7.4741	.000	-1.3505	-.7744
Çalışma Belleği (ÇB)	.6937	.1448	4.7907	.000	.4003	.9872
AS*ÇB	-.3344	.1477	-2.2651	.029	-.6336	-.0353

Not 1: LLCI (En düşük güven aralığı), Not 2: ULCI (En yüksek güven aralığı), Not 3: Bağımlı değişken: Tedavi Uyumu
 Not 4: $R^2=$.8621, $F=77.1217$, $P=.000$, Not 5: $R^2\text{-chg}=$.0191, $F=5.1306$, $P=.029$

Tablo 5. Çalışma Belleğinin Düzeylerinde Atak Sayısı ve Tedavi Uyumu Arasındaki İlişki

	Standardize Edilmiş β	Standart Hata	T	P	LLCI*	ULCI**
Çalışma Belleği						
Yüksek	-1.4386	.1928	-7.4604	.000	-1.1506	-.0133
Orta	-1.0103	.1490	-6.7787	.000	-1.3122	-.7083
Düşük	-.5819	.2806	-2.0738	.045	-.6336	-.0353

Not 1: LLCI (En düşük güven aralığı) Not 2: ULCI (En yüksek güven aralığı) Not 3: Bağımlı değişken: Tedavi Uyumu

**Şekil 1.** Çalışma Belleğinin Düzeylerinde Atak Sayısı ve Tedavi Uyumu Arasındaki İlişki

Bulgulara göre çalışma belleği performansı yükseldikçe ve atak sayısı azaldıkça tedavi uyumu artmıştır. Çalışma belleği performansının yüksek olduğu durumda ($b=-1.4386$, %95 CI [-1.8293,-1.0478], $p<.001$) ve orta düzeyde olduğu durumda ($b=-1.0103$, %95 CI [-1.3122,-0.7080], $p<.001$) atak sayısı azaldıkça tedavi uyumu güçlü düzeyde artmıştır. Bununla birlikte çalışma belleği performansının düşük olduğu durumda ($b=-0.5819$, %95 CI [-1.1506,-0.0133], $p<.05$) atak sayısı azaldıkça tedavi uyumu daha zayıf düzeyde artmıştır.

Atak Sayısı, İlaç Tedavisine Uyum, Çalışma Belleği, İnhibisyon, Kurulumu Değiştirme, Algılanan Stres Düzeyi ve Belirsiz Durumlarda Karar Verme Değişkenlerini İçeren YEM Analizi

MDB'de atak sayısı, ilaç tedavisine uyum, çalışma belleği, inhibisyon, kurulumu değiştirme, algılanan stres düzeyi ve belirsiz durumlarda karar verme değişkenlerini içeren YEM analizi için IBM SPSS Amos programı kullanılmıştır. İnhibisyon Stroop Testi TBAG Formu, kurulumu değiştirme Wisconsin Kart Eşleme Testi, al-

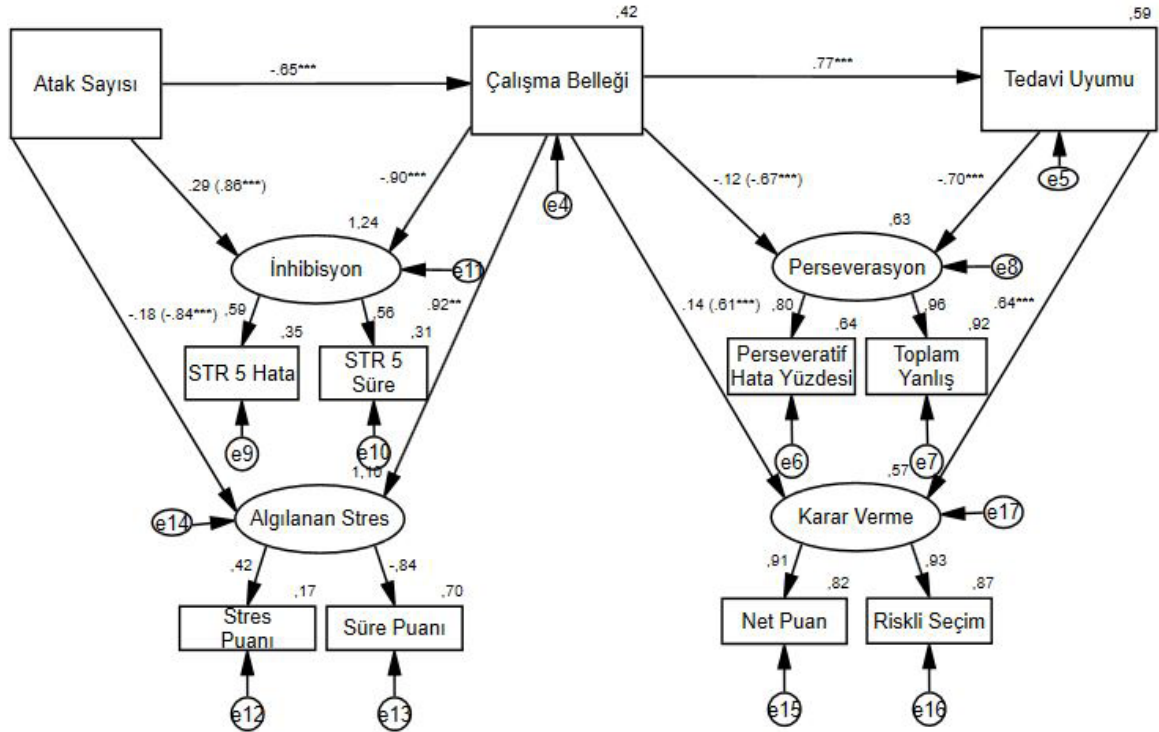
algılanan stres düzeyi Algılanan Stres Ölçeği ve belirsiz durumlarda karar verme Iowa Kumar Testi (IKT) ile ölçülmüştür. Analiz sonucu elde edilen model Şekil 2'de gösterilmiştir.

Model verilerinin uyum iyiliği indeks değerleri çok iyi düzeyde görülmüştür [$\chi^2(56, N=41) = 51.444, p > 0.5; \chi^2/df = 0.919; RMSEA = 0.000; CFI = 1.000; IFI = 1.011; NFI = 0.898$].

Modelde çalışma belleğinin inhibisyon ($\beta = -1.09, < .001$) ve kurulumu değiştirmeyi ($\beta = -.67, p < .001$) negatif yönde, algılanan stres düzeyini ($\beta = 1.02, p < .01$) ve belirsiz durumlarda karar vermeyi ($\beta = 0.63, p < .001$) pozitif yönde doğrudan ve anlamlı yordadığı görülmüştür. Bu durumda çalışma belleği performansı arttıkça stresi algılama düzeyinin ve belirsiz durumlarda karar verme performansının arttığı, inhibisyon performansındaki başarısızlığın (disinhibisyon) ve kurulumu değiştirme performansındaki başarısızlığın (perseverasyon) ise azaldığı görülmüştür.

Modelde atak sayısı bağımsız değişkeni çalışma belleği aracı değişkenini doğrudan ve anlamlı yorda-

mıştır ($\beta = -.65, p < .001$). Çalışma belleği aracı değişkeni de inhibisyon bağımlı değişkenini doğrudan ve anlamlı yordamıştır ($\beta = -.90, p < .001$). Aynı şekilde çalışma belleği aracı değişkeni algılanan stres düzeyi bağımlı değişkenini doğrudan ve anlamlı yordamıştır ($\beta = .92, p < .01$). Aracı rolün test edildiği modelde atak sayısı ile inhibisyon arasındaki ilişkide çalışma belleği değişkeninin modele eklenmesi ile standardize yol katsayısında düşüş gözlenmiştir ($\beta = .86, p < .001; \beta = .29, p > .05$). Aynı şekilde atak sayısı ile algılanan stres düzeyi arasındaki ilişkide, çalışma belleği değişkeninin modele eklenmesi ile standardize yol katsayısında düşüş görülmüştür ($\beta = .84, p < .001; \beta = -.18, p > .05$). Böylece MDB hastalarında atak sayısının inhibisyon ve algılanan stres düzeyini etkilediği ve çalışma belleğinin bu etkide aracı role sahip olduğu görülmüştür. Bir sonraki aşamada elde edilen aracı modelde doğrudan ve dolaylı etkilerin anlamlılığının test edilmesi için bootstrap analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda atak sayısının çalışma belleğine direk etkisi anlamlı bulunmuştur ($\beta = -2.995, SE = .557$ %95 bias-corrected CI = -4.085, -1.883). Aracı değişken olan



Not 1: Parantez içindeki değerler aracı değişken modele dahil edilmeden önceki doğrudan etkiye ilişkin değerlerdir.

Şekil 2. Atak Sayısı, Tedavi Uyumu, Çalışma Belleği, İnhibisyon, Perseverasyon, Algılanan Stres Düzeyi ve Karar Verme Değişkenlerini İçeren Yapısal Eşitlik Modeli

Tablo 6. Çalışma Belleğinin Dolaylı Etkisine İlişkin Bootstrap Analizi

Bağımsız Değişken	Aracı Değişken	Bağımlı Değişken	β	%95 güven aralığı dolaylı etki (düşük ve yüksek)
Atak Sayısı	Çalışma Belleği	İnhibisyon	$(-.65) \times (-.90) = 7.491$	(2.513)-(14.120)
Atak Sayısı	Çalışma Belleği	Algılanan Stres Düzeyi	$(-.65) \times (.92) = -4.745$	(-8.809)-(-1.333)

Not 1: Standardize edilmemiş ilişki katsayılarına dayanmaktadır.

Not 2: Güven aralıkları 5000 bootstrap yeniden örneklemeyle dayandırılmıştır.

çalışma belleğinin inhibisyona ($\beta = -2.501$, $SE = .863$, %95 *bias-corrected* $CI = -4.342, -.972$) ve algılanan stres düzeyine ($\beta = 1.584$, $SE = .583$, %95 *bias-corrected* $CI = .489, 2.741$) direk etkisi anlamlıdır. Aracı değişken çalışma belleğinin modele eklenmesiyle birlikte atak sayısının inhibisyon ($\beta = 7.491$, $SE = 3.062$, %95 *bias-corrected* $CI = 2.513, 14.120$) ve algılanan stres düzeyi ($\beta = -4.745$, $SE = 1.933$, %95 *bias-corrected* $CI = -8.809, -1.333$) üzerindeki etkisinde çalışma belleğinin dolaylı etkisi de anlamlıdır. Dolaylı etkiye ait sonuçlar Tablo 6'da verilmiştir.

Bunun yanında çalışma belleği bağımsız değişkeni ilaç tedavisine uyum aracı değişkenini doğrudan ve anlamlı yordamıştır ($\beta = .77$, $p < .001$). İlaç tedavisine uyum aracı değişkeni kurulumu değiştirme bağımlı değişkenini doğrudan ve anlamlı yordamıştır ($\beta = -.70$, $p < .001$). Aynı şekilde ilaç tedavisine uyum aracı değişkeni belirsiz durumlarda karar verme bağımlı değişkenini doğrudan ve anlamlı yordamıştır ($\beta = .64$, $p < .001$). Aracı rolün test edildiği modelde çalışma belleği ile kurulumu değiştirme arasındaki ilişkide ilaç tedavisine uyum aracı değişkeninin modele eklenmesi ile standardize yol katsayısında düşüş gözlenmiştir ($\beta = -.67$, $p < .001$; $\beta = -.12$, $p > .05$). Aynı şekilde ilaç tedavisine uyum ile belirsiz durumlarda karar verme arasındaki ilişkide de ilaç tedavisine uyum aracı değişkeninin modele eklenmesi ile standardize yol katsayısında ($\beta = .61$, $p < .001$; $\beta = .14$, $p > .05$) düşüş gözlenmiştir. Böylece MDB hastalarında çalışma belleğinin kurulumu değiştirme ve belirsiz durumlarda karar vermeyi etkilediği ve ilaç tedavisine uyumun bu

etkide aracı role sahip olduğu görülmektedir. Sonrasında elde edilen aracı modelde doğrudan ve dolaylı etkilerin anlamlılığının test edilmesi için bootstrap analizi uygulanmıştır. Elde edilen modelde çalışma belleğinin ilaç tedavisine uyuma direk etkisi anlamlı görülmüştür ($\beta = .770$, $SE = .061$, %95 *bias-corrected* $CI = .636, .868$). Aracı değişken olan ilaç tedavisine uyumun kurulumu değiştirmeye ($\beta = -.695$, $SE = .155$, %95 *bias-corrected* $CI = -.963, -.338$) ve belirsiz durumlarda karar vermeye ($\beta = .636$, $SE = .19$, %95 *bias-corrected* $CI = .273, 1.028$) direk etkisi anlamlıdır. Aracı değişken ilaç tedavisine uyumun modele eklenmesiyle birlikte çalışma belleğinin kurulumu değiştirme ($\beta = -.535$, $SE = .123$, %95 *bias-corrected* $CI = -.746, -.265$) ve belirsiz durumlarda karar verme ($\beta = .49$, $SE = .159$, %95 *bias-corrected* $CI = .210, .832$) üzerindeki etkisinde ilaç tedavisine uyumun dolaylı etkisi de anlamlı bulunmuştur. Dolaylı etkiye ait sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada MDB hastalarında atak sayısı ve ilaç tedavisine uyum ile çalışma belleği, inhibisyon, kurulumu değiştirme, belirsiz durumlarda karar verme davranışı ve algılanan stres düzeyi arasındaki ilişkiler ele alınmıştır.

Araştırma kapsamında yapılan yol analizinde atak sayısının çalışma belleğini, çalışma belleğinin de tedavi uyumunu yordadığı görülmüştür. Aynı zamanda mevcut araştırmanın bulguları atak sayısı ve ilaç tedavisine

Tablo 7. Tedavi Uyumunun Dolaylı Etkisine İlişkin Bootstrap Analizi

Bağımsız Değişken	Aracı Değişken	Bağımlı Değişken	β	%95 güven aralığı dolaylı etki (düşük ve yüksek)
Çalışma Belleği	Tedavi Uyum	Perseverasyon	$(.77) \times (-.70) = -.535$	(-.746)-(-.265)
Çalışma Belleği	Tedavi Uyum	Karar Verme	$(.77) \times (.64) = .490$	(.210)-(.832)

Not 1: Standardize edilmiş ilişki katsayılarına dayanmaktadır.

Not 2: Güven aralıkları 5000 bootstrap yeniden örneklemeyle dayandırılmıştır.

uyum arasındaki ilişkide çalışma belleğinin düzenleyici rolünün olduğunu göstermiştir. Alexopoulos ve arkadaşları (2015) yürüttükleri çalışmanın sonucunda yürütücü işlevler ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ifade etmişlerdir. Ancak bu çalışmanın örnekleminin kısıtlı sayıda olması ve depresyon şiddetinin ölçülmemiş olması çalışmanın sonuçlarının kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Nitekim alanyazın incelendiğinde yapılan diğer çalışmalarda MDB olgularının yürütücü işlev performanslarında bazı kayıplar yaşandığı ve yineleyici MDB tanılı hastaların yürütücü işlev performanslarının hem sağlıklı kontrollere hem de ilk atak MDB hastalarına göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir (Kotan ve ark., 2018; Must ve ark., 2006; Varghese ve ark., 2022). Aynı zamanda MDB olgularında ilaç tedavisine uyum ile yürütücü işlevler arasında (Cristancho ve ark., 2019) ve ilaç tedavisine uyum ile atak sayısı arasında anlamlı ilişkiler olduğu ifade edilen az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (Köroğlu, 2015). Bu bağlamda mevcut araştırmada elde edilen bulgular alanyazını desteklemiş ve katkı sunmuştur. Bruijnics ve arkadaşları tarafından 2020’de yapılan bir diğer çalışmada MDB olgularında atak sayısı ve tedavi uyumu arasındaki ilişkide çalışma belleğinin düzenleyici rolünün olduğu saptanmıştır. Mevcut çalışmada elde edilen bulgular da atak sayısının ilaç tedavisine uyum üzerindeki etkisini göstererek bu bulguyu desteklemiş ve atak sayısının ilaç tedavisine uyumu üzerindeki etkisinde çalışma belleğinin düzenleyici rolünü davranışsal boyutta göstererek, bu üç değişken arasındaki ilişkinin niteliğine dair bilgiler sunmuştur. Bununla birlikte bulguların genellenebilirliği açısından bu değişkenler arasındaki ilişkiyi açıklayan daha geniş örneklemli ve boyamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut araştırma kapsamında MDB olgularında, yürütücü işlevlerin en önemli bileşenlerinden biri olan çalışma belleğinin rolünü belirlemek için yapılan yol analizinde çalışma belleğinin inhibisyonu, kurulumu değiştirmeyi, karar vermeyi ve algılanan stres düzeyini anlamlı düzeyde yordadığı görülmüştür (Albert ve ark., 2018; De Nooij, 2020; Talarowska, Zajackowska ve Galecki, 2015). Bilindiği üzere Barkley (1999) yürütücü işlevleri sınıflandırırken yürütücü işlevlere zemin hazırlayan unsurlardan birinin çalışma belleği olduğunu ifade etmiştir. Aynı zamanda Baddeley’in (2000) yürütücü işlevlerin temelinde çalışma belleğindeki merkezi yöneticinin bulunduğunu ifade ettiği göz önünde bulundurulduğunda mevcut modelin alanyazınla tutarlı olduğu görülmektedir. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda çalışma belleği kapasitesine göre diğer yürütücü işlev performanslarının farklılaştığı görülmüştür (Ayhan, 2021; Kane ve Engle, 2003; McCabe, 2010). Aynı zamanda elde edilen bulgularda çalışma belleğinin belirsiz durumlarda karar vermeyi de yordaması, çalışma bel-

leğinin hem sıcak hem serin yürütücü işlevler üzerinde yordayıcı etkisinin olabileceğini göstermiştir. Bunun yanında oluşturulan modelde çalışma belleğinin algılanan stresi de yordadığı görülmüştür. Fossati, Ergis ve Allilaire (2002) çalışmalarında maruz kalınan stres ile beraber depresyonun klinik ve nörobilişsel seyrinin daha da ilerlediğini belirtmişlerdir. Bu durumda yinelenen ataklarla giden MDB’de çalışma belleği becerisindeki zorlanmaya bağlı olarak (ilgili beyin alanlarının benzerliği de göz önünde bulundurulduğunda) stresi algılama düzeyinin zayıfladığı ve uygun başa çıkma becerilerinin devreye sokulmadığı dolayısıyla strese maruziyetin devam ettiği ve depresyonun klinik-nörobilişsel seyrinin daha da ilerlediği düşünülmüştür. Bununla birlikte bu hipotezi destekleyen daha geniş örneklemli çalışmalara (farklı yaş-egitim düzeylerine sahip) ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. Bunun yanında Zelazo ve arkadaşları (2003) duygu ve motivasyonun düzenlemesi gibi problemleri içeren süreçleri sıcak yürütücü işlevler olarak sınıflandırmıştır. Mevcut bulgulardan yola çıkılarak algılanan stres düzeyinin sıcak yürütücü işlevler sınıfına yakın olabileceği ve çalışma belleğinin karar verme ile birlikte stresi algılama düzeyini de yordamasının beklenen bir durum olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte alanyazında çalışma belleği, stresi algılama düzeyi ve strese maruziyet ile ilgili çalışmaların kısıtlılığı dikkat çekmiş, bu alanda daha fazla kesitsel ve boyamsal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda algılanan stres düzeyini ölçen başka ölçme yöntemleri ile bu ilişkinin tekrar çalışılmasının verilerin genellenebilirliği açısından önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.

Mevcut çalışmada oluşturulan modelde atak sayısının inhibisyon ve algılanan stres düzeyi üzerindeki etkisinde çalışma belleğinin aracı rolü olduğu görülmüştür. Bu bulguya göre inhibisyon becerisi ilaç tedavisine uyumdan çok çalışma belleği performansından etkilenmektedir. Alanyazında inhibisyonun, depresyonun seyri ile doğrudan ilişkili olduğu ve MDB’de ilk bozulan alan olduğu, bu bozulmanın kararlı bir seyrinde ilerlediği ve ilaç tedavisi ile düzelmeyebileceği ifade edilmiştir (Ardal ve Hammer, 2011; Westheide ve ark., 2007). Buna göre elde edilen bu bulgunun alanyazın ile tutarlı olduğu görülmektedir. Bunun yanında atak sayısının algılanan stres düzeyi üzerindeki etkisinde de çalışma belleğinin aracılık yapıyor olması alanyazına ayrıca katkı sunmakla birlikte, alanyazında benzer çalışmalara rastlanmamıştır ve bu ilişkiyi destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Mevcut araştırma bulguları MDB tanılı bireylerde çalışma belleğinin kurulumu değiştirme ve belirsiz durumlarda karar verme üzerindeki etkisinde ilaç tedavisine uyumun aracı rolünün olduğunu göstermiştir.

Bu durumda MDB olgularında kurulumu değiştirmede ve belirsiz durumlarda karar vermede çalışma belleğinin yordayıcı olduğu ancak ilaç tedavisine uyumun bu ilişkide aracılık yaparak daha belirleyici bir rol aldığı sonucuna varılmıştır. Alanyazın incelendiğinde Knight ve Boune (2018) kurulumu değiştirmede başarısızlığın (perseverasyon) tekrarlayan ataklarla birlikte bozulmaya başladığını ifade etmişlerdir. Li ve arkadaşları ise (2021) kurulumu değiştirmedeki başarısızlığın remisyon sonrasında tedavi ile düzelmediğini ifade ederek alanyazına farklı bilgiler sunmuştur. MDB’de, belirsiz durumlarda karar verme davranışı incelendiğinde alanyazında tedavi sonrasındaki değişimlerin ele alındığı bir çalışma gözlenmemiştir. Mevcut araştırma bulgularının farklı örneklerle tekrar çalışılmasıyla bu alanda yapılacak olan yeni araştırmaların neden MDB olgularında bazı bireylerin kurulumu değiştirme becerilerinin ilaç tedavisi sonrasında düzelerken, bazılarının ilaç tedavisi sonrasında bile devam ettiğine ilişkin açıklama yapabilmek için farklı bir perspektif sunacağı düşünülmektedir. Ayrıca ilaç uyumunun belirsiz durumlarda karar verme davranışı üzerindeki aracı etkisini destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alanyazında MDB ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda MDB grubunun yürütücü işlevlerde daha düşük performans gösterdiği (Kotan ve ark., 2018; Varghese ve ark., 2022); ilk atak MDB ve tekrarlayan atakları olan MDB hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda da tekrarlayan atakları olan MDB grubunun yürütücü işlev becerilerinin daha zayıf olduğu bulunmuştur (Liu ve ark.; Rizk ve ark., 2017). Aynı zamanda kimi çalışmalar ilaç tedavisi sonrasında yürütücü işlevlerdeki bozulmaların düzeldiğini ifade ederken, bazıları ilaç tedavisi sonrası yürütücü işlevlerdeki bozulmaların düzelmediğini ifade etmişlerdir (Baune ve ark., 2018; Frampton, 2016; Varghese ve ark., 2022; Zucherman ve ark., 2018). Mevcut çalışma bulguları bu ilişkileri açıklamak adına alanyazına yeni bilgiler kazandırmıştır. Elde edilen bulgular ışığında öncelikle MDB olgularında atak sayısı ve ilaç tedavisine uyum arasındaki ilişkide en önemli değişkenlerden birinin hem düzenleyici hem aracı etkisi ile çalışma belleği olduğu görülmüş, MDB’nin tanılanması aşamasında çalışma belleğinin de değerlendirilmesinin, saptanan çalışma belleği zayıflıklarını güçlendirmeye yönelik tedavi programlarının oluşturulmasının ve uygulanmasının bir gereklilik olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte çalışma belleğindeki bozulmalar değerlendirilirken bu değerlendirmenin geniş bir perspektifle ele alınması da MDB’de tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından önemlidir. Çünkü MDB olgularında inhibisyon ve stresi algılama düzeyi atak sayısından etkilenirken çalışma belleği bu etkiye aracılık etmiştir; bununla birlikte kurulumu değiştirmede başarısızlık (perseverasyon) ve

belirsiz durumlarda karar verme davranışı çalışma belleğindeki bozulmadan etkilenmiş ancak bu ilişkiye ilaç tedavisine uyum aracılık etmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ilk atak veya tekrarlayan ataklarla gelen MDB olgularında inhibisyonun zayıf olduğu ve stresi algılama düzeyinin düşük olduğu (dolayısıyla uygun başetme yöntemlerinin geliştirilemediği) durumlarda çalışma belleğini geliştirmeye yönelik tedavi programlarında tedavi protokollerine mutlaka eklenmesi gerektiği düşünülmüştür. Kurulumu sürdürmede ve belirsiz durumlarda karar vermede başarısızlık görülen MDB olgularında ise söz konusu belirtilerin tedavisinde çalışma belleğini desteklemenin yanısıra özellikle ilaç tedavisine uyumun çok daha önemli bir faktör olduğu görülmüştür. Bu durumda MDB olgularında görülen yürütücü işlev bozukluklarında hem çalışma belleğine yönelik geliştirici müdahale yöntemlerinin hem de ilaç tedavisine uyumun sağlanmasının önem arz ettiği görülmüştür. Bu iki müdahaleden birinin eksik olduğu tedavi protokollerinde bazı yürütücü fonksiyonlardaki işlev kayıplarının tedavi sonrasında düzelmeyebileceği ve kronik bir seyirde ilerleyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle veri toplama sürecinde var olan COVID-19 salgın koşulları sebebiyle katılımcı sayısı kısıtlı düzeyde kalmıştır. Gelecekte katılımcı sayısının daha fazla olduğu ve kontrol grubunun dahil edildiği çalışmaların yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda çalışmanın farklı yaş gruplarında, eğitim düzeylerinde ve farklı cinsiyetlerde tekrarlanması bulguların genellenebilirliği açısından alan yazına katkı sunacaktır. Bununla birlikte MDB olgularında yürütücü işlevlerin bilişsel müdahale programlarının ve ilaç tedavisine uyumun birlikte sağlandığı tedavi protokollerinin öncesinde ve sonrasındaki değişime dair kontrol gruplu deneysel çalışmaların alanyazına katkı sunarak bu alandaki boşlukları dolduracağı düşünülmektedir. Bilindiği üzere pek çok psikiyatri kliniğinde MDB tedavisinde yürütücü işlevler değerlendirilmemekte ve söz konusu zayıflıklar yetirince ele alınmamaktadır. Psikiyatri kliniklerinde MDB olgularının çalışma belleği düzeylerini belirlemeye ve söz konusu zayıflıkları geliştirmeye yönelik hazırlanacak olan bilişsel müdahale programlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak MDB’de yürütücü işlevlere dair semptomlara yönelik geliştirilecek olan bilişsel müdahale programlarının ve ilaç tedavisine uyumun birlikte sağlandığı tedavi protokollerinin, bu olgularda yürütücü işlev kayıplarını azaltmaya ve dolayısıyla depresyonun maddi ve manevi yükünü en aza indirmeye katkı sağlayacağı düşünülmüş, gelecek araştırmaların ve tedavi programlarının bu yönde planlanmasının MDB’nin etkin tedavi sürecinde büyük öneme sahip olabileceği öngörülmüştür.

Kaynaklar

- Abu-Akel, A. A. (2003). Neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Rev*, 43(1), 29-40.
- Albert, K. M., Potter, G. G., McQuoid, D. R. Taylor, W. D. (2018). Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 35(8), 694-699.
- Alexopoulos, G. S., Manning, K., Kanellopoulos, D., McGovern, A., Seirup, J. K., Banerjee, S., Gunning, F. (2015). Cognitive control, reward-related decision making and outcomes of late-life depression treated with an antidepressant. *Psychological Medicine*, 45, 3111-3120.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*
- Ant, S. E. (2005). *Wechsler Bellek Ölçeği- III Sözel Çağırışım Çiftleri ve İşitsel Gecikmeli Tanıma Alt Testlerinin Türkçe Geçerlik, Güvenirlik Ön Çalışması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Årdal, G., Hammar, Å. (2011). Is impairment in cognitive inhibition in the acute phase of major depression irreversible? Results from a 10 year follow-up study. *Psychol Psychother*, 84(2), 141-50.
- Aydın, A. (2013). *Majör Depresif Bozuklukta Antidepressan Tedavilere Verilen Klinik Yanıt ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki*. Yayınlanmamış Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Ayhan, Ş. G. (2021). *Çalışma belleği kapasitesi yüksek ve düşük bireylerin yürütücü işlevlerinin, kişilik özelliklerinin ve benlik saygısı düzeylerinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Barkley, R. A. (1999). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Baune, B. T., Sluth, L. B., Olsen, C. K. (2018). The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord*, 15(229), 421-428.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46(3), 243-250.
- Bechara, A. (2007). Iowa Gambling Task Professional Manual. Psychological Assessment Resources, Inc.
- Bechara, A. Damasio, A. R., Damasio, H., Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1), 7-15.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, 39, 15-22.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Martelaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J., Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 15(6), 381-8.
- Buijnicks, S. J. E., van Grootheest, G., Cuijpers, P., de Kluiver, H., Vinkers, C. H., Peeters, F., Penninx, B., Teunissen, C. E., Huibers, M. J. H. (2020). Working memory moderates the relation between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and psychotherapy outcome for depression. *J Psychiatr Res*, 130, 424-432.
- Cao, W., Liao, H., Cai, S., Peng, W., Liu, Z., Zheng, K., Liu, J., Zhong, M., Tan, C., Yi, J. (2021). Increased functional interaction within frontoparietal network during working memory task in major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, 42(16), 5217-5229.
- Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*; 24, 385-396.
- Cohen, S., Kessler, R. C., & Gordon, L. U. (1995). *Measuring stress: A guide for health and social scientists*. New York: Oxford University Press.
- Cristancho, P., Lenard, E., Lenze, E. J., Miller, J. P., Brown, P. J., Roose, S. P., Montes-Garcia, C., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Lavretsky, H., Rollman, B. L., Reynolds, C. F., 3rd, & Karp, J. F. (2019). Optimizing Outcomes of Treatment-Resistant Depression in Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry*, 27(10), 1138-1152.
- Çebioğlu T, Kafadar H. (2023). Relationship of Number of Depression Episodes with Depression Severity, Treatment Adherence, Stress, Personality, Executive Functions and Decision-Making. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*:15 (Supplement 1), 119-132.
- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *NeuroImage*, 47(3), 864-871.
- De Nooij, L., Harris, M. A., Adams, M. J., Clarke, T. K., Shen, X., Cox, S. R., McIntosh, A. M., Whalley, H. C. (2020). Cognitive functioning and life time

- major depressive disorder in UK Biobank. *Eur Psychiatry*, 21(1).
- Eskin, M., Harlak, H., Demirkıran, F., Dereboy, Ç. (2013). Algılanan stres ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması: Güvenirlik ve geçerlik analizi. *In New Symposium Journal*, 51(3), 132-140.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(11), 693-700.
- Fossati, P., Ergis, A. M., Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*, 28(2), 97-107.
- Frampton, J. E. (2016). Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*, 76(17), 1675-1682.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., Goodwin, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*, 165(6), 731-9.
- Güleç, H., Medine, Y. Küçükali, İ. C. (2007). Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş erkek mahkumlarda IOWA Kumar Testi Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Türkiye'de Psikiyatri*, 9(2), 91-97.
- Gürbüz, S., & Şahin, F. (2016). *Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri: Felsefe-yöntem-analiz* (4. baskı). Seçkin Yayıncılık.
- Han, G., Klimes-Dougan, B., Jepsen, S., Ballard, K., Nelson, M., Hourı, A., Kumra, S., Cullen, K. (2011). Selective neurocognitive impairments in adolescents with major depressive disorder. *J Adolesc*, 35(1), 11-20.
- Healy, K. L., Oei, T. P., Shaw, S. (2018). Effectiveness of a questionnaire measure of executive function in predicting treatment outcomes for anxiety and depression following CBT. *Sci J DepressAnxiety*, 2(1), 001-009.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *JournalPsychology*, 7, 3-13.
- Hisli, N. (1998). Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 6(22), 118-122.
- İçelliöğlü, S. (2015). Iowa Kumar Testi: Normatif Veriler ve Yürütücü İşlevlerle İlişkisi. *Düşünen Adam*, 28:222-230.
- Kane, M. J., Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: The contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(1), 47-70.
- Karabekiroğlu, A., Topçuoğlu, V., Göntür, G. A., Karabekiroğlu, K. (2010). İlk epizod majör depresyon ve yineleyici majör depresyon grupları arasında yönetici işlev farklılıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 21(4), 280-288.
- Karakaş, S., Irak, M., Kurt, M. (1999). Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 7(3), 179-192.
- Karakaş, S. (2006). *BİLNÖT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları* (2. Baskı), Ankara: Eryılmaz Ofset.
- Knight, M. J., Baune, B. T. (2018). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 31(1), 26-31.
- Kotan, V. O., Kotan, Z. Aydın, B., Kırılı, S. (2018). Depresyon hastalarında nöro-davranışsal kognitif durum değerlendirme testi sonuçları. *Ankara Medical Journal*, 18(1), 84-93.
- Köroğlu, E. (2015). *DSM – V Odaklı Klinik Psikiyatri*, (2. Basım). Ankara: HYB Yayıncılık.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer Publishing
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed). New York: Oxford University Press.
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull*, 37(6), 863-880.
- Liu, H., Funkhouser, C. J., Langenecker, S. A., Shankman, S. A. (2021). Set shifting and inhibition deficits as potential endo-phenotypes for depression. *Psychiatry Res*, 300:113931.
- McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A., & Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, 24(2), 222-243.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-

- 100.
- Morisky, D. E., Gren, L. W., Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, 24, 67-74.
- Must, A., Szabó, Z., Bódi, N., Szász, A., Janka, Z., Kéri, S. (2006). Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, 90(2-3), 209-15.
- Ossewaarde, L., Qin, S., Van Marle, H. J., van Wingen, G. A., Fernández, G., Hermans, E. J. (2011). Stress-induced reduction in reward-related prefrontal cortex function. *NeuroImage*, 55(1), 345-352.
- Parlar, M., Frewen, P. A., Oremus, C., Lanius, R. A., McKinnon, M. C. (2016). Dissociative symptoms are associated with reduced neuropsychological performance in patients with recurrent depression and a history of trauma exposure. *Eur J Psychotraumatol*, 25(7):29061.
- Rizk, M. M., Rubin-Falcone, H., Keilp, J., Miller, J. M., Sublette, M. E., Burke, A., Oquendo, M. A., Kamal, A. M., Abdelhameed, M. A., Mann, J. J. (2017). White matter correlates of impaired attention control in major depressive disorder and healthy volunteers. *J Affect Disord*, 222, 103-111.
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and neuroscience advances*, 5.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain, and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 154-167.
- Siqueira, A. S. S., Flaks, M. K., Biella, M. M., Mauer, S., Borges, M. K., Aprahamian, I. (2018). Decision making assessed by the IOWA gambling task and major depressive disorder a systematic review. *Demet Neuropsychol*, 12(3), 250-255.
- Smith, E. E., Kosslyn, S. M. (2013). *Cognitive Psychology: Mind and Brain*. London, UK: Pearson Education Limited.
- Sneed, J. R., Culang, M. E., Keilp, J. G., Rutherford, B. R., Devanand, D. P., Roose, S. P. (2010). Anti-depressant medication and executive dysfunction: A deleterious interaction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18(2), 128-35.
- Stordal, K. I., Lundervold, A. J., Egeland, J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Landrø, N. I., Roness, A., Rund, B. R., Sundet, K., Oedegaard, K. J., Lund, A. (2004). Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nord J Psychiatry*, 58(1), 41-7.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.
- Talarowska, M., Zajączkowska, M., Gałeczki, P. (2015). Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub*, 27(1), 38-43.
- Torun, Ö. D. (2019). *Majör Depresif Bozukluk tanısı almış bir grup hastada üstbilişsel işlevlerin incelenmesi*. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Çaç Üniversitesi, Sosyal Bilimleri Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, Mersin.
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., & Zald, D. H. (2013). Perceived stress predicts altered reward and loss feedback processing in medial prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 180.
- Varghese, S., Frey, B. N., Schneider, M. A., Kapczynski, F., de Azevedo Cardoso T. (2022). Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 145(2), 156-185.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 101(1), 11-20.
- Vural, B., Acar, Ö. T., Topsever, P. (2012). Reliability and Validity of Turkish Version of Modified Morisky Scale. *Turkish Family Physician*, 3(4), 17-20.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale—Third Edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Westheide, J., Wagner, M., Quednow, B. B., Hoppe, C., Cooper-Mahkorn, D., Strater, B., Maier, W., Kuhn, K. U. (2007). Neuropsychological performance in partly remitted unipolar depressive patients: focus on executive functioning. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257(7), 389-95.
- Zelazo, P. D., Müller, U., Frye, D., Marcovitch, S., Argitis, G., Boseovski, J., Chiang, J. K., Hongwanishkul, D., Schuster, B. V., Sutherland, A. (2003). The development of executive function in early childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 68(3), vii-137.
- Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., Iacobucci, M., Yim, S. J., Lui, L. M. W., Rong, C., McIntyre, R. S. (2018). Recognition and treatment of cognitive dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*, 4, 9:655.

Summary

Executive Functions and the Role of Working Memory in Recurrent Major Depressive Disorder

Tuğba Çebioğlu¹

Hatice Kafadar²

Executive Functions And The Role of Working Memory in Recurrent Major Depressive Disorder

Major Depressive Disorder (MDD) is an important mental health problem that is very common among psychiatric disorders. When the literature is examined, it has been seen that MDD patients with low executive functions have less response to treatment (Aydın, 2013; Cristancho et al., 2019). In this research, it was aimed to consider the factors and executive functions that are important in the relationship between the number of depression attacks and treatment compliance as a whole.

Executive Functions, Decision Making and Perceived Stress Level

Executive functions are independent, self-directed processes that determine what a person will do in a situation (Lezak et al., 2012). Working memory has an important role in executive functions (Smith & Kosslyn, 2013). In the present research, the role of working memory in executive functions has been reconsidered.

Miyake et al. (2000) divided the tasks of the executive functions into three as setup switching, updating and inhibition. These functions are associated with the frontal cortex, midbrain regions and anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex area, left frontopolar cortex and orbitofrontal cortex areas (Smith & Kosslyn, 2013). Recently, executive functions have been classified as warm and cool executive functions (Salehinejad et al., 2021; Zelazo et al., 2003). Accordingly, while cool executive functions are involved in abstract and contextual problems, warm executive functions are necessary for problems involving the regulation of emotion and motivation. Studies have shown that cool executive functions are related to the dorsolateral prefrontal cortex and warm executive functions are related to the orbitofrontal cortex (Smith & Kosslyn, 2013). When we

look at the position of decision-making behavior, which is defined as the best choice among possibilities, in executive functions, decisions taken in uncertain situations are associated with warm executive functions, and decision-making behavior in risky situations with cool executive functions (Smith & Kosslyn, 2013). However, Salehinejad et al. (2021) included both decision-making behaviors among the hot executive functions. According to the findings of the literature, there are different findings regarding the role of decision-making behavior in executive functions. In this research, the relationship between decision-making behavior and executive functions is discussed again. When we examined the concept of perceived stress, which reflects the subjective evaluation of stress experienced as a result of challenging events, inadequate coping resources and perceived level of control, it was observed that the amygdala, hippocampus, hypothalamus, prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, medial prefrontal and dorsolateral prefrontal cortex areas were prominent (Ossewaarde et al., 2011; Trethewey, Buckholtz & Zald, 2013). These findings provided information about why stress reactions are a chronic and wearisome process for some people, and also suggested that the concept of perceived stress may be included in the classification of executive functions, and this relationship was discussed in this research.

MDD and Executive Functions

Executive functions are adversely affected by the deterioration in prefrontal cortex functions. In studies comparing the MDD and control groups, it was observed that the MDD group showed lower performance in executive functions (Knight & Baune, 2012; Kotan et al., 2018; Varghese et al., 2022). Researchers have suggested that working memory capacity is weaker in MDD than in the control group (Parlar et al., 2016; Smith, Muir & Bla-

Address for Correspondence: ¹Tuğba Çebioğlu, E-mail: tugbacebioglu@gmail.com

²Hatice Kafadar, E-mail: haticekafadar@yahoo.com

ckwood, 2006; Stordal et al., 2004). Abnormal functional connections between the frontal and parietal regions in MDD patients contribute to working memory impairment in MDD (Cao et al., 2021). Li et al. (2021) stated that cognitive impairment primarily occurs with dysfunction between the frontoparietal network (Default Mode Network), this disorder manifests itself as deficiencies in attention, memory, and maintenance of attention, and these deficiencies improve during remission. In studies comparing MDD patients with first-episode and recurrent episodes, executive function skills were found to be weaker in the MDD group with recurrent episodes (Ardal & Hammer, 2011; Fossati, Ergis, & Allilaire, 2002; Karabekiroğlu et al., 2010; Liu et al., 2021; Must et al., 2006; Rizk et al., 2017; Stordal et al., 2004; Westheide et al., 2007). Decision-making processes of young adults and older individuals with MDD are more impaired than healthy individuals (Siqueira et al., 2018). In addition, it was observed that depressed adolescents were weaker in continuous attention and made more disadvantageous decisions compared to healthy controls (Han et al., 2011).

Some researchers have suggested that cognitive impairments reduce treatment response (Healy, Oei & Shaw 2017; Sneed et al., 2010). However, some studies have reported that cognitive functions of first-episode MDD patients improve after treatment and recovery (Bane, Sluth & Olsen, 2018; Frampton, 2016; Varghese et al., 2022) These findings show that impairments in executive functions may be factors related to the formation of depression and may improve with treatment, rather than negatively affecting adherence to treatment. However, some researchers have stated that the executive functions of individuals with MDD may become permanent (Gorwood et al., 2008; Zucherman et al., 2018). In another research conducted with MDD cases, it was observed that working memory has a moderating role in the effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), a protein secreted both in the central nervous system and peripheral tissues, and Val66Met Polymorphism in the BDNF gene on the treatment responses of patients with depression (Bruijniks et al., 2020). In this research, it is seen that working memory, which is one of the most important components of executive functions, has an important role in the treatment of depression with its moderating effect on treatment compliance and response. In the literature, there are studies in which executive function functions are associated with treatment response in patients with MDD. Therefore, not targeting cognitive impairments in the treatment of MDD is considered as an important deficiency in the healing process, and evaluating executive functions is considered as a clinical necessity in terms of MDD. At this point, the answers

to the questions of whether executive dysfunctions that occur as a result of the depressive process impair treatment compliance, or whether the deterioration in executive functions progress more as a result of depressive episodes that increase with low adherence to treatment is another curiosity of this research.

Method

Sample

The participants of research were selected by easy sampling from people with MDD who applied to Kartal Dr. Lutfi Kirdar City Hospital Psychiatry Outpatient Clinic in 2020-2021. Participants are between the ages of 30-45, high school graduates and predominantly right-handed. The participants did not have any other psychiatric, neurological or hereditary disease, mental retardation, physical disability, alcohol, substance or drug use at a level that would affect cognitive processes.

Measures

Beck Depression Inventory (BDI), Morisky Treatment Adherence Scale (MTAS), Perceived Stress Scale (PSS), Wechsler Memory Scale-III, Letter-Number Sequence Subtest (LSS), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test TBAG Form (STR) and Iowa Gambling Test (IGT) were used in the research.

Procedure

This research was conducted out quantitatively and cross-sectionally. Ethics committee approval required for the research was obtained from Kartal Dr Lutfi Kirdar City Hospital Clinical Research Ethics Committee. The application made (Decision No: 2020/514/169/8) was approved by the ethics committee convened on 02.01.2020. Participants who were diagnosed with first-episode and recurrent-episode MDD in the Psychiatry Outpatient Clinic were asked to read the informed consent form, and the General Information and Anamnesis Form, which was created by the researchers, was completed by conducting semi-structured interviews with the participants who agreed to participate in the research. Then, scale and test applications were started. In order to minimize the order effect, neuropsychological tests were applied in different orders.

Results

For the Moderator Analysis conducted in the research, the macro named PROCESS, developed by Andrew Hayes and working with the SPSS 21 package program infrastructure, was used. IBM SPSS Amos version 26 program was used for Structural Equation Model (SEM) analysis.

The Moderating Role of Working Memory in the Relationship Between Number of Attacks and Treatment Adherence

As a result of the analysis, it was seen that the model was significant and explained the change at the rate of 86% ($R^2=.8621$, $F=77.1217$, $p=.000$). The interaction effect of the number of attacks and working memory variables on treatment adherence was also found to be significant ($\beta=-.3344$, $p<.05$). The summary values of the model obtained for the moderating effect are $R^2\text{-change}=.0191$, $F=5.1306$, $p=.029$. In this case, the interaction explains a 1.9% change in working memory $p<.05$ significance level. As working memory performance increased and the number of attacks decreased, treatment adherence increased.

SEM Analysis Including Number of Attacks, Treatment Adherence, Working Memory, Inhibition, Perseveration, Perceived Stress Level and Decision-Making Variables

Goodness-of-fit index values of the SEM analysis data, which included the mentioned variables, were seen at a very good level, [$\chi^2(56, N=41) = 51.444$, $p>.05$; $\chi^2/df=.919$; $RMSEA=.000$; $CFI=1.000$; $IFI=1.011$; $NFI=.898$].

In the model, inhibition ability ($\beta=-1.09$, $p<.001$) and perseveration ($\beta=-.67$, $p<.001$) of working memory were negatively affected, perceived stress level ($\beta=1.02$, $p<.01$) and decision making ($\beta=.63$, $p<.001$) was found to be a direct and significant positive predictor. In this case, it was observed that as working memory performance increased, the ability to perceive stress and decision-making performance increased, while inhibition and perseveration decreased.

When the model was examined, the independent variable of the number of attacks directly and significantly predicted the working memory mediator variable ($\beta=-.65$, $p<.001$). The working memory mediator variable also directly and significantly predicted the inhibition dependent variable ($\beta=-.90$, $p<.001$). Likewise, the mediator variable of working memory directly and significantly predicted the dependent variable of perceived stress level ($\beta=.92$, $p<.01$). In the model in which the mediator role was tested, a decrease was observed in the standardized path coefficient with the addition of the working memory variable in the relationship between the number of attacks and inhibition ($\beta=.86$, $p<.001$; $\beta=.29$, $p>.05$). Likewise, in the relationship between the number of attacks and the perceived stress level, the standardized path coefficient decreased with the addition of the working memory variable to the model ($\beta=-.84$, $p<.001$; $\beta=-.18$, $p>.05$). Thus, it is seen that the number of attacks affects the level of inhibition and perceived

stress in MDD patients, and working memory has a mediating role in this effect.

In addition, the independent variable of working memory directly and significantly predicted the mediator variable of adherence to treatment ($\beta=.77$, $p<.001$). Treatment adherence mediator variable directly and significantly predicted perseveration dependent variable ($\beta=-.70$, $p<.001$). Likewise, the mediator variable of treatment adherence directly and significantly predicted the dependent variable of decision making ($\beta=.64$, $p<.001$). In the model in which the mediator role was tested, a decrease was observed in the standardized path coefficient with the addition of the treatment compliance mediator variable in the relationship between working memory and perseveration ($\beta=-.67$, $p<.001$; $\beta=-.12$, $p>.05$). Likewise, in the relationship between treatment adherence and decision making, a decrease was observed in the standardized path coefficient ($\beta=.61$, $p<.001$; $\beta=.14$, $p>.05$) with the addition of the treatment compliance mediator variable to the model. Thus, it is seen that working memory affects perseveration and decision making in MDD patients and treatment compliance has a mediating role in this effect.

Discussion

In this research, the relationships between the number of attacks and adherence to treatment and perceived stress level, inhibition, perseveration and decision-making skills in MDD patients were discussed. In the current research findings, it was found that working memory has a moderating role in the relationship between the number of attacks and treatment compliance behavior and supports the findings of the literature. In addition, this finding contributed to the literature in terms of behavioral observation of the moderating role of working memory in the effect of the number of attacks on treatment adherence.

At the same time, in the path analysis performed to determine the role of working memory, it was observed that inhibition of working memory significantly predicted perseveration and decision making. As is known, Barkley (1999) stated that working memory is one of the elements that prepare the ground for executive functions while classifying executive functions. At the same time, considering that Baddeley (2000) stated that the central manager in working memory is the basis of executive functions, it is seen that the current model is consistent with the literature. As a matter of fact, some studies have shown that other executive function performances differ according to working memory capacity (Ayhan, 2021; Kane & Engle, 2003; McCabe, 2010). At the same time, the findings obtained suggest that working memory can

also predict decision making, suggesting that working memory may have a determinative effect on both hot and cool executive functions. In addition, in the model created, it was seen that working memory also predicted the ability to perceive stress. In this case, it was thought that the ability to perceive stress was weakened due to the difficulty in working memory skills in MDD with recurrent attacks, and the appropriate coping skills could not be activated, so the exposure to stress continued. In addition, Zelazo et al. (2003) classified processes involving problems such as regulation of emotion and motivation as warm executive functions. Based on the present findings, it was thought that the skill of perceiving stress might be included in the class of hot executive functions and that working memory might predict the level of perception of stress along with decision making.

It has been stated in the literature that inhibition is directly related to the course of depression and is the first area to deteriorate in MDD, this deterioration progresses in a stable course and may not improve with treatment (Ardal & Hammer, 2011; Westheide et al., 2007). In the present research, it was observed that working memory had a mediating role in the effect of the number of attacks on inhibition. In other words, inhibition skill is affected by working memory performance rather than treatment compliance. Accordingly, it is seen that the obtained result is consistent with the literature. In another research, it was found that as the number of attacks increased, the perceived stress level decreased (Çebioğlu & Kafadar, 2023). The fact that working memory mediates the effect of the number of attacks on the perceived stress level has explained this relationship and contributed to the literature.

When the literature is examined, Knight and Boune (2018) stated that the perseverative tendency started to deteriorate with recurrent attacks. According to Liu et al (2021), the ability to change the setup does not improve after remission. When the decision-making skills were examined, no research was observed in the literature that discussed the changes after the treatment. Current research findings have shown that treatment compliance has a mediating role in the effect of working memory on maintaining setup and decision making in individuals with MDD. In this case, it is concluded that adherence to treatment is more important in maintaining the setup and decision-making, and these findings are considered important in terms of their contribution to the literature.

While some studies in the literature stated that executive functions improved after treatment in MDD patients, some researchers stated that executive functions did not return with treatment (Baune, Sluth & Olsen, 2018; Frampton, 2016; Gorwood et al., 2008; Varghese et al., 2022; Zucherman et al., 2018). In the light of the

findings obtained in the current research, it has been seen that both treatment compliance and interventions for cognitive skills have an important role in the treatment of MDD. Cognitively, working memory functions were found to be more prominent in MDD patients. Because while working memory has a moderating role in the relationship between relapse and treatment compliance; it also played a mediating role in the relationship between the number of attacks, inhibition and perceived stress level. However, based on the research findings, it was determined that treatment compliance in MDD has an important role on perseveration and decision-making.

In line with these findings, it has been observed that treatments aimed at improving working memory capacity in MDD treatment protocols can be an important and effective method in reducing the cognitive losses of individuals, and at the same time, compliance with drug therapy for loss of executive functions is also of great importance. As a result, it was thought that cognitive intervention programs to be prepared to improve the working memory levels of depression patients in psychiatry clinics would contribute to increasing treatment compliance, reducing executive function losses, and thus minimizing the financial and moral burden of depression. It is predicted that it may be of great importance in the treatment process.

However, there are some limitations of the research. First of all, the number of participants remained at a limited level due to the COVID-19 epidemic conditions during the data collection process. Future studies with a larger number of participants and including the control group should be conducted. At the same time, it is thought that repeating the research in different age groups and education levels may be important in terms of generalizability of the findings.