

Depresyonda Değerlendirme

Dr. Aytül ÖZKÜRKÇÜGİL*, Doç. Dr. Selçuk KIRLI**

Özet

Depresyon olgularının büyük bir kısmı, pratisyen hekimler tarafından görülmesine karşın, bu bozukluğun pratisyenlerce tanınma oranları çoğu kez yetersiz olmaktadır. Depresyonun değerlendirilmesi, yani güvenilir tanı koyma, mevcut depresyonun şiddetinin ölçülmesi, depresyona yol açan etkenlerin saptanması ve bozukluğun oluşumunun formülasyonunun yapılması tedavide başarının ön koşullarıdır. Bu nedenle depresyon tanısı düşünülen hastada muayene yöntemleri, muayene bulgularını destekleyen biyolojik testler ve depresyonun şiddetinin ölçülmesinde kullanılan testlerin bilinmesi son derece önemlidir. Bu yazıda depresyonu değerlendirirken hekimlerin göz önünde bulundurması gereken etkenlerin genel bir özeti aktarılmıştır.

PSİKİYATRİ DÜNYASI 1998;1:26-34

Hekim hastasını ilaçlarla, ortamı düzenlemekle ya da psikoterapilerle tedavi edebilmek için öncelikle güvenilir ve doğru bir tanı koymalıdır. Bu tanının güvenilir olabilmesi için, hasta hakkında genetik, biyolojik, gelişimsel, sosyal ve psikolojik yönden mümkün olduğunca çok bilgi edinilmelidir. Hekim hastanın içtenlikle ve dürüstçe konuşmasını sağlayacak güvenli bir ilişkiyi kurabilmek için yetkin, saygılı, empati yapabilen ve ilgisini ifade edebilen biri olabilmelidir. İyi bir terapötik ilişkinin gelişmesi için görüşme ilke ve tekniklerinin bilinmesi gerekir.

Görüşmenin biçimi, görüşmenin yapıldığı yere, amacına ve özellikle hastanın dayanma gücüne ve tanısına bağlı olarak değişebilir. Hekimler tedavi ettikleri bireyin gereksinmelerini daha iyi anlamak ve

iyi bir işbirliği geliştirebilmek için görüşmelerinde esnek olmaya çalışmalıdırlar. Farklı psikiyatrik tanıları alan hastaların görüşmeye katılma kapasiteleri ve görüşmeyi yapan hekime yönelik güçlükleri farklı olmaktadır. Aynı tanıyı alan hastalar bile farklı görüşme biçimlerine gereksinme duyabilirler.

DEPRESİF HASTA İLE GÖRÜŞME

Depresyon psikiyatristlerin tanı koyup tedavi ettiği en yaygın hastalıklardan biridir. Birincil olabildiği gibi, bir başka medikal ya da psikiyatrik hastalığa ikincil de olabilir. Her depresif hasta hekimi intihar riski ile karşılaşıya getirir.

Depresyonun değerlendirilmesi, hastanın görünüm ve davranışlarının değerlendirilmesi ile başlar. Hekim hastanın hareketlerinin genel olarak yavaşlamış olduğunu ve belirli bir postürünün olduğunu gözler. Hasta yavaş yürür, başı öne eğiktir ve spontanitesi

* Kocaeli Üniversitesi Mediko-Sosyal Merkezi, İZMİT

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, BURSA

kaybolmuştur. Ajite depresyonu ya da anksiyetesi olan hastalar ellerini ovuşturur ya da hızlı yürüyebilir. Retarde depresyonda hastanın spontan hareketleri azalmıştır. Görüşmenin süresi, kendiliğinden uzar, çünkü hastalar sorulara uzun uzun bekleyerek ancak kısa yanıtlar verirler. Sıklıkla yüz ifadelerinde küntlük vardır, bazen ağlayabilirler. Hastalar görüşme sırasında isteksizliklerini gösteren ipuçları vereceklerdir. Depresif hastaların düşünceleri ve konuşmaları da yavaşlamıştır. Ses ahengi sıklıkla tekdüzedir. Sıklıkla suçluluk duyguları, benlik saygısında ve kendine güvende azalma ve önceden severek veya isteyerek katıldığı aktivitelere karşı genel bir ilgi azalması ortaya çıkar. Hastaların sosyal ilişkileri yanısıra enerji düzeyleri de azalmıştır.

Hastalarda sıklıkla fiziksel belirtiler de olduğundan, hekimler uyku, iştah, barsak düzeni, cinsel işlevler, ağrı sendromları ve diğer işlevlerle ilgili araştırma yapmalıdırlar. Hekimler hastanın, bu fiziksel değişikliklerin depresyonun bir parçası olduğunu anlamasına yardım ederler. Hastalar sıklıkla fiziksel semptomlar ile depresyon arasında ilişki kuramadıklarından bu yeni bilgi onları rahatlatılabilir.

Depresyonun ortaya çıkış nedenini daha iyi anlayabilmek için hekim, hastanın yaşamındaki önemli kayıp ve ayrılıkları araştırmalıdır. Sevilen birinin ölümü ya da ayrılık depresyona neden olabilir. Depresif sendromun başlangıcı, genellikle önemli bir kaybı izleyen dönemde olur. Depresyon bazen önemli bir kaybın yıldönümünde de ortaya çıkabileceğinden hekimler yıldönümü fenomenini de araştırmalıdır.

Depresif bir hasta ile görüşüldüğünde hekim görüşmede aktif rol almalıdır. Hasta yaşantılarını anlatması yönünden cesaretlendirilir. Hastanın acıları ve sorunları ile empati yapılmalıdır.

Bazı hekimler depresif hastalarla intihar konusunda konuşmak istemezler. Çünkü hastaya bu fikri aşılaktan ya da onu gücendirmekten korkarlar. Tersine, hekimlerin intihar niyetinin varlığını araştırmasının hastayı rahatlattığı bilinmektedir. Hekimler hastanın intihara ilişkin ne tür düşünceleri olduğunu, bu düşünceleri eyleme döküp dökmediklerini, şu anda intiharla ilgili bir planları olup olmadığını ve varsa onları bu planları gerçekleştirmekten alıkoyan etkenlerin neler olduğunu araştırmalıdırlar.

Intihar konusuna şu tip bazı sorular ile girilebilir, "Hiç herşeyin yaşamınıza son vermeyi isteyecek kadar kötü gittiği oldu mu?". Hasta buna doğrulayıcı bir yanıt verirse hekim "Bana o konu hakkında bilgi veriniz" diye devam eder. Geçmiş intihar davranışlarının

araştırılmasında, "hiç kendinize zarar verdiğiniz, vermeyi denediğiniz oldu mu?" sorusu sorulur. Bundan başka, hekim ayrıntılar konusunda dikkatli olmalıdır. Tüm yanıtlar geçmiş ile ilgili ise hekim, "Son zamanlarda yaşamınıza son verme düşünceniz oldu mu?" diye sorarak şimdiki zamanı araştırır. Burada önemli olan yalnızca düşünceler ya da davranışlar değil, bundan başka hastanın bu dürtüleri kontrol edebilme yeteneğidir. Bunu değerlendirmek için, "Sizi bu planları gerçekleştirmekten alıkoyan şey neydi?" sorusu araştırılır. Intihar konusunun incelenmesi ile hekim, intiharın hastanın yaşamı için acil bir tehlike olup olmadığı konusunda klinik bir yargıya ulaşır.

Görüşme sırasında hastanın sosyodemografik özellikleri, başlıca yakınmaları, önceki hastalık öyküleri, geçmişteki psikiyatrik öyküsü, alkol ve madde kullanımını, aile öyküsü, hastalık öncesi kişiliği, ruhsal yaşamı ve diğer medikal hastalıklara ilişkin öykü gözden geçirilir. Daha sonraki aşamada ise hastanın ruhsal durum muayenesi yapılır.

DEPRESYON TANISINDA HASTANIN RUHSAL DURUM MUAYENESİ

Genel görünüm: Genellikle hastanın hareketlerinde yavaşlama ve yüz ifadesinde donukluk vardır. Psikomotor retardasyon en çok göze çarpan semptomdur. Kambur dururlar, başları öne eğiktir, bazen göz kırpmaları bile azalmıştır. Ağız kenarlarının çöküklüğü hastaya kederli bir görünüm verir. Hastada tedirginlik ve şaşkınlıkta olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda genelde rastlanılan tersine psikomotor ajitasyon görülebilir. El ovuşturma, gezinme, yerinde durama, saç çekme gibi belirtiler olabilir. Bazı hastalar ise depresif oldukları halde gülümseyen bir ifade taşıyabilirler.

Kognitif Yetiler:

a. Bilinç: Genelde bilinç bozukluğu belirtisi yoktur. Ağır stuporlu depresyonda bilinçte sislenme olabilir.

b. Bellek: Tipik olarak unutkanlık vardır. Yaşlılarda bazen demans ile karışabilen kognitif bozukluklar olabilir (depresif pseudodemans). Bellek bozukluğu genellikle dikkatini belli bir konu üzerinde yoğunlaştıramama ile ilişkilidir.

c. Yönelim: Genelde yere, zamana ya da kişiye yönelim bozukluğu yoktur. Bazı hastalar sorulara yanıt vermeyecek kadar ilgisiz olabilir.

d. Dikkat: Dikkatini toplayamama ve düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştıramama depresyonun sık görülen belirtilerindedir. Hastaların üret-

kenlik düzeyi düşer, gazete okuyamama, televizyon seyredememe olabilir. Bu belirti depresyonun düzelmesi sırasında en geç ortadan kalkar.

Algı: Hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak çeşitli algı bozuklukları görülebilir. Yanılsamalar, depersonalizasyon, derealizasyon, varsanılar olabilir. Varsanılar nadir görülür ve genelde işitseldir ve daha çok hastayı aşağılayıcı, suçlayıcı özelliindedir. Görme ve koku hallüsinasyonları da olabilir.

Düşünce:

a. Düşünce akışı; Konuşmalar yavaşlamıştır. Bazen bir soruya yanıt vermek için dakikalarca beklerler. Bazen düşüncede bloklar, çevresel konuşma ve içerikte farkırleşme olabilir. Depresif stupordaki hastada mutizm olabilir. Hastalar nadiren konuşkan olabilir, ancak konular genellikle hastalık, ölüm gibi felaket temaları içerir.

b. İçeriği; Depresyondaki kişiler bazen tek bir yaşantıyı genelleyerek olumsuz sonuçlar çıkarır. Düşünce içeriğinde genellikle hezeyan düzeyinde olmayan, kayıp, suçluluk, kararsızlık, intihar ve ölüm düşünceleri vardır. Depresif hastanın hissettiği umutsuzluğun derecesi depresyonun şiddetinin ve intihar riskinin bir ölçütüdür. Kişiler kendilerine olan güvenlerinin yitirmişler ve yetersizlik duyguları artmıştır. Vücut işlevlerinin bozulduğunu düşünürler, %25 hastada hipokondriak semptomlar vardır. Kuruntulu düşünceler ve fobiler ortaya çıkabilir. Hastaların %80'inde intihar düşünceleri vardır.

Depresyondaki kişilerde sık rastlanan bilişsel hatalar;

1. Seçici odaklanma: Kişi içinde bulunduğu durumun sadece olumsuz ve kötü yanlarına odaklanır. Bu kişiler yaşadıkları hiçbir anın kendilerine zevk vermediğini belirtirler.

2. Kişiselleştirme: Kişi kendisi ile ilgisi olmayan ya da çok az bağlantısı olan olayları tamamen kendisi ile ilgili olarak değerlendirmekte, olayların olumsuz sonuçlarından kendini sorumlu tutmaktadır. Yolda karşılaştığı ve olasılıkla kendini görmediği için selam vermeyen bir arkadaşı ile ilgili olarak "mutlaka onu kıracak birşeyler yapmış olmalıyım" yorumunu yapabilir. Burada kişi olayı kişiselleştirmekte ve gereksiz bir sorumluluk duymaktadır.

3. Aşırı genelleme: Tek bir olaydan genel sonuçlar çıkarma eğilimi vardır. Yapılan bir hata sonucu "hiçbir işim yolunda gitmiyor" ya da "zaten ben hiçbir şeyi beceremeyen biriyim" gibi yetersiz veri tabanında genellemeler yapılır.

4. Keyfi çıkarsamalar: Yeterince kanıt olmadığı halde yaşanan bir olay ya da içinde bulunulan durumdan olumsuz sonuçlar çıkarılır. Tatilinin ilk gününde otobüsteki yerini beğenmeyen kişinin "bu tatil iyi geçmeyecek" şeklindeki düşüncesi bu duruma örnek olabilir.

5. Hep ya da hiç düşüncesi: Kişi her deneyim ya da yaşantıyı iki uç noktada değerlendirir. Bir sınavdan ya tam not alınmalı ya da o sınava hiç girilmemelidir. Bu düşüncede herhangi bir iş mükemmel olarak yapılmalı ya da o işe hiç başlanmamalıdır.

6. Küçümseme ya da büyütme: Kişi başarılarını küçümser, hatalarını ise aşırı abartır.

Duygu:

Kendini kınama ve suçluluk duyguları içinde olabilirler. Değersizlik duyguları nedeniyle yardım almayı reddedebilirler. Bu bozukluğun en önemli belirtisi olan depresif duygudurum, hastaların %90'ında bulunur. Bazı hastalarda sabah anksiyetesi dayanılmaz boyutta olabilir. Anhedoni, daha önceleri zevk alınan aktivitelerden uzak kalma, genel bir mutsuzluk hissi en erken ortaya çıkan duygusal belirtilerdir.

Davranış:

Fizik etkinlikte azalma ve toplumdan uzaklaşma sık görülür. Hastalar genelde yorgunluk ve bitkinlikten yakınır. Hastalar bağımlı, edilgen, çaresiz hale gelirler. Reddedilmeye karşı aşırı duyarlıdır.

Fizyolojik özellikler:

Depresyon ne kadar ağır ise işlev bozuklukları da o kadar ağırdır. Uyku bozuklukları, iştah bozuklukları kabızlık, cinsel istekte azalma, erektil yetmezlik, menstruasyon bozuklukları görülebilir.

DEPRESYON TANISINDA BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Bir hastalıkta ortaya çıkan biyolojik anormallikler biyolojik göstergeler (marker) ile belirlenir. Biyolojik göstergeler hem hastalığın tanısının konmasında hem de gidişinin belirlenmesinde potansiyel yarar sağlayabilen araçlardır. Son yıllarda bazı biyolojik göstergelerin psikiyatrik hastalıkların tanılarının konmasında ve tedavinin gidişinin belirlenmesinde önemi olduğu bulunmuş ve hastalıkların biyolojik boyutuna olan ilgi artmıştır.

Depresyonda çok sayıda fizyolojik, nöroanatomi ve nöropsikolojik anormallik vardır. Henüz hiçbir biyolojik belirteç rutin olarak kullanılmamasına karşın, laboratuvar desteğinden yararlanma çalışmaları hızla devam etmektedir.

a. Depresyon tanısında kullanılan nöroendokrin yöntemler

Hormonlar ve Santral Sinir Sistemi (SSS) ilişkisinin sonuçlarının davranışlara etkisi ile ilgilenen "psikoen-dokrinoloji" bilim dalı, son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmış ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. İnsanda depresif bozukluklarda biyolojik bir gösterge bulma çabaları, 1950'lerden sonra pitüiter-adrenokortikal sistem üzerine odaklanmıştır. Bu konudaki araştırmaların öncülüğünü yapan çalışmacılar, depresyonda adrenokortikal hormon düzeylerinde yükselme ve bunu takiben eksojen steroid (deksametazon) uygulanmasından sonra da anormal feedback inhibisyonunun olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmalar oldukça ilgi toplamış ve daha sonra da emosyonel durumla ilgili olarak hipotalamo-pitüiter aktivitenin düzenlenmesinde nörotransmitter sistemlerin önemli rol oynadığı görülmüştür. Son yirmi yıldır, duygulanım bozukluklarında hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal aktivite ve kortizolün diurnal salınımı ile ilgili araştırmalar yapılmış ve bunlara dayanarak depresyonda biyolojik belirleyici olarak Deksa-metazon Supresyon Testi geliştirilmiştir.

Bazal ve dinamik testler

Bir hormonal sistemin ölçümünde hem sistem işlevlerinin bazal (istirahat) düzeyleri hem de dinamik (stimülasyon/supresyon) ölçümleri yapılabilir. Ağır endojen depresyonda sıklıkla kortizol, ACTH ve CRH'nın kan, idrar, tükürük ve beyin omurilik sıvısı düzeyleri değişir.

1. Plazma kortizolü; Bazal plazma kortizol düzeyleri endojen depresyonların çoğunda yükselmiştir. Çoğu araştırmacıya göre genellikle depresyonun şiddeti ile plazma kortizolünün yükselmesi arasında bir ilişki vardır. Depresif semptomların yatışmasına paralel olarak da, plazma kortizol düzeyi düşer.

2. Plazmada adrenokortikotropik hormon (ACTH); Epizodik olarak salgılanan ve yarı ömrü çok kısa olan ACTH'nın plazma düzeyi endojen depresyonda normal bulunmuştur. Ancak bazı olgularda plazma kortizolü ile aralarında bir korelasyon olduğu söylenir.

3. İdrarda glukokortikoid; Uzun zamandan beri yapılan çalışmalar sonucu, idrar kortizol metabolitleri olan 17-hidroksikortikosteroid ve 17-ketojenik steroidler depresyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu iki madde ile plazma kortizolü arasında her zaman korelasyon yoktur. İdrar serbest kortizolü ise plazma kortizol düzeyini daha iyi yansıtır ve çoğu endojen depresyonlu hastada düzeyi yükselmiştir.

4. Tükürükte kortizol; Plazma kortizol düzeyinin tükürük ile belirlenmesi invazif olmayan bir yöntem olduğu için başlangıçta oldukça benimsenmiş ve bir grup hastada yapılan çalışmada plazma kortizol düzeyleri ile tükürük kortizol düzeyleri arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Ancak tükürük kortizol düzeyleri plazmadaki düzeyin %4.6'sı gibi çok düşük bir oranı yansıttığından ötürü, bugün için kortizol düzeyinin belirlenmesinde tükürüğün kanın yerini alamayacağı düşünülmektedir.

5. Beyin omurilik sıvısı ölçümleri (BOS); BOS'da ölçülen Kortikotropin Releasing Hormon (CRH), ACTH ve kortizol arasında en çok çalışma kortizol düzeylerinin ölçümü ile ilgili olarak yapılmıştır. BOS kortizol düzeyi depresif hastalarda daha düşük bulunmuştur.

6. CRH stimülasyon testi; Koyundan elde edilen CRH (oCRH) insanlarda ACTH salınmasına neden olur. Depresif hastalara oCRH uygulandığında ACTH salınımının normal bireylerden daha az olduğu bulunmuştur.

7. ACTH stimülasyon testi; Eksojen ACTH verildikten sonra ortaya çıkan plazma hidrokortizon yanıtına ve bu yolla adrenal işlevin ölçülmesine ACTH stimülasyon testi denir. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmadan oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gold ve ark. ACTH infüzyonundan sonra plazma kortizol yanıtını anlamlı düzeyde yüksek bulmuş ve bunu depresyon sırasında kortizolün hipersekresyonuna bağlamışlardır. Bu yazarlar hastanın depresyonu geçtikten sonra verilen kortizol yanıtının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yazarlar ise hasta depresyonda iken ve iyileştikten sonra, ACTH yanıtları arasında fark bulamamışlardır.

8. İnsülin hipoglisemisi (insülin tolerans testi-ITT); Bu test hipotalamo pitüiter adrenal sistemin işlevsel durumunu tespit eden duyarlı bir yöntemdir. Hastaya intravenöz bolus tarzında 0.1 ünite insülin verilmesini izleyerek hızla oluşan hipoglisemiye, SSS'nin güçlü stres yanıtı ile CRH ve dolayısı ile ACTH yanıtı uyarılır. Psikotik depresyonlu hastalar ile normaller ve nörotik depresyonlu hastalar karşılaştırıldığında, insülin hipoglisemisine hipotalamo pitüiter adrenal sistemin oldukça azalmış kortizol yanıtları gözlenmiştir. Ayrıca depresyonlu hastalarda, hipoglisemiye hipotalamo pitüiter adrenal sistem yanıtı oldukça düşüktür.

9. Metirapon testi; Bu test pitüiter adrenal ölçümleri için ortaya konmuştur. Testte adrenal kortekste 11-deoksikortizolün hidroksilasyonunu engelleyen 11-

Tablo 1. TRH testinin psikiyatride kullanım amaçları

Ötroid hastalarda majör depresyonun biyolojik göstergesi olarak
Depresif hastalarda subklinik hipotroidiyi araştırmak

betahidroksilaz inhibitörü kullanılır. Bu test ile yapılan ölçümlerde, depresif erkeklerde başlangıçta yüksek olan idrar 17- hidroksikortikosteroid düzeylerinde, azalma yanıtı alınmıştır.

10. *Tiroid releasing hormona (TRH) tiroid stimule edici hormon (TSH) yanıtı*; TRH enjekte edildikten sonra bazal TSH değerlerinde 5 IU'den fazla artış olmamasına körelmiş yanıt adı verilir. Depresif hastalarda TRH enjeksiyonlarına karşı TSH yanıtında bir körelme vardır. Bu körelmenin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi bulunmamaktadır. Ancak yanıtındaki körelme depresyonun kronikleşmesi ile daha da belirginleşmektedir. Bu konuda kesin birşeyler söylenebilmesi için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Depresyonda hipotalamus ve hipofiz başta olmak üzere pek çok düzeyde oluşan fizyolojik farklılıklar bu körelmeyi oluşturur.

TRH testi tanı dışında prognozun belirlenmesinde de oldukça önemlidir. TRH testi pozitif çıkan olgular negatif çıkanlara oranla tedaviden daha çok yararlanmakta, ancak altı ay içindeki tekrarlamaya oranı daha fazladır. TRH testi negatif olan hastalar daha geç düzelseler de hastalığın tekrarlamaya şansı daha az olmaktadır.

TRH'nun insan davranışlarına olan etkileri üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Unipolar depresyonlu kadın hastalara intravenöz TRH enjekte eden Prange ve ark. ertesini gün belirtilerde %50 oranında düzelme olduğunu ancak bir hafta sonra relaps gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

11. *TRH'ya growth hormon (GH) yanıtı*; Normal kişilerde TRH'ya karşı GH salınımında bir artış olmadığı halde, endojen depresyon, anoreksiya nervoza ve kanser hastalarında TRH'ya karşı GH yanıtında artış vardır. Bazı hastalarda bu pozitif yanıtın klinik düzel-

me ile ortadan kalktığı görülmüştür.

12. *Deksametazon supresyon testi (DST)*; Depresif hastalarda deksametazona karşı salgılanan kortizol yanıtında baskılanma olmamaktadır. DST anormalliği depresif epizod boyunca sürerken, klinik remisyonla birlikte normale gelmektedir. Bununla birlikte aynı bulgu depresyondaki hastaların tümünde görülmemektedir. Hastaların yarısında DST ile baskılanma görülmektedir. Hasta bir depresif epizod sırasında suprese ise diğer epizodlar sırasında da suprese, nonsuprese halde ise diğer epizodlar sırasında da genellikle nonsuprese kalmaktadır. Supresyonun oluşmadığı depresif hastanın tedavi ile suprese duruma geçmesi, onun bir süre sonra tedaviye olumlu yanıt vereceğinin göstergesidir. Buna karşılık, hasta klinik olarak remisyonunda olsa bile, DST'de nonsupresyonu devam ediyorsa, depresyonun yeniden tekrarlama olasılığı beklenir.

Sonuç olarak depresif bozukluk için tanı koydurucu kesin bir laboratuvar bulgusu henüz bulunmamıştır. Yukarıda depresyon tanısı koymak için, şu ana dek üzerinde en çok çalışılıp yorum yapılan bazı maddeler özetlenmeye çalışılmıştır. Şu anda en çok kullanılan biyolojik tanı yöntemleri, TRH testi, kortizol sekresyonu, DST, TRH'ya karşı GH yanıtı yöntemleridir. Bunlar arasında DST ayırımı kolay olmayan depresyon ve bazı klinik hastalıkların ayırımının yapılabilmesi için sık uygulanan bir testtir. Ancak DST testinin duyarlılığının düşük oluşu, yeni testlerin devreye sokulması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Bunlardan en önemlisi TRH testidir. Bugün için uygulama kolaylığı da olan bu iki test bazı kliniklerde rutin olarak uygulanmaktadır. DST testinin duyarlılığı %40, TRH testinin ise %50 civarındadır. Bu iki testin birlikte uygulanıp, ikisinin de pozitif olması, hastanın büyük olasılıkla depresyonda olduğunu kanıtlar. Laboratuvar bulgularının melankolik ya da psikotik özellikleri olan depresyon epizodlarında anormal olma olasılığı daha yüksektir. Bu konuda yapılmış çok merkezli, çift-kör kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Gelecekte bu tür ölçümlerin hastalığın hangi fazda olduğunu saptanmasına ve seçilecek psiko-

Tablo 2. APA (American Psychiatric Association)'nın öngördüğü DST kullanım alanları

Hastanın majör depresif duyulanım bozukluğu olduğuna ilişkin klinik yargı yeterli değilse
Diğer tedavilere dirençli hastalarda somatik tedavi uygulanmasına karar vermek konusunda yol gösterici olarak
Tanı konusunda tereddüt edilen durumlarda yol gösterici olarak
Klinik olarak belirgin düzelme olmasına karşın DST pozitifliği devam ediyorsa hastayı izlemek için

farmakolojik ajanın belirlenmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

b. Depresyon tanısında kullanılan bazı nörotransmitterler

1. Noradrenalin; Depresif bozukluklarda noradrenerjik ve dopaminerjik iletim bozuklukları olduğu uzun süredir bilinmektedir. Depresyonda merkezi sinir sisteminde noradrenalin (NA) eksikliği mi, yoksa fazlalığı mı var? sorusunun yanıtı henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Ancak kabul gören görüşe göre depresif hastalarda birincil olarak NA fazlalığı vardır. Bu fazlalık zamanla postsinaptik reseptörlerde bir duyarlılık azalması oluşturmakta, sonuçta noradrenerjik aktivite düşmektedir. Bu konuda yapılmış yayınlar arasında bazı tutarsızlıklar olmasına karşın, duygudurum bozukluklarında merkezi sinir sistemi sempatik nörotransmisyon yolunda ortaya çıkan anormallikler, 24 saatlik idrarda, bir noradrenalin metaboliti olan, 3-metoksi 4-hidroksi fenil glikol (MHPG) konsantrasyonunun saptanması ile gösterilmektedir.

Bazı hastalar depresyonda hiperkolinerjik, hiperadrenerjik olarak adlandırılan bir alt gruba girerler. Bu alt grupta klinik olarak semptomatoloji şiddetlidir. Schildkraut adlı araştırmacıya göre bu hastalarda görülen artmış NA miktarı kolinerjik hiperaktiviteyi denetlemek amacıyla taşır. Bu grup hastalarda hem MHPG hem de serbest kortizol düzeyleri yüksektir.

2. Serotonin; Depresyonda merkezi sinir sisteminde serotonerjik iletim bozukluğunun olduğu düşünülmektedir. Katekolaminerjik aktivasyonda bir tampon görevi yaptığı düşünülen serotonerjik sistemdeki bozulmaların, tampon etkisini ortadan kaldırarak depresyona zemin hazırladığı düşünülmektedir.

Merkezi sinir sisteminde serotonerjik etkinliği en iyi yansıtan ölçüm, BOS'daki serotonin majör metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyi ölçümüdür. Yapılan bazı araştırmalarda depresif hastalarda BOS'da 5-HIAA düzeyleri oldukça düşük bulunmuş ve bu hastaların klomipramin gibi serotonerjik antidepressanlara diğerlerine oranla daha iyi yanıt verdiği öne sürülmüştür. Bundan başka BOS'da düşük 5-HIAA düzeylerinin intihar ve saldırgan davranışların belirleyicileri olduğu gösterilmiştir.

3. Dopamin; Dopaminerjik sistemin nöroendokrin sistemle olan bağlantısı nedeniyle depresyonla ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Dopaminin prolaktin üzerinde inhibe edici, growth hormon üzerinde ise aktive edici etkisi vardır. Depresyondaki hastalarda

dopaminerjik aktivite azalmış ancak postsinaptik reseptör duyarlılığında artış olmuştur. Merkezi sinir sisteminde dopaminerjik etkinliği en iyi yansıtan ölçüm, BOS'daki homovanilik asit (HVA) düzeyi ölçümüdür. Yapılan çalışmalarda retarde depresyonu olan hastalarda BOS HVA düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur.

4. Asetilkolin; Depresyonlu hastaların merkezi kolinerjik nörotransmitter aktivasyonunda artış vardır. Kolinerjik sistemin işe karışması, depresif semptomatolojiyi daha kötüleştirir.

c. Depresyon tanısında kullanılan bazı enzimler

Katekolamin metabolizmasında kullanılan majör enzimler olan, monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz, duygulanım bozukluklu hastalarda katekolamin hipotezine bağlı olarak incelenmiş ve eksiklikleri bildirilmiştir. Ancak bu sonuçlar daha sonraki çalışmalar tarafından onaylanmamıştır.

DEPRESYON TANISINDA UYKU ÇALIŞMALARI

Majör depresif epizodu olup ayaktan tedavi gören hastaların %40-60'ında, yatarak tedavi gören hastaların yaklaşık %90'ında uyku EEG'si anormallikleri bulunabilir. Depresif hastaların %80-85'i uykusuzluktan, %10-20'si ise fazla uyumaktan yakındır. Uykuya dalma güçlüğünden, gece sık uyanmaktan, sabah dinlenmemiş olarak kalkmaktan ve erken uyanmaktan yakınırlar. Uyku süresindeki azalma ve hastalık şiddeti arasında yakın bir ilişki vardır. Depresif hastalarda yapılan uyku çalışmalarında en sık görülen polisomnografi bulguları;

- uyku sürekliliğinde bozulma; uykuya dalma süresinde uzama, gece sık sık uyanma, sabah erken uyanma

- hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) evre 3-4 uykusunda (yavaş dalga uykusu) azalma, ilk NREM döneminden yavaş dalga etkinliğinin kayması

- hızlı göz hareketleri (REM) latansında azalma (yani ilk NREM süresinin kısalması)

- fazik REM etkinliğinde artma (REM sırasında oluşan gerçek göz hareketlerinin sayısı artar)

- gecenin erken dönemlerinde REM uykusunun süresinde artma

Çalışmalar depresyonda görülen uyku bozukluklarının epizod başlamadan önce de bulunabildiğini ve klinik remisyondan sonra da devam ettiğini göstermiştir. Uyku çalışmalarında depresif tabloya eşlik eden polisomnografi bulgularına diğer psikiyatrik

bozukluklarda da rastlanmasına karşın, depresiflerin remisyon dönemlerinde hatta kan bağı olan akrabalarında da benzer bulgulara rastlanması, bulguların kalıcı niteliği, depresyonun etyolojisinde rol oynayan faktörlerin bir şekilde uyku örüntüsünde bozulmalarına yol açtığı ve bu bulguların tanı değerinin olduğu düşüncelerine yol açmıştır.

DEPRESYON TANISINDA BEYİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Psikiyatri kliniğinde ve araştırmalarında beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanılması oldukça yeni ve etkili yaklaşımlardır. BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MRI (Magnetic Resonance Imaging) anatomik alanda, SPECT (Single Photon Emission Computerised Tomography), PET (Positron Emission Tomography) ve BEAM (Brain Electrical Activity Mapping) çalışmaları ise fizyolojik ve işlevsel alanda çalışma olanağı sağlar. SPECT çalışmalarında beynin bölgesel kan akımı, PET çalışmalarında ise beynin gliko-oksijen kullanımı görüntülenir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, duygulanım bozukluklarında yapısal beyin anormalliklerinin olduğu bildirilmiştir.

Depresyonlu hastalarda yapılan BT ve MRI çalışmalarında serebroventriküler genişleme ve artmış ventrikül-beyin oranı olduğu bildirilmiştir. PET çalışmalarında ise serebral kortikal glikoz metabolizmasında azalma (özellikle nucleus caudatus bölgesinde yoğunlaşan) bildirilmiştir. Bir çalışmada depresyonlu hastalarda görülen nucleus caudatus küçülmesinin Alzheimer'li hastalardan daha belirgin olduğu bulunmuştur. SPECT çalışmalarında ise, duygulanım bozukluklarında sol hemisferde daha düşük serebral kan akımı olduğu bulunmuştur.

DEPRESYON TANISINDA ÖLÇEKLERİN KULLANIMI

Depresyonun ortaya çıkışında fizyolojik, emosyonel, bilişsel ve motivasyonel etkenler rol oynamaktadır. Çeşitli alanları etkileyen bu hastalıkta tanıyı kesinleştirecek bir laboratuvar yöntemin olmaması, klinisyenlerin dikkatini depresyonun ölçülmesi üzerine odaklamıştır. Depresif bozuklukları tanımak ve şiddetini belirlemek için çok sayıda ölçek geliştirilmiştir.

Depresyon tanısında kullanılan başlıca ölçekler:

1. Klinisyen Tarafından Uygulanan Ölçekler

a. *Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği*: 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Bu alandaki ilk ölçek olma özelliğini taşır. Depresyonun şid-

detini belirler (daha çok somatik semptomları ölçer), sadece toplam puana bakarak değerlendirilir. Depresyona ilişkin 17 değişken incelenir. Ölçek 30 dakikadan kısa sürede uygulanabilir, ek bilgiler hasta dışındaki kişilerden (hemşire, arkadaş, aile) elde edilebilir. 13 puan ve altındaki kişiler genellikle ilaç tedavisine alınmaz. 25 puanın üzeri ağır depresyonu, 18-24 puan orta şiddette depresyonu, 7-17 puan hafif ve 7 puanın altı ise depresif olmayan ya da iyileşmiş kişileri gösterir.

b. *Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği*: Bu ölçek özellikle ilaç kullanımına bağlı değişiklikleri belirlemek amacıyla klinikte kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Somatik ve psikomotor semptomlar içermemesi nedeniyle Hamilton ölçeğinden farklıdır. Bununla birlikte üzüntü, içsel gerginlik, uyku azlığı, yorgunluk, kötümserlik ve intihar düşünceleri gibi en önemli depresif semptomları ölçer. 10 maddeden oluşmuştur. Her madde 7'li bir ölçekle puanlanır. "0" semptomun olmadığını, "6" ise semptomun en ağır düzeyde varlığını gösterir. Depresyondaki hastalarda tedaviye bağlı değişiklikleri belirlemede oldukça yararlıdır.

2. Kendi Kendini Değerlendirme Ölçekleri

a. *Beck Depresyon Ölçeği*: Depresyon tanısı için belki de en sık kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. 0-3 arası puanlar verilen 21 sorudan oluşmuştur. Bireyler o andaki durumlarını göz önüne alarak soruları yanıtlar. Hamilton ölçeğinin tersine kötümserlik ya da kendine duyulan güvende azalma gibi bilişsel işlevler üzerinde durur. Yapılan çalışmalarda bu iki ölçek arasındaki korelasyon yüksek bulunmuştur.

b. *Zung Depresyon Ölçeği*: Genel toplumda depresyon görülme sıklığını saptamak amacı ile geliştirilmiştir. Meydana gelme sıklığına göre değerlendirilen 20 maddeden oluşur.

c. *Semptom Değerlendirme Ölçeği (SCL-90)*: 90 sorudan oluşan ve deneklerin kendilerinin tanımladığı çeşitli ruhsal belirtileri tanıyıp ölçmeye yarayan bir ölçektir. Son bir ay içinde olan belirtileri "hiç yok"tan, "ileri derecede var" a kadar puanlar. Ölçeğin kaygısı olan hastaları, depresyonu olan hastalardan ayırt ettiğine ilişkin çalışmalar vardır.

3. Yapılandırılmış Görüşme Ölçekleri

a. *Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-CV)*: DSM-IV Eksen I bozukluklarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Klinik çalışmalar ve araştırmalar için değişik biçimleri vardır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmaktadır. Bu ölçek en önemli Eksen I

bozuklukları için görüşmeciye yol gösterdiği için oldukça yararlıdır. Görüşmeci hastalara onlarla ilgili modülleri uygulayarak görüşmeyi sınırlandırabilir.

b. Şimdiki Durum Muayenesi; Değerlendirmeyi klinisyenin yaptığı 107 sorudan oluşan bir ölçektir. Sorular son bir ayı içerdiği için kullanım alanı sınırlıdır. Depresyon araştırmalarında çok kullanılmaz.

c. Tanı İçin Görüşme Çizelgesi (DIS); Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ölçektir. Depresyon tanısı koydurması yönünden değerlendiriciler arasında %80 uyum göstermiştir. Tecrübeli bir kullanıcı görüşmeyi 40-75 dakikada tamamlar.

d. Affektif Bozukluklar ve Şizofreni Ölçeği (SADS); Hem o anda varolan, hem de yaşam boyu bulunan bozuklukları ölçer. Affektif bozuklukları tanımak ve semptomları belirlemek amacı ile geliştirilmiş 45 maddelik bir ölçektir. Depresif bozuklukların 10 alt tipini ayırt eder.

e. Prime-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders); Birinci basamak sağlık hizmetleri uygulamasında depresyon tanısı koymak için hekime büyük kolaylık sağlayan ve kısa zamanda uygulanabilen bir ölçektir. Ülkemiz için uyarlanması yapılmıştır.

Burada depresyon tanısı için klinik alanda kullanılan bazı ölçekler kısaca gözden geçirilmiştir. Depresyon çeşitli semptomların görüldüğü heterojen bir hastalık olmasına karşın depresyon alt tiplerine ilişkin bilgi veren yeterli sayıda ölçek yoktur. Bu konuda işlevi olan en önemli ölçek SADS'dır. Depresyon ölçekleri genel olarak ilişkiler ile ilgili sorunları ele almaz, bazı ölçekler ise en temel depresif semptomları bile ölçmemektedir. Bu nedenle ölçek seçiminde amaca yönelik olarak dikkatli olunmalıdır. Depresyon değerlendirilirken, neyin ölçülmek istendiği iyi belirlenmeli ve ölçek seçimi buna uygun yapılmalıdır. Kullanılan ölçeklerle ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur. Ölçekler depresyon ile diğer psikiyatrik bozuklukları da ayırt etmekte yetersizdir. Bu konuda klinisyene yardımcı olan ölçek SCID-CV'dir.

Bu yazıda en az psikiyatrlar kadar depresif olgu gören pratisyen hekimlere bu bozukluğu tanımaları ve değerlendirmeleriyle ilgili ayrıntılı bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır. Depresyon sık görülmesine ve mortaliteye neden olmasına karşın tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavi ise ancak tanının sağlıklı bir biçimde konulabilmesi ile sağlanacaktır.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Allen CB, Davis BM, Davis KL. (1987) Psychoendocrinology in clinical psychiatry. Am Psych Ass Annual Review, RE Halles, AJ Frances (Eds), vol 6, American Psychiatric Press, Washington DC, s.188-209.
- Allen JM, Lam RW, Remick RA. (1993) Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. Am J Psychiatry, 150:443-448.
- Asberg ML, Thoren P. (1976) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry, 33:1193-1199.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M. (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 4:561-571.
- Blumenthal SJ. (1988) Suicide: A guide to risk factors, assessment and treatment of suicidal patients. Med Clin North Am, 72:937-941.
- Bolwing TG. (1993) Regional cerebral blood flow in affective disorder. Acta Psychiatry, 371:48-53.
- Brown WA. (1981) Pituitary-adrenal disinhibition in depression: Marker of a subtype with characteristic clinical features and response to treatment. Psychiatry Res, 4: 115-120.
- Carrol BJ. (1986) Informed use of the dexametasone suppression test. J Clin Psychiatry, 47(Suppl):10-12.
- Carrol BJ. (1986) Neuroendocrine regulation in depression limbic system adrenocortical dysfunction. Arch Gen Psychiatry, 33:1039-1044.
- Ceylan ME, Çetin M. (1991) Depresyon spektrum bozukluklarında TRH'ya karşı TSH yanıtının değerlendirilmesi. Klinik Gelişim, 4:1598-1599.
- Coryell W, Endicott J, Winocur G. (1992) Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression : outcome and familial psychopathology. Am J Psychiatry, 149 :100-107.
- Çetin M, Tarhan OKSB. (1994) Depresyonun psikonöroendokrinolojisi. Depresyon Monografileri Serisi (6), E Köroğlu (Ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s.253-277.
- Çorapçıoğlu A, Köroğlu E, Ceyhan B. (1996) Birinci basamak sağlık hizmetlerinde psikiyatrik tanı koydurucu bir ölçeğin (Prime-MD) Türkiye için uyarlanması. Nöropsikiyatri Gündemi, 1:(1):1-10.
- Derogatis L, Cleary P. (1977) Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in constructs validation. J Clin Psychol, 33:981-989.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinical Version. American Psychiatric Press, New York.
- Gold PW, Loriaux DJ, Ray A. (1986) Responses to CRH in hypercortisolism of depression and Cushing disease. N Engl J Med, 314:1329-1335.
- Goodwin DW, Guze SB. (1989) Psychiatric Diagnosis. Oxford University Press, New York.
- Haggerty JJ, Garbutt JC, Evans DL et al. (1990) Subclinical hypotroidism : A review of neuropsychiatric aspects. Int J Psychiatry Med, 20:193-208.

19. Hamilton H. (1980) Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry*, 41:21-24.
20. Hughes J, O'Hara M. (1982) Measurement of depression in clinical trials: an overview. *J Clin Psychiatry*, 43:85-88.
21. Insel TR, Siever LJ. (1981) The dopamine system challenge in affective disorders. A review of behavioral and neuroendocrine responses. *J Clin Psychopharmacol*, 1:207-213.
22. Jones DS, Sitaram GN, Keshavan N. (1987) Sleep and depression. *Psychopathology*, 20:20-31.
23. Keitner GL, Ryan CE, Miller IW. (1992) Recovery and major depression : factors associated with twelve-month outcome. *Am J Psychiatry*, 149:93-99.
24. Köroğlu E. (1993) Depresif durumların kliniği. *Depresyon Monografileri Serisi (1)*. E Köroğlu (Ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s.19-48.
25. Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank. (1991) EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biol Psychiatry*, 30: 641-655.
26. Marder SR. (1995) Psychiatric rating scales. *Comprehensive Textbook of Psychiatry 6. baskı*, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s. 619-635.
27. Montgomery S, Asberg M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134 :382-39.
28. Nasrallah HA, McCalley Whitter N, Jacoby CG. (1982) Cerebral ventricular enlargement in young manic males. A controlled CT study. *J Affect Disord*, 4:15-19.
29. Nurcombe B, Fitzhenry Cl. (1982) How do psychiatrists think ? Clinical reasoning in the psychiatric interview: a research and education project. *Aust NZJ Psychiatr*, 16(1):13-24.
30. Prange AJ, Wilson IC, Lora PP. (1980) Effects of TRH in depression. *Lancet*, 2:999-1002.
31. Reynolds CF, Kupfer DJ. (1987) Sleep research in affective illness. State of the art circa 1987. *Sleep*, 199-215.
32. Ribero SC, Tandon R, Grunhaus L. (1993) The DST as a predictor of outcome in depression. A meta analysis. *Am J Psychiatry*, 150:1618-1623.
33. Risch SC, Kalin NH, Janowsky DS. (1981) Cholinergic challenges in affective illness. Behavioral and neuroendocrine correlates. *J Clin Psychopharmacol*, 1:186-192.
34. Robins LN, Helzer JE, Croughan J. (1981) National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. *Arch Gen Psychiatry*, 38:381-389.
35. Rubinow Dr, Schmidt PJ. *Psychoneuroendocrinology. Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6. Baskı, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s.104-112.
36. Rush AJ, Erman MK, Giles DE. (1986) Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 43:878-884.
37. Scheiber SC. (1994) The psychiatric interview, psychiatric history, and mental status examination. *The American Press Textbook of Psychiatry*, 2. Baskı, RE Hales, SC Yudofsky, JA Talbot (Eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 187-219.
38. Schildkraut JJ. (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders : A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-522.
39. Scott ML, Golden CJ, Ruedrich SL. (1983) Ventricular enlargement in major depression. *Psychiatry Research*, 8: 91-93.
40. Shea SC. (1988) *Psychiatric Interviewing. The art of understanding*. WB Saunders, Philadelphia.
41. Stokes PE. (1988) *Psychoendocrinology of depression and mania*. Depression and Mania, Georgates A, Cancro R (Eds), Elsevier NY, London, s. 290-304.
42. Stokes PE, Sikes CR. (1987) *Hipotalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders*. *Psychopharmacology, The third Generation of Progress*, HL Meltzer (Ed), Raven Press, s. 589-607.
43. Strauss GD. (1995) *Diagnosis and psychiatry*. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6. baskı, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s. 521-618.
44. Sungur M (1993) *Depresyonun Kognitif Teorisi*. *Depresyon Monografileri Serisi 3*. E Köroğlu(Ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s. 127-133.
45. Thase ME, Reynolds CF, Frank E. (1992) Early return to REM sleep after nocturnal awakening in depression. *Biol Psychiatry*, 31:171-176.
46. Van Praag HM, Korf J, Schur T. (1973) Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenid technique. *Arch Gen Psychiatry* 28:827-831.
47. Wells KB, Stewart A, Hays RD. (1989) The functioning and well being of depressed patients. Results from the medical outcomes study. *JAMA*, 262:914-919.
48. Zung W. (1965) A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12:63-70.