

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**TEK ATAK VE TEKRARLAYAN UNİPOLAR DEPRESİF  
BOZUKLUKTA HASTA LENFOSİTLERİNDE DNA HASAR VE  
TAMİR ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARA  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA METEHAN YILDIRIM**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. OSMAN İ. ÖZDEL**

**DENİZLİ-2020**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**TEK ATAK VE TEKRARLAYAN UNİPOLAR DEPRESİF  
BOZUKLUKTA HASTA LENFOSİTLERİNDE DNA HASAR VE  
TAMİR ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARA  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA METEHAN YILDIRIM**

DANIŞMAN  
PROF. DR. OSMAN İ. ÖZDEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 12/06/2019 tarih ve  
2019TIPF009 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ- 2020**

Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL danışmanlığında Dr. Mustafa Metehan YILDIRIM tarafından yapılan “Tek Atak ve Tekrarlayan Unipolar Depresif Bozuklukta Hasta Lenfositlerinde DNA Hasar ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Karşılaştırılması ve Bilişsel Fonksiyonlara Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 27/01/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Feride Figen ATEŞÇİ

ÜYE: Prof. Dr. Ömer AYDEMİR

ÜYE: Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

30.../04/2020

Prof. Dr. ~~Osman İsmail ÖZDEL~~

~~Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı~~

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın tüm süreçlerinde emeğini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL'e, asistanlık eğitimi süresince destek ve katkıları için değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ, Prof. Dr. Gülfizar VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayşenur İNCİ KENAR, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe TOKER UĞURLU, Dr. Öğr. Üyesi Bengü YÜCENS, Dr. Öğr. Üyesi Osman TOPAK'a; Tıbbi Biyoloji alanındaki yardımları için Prof. Dr. İbrahim AÇIKBAŞ'a, tezimdaki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Mücahit SEÇME'ye tezimin psikometrik testleri kısmında görev alan Psikolog Hatice ÇELİK'e ve tüm psikolog arkadaşlarıma, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Öğr. Gör. Hande ŞENOL'a, tüm asistan arkadaşlarıma çalışmanın veri toplanması ve gönüllülerden kan alınması aşamasındaki destek ve emekleri için, başta Kıymet SARIÇAY olmak üzere tüm Psikiyatri Hastanesi hemşirelerimize, tüm mesai arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize; sabrıyla ve sevgisi ile her konuda destekçim olan eşim Dr. Merve YILDIRIM'a sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
<b>MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....</b>	<b>3</b>
Tanım.....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	5
Etyoloji.....	6
Klinik özellikler.....	12
Tanı.....	13
Tekrarlayan Depresyon.....	16
Tedavi.....	17
<b>DNA HASARI.....</b>	<b>19</b>
8 Hidroksi-2-Deoksiguanozin(8OH-Dg).....	23
Comet testi.....	24
DNA Hasarı ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	25
DNA Hasarı ve Depresyon.....	26
Psikotrop İlaçların DNA Hasarına Etkisi.....	30
<b>DNA ONARIM MEKANİZMALARİ.....</b>	<b>33</b>
Baz Kesip Çıkarma Tamiri (BER).....	34
DNA Onarım Mekanizmaları ve Depresyon.....	37
<b>DEPRESYONDA BELLEK BOZUKLUKLARI.....</b>	<b>37</b>

<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
<b>ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....</b>	<b>42</b>
Araştırmanın Evreni.....	42
Vaka Grubuna Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri.....	42
<b>VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....</b>	<b>43</b>
Klinik Tanı ve Değerlendirme.....	43
KGIÖ (Klinik Global İzlenim Ölçeği).....	44
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	44
Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	44
<b>ETİK KOMİSYON ONAYI.....</b>	<b>45</b>
<b>COMET YÖNTEMİ İLE GENOTOKSİSİTE TESPİTİ.....</b>	<b>45</b>
Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	47
Hücrelere Comet Yönteminin Uygulanışı.....	48
İn Vitro Comet Yöntemi.....	50
<b>RNA İZOLASYONU VE REAL-TİME PCR İLE GEN EKSPRESYON</b>	
<b>DEĞİŞİMİNİN BELİRLENMESİ.....</b>	<b>51</b>
Kandan RNA İzolasyonu.....	51
cDNA Sentezi.....	52
Gerçek Zamanlı (Real-Time) PCR Yöntemi .....	53
<b>VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>56</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>57</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>87</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>101</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>103</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>135</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>8-okso-dG</b>	8-okso deoksiguanozin
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>AD</b>	Antidepresan
<b>AP</b>	Apürinik veya Apirimidinik
<b>AP*</b>	Antipsikotik
<b>APEX1</b>	Apürinik/Apirimidinik Endonukleaz 1
<b>BER</b>	Baz Eksizyon Tamiri
<b>BU</b>	Baş Uzunluğu (Head Length)
<b>BY</b>	Baş Yoğunluğu (Head İntensity)
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>cDNA</b>	Komplementer DNA
<b>CRH</b>	Kortikotropin salgılatıcı hormon
<b>D1</b>	Dopamin1
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>DSM-II</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 2. Sürümü
<b>DSM-III</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3. Sürümü
<b>DSM-IV-TR</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Sürümü
<b>DSM-V</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü
<b>EDTA</b>	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
<b>EKT</b>	Elektrokonvulzif tedavi
<b>ENOS</b>	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
<b>GABA A</b>	Gama-aminobütrik asit- A

<b>GPx</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GST</b>	Glutasyon S transferaz
<b>H2O2</b>	Hidrojen peroksit
<b>GABA-A</b>	Gama-aminobütrik asit- A
<b>GPx</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GST</b>	Glutasyon S-Transferaz
<b>H2O2</b>	Hidrojen Peroksit
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depresyon Skalası
<b>HHB</b>	Hipotalamus-Hipofiz- Böbreküstü
<b>HMA</b>	Yüksek Kaynama Dereceli Agaroz
<b>kDA</b>	Kilodalton
<b>KGiÖ</b>	Klinik Global İzlem Ölçeği
<b>KMo</b>	Kuyruk Momenti (Tail Moment)
<b>KSB HAT</b>	Kısa Süreli Bellek- Hatırlama
<b>KU</b>	Kuyruk Uzunluğu (Tail Length)
<b>KY</b>	Kuyruk Yoğunluğu (Tail İntensity)
<b>LMA</b>	Düşük Kaynama Dereceli Agaroz
<b>MAO-A</b>	Monoamin oksidaz-A
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>MDB</b>	Major Depresif Bozukluk
<b>MR</b>	Manyetik Rezonans
<b>mRNA</b>	Messenger Ribonükleotid Asit
<b>MÖ</b>	Milattan önce
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>NAOH</b>	Sodyum Hidroksit



<b>NEİL1</b>	Nei like DNA glikozilaz
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>OGG1</b>	8-Oksoguanin DNA glikozilaz
<b>OH</b>	Hidroksil
<b>OKB</b>	Obsesif kompulsif bozukluk
<b>PARP-1</b>	Poli-ADP-Riboz polimeraz 1
<b>PCR</b>	Polimeraz zincirleme tepkimesi
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ROT</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>RT PCR</b>	Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SM</b>	Sigara miktarı
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>SSGİ</b>	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
<b>Th</b>	T helper
<b>tTMU</b>	Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Uyarım
<b>TMU</b>	Transkranyal Manyetik Uyarım
<b>USB HAT</b>	Uzun Süreli Bellek Hatırlama
<b>USB TOP</b>	Uzun Süreli Bellek Toplam
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>XRCC1</b>	X-ray cross complementing enzim

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b> Comet Assay IV System (Auto Comet).....	46
<b>Şekil 2</b> Comet Görüntüleri: Giderek Artan DNA Hasarı Görüntüleri.....	47

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1</b>	Yöntemde Kullanılan Gereçler ve Markaları.....	43
<b>Tablo 2</b>	Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları.....	44
<b>Tablo 3</b>	cDNA sentez karışımı.....	49
<b>Tablo 4</b>	Çalışmada kullanılan 5adet genin forward ve reverse primer dizileri.....	50
<b>Tablo 5</b>	Grupların Yaş, Cinsiyet ve Medeni Durum Bulguları.....	58
<b>Tablo 6</b>	Grupların yaşadığı bölge ve göç durumları.....	59
<b>Tablo 7</b>	Grupların kimlerle yaşadığı ve eğitim düzeyi bilgileri.....	60
<b>Tablo 8</b>	Grupların Çalışma Maddi Durum ve Vücut Kitle İndeksi Bilgileri.....	61
<b>Tablo 9</b>	Grupların Sigara ve Alkol Kullanım Bilgileri.....	62
<b>Tablo 10</b>	Grupların Klinik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 11</b>	Grupların Medikal Tedaviler Açısından Karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 12</b>	Grupların Bellek Fonksiyonları Açısından Karşılaştırılması.....	68
<b>Tablo 13</b>	Grupların Comet Analizleri.....	69
<b>Tablo 14</b>	Tek Atak Depresyon Grubunun Cinsiyetler Açısından Comet Assay Analizi Sonuçları.....	70
<b>Tablo 15</b>	Tekrarlayan Depresyon Grubunun Cinsiyetler Açısından Comet Assay Analizi Sonuçları.....	71
<b>Tablo 16</b>	Kontrol Grubunun Cinsiyetler Açısından Comet Assay Analizi Sonuçları.....	71
<b>Tablo 17</b>	Tek Atak Depresyon Grubunda Kullanılan İlaç Gruplarının DNA Hasarına Etkisi.....	74
<b>Tablo 18</b>	Tekrarlayan Depresyon Grubunda Kullanılan İlaç Gruplarının DNA Hasarına Etkisi.....	75
<b>Tablo 19</b>	Tek Atak Depresyon Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle Sosyodemografik Ve Hastalıkla İlgili Verilerin Korelasyonu.....	76
<b>Tablo 20</b>	Tekrarlayan Depresyon Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle Sosyodemografik Ve Hastalıkla İlgili Verilerin Korelasyonu.....	78
<b>Tablo 21</b>	Kontrol Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle Sosyodemografik Verilerin Korelasyonu.....	80
<b>Tablo 22</b>	Tek Atak Depresyon Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle DNA Onarım Genleri Ve Bellek Fonksiyonları İle İlgili Verilerin Korelasyonu.....	82

<b>Tablo 23</b>	Tekrarlayan Depresyon Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle DNA Onarım Genleri Ve Bellek Fonksiyonları İle İlgili Verilerin Korelasyonu.....	83
<b>Tablo 24</b>	Kontrol Grubunda Comet Assay Analizi Sonuçları İle DNA Onarım Genleri Ve Bellek Fonksiyonları İle İlgili Verilerin Korelasyonu.....	85
<b>Tablo 25</b>	Grupların DNA Onarım Genleri Açısından Karşılaştırılması.....	86

## ÖZET

### **Tek Atak ve Tekrarlayan Unipolar Depresif Bozuklukta Hasta Lenfositlerinde DNA Hasar ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Karşılaştırılması ve Bilişsel Fonksiyonlara Etkisinin Değerlendirilmesi**

Dr. Mustafa Metehan YILDIRIM

Major depresif bozukluk en yaygın görülen duygudurum bozukluğudur, tek atak ya da tekrarlayan ataklarla seyredebilir. Major depresif bozukluk yaygın olarak görülmesine rağmen, patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır. MDB patogenezinde DNA hasarı ve DNA hasar onarım mekanizmaları ile ilişkili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Depresyonda bellek bozukluklarına da sık rastlanmaktadır ve bellek bozuklukları depresyonun gündelik işlevsellik ve iş performansı üzerindeki engelleyici etkilerinde önemli bir paya sahiptir, ancak nedenleri üzerine çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada tek atak ve tekrarlayan depresif bozuklukta DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyonlara etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmamıza DSM-5'e göre tanı konmuş 18-60 yaş arası, fiziksel ve nörolojik hastalığı olmayan, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen 40 tek atak depresyon, 38 tekrarlayan depresyon ve 40 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu ölçeği uygulanmış, hasta gruplarına hastalığın şiddetini ölçmek amacıyla HAM-D (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği) ve KGİÖ (Klinik Global İzlem Ölçeği) ölçekleri uygulanmıştır. Katılımcılara bellek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi) uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan 6 ml kan alınarak lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarı, gerçek zamanlı PCR ile OGG1, NEIL1, XRCC1, APEX1 ve Beta Aktin gen ekspresyonları ölçülmüştür. Çalışmamızda tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarında DNA hasarı açısından farklılık saptanmamış, ancak tekrarlayan depresyon grubunda atak sayısı arttıkça DNA hasarının arttığı ve DNA hasarındaki artışın bellek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. DNA onarım genlerinden APEX1 ve OGG1 seviyelerindeki artışın DNA hasarını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca tekrarlayan

depresyon grubunda DNA onarım enzimlerinden APEX 1 seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamız depresif atakların sayısı arttıkça DNA hasarının arttığını, DNA tamir etkinliğinin bozulduğunu ve tekrarlayan depresyonda görülen bellek fonksiyonlarının DNA hasarındaki artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** depresyon, DNA hasarı, DNA tamir mekanizmaları, bellek fonksiyonları

## SUMMARY

### **Comparison of Differences in DNA Damage and Repair Efficacy in Patient Lymphocytes in First episode and Recurrent Unipolar Depressive Disorder and Evaluation of Effects on Cognitive Functions**

Dr. Mustafa Metehan YILDIRIM

Major depressive disorder is the most common mood disorder and may occur with single or recurrent episodes. Although major depressive disorder is common, its pathogenesis remains unclear. There are several studies on DNA damage and DNA damage repair mechanisms related to MDD pathogenesis. Memory deficits are also common in depression and memory deficits have an important role in the inhibitory effects of depression on daily functionality and work performance, however there are very few studies on its causes. The aim of this study was to compare the differences in DNA damage and repair efficacy in first episode and recurrent depressive disorder and to determine whether it had any effect on cognitive functions. The study included 40 first-episode depression, 38 recurrent depression and 40 healthy volunteers aged between 18-60 years who were diagnosed according to DSM-5, without physical and neurological diseases, normal mental capacity, and literate. Sociodemographic data form scale was applied to the participants and HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) and CGI (Clinical Global Impression) scales were applied to the patient groups to measure the severity of the disease. RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test ) was applied to the participants to evaluate the memory functions. DNA damage was measured on lymphocytes by comet assay by taking 6 ml of blood from all participants and OGG1, NEIL1, XRCC1, APEX1 and Beta Actin gene expressions were measured by real-time PCR. In our study, no difference was found in first episode and recurrent depression groups in terms of DNA damage, however, as the number of attacks increased in the recurrent depression group, DNA damage increased and the increase in DNA damage was associated with impairment of memory functions. It was determined that the increase in APEX1 and OGG1 levels of DNA repair genes

decreased DNA damage. In addition, it was observed that the level of APEX 1, one of the DNA repair enzymes, decreased in the recurrent depression group. Our study shows that as the number of depressive episodes increases, DNA damage increases, DNA repair efficiency deteriorates and memory functions seen in recurrent depression may be associated with increased DNA damage.

**Key Words:** depression, DNA damage, DNA repair mechanisms, memory functions



## GİRİŞ

Major depresyon bozukluğu en yaygın görülen duygudurum bozukluğudur, tek atak ya da tekrarlayan ataklarla seyredebilir. Major depresyon bozukluğu günümüzde kronik yeti yitimine neden olan ve hastanın işlevselliğini etkileyen bir durum olarak değerlendirilmektedir (1). Güncel araştırmaların sonuçlarına göre majör depresyon bozukluğu yaşam boyu prevalansı (%5-17) en yüksek psikiyatrik hastalıktır (2).

Major Depresyon Bozukluğunun seyri heterojendir, bazı hastalar sık tekrarlayan ataklar yaşarken, bazıları ise tüm yaşamları boyunca sadece tek bir depresif dönem yaşayabilir (3). En az iki depresyon atağı yaşayan hastalarda tekrarlayan major depresif ataktan bahsedilir (4). Depresyon dönemi tek depresif atak geçiren kişilerde %50-60, iki depresif atak geçirenlerde %70, üç depresif atak geçirenlerde % 90 oranında yinelemektedir. Yani her yineleme bir sonraki yineleme riskini artırmaktadır (5). Takip eden her atak, daha kötü prognoza sahiptir ve farmakolojik tedaviye çoğu zaman daha az cevap verir (6).

Depresyon yaygın olarak görülmesine rağmen, patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır. Depresyon patogenezinde inflamatuvar yolakların aktivasyonunun, depresyon başlangıcında anahtar rol oynayabileceği belirtilmektedir (7). İnflamatuvar yolakların aktivasyonu ile lipid peroksidasyonunda artış, reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkması ve oksidatif strese artış görülür (8).

Major depresif bozuklukta artan kanıtlar oksidatif-nitrozatif stresin ve inflamasyonun patogeneizde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (9). DNA'da ki oksidatif hasar oksidatif stresin sonuçlarından biridir. DNA'da endojen veya eksojen nedenlerle meydana gelen değişikliklere "DNA hasarı" denir (10).

Comet assay testi, hücrelerde DNA hasarını belirlemek için kullanılır, hızlı, duyarlı ve kantitatif bir tekniktir (11). DNA hasarı ayrıca idrar, serum ve periferik kan mononükleer hücrelerde (PBMC'ler) artmış miktarda bulunan 8-oksoguanin (8-oksoG) ile de gösterilebilir (12).

Antidepresanlar, oksidatif ve nitrozatif hasar mekanizmalarını hedef alarak etki edebilir (13). Bazı antidepresanların majör depresyonda oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (14).

Hücreler genomik bütünlüklerini korumak için çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilmektedir. Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilir (15). DNA onarım enzimlerindeki bir bozukluktan dolayı kusurlu onarım DNA hasarına katkıda bulunabilir(16).

Major depresif bozukluk, duygudurum semptomları ve davranışsal semptomların yanı sıra bilişsel semptomlarla da ilişkilidir (17). Major depresif bozukluk ilişkili bilişsel kusurlar, bu bozukluğun gündelik işlevsellik ve iş performansı üzerindeki engelleyici etkilerinde önemli bir paya sahiptir (18).

Oksidatif stres bilişsel gerilemede rol alabilir, özellikle de bellek yetersizliğine neden olabilir (19). Tekrarlayan atakların nörobilişsel alanda kayıp yaratması MDB' da görülebilir (20) . Tekrarlayan MDB'de görülebilen nörobilişsel kayıp, MDB ataklarının süresi ve sıklığı ile pozitif yönde ilişkilidir ayrıca işlevsellik kaybı ile de ilişkilidir (21).

Bu çalışmada hastalar ve sağlıklı bireylerde, oksidatif DNA hasarını (comet assay yöntemiyle), DNA onarım enzimlerinin (OGG1, NEIL1, APEX1, XRCC1, Beta aktin) mRNA ekspresyon düzeylerini, kullanılan psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını ve bu faktörlerin bellek fonksiyonlarına etkisini tek atak ve tekrarlayan depresif bozukluklu hastalardaki farklılıklarını araştırmayı planladık.

## GENEL BİLGİLER

### MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

#### Tanım

Depresyon; duygulanım, biliş, uyku-iştah gibi psikofizyolojik işlevlerde bozulma ile giden, klinik açıdan belirgin sıkıntıya, işlevsellikte bozulmaya ve yeti yitimine neden olan bir bozukluktur (22). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre depresyon dünya genelinde halk sağlığını en çok tehdit eden sorunlardan biridir (23). Major depresif bozukluk en yaygın görülen duygudurum bozukluğudur, tek atak ya da tekrarlayan ataklarla seyredebilir ve günümüzde kronik yeti yitimine neden olan ve hastanın yaşamsal işlevselliğini etkileyen bir durum olarak değerlendirilmektedir (1).

Klinik olarak majör depresyon; çökkün duygudurum, ilgi ve istek kaybı, etkinliklerden zevk alamama, karamsarlık, değersizlik ve suçluluk düşünceleri ile karakterizedir ve davranışlarda yavaşlama ya da psikomotor ajitasyonun olduğu, uyku ve iştah değişikliklerinin eşlik ettiği, hem süregelen hem de kişinin yaşamını belirgin biçimde olumsuz etkileyen ve işlevselliğini kısıtlayan bir sendromdur (24).

#### Tarihçe

Depresyon, tıp literatüründe ilk kez M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından melankoli olarak tanımlanmıştır. Hipokrat'a göre melankoli, barsak ve dalakta aşırı miktarda biriken safranın toksik etki ile beyni etkilemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Melankoli terimi günümüzde depresif bozukluğun bir alt türü olsa da o zamanlarda genel bir tanım olarak kullanılmıştır (25).

Orta çağda ruhsal çökkünlüğü iyi tanımlayanlardan biri İbni Sina'dır ve depresyonun beyin işlevinde bozukluktan kaynaklandığını belirtmiş ve depresif ve manik belirtilerin yer değiştirebileceğini söylemiştir (26).

19. Yüzyılda Emil Kraepelin manik-depresif hastalık terimini kullanmış ve manik depresif belirtilerin aynı rahatsızlığın iki karşıt görünümü olduğunu belirtmiştir,

ancak hiçbir yerde manik depresif hastalığı birincil bir duygulanım bozukluğu olarak adlandırmamıştır (26, 27).

1957 yılına geldiğimizde ise Leonhard hastalık dönemlerine göre unipolar ve bipolar ayrımını kullanmış ve duygulanım bozukluklarına yeni bir sınıflandırma önermiştir (28).

Depresyon kavramının yaygınlık kazanması ise; Amerikan psikiyatri camiası üzerinde önemli etkisi olan Adolf Meyer'in biyolojik vurgusunun az olması nedeniyle bu kelimeyi tercih etmesi sonucu olmuştur (27).

Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association, APA) tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) ilk olarak 1952 yılında yayınlanmıştır ve bu sınıflandırma sisteminde hastalıklar, bireyin verdiği bir tepki olarak değerlendirilmiş ve organik ya da reaktif olarak sınıflandırılmıştır. 1968 yılında yayınlanan DSM-II' de temel ayırım "psikotik" ve "nevrotik" olarak yapılmış; 1980 yılında yayınlanan DSM-III' de ise tanımlayıcı yaklaşım benimsenerek bazı ölçütler getirilmiş, belirli belirti ve bulguların seyri, sayısı ve belli bir süre devam etmesi esas alınmıştır. Bu etkinin devam ettiği DSM-IV-TR ise 2000 yılında yayınlanmıştır. 2013 yılında yayınlanan DSM-5' de yapılan en önemli değişiklik çok-eksenli yaklaşımın kaldırılması olmuştur. Bazı tanılar yeniden gruplanmış, yeni tanılar eklenmiştir (26).

Çeşitli tedavi yöntemleri de depresyon tanımı ile birlikte denenmiştir. İlaç tedavileri gelişmeden önce psikoterapiler, psikanaliz ve elektrokonvulziv tedavi gibi ilaç dışı tedavi seçenekleri kullanılmıştır (29).

Antidepresan etkinliğe sahip ilaçlar ilk olarak 1950'li yıllarda keşfedilmiştir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan iproniazidin depresif belirtilerde gerilemeye neden olduğu gözlemlenmiş, yapılan araştırmalarda bu etkinin monoamin oksidaz (MAO) enziminin inhibisyonu aracılığıyla ortaya çıktığı belirlenmiştir. Ardından imipraminin antidepresan etkinliği saptanmış ve trisiklik antidepresanlar kullanılmaya başlanmıştır, günümüzde ise birçok grup farmakolojik ajan tedavide kullanılmaktadır (29).

## **Epidemiyoloji**

Depresyon oldukça sık görülen bir hastalıktır, güncel araştırmaların sonuçlarına göre majör depresyon yaşam boyu prevalansı (%5-17) en yüksek psikiyatrik hastalıktır (30). Depresyon dünya çapında ikinci engellilik nedeni olarak tahmin edilmiştir (31). Yetişkin popülasyonda yıllık depresyon prevalansı % 6-12, 65 yaş üstü kişiler arasında ise % 5-30' dur (32).

MDB ciddi morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir (33). Ölüm riski açısından da önemlidir. Bütün intihar olgularının %50-70'i duygudurum bozukluklarından kaynaklanmaktadır (34). Dünya sağlık örgütüne göre, 350 milyon insan, yani küresel nüfusun % 5'i, depresif semptomlara sahiptir ve bu kişilerin yılda yaklaşık 1 milyonu intihar etmektedir (WHO, 2012). Bazı tahminler, depresif bozukluğun 2020 yılına kadar, sosyal ve ekonomik yük anlamında iskemik kalp hastalığının ardından 2.sırada olacağını öngörmektedir (35, 36).

Depresyon sıklıkla diğer hastalıklara eşlik eder; bu da, depresif semptomların bir yıl içinde tüm yetişkinlerin yaklaşık % 10' unda gözleendiği ve toplam 100 milyon kişiyi etkileyebileceği anlamına gelmektedir (32).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, bu yüzyılın önümüzdeki on yıllarında affektif bozukluklar, özellikle gelişmiş ülkelerde, engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri haline gelecektir (37).

Depresyon erken erişkinlik döneminden yaşlılığa kadar her yaşta görülebilen bir hastalık olup, hastaların yaklaşık yarısı ise 20-50 yaşları arasındadır (38). Yapılan çalışmalar hastalık başlangıç yaşının 20'li yaşların sonları olduğunu ifade etmektedir, nitekim ECA (Epidemiologic Catchment Area) araştırmasında ortalama başlangıç yaşı 27,4 olarak tespit edilmiştir (39).

Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir, hormonal farklılıklar, kişilik faktörleri ve stres verici yaşam olaylarıyla karşılaşma kadınlarda daha fazla görülmesine neden olabilir. Ayrıca kadınlarda postpartum ve premenstrüel dönemlerde depresif belirti riskinin artması, hormonların ve doğurganlığın depresyonu

etkilediğini göstermiştir (40). Kadınların erkeklere göre daha kolay yardım istemesi, kadınların üstlendiği ya da onlara verilen toplumsal roller yüksek yaygınlığın olası nedenleridir (41).

Medeni durumlara bakıldığında, depresyon, en çok hiç evlenmemiş, olanlarda ve boşanmış olanlarda görülür (42). Depresyonun sosyoekonomik düzey ile ilişkisi bulunamamıştır (43).

Bedensel hastalıkların da depresyon için risk etkeni olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar arasında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, viral enfeksiyonlar, irritabl barsak sendromu sayılabilir (44).

## **Etiyoloji**

### ***Genetik Etkenler***

Yapılan ikiz çalışmalarının sonuçlarına göre majör depresif bozukluk gelişiminde genetik katılım % 37 civarındadır ve bu durum birinci derece akrabalarda görülme riskini 2-3 kat artırır (45). Genetik olarak kuşaklara aktarılan unsurlar ise hastalığa karşı olan duyarlılık ve yatkınlıktır (46). Yineleyici ve erken başlangıçlı çökkünlüklerde kalıtımın rolünün daha fazla olduğu düşünülmektedir (47). Henüz hastalık oluşumunda tek başına sorumlu bir gen bulunamamış olup bazı genlerin çeşitli oranlarda rol aldığı düşünülmektedir (48).

Depresif hastalarda yapılan çalışmalarda serotonin transporter geninin uzun ve kısa iki alleli olduğu saptanmıştır. Kısa alleli, serotonin transporter sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlama ile serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir (49). Depresif bozukluklarla ilişkilendirilen diğer genler ise; clock geni, GABA-A reseptör alfa-5 (GABRA5), glutamat ile ilişkili D-aminoasit oksidaz aktivatör (DAOA), dopamin reseptör D1 geni (DRD1), dopamin reseptör D4 geni (DRD4) ve noradrenalin taşıyıcı gen (8SLC6A2)'dir. Yine 11p14 kromozomal bölgesine yerleşmiş olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki polimorfizmlerin de depresyona yatkınlık oluşturduğu çalışmalarda bildirilmektedir (50).

Yapılan çalışmaların sonuçları, depresyonun gen çevre etkileşimine dayanan, çok genli, karmaşık bir patofizyolojisinin olduğunu, genetik yüklülüğü olan bireylerde belli çevresel risklere maruziyet sonrasında depresyon geçirme olasılıklarının arttığı yönündedir (51, 52).

### ***Nöroanatomik Bulgular***

Depresif hastalardan elde edilen verilerde farklı bulguların saptanması, tek bir beyin bölgesi yerine beyin birçok bölgesinin aralarındaki bağlantı döngülerine dikkat çekilmesine sebep olmuştur. Bunlar; amigdala, ön singulat korteks, medyal prefrontal korteksi içeren medyal prefrontal limbik ağ; ventral striatum ve bağlantılı orbitofrontal ve medyal prefrontal korteksi içeren ödül ağıdır (53).

MR ile yapılan çalışmalarda, singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve bazal gangliyonda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır (54).

Yapısal MR görüntülerinde hipokampüste hacim kaybı gösterilmiş, bu durumun antidepresan tedavi ile tersine döndürülebileceği gösterilmiştir (55).

Ayrıca hipokampal atrofi çökkünlüklerde sık görülen bellek yakınmaları ile ilişkili olabilir (47). Son yıllarda yapılan çalışmalar hipokampal hacimde olan azalmanın kronik ve tekrarlayıcı özellikte depresyon ile ilişkili olabileceğini söylemektedir (56).

Depresyonda, frontal bölgede metabolik aktivitede azalma ve amigdala aktivitesinde artış izlenmiştir. Amigdaladaki artış kortizol yüksekliğiyle korelasyon gösterir (57).

### ***Biyokimyasal etkenler***

Depresyonun oluşumunda biyokimyasal etkenler olarak başta serotonin ve noradrenalin olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin işlevsel bozukluklarının önemli rol oynadıkları kabul edilir (58). Bu nörotransmitterler ile ilgili bozukluklar ya depresyon dönemini başlatmakta, ya da depresyon bu değişikliklere sebep olmaktadır. Ancak ortak görüş ilk olarak nörotransmitterler arası dengenin bozulduğu ardından

depresyonun ortaya çıktığı yönündedir (59).

Monoamin hipotezinde, monoaminlerden bir veya birkaçının sinaptik aralıkta eksik olduğu düşünülmektedir. Ancak antidepressanların kullanımıyla sinaptik aralıktaki monoamin düzeylerinde kısa sürede yükselme görülmesine rağmen tedavi etkisi aynı hızla başlamaz, yapılan çalışmalarda nörotransmitter ve reseptör sayılarının normal olabileceği, post sinaptik reseptörlere sinyal iletiminde bir yetersizlik olduğu görüşü üzerinde yoğunlaşmıştır (57).

Tarihsel süreçte; katekolaminler üzerinden etki gösteren antihipertansif bir ilaç olan rezerpinin depresyonu tetiklemesi, daha sonrasında ise monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin hipomaniye sebebiyet vermesi katekolaminlerin depresyonla ilişkili olabileceği hipotezinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (60).

### ***Depresyon ve Serotonin***

Serotonerjik etkinlik duygudurumun düzenlenmesi, dürtü kontrolü, uyku-uyanıklık, dikkat, bellek, anksiyete, libido, iştah, termoregülasyon, solunum kontrolü, motor tonus, bulantı, ağrı duyusu, agresyon gibi işlevlerle yakından ilişkilidir (61). Depresyonun etyolojisinde serotoninin yapımı ve yıkımı ile ilgili serotonerjik işlev bozukluğundan, özellikle de limbik bölgede serotonin eksikliğinden bahsedilmektedir (62).

Depresyonda serotonin varsayımını destekleyen diğer mekanizmalar ise; depresif hastalarda MAO-A enziminin etkinliğinin artması, trombosit çalışmaları ve ölüm ardı çalışmalarda beyin dokusundaki serotonin-2 reseptör yoğunluk artışı, serumda serotonin öncülünün düşük bulunması, serotonin geri alım inhibitörü ilaçlarla depresif şikâyetlerin gerilemesi olarak gösterilebilir (63).

Depresyon etyolojisinde serotonerjik işlev artışının etkili olduğunu savunan görüş ise, bu artışın postsinaptik reseptörlerdeki aşırı duyarlılıkla ya da serotonin geri alımının artması ile bağlantılı olduğunu iddia etmektedir (57).



### ***Depresyon ve Noradrenalin***

Beyin sapında lokus seruleusta bulunan noradrenerjik nöronlar korteks, limbik bölge, hipotalamus, talamus ve bazal gangliyonlara sinyal gönderir (64). Depresyon hastalarında locus sereleusta (LC) NA taşıyıcı yoğunluğunda azalma vardır. Ayrıca depresyon hastalarında merkezi sinir sisteminde (MSS) noradrenerjik yolların aşırı etkinliği ile anksiyete ve panik nöbetleri görülebilir. Noradrenerjik yolların etkinliğinde azalma ise hastalarda depresif belirtiler ile kliniğe yansımaktadır (59).

Mekanizmalar net olarak bilinmese de depresyon oluşumunda noradrenalinin de rol oynadığı düşünülmektedir. Sinaptik aralığa yeterince noradrenalin salınmaması, postsinaptik adrenerjik alfa-1 reseptörlerin sayı ve duyarlılığının azalması, hem presinaptik inhibitör etkili otoreseptör olan alfa-2 reseptörlerin hem de postsinaptik adrenerjik beta-1 reseptörlerindeki sayı ve duyarlılık artışı ile noradrenalin ve serotonin salınımının azalmasının depresyon oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (65).

Depresif hastalarda monoamin yıkımını sağlayan MAO-A enzim etkinliği artışı, intihar eden olguların ölüm ardı çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca beta adrenerjik reseptör yoğunluk artışı, noradrenalin geri alım inhibitörü ilaçlarla depresif belirtilerde düzelme görülmesi noradrenalin dizgesinde görülen değişikliklerdir (63).

Depresyonda, postsinaptik alfa-1 adrenerjik reseptör sayı ve duyarlılığında azalma, inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde ise artış mevcuttur (66).

### ***Depresyon ve Dopamin***

Depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovalinik asid düzeyinin düşük bulunmasının azalmış dopaminerjik aktivite ile ilişkili olduğu ve bu durumun özellikle motor retardasyonu olan depresyon hastalarında görüldüğü öne sürülmüştür (67, 68). Ayrıca mezolimbik dopamin yollarında işlevsel bozukluk olduğu ve D1 reseptörlerin depresyonda hipoaktif olduğuna dair bulgular vardır (69).

### ***Nöroendokrin Düzenleme***

Depresyon ile en çok ilişkili bulunan endokrin sistemler hipotalamus-hipofiz-böbreküstü (HHB) eksenini ve hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi (HHT) eksenidir (70).

Organizmada stres sonrası limbik sistem, sempatik sinir sistemi ve HHB aksı etkin hale gelir. Bu değişiklikler strese yanıt verip yeni duruma uyum sağlamaya yardımcı olur (71). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile HHB aksı uyarılır ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı artar. CRH ile hipofizden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınır ve ACTH etkisiyle adrenal bezlerden glukokortikoid (kortizol) salınımı olur (71). Glukokortikoidler santral sinir sisteminde bulunan glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanır ve böylelikle negatif feedback gerçekleşir. Stres durumlarında ise negatif feedback mekanizması bozulur ve HHB aksı hiperaktivasyonu görülür. Kronik stres durumlarında ise geri bildirim mekanizması yeterince çalışmaz ve HHB eksenini baskılanamaz. Yüksek kortizol düzeyi hipokampusta toksik atrofiye neden olur (72). Kortizol ayrıca hipokampal kan akımını azaltır ve nöroplastisiteyi olumsuz etkiler (73).

### ***Psikososyal Etkiler***

Çevresel stresörler yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir rol oynayabilir (74). Genetik yüklülük, kadın cinsiyet, depresif kişilik özellikleri, eğitim düzeyinin düşük olması, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar majör depresyon için temel risk etkenleridir (75).

Genellikle ilk depresyon atağını önemli bir yaşam olayı tetikler, ancak kişinin ruhsal ve biyolojik yatkınlığının olması halinde psikososyal stres etkenleri depresyonun ortaya çıkmasında rol oynayabilir (76).

### ***Psikanalitik Görüş***

Saldırganlığın içe yönelmesi modelinde depresyonda, bireyin temelde “insanlardan nefret ediyorum” diye hissettiği, ancak bilinç dışında bu duyguyu başkalarına yansıttığı ve “onlar benden nefret ediyor” sonucuna vardığı ileri

sürülmüştür. Freud'a göre; içe yönelen öfke aslında bireyin bağımlılık ve sevgi ihtiyacını önleyen sevgi nesnesini cezalandırmaya yöneliktir. Nesne, örseleyici bir kaybı önlemek için zaten içe alınmış olduğu için, hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelmektedir. Depresyonu ortaya çıkaran sebep, engelleyici bir ebeveyn olduğu kabul edilen içe alınmış nesneye karşı hissedilen ambivalan duygulardır. Sevilen nesneye (ebeveyn) yönelen saldırganlığa belirgin bir suçlulukta eşlik etmektedir. Aşırı ambivalan duygular, suçluluk ve içe yönelmiş öfke intihar girişimlerine sebep olabilmektedir (30).

Nesne kaybı modeline göre; bağlanılmış önemli nesnelere yaşanan örseleyici ayrılıklar sonucunda depresyona yatkınlık gelişmekte ve erişkinlikte yaşanan kayıplar çocuklukta örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklemektedir (30).

Benlik saygısının kaybı modelinde; depresyonda bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik zedelenme devam etmekte, benlik saygısı ile sevgi aynı şeyler olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca depresyonun benliği tamir etme çabası olduğu ileri sürülmüştür. Farklı psikoseksüel gelişim dönemlerindeki narsisistik arzuların doyurulmamasının farklı depresif belirtilere yol açtığı belirtilmiştir (77).

### ***Bilişsel Görüş***

Bilişsel kuramın kurucusu Beck'e göre depresyon duygudurum bozukluğundan ziyade bilişsel bir bozukluktur ve bilişsel bozulma duygudurumda bozulmaya neden olur. Çocukluk döneminde başlayan öğrenmeler neticesinde oluşan bazı temel düşünce, inanç ve varsayımlar yapısal düzeyde bireyin şemalarını oluşturur. Kişi kendisine, geleceğe ve dünyaya karşı çarpıtılmış bazı olumsuz yargı, düşünce ve tutumlar açığa çıkarır. Olumsuz kendilik tasarımları vardır. Oluşan şemalar gelecekte bireyin kendisi ve yaşadığı dünyaya ilişkin algı ve tutumlarını belirler. Bireyin şemaları çarpık işlemesi ve bu işlevsel olmayan şemaları destekleyen yaşam olaylarını yaşaması ile birlikte olumsuz otomatik düşünceler oluşur ve bunlar depresif belirtilere sebep olur (78).

### ***Davranışçı Görüş***

Davranışçı görüşe göre kişilerin çocukluk döneminden itibaren çeşitli olumsuz uyarılarla karşılaştıkları, bu durumlara yeterli baş etme stratejileri üretememeleri ve çaresiz kalmaları sonucu depresyona girdikleri öngörülmektedir (79). Bu görüşe göre depresif bireyler olayları olumsuz bir şekilde açıklamayı öğrenirler ve bu olayları kalıcı, evrensel ve içsel etkenlere bağlarlar. Kişi yaşadığı olumsuz olayı geçici yerine kalıcı ve sürekli, kendisine özel kişisel algılamaktadır (80).

### **Klinik Özellikler**

Depresyon genellikle sinsi başlangıçlı, ilk dönemlerinde belirtilerin hafif seyrettiği, somatik belirtiler ile gidebilen bir hastalıktır (81).

Depresyon en çok yeti yitimine sebep olan psikiyatrik hastalıklardan olmasına rağmen hastaların üçte birinden de azı uygun ve yeterli tedavi alabilir (81). Birinci basamak sağlık kuruluşlarında hastalığa tanı konulması ve yeterli tedavi alma oranları düşüktür (82).

Yapılan ilk Global Burden of Diseases (GBD) araştırmasında depresyonun ortalama atak süresi 6 ay, ECA çalışmasında ortalama atak süresi 6,5 ay, National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R) çalışmasında ortalama atak süresi ise 5,5 ay olarak belirtilmiştir (36, 83). Kadınlarda erkeklere göre prevalans daha yüksek, atak süresi de daha uzundur (84, 85).

Başlangıçta depresyon tanısı alan hastaların uzun dönem takiplerinde iki uçlu duygudurum bozukluğu gelişebilmektedir. Hastalığın erken başlaması, duygudurum ile uyumlu psikotik özelliklerin olması, belirtilerin hızlı ortaya çıkması, psikomotor yavaşlamanın görülmesi iki uçlu duygudurum bozukluğu açısından risk faktörleridir (86).

Tedavi edilenlerde genellikle 3 ay, tedavi edilmeyen depresyon hastalarında ise 6-18 ay sürer. Depresyon dönemi yaşayan kişilerin % 66'sında belirtiler yatıştır ve

hastalık öncesi işlevsellik düzeyine geri dönülür (87).

## **Tanı**

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskısına (DSM-5) göre majör depresyon tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir (88).

A. Aynı iki haftalık dönem süresince, aşağıdaki belirtilerden en az beşi (ya da daha fazlası) mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde azalma mevcuttur. Bu belirtilerden en az biri çökkün duygudurum, ilgi-istek kaybı ya da zevk alamamadır.

(1) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

(2) Neredeyse her gün, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgisizlik ya da artık bu etkinliklerden zevk alamıyor olmak.

(3) İştahta azalma ya da artış olması ve buna bağlı olarak belirgin kilo kaybı ya da alımı.

(4) Uyku ihtiyacında artış ya da uykusuzluk hissi.

(5) Psikomotor devinimde artma ya da azalma.

(6) Yorgunluk, bitkinlik ve enerjide azalma.

(7) Değersizlik düşünceleri, yoğun suçluluk duyguları.

(8) Dikkati sürdürmede zorlanma ve konsantrasyon güçlüğü.

(9) Tekrarlı ölüm düşünceleri, özkıyım düşünceleri ve/veya planları.

B. Bu belirtiler, kişinin işlevselliğinde belirgin düşüşe yol açar.

C. Bu belirtiler madde kullanımına ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikoza giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

Not: Mani ya da hipomani benzeri dönemler bir maddeye veya sağlık durumuna ikincil gelişmişse bu dışlama uygulanmaz.

### ***Majör Depresyon Alt Tipleri***

***Psikotik Özellikler Gösteren:*** Majör depresif döneme sanrılar ve/veya varsanılar eşlik eder. 2 alt grubu vardır. Duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren grupta sanrı ve varsanılarının içeriği suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm vb. gibi depresif duygudurum ile uyumludur. Duygudurumla uyumlu psikotik özellikler göstermeyen grupta ise sanrı ve varsanılarının içeriği, değersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm vb. gibi depresyon konularını kapsamaz (88).

***Melankolik Özellik Gösteren:*** DSM-V'e göre tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve genelde hoş gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma belirtilerinden biri ile depresif duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır. Tedaviye yanıt düşüktür ve özkıyım riski yüksektir (88).

***Atipik Özellikler Gösteren:*** Kişiyi mutlu hissettirebilecek dış uyaranlar ile çökkün duygudurum gibi belirtilerin hafiflemesi temel özelliğidir. İştahta artış, kilo alımı, uyku miktarında artış, kurşun paralizisi görülebilir. Ayrıca kişiler, reddedilmeye karşı aşırı duyarlı davranabilir (88).

***Bunaltılı Çökkünlük:*** DSM-V'e göre bunaltılı çökkünlük bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük çekme, kötü bir şey olacağı korkusu ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır (88).

***Karma Özellikler Gösteren:*** Depresyon döneminin neredeyse her gününde, günün büyük bir kesiminde; taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı artış, daha konuşkan olma, fikir uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artış, kötü sonuçlar

doğurabilecek etkinliklere katılımın artması ve uyku gereksiniminde azalma gibi mani/hipomani belirtilerinden en az üçü görülür (88).

***Katatoni Özellikleri Gösteren:*** Depresif dönemin büyük bir kesiminde katatoni özellikleri bulunursa yani klinik görünümde stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, konuşmazlık, olumsuzlama, konum alma, yapma davranışı, basmakalıp davranışlar, kışkırtma, dış uyaranlardan etkilenmeme, yüzünü buruşturma, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası baskınsa bu belirleyici kullanılmaktadır (88).

***Doğum Zamanı Başlayan (Peripartum):*** Depresif belirtiler gebelik ya da doğumdan sonraki dört haftalık dönemde ortaya çıkmıştır (88).

***Mevsimsel Örüntü Gösteren:*** Depresyon dönemlerinin başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli zamansal ilişki mevcuttur. Yılın belirli zamanlarında tam düzelme görülür. Depresif dönemler son iki yılda aynı mevsimde ortaya çıkar ve bu mevsim dışındaki zamanlarda depresif dönem görülmez (88).

***Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri:*** MDB ağırlık/gidiş belirleyicileri hafif, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş olarak sınıflandırılabilir.

Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’da belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’da ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrılarının eşlik etmesi durumunda ise psikoz özellikleri olan ağır bir hastalık döneminden söz edilir.

***Tekrarlayan depresyon:*** Major Depresif Bozukluğun seyri heterojendir, bazı hastalar sık tekrarlayan ataklar yaşarken, bazıları ise tüm yaşamları boyunca sadece tek bir depresif dönem yaşayabilir (3, 89, 90).

MDB hastaları arasında çok yaygın olan tekrarlama (91, 92), daha önce remisyona giren bir hastada yeni bir majör depresif atağın ortaya çıkması olarak kavramsallaştırılabilir (93, 94).

En az iki depresyon atağı yaşayan hastalarda tekrarlayan major depresif dönemden bahsedilebilir. Tanıda DSM-5'e göre hastanın hiç belirgin depresif belirti göstermediği en az iki aylık bir süre ile birbirinden ayrılan dönemlerin olması şart koşulmuştur (95). Depresyonda tekrarlama oranı yüksektir, bir çalışmada 15 sene içinde hastaların %85'inde ikinci bir depresyon dönemi saptanmıştır (96).

İlk depresif dönemi geçirdiği yaş ve tekrarlama arasında anlamlı ilişki saptanırken cinsiyet, medeni durum, sosyoekonomik durum arasında ilişki bulunamamıştır (97). Ayrıca depresyonda tekrarlama ile somatoform bozukluk ve kişilik bozukluğu ek tanıları arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (98).

Depresyon dönemi tek depresif atak geçiren kişilerde %50-60 oranında, iki depresif atak geçirenlerde %70 oranında, üçüncü kez depresyon atağı geçirenlerde ise %90 oranında yinelemektedir. Yani her yineleme bir sonraki yineleme riskini artırmaktadır (5).

Hastanede depresif atak nedeni ile yatan hastaların neredeyse yarısında, bir sonraki depresif dönem hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar. Tekrarlayan depresif bozukluk tanısı alan hastaların yaklaşık % 20' sinin yaşam boyu 2 depresif atak yaşadığı, % 60'ının ise 3 veya daha fazla atak yaşadığı tahmin edilmektedir , ortalama atak sayısı ise 3-4'tür (99).

Hastalık ayrıca tedaviye dirençli kronik bir formda olabilir. İlk atağın gerçekleştiği yaş, atak süresi, sıklığı ve şiddeti bireysel değişkenlik ile karakterizedir (100). Depresyon sık tekrarladıkça kronikleşme olasılığı artmaktadır, yapılan çalışmalarda, iki atak sonrasında kronikleşme olasılığı %20 olarak saptanmıştır (101).

Takip eden her atak, daha kötü prognoz ve farmakolojik tedaviye çoğu zaman daha az cevap ile ilişkilidir. Tam remisyon hastaların % 50' sinde görülür, % 30' unda kısmi remisyon vardır ve % 10-20' si kronikleşir (6). Önceki MDB ataklarının sayısı



tekrar atak yaşama için güçlü bir prediktördür (102-104).

## **Tedavi**

MDB tedavisinde farmakoterapi, psikoterapi, elektrokonvulzif tedavi (EKT) ve diğer somatik tedaviler olmak üzere çeşitli tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır (105). Farklı tedavi kılavuzları bozukluğun şiddeti ve alt türüne göre farklı ve basamaklı tedavi algoritmaları önermiştir (106).

Hafif şiddetteki depresyonda psikososyal tedavi yöntemleri yeterli olabilir (107). Orta ve ağır düzeydeki depresyonda ise ilk seçenek antidepresan ilaçlardır (108). Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz enzim inhibitörlerinin geniş yan etki profillerinin olması ve diğer ilaç ve yiyeceklerle etkileşmeleri nedeni ile yerini günümüzde seçici serotonin geri alım inhibitörleri olarak, depresyon tedavisinde en çok tercih edilen antidepresan grubu olmuşlardır. SSGİ'ni takiben serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (örn; venlafaksin, duloksetin, milnasipram), norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri (örn; bupropion), alfa-2 antagonistleri (örn; mirtazapin, mianserin), seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (örn; reboksetin, atomoksetin, desipramin), serotonin antagonist/geri alım inhibitörleri (örn; trazodon), melatonin analogları (agomelatin) gibi antidepresanlar kullanıma girmiştir.

Antidepresan tedavilerle ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, uygun ilaç tedavisine rağmen hastaların sadece %30-40'ında remisyon görülmektedir, ayrıca hastaların %10-15'inde tedaviye yanıt alınamamaktadır (109).

Majör depresyon ölçütlerini karşılayan ve antidepresan kullanan 5998 hasta ile yapılan bir çalışmada katılımcıların % 30,9'unun tedaviye yanıt verdiği, %31,2'sinin kısmi yanıt verdiği, %37,9'unun ise hiç yanıt vermediği saptanmıştır. Aynı çalışmada tedaviye hiç yanıt vermeyen hastaların tedaviye yanıt verenlere göre sağlık hizmetlerine daha çok müracaat ettiği ve daha az çalışabildiği gösterilmiştir (110).

STAR\*D çalışmasının sonuçlarına göre; ilk basamakta verilen 14 haftalık antidepresan tedavi sonunda iyileşme oranları % 28-33 oranında kalmıştır. Ardından

antidepresan ilaç değişimi veya güçlendirme tedavisi yapılan hastalarda da iyileşme oranı % 50'lerdedir. 1 yıllık izlem sonucunda tedavi algoritmasının dördüncü basamağına gelindiğinde ise iyileşme oranının % 67 olduğu görülmüştür. Tedavinin herhangi bir basamağında iyileşen hastalarla yapılan 1 yıllık takip çalışmasında hastaların % 50'sinde depresyonun tekrarladığı gözlemlenmiştir (81).

Depresyonda güçlendirme tedavisi olarak lamotrijin kullanılabilir. Yapılan bir metanalizde toplam 677 hasta ve sekiz çift kör randomize kontrollü çalışma metanalize dahil edilmiş ve lamotrijin güçlendirme gruplarında Hamilton Derecelendirme Ölçeğinde ve yanıt oranlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (111). Lityumda tedaviye dirençli depresyon hastalarında güçlendirme ajanı olarak klinik etkinlik göstermiştir (112).

Ayrıca farmakoterapi olarak atipik antipsikotiklerde kullanılabilir, ekleme tedavisi olarak kullanımı hakkında ilk çalışma 1999 yılında yapılmıştır ve çalışmada SSGİ tedavisine cevap vermeyen 8 depresif hastada risperidon düşük dozda eklenmiş ve hızlı cevap görülmüştür. 2008 yılında ise ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) MDB'da ekleme tedavisinde ilk olarak aripiprazolü onaylamıştır (113).

2007'de yapılan bir metanalizde risperidon, olanzapin ve ketiapinin güçlendirme tedavisi olarak SSGİ ilaçlara eklendiğinde tedaviye yanıt ve remisyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (114). Bu antipsikotiklerin, nonpsikotik depresyonların tedavisinde serotonerjik ve noradrenerjik iletiyi arttırdıkları ve nöroprotektif etkilerinin olduğu, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi belirtiler üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir (115).

Psikanalitik yönelimli psikoterapi, kişilerarası ilişkiler psikoterapisi ve bilişsel davranışçı terapi depresyonda etkili tedavi yöntemleridir. Depresyon sağaltımında özgül olarak etkinliği gösterilmiş olan psikoterapiler, hafif ve orta şiddetli depresyonda tek başına veya ilaç sağaltımıyla birlikte önerilmektedir (116).

EKT ve tekrarlayıcı transkranyal uyarım (tTMU) gibi beyin uyarım yöntemleri tedavi kılavuzlarında çoğunlukla tedaviye dirençli depresyonların tedavisinde ve bazı özel hasta gruplarının tedavisinde kendilerine yer bulmuştur. Örneğin Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT) ve Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji (ANZCP) kılavuzları bir antidepresan tedaviye yanıtız olgularda, Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzu ise tedaviye dirençli depresyon olgularında tTMU tedavisini önermektedir (117).

EKT; monoaminerjik yolları aktive eden ve reseptör duyarlılığını arttıran, biyolojik ritmi düzenleyen, sağ ve sol beyin arasında senkronizasyon sağlayan, ikinci haberci dizgelerini ve gen yazılımı düzeneklerini etkileyen bir diğer sağaltım yöntemidir (118). TMU ise, manyetik alanlar oluşturarak kortekste uyarılmaya yol açan, bu uyarılma aracılığı ile farklı beyin bölgelerinde nörofizyolojik düzenlemeler meydana getiren, invaziv olmayan bir yöntemdir (119).

Depresyon hastalarında elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile korteksi uyarma işlemi olan Transkranyal Manyetik Uyarım (TMS)'ın tekrarlayıcı (repetitive) uygulamaları (rTMS) duygudurum düzenlemesinde rol oynayan prefrontal korteks, ön singulat korteks, talamus ve preinsular korteks gibi bölgelerde görülen metabolizma anormallikleri ve kan anormalliklerinde düzelme sağlamıştır (120).

Duygudurum üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen diğer sağaltım yöntemleri; Vagal Sinir Uyarımı (121), Derin Beyin Uyarımı (122, 123) ve parlak gün ışığı tedavileridir (124).

## **DNA HASARI**

Hücrelerimiz sürekli olarak endojen ve eksojen kaynaklardan gelen sitotoksik ve genotoksik ajanlara maruz kalır. Bu maruz kalmanın sonuçlarından birisi, tamir edilmemiş ve hasar görmüş DNA'nın birikimidir ve sonuç olarak bu da nöronal bozulmaya yol açmaktadır (125).

Beyin hücreleri, diğer hücelere göre oksidatif hasara karşı daha savunmasıdır; bu da mutagenез, hücreseл fonksiyon bozukluğu gibi belirgin patolojilere yol açabilir (126). Bu nedenle, DNA hasarı ve onarılamayan DNA lezyonları birçok nöropsikiyatrik hastalığın önde gelen bileşeni olarak kabul edilmiştir (127).

DNA'da endojen veya eksojen nedenlerle meydana gelen değişikliklere "DNA hasarı" denir. DNA hasarı ile DNA zincirinin kırılması, nükleotid kaybı ve nükleotidlerdeki organik bazlarda çok farklı modifikasyonlar ortaya çıkabilir. Sağlıklı hücrelerde DNA'daki modifikasyonlar hücrelerdeki onarım mekanizmaları tarafından onarılır (10).

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya birden fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir (128). Serbest radikaller normal metabolizma sırasında veya patolojik yollarla ortaya çıkabilir. Serbest radikaller reaktif oksijen türleri, reaktif azot türleri, kükürt merkezli radikaller ve diğer radikal komponentlerinden oluşur (129). Serbest radikaller vücudumuzda fizyolojik birçok olayda görev alır ve yaşam için gereklidir. Elektron transferi ile vücudumuzda enerji üretimi, mikroorganizmalara karşı immün yanıtın oluşması gibi pek çok metabolik işlev sağlanmaktadır (130). Ayrıca serbest radikal mekanizmaları mitokondrial oksidasyon, hemoglobinin oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi fizyolojik reaksiyonlarda rol oynamaktadır ve prostaglandinlerin sentezi sırasında da bir ara ürün olarak serbest radikal sentezlenmesi ile inflamatuvar süreçte de rol oynamaktadırlar (131).

Çeşitli nedenlerle çevremizde ve hücre içinde devamlı serbest radikaller üretilir. Serbest radikal oluşumuna neden olan eksojen kaynaklar; yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler, sigara, alkol, kronik stres, ağır fiziksel egzersiz, ilaçlar, pestisitler, petrokimyasal ürünler, güneş ışınları ve radyoaktif X- ışınları olarak sayılabilir. Serbest radikallerin endojen kaynakları ise fagositik hücreler, mitokondride gerçekleşen elektron transport zinciri, endoplazmik retikulum ve endotel hücrelerindeki oksidatif reaksiyonlardır (132).

Serbest radikallerin lipitler üzerine etkileri sonucu membran akışkanlığı azalır ve permeabilite değişiklikleri ortaya çıkar. Lipitler üzerindeki bu hasara lipit peroksidasyonu denir. Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzaldehitler oluşur. DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben sarmal ayrılması ve yıkımı, baz ve deoksiriboz fragmentasyonu sonucu sitotoksiste, mutasyon ve malign değişim oluşabilir (131).

Genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılır (133). Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (134). Biyolojik sistemdeki ROT’lar; hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>), singlet O<sub>2</sub>, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklorik asit (HOCl), nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (135).

Reaktif oksijen türleri, enerji üretimi sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir (136). Bu ürünler kararsız biyokimyasal yapıları sebebi ile hücrelere saldırır ve hücre hasarına sebep olur (136). Reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan sistemlerin yetersiz kalması sonucu oksidatif denge oksidatif stres lehine bozulur ve serbest radikaller, yağ asitleri, proteinler ve DNA ile reaksiyona girip hasara neden olur (137). Hücre hasarında mutagenез, tümör gelişimi ve biyolojik yaşlanmaya yol açar (133).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve sebep oldukları hasarı önlemek için vücutta antioksidan savunma sistemi adı verilen birçok savunma mekanizması mevcuttur ve hücreler bu sistem ile oksidatif strese karşı koyar (138). Antioksidanlar ikiye ayrılabilir. Enzimatik antioksidanlar; Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Superoksit Dismutaz (SOD), Mitokondrial Sitokrom Oksidaz, Katalaz (CAT), Glutasyon-S-Transferaz (GST), Glutasyon Reduktazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; vitamin C (Askorbik Asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol), melatonin, seruloplazmin, albümin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrindir.

Hücresel aerobik metabolik olaylar sonucunda ve/veya eksojen ajanlarla ortaya çıkan reaktif oksijen türleri DNA, lipid, karbonhidrat ve protein gibi biyomolekülleri oksidatif hasara uğratarak, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan hasarlı ürünlerin oluşumuna sebep olur (140).

DNA hasarına neden olan etkenler endojen (yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar) ve eksojen (kimyasal ajanlar ve UV radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar) olarak iki grupta değerlendirilebilir (139). Oksidatif hasar ile baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlanmalar, tek ve çift zincir kırıkları gibi çok sayıda DNA hasar ürünü oluşur (140).

Oksidatif DNA hasarı, birikmiş oksidatif stresin duyarlı göstergesi olması nedeniyle önemlidir. Oksidatif DNA hasarı, reaktif oksijen türlerinin DNA yapısındaki nükleozid, baz gibi yapılarla reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Bu reaksiyonlar DNA nükleozid hasarı, DNA baz hasarı, DNA şeker hasarı, zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA protein çapraz bağları, tandem lezyonlar (hidroksil radikalinin hem baz hem de şeker ile reaksiyona girmesi) olarak sıralanabilir. Hücre, DNA yapısında meydana gelen hasarları onarabilecek mekanizmalara sahiptir ve sağlıklı bireylerde DNA hasarı çok düşük düzeydedir. Fakat bu onarım mekanizmalarının yetersiz kaldığı aşırı hasar durumlarında genetik materyal kalıcı olarak zarar görmektedir. Meydana gelen bu DNA hasarı karsinogenez ve yaşlanma gibi durumların başlangıç aşamasını oluşturur (128).

Oksidatif DNA hasarı ile DNA zinciri kırılması, nükleotid kaybı ve nükleotidlerdeki bazlarda modifikasyonlar oluşabilir. Oksidatif hasar gen modifikasyonu, mutagenез, karsinogenez ve yaşlanmanın ilk basamağını teşkil eder (129). Oksidatif strese bağlı DNA hasarı iki şekilde açıklanabilir. İlk olarak biyolojik membranları kolayca geçen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nükleusa girer ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girip OH radikaline dönüşür. Bu mekanizma sadece OH iyonu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA'ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir. Sonuçta oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyum

miktarını artırır ve hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonları da artar. Bunlar da DNA'ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA'yı hedef haline getirir (141).

Ayrıca OH radikali DNA'nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H• atomu ayırarak tepkimeye girer. Buna ilave olarak oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri ile, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir. OH radikali pürin ve pirimidin bazları ile de etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olur (137). DNA hasarını açıklayan ikinci yol ise hücre içinde tetiklenen, DNA'nın yapısını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna öncülük eden metabolik olaylardır. Oksidatif stresin hücre içi kalsiyum miktarını artırması ve kalsiyum bağımlı endonukleaz aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile DNA hasarı olur (141).

İnsan vücudundaki her hücrede günde tahmini olarak 20000 civarında DNA hasarına neden olan reaksiyon meydana gelmektedir (142, 143). Bu hasarın büyük bir bölümü reaktif oksijen türevleri (ROT) tarafından gerçekleşmektedir (142).

Vücudumuz için gerekli olan serbest radikallerin oluşum hızı ve ortadan kaldırılma hızı arasındaki hassas denge bozulduğunda veya oksidanların artması antioksidanların azalması durumunda oksidatif stres ortaya çıkar ve yaşamsal öneme sahip olan doku ve organlarda hasar oluşur (128, 144).

DNA hasara uğradığında onarım mekanizmaları önce hasarı tanır, sonra hasarlı kısmı uzaklaştırır ve son olarak da uzaklaştırılan hasarlı kısmın boşluğunu doldurur (145).

### **8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-Oh-Dg)**

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), oksidatif metabolizma sırasında üretilir ve reaktif oksijen türevleri (ROT) tarafından DNA'da şekillenir. DNA'da ROT' lar tarafından yapılan oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılanıdır (146). Oksidatif stres ve karsinogenez için yaygın olarak kullanılır (147). Mutajenik

potansiyeli nedeni ile en fazla çalışılan oksidasyon lezyonudur (148). Ayrıca DNA, protein ve lipid peroksidasyonları ile ilişkili araştırmalarda da yine oksidatif stres belirteci olarak kullanılır (148).

İlk çalışıldığı dönemlerde sigara, asbest, ağır metal gibi kansere neden olan ajanlara maruz kalan insanlardaki DNA hasarını tespit etmek için kullanılmıştır, ancak son zamanlarda kanserde dâhil birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır (147).

Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bileşik olduğu için serbest radikallerin etkilerine açıktır. Hidroksil radikali, guaninin 4. 5. ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girip DNA ürün radikallerini oluşturur. OH radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8OH) bir elektron ve proton kaybederek C8-hidroksiguanin (8-OHGua)'e okside olur (149). Diğer bileşiklerde de hidroksil radikali ile etkileşim aynı şekilde olur, ancak 8-OHdG lezyonu daha kolay oluşur ve promutajeniktir bu nedenle en çok görülen oksidatif DNA lezyonudur (147).

8-OHdG ölçümü, oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntemdir (146). Çalışmalarda oksidatif stres, diyet, kanser sıklığı ve yaşlanma ile ilişkili olarak organlarda, lökosit DNA'sında ve idrarda araştırılmıştır (147). Artan kanıtlar 8-OHdG'nin kanser, ateroskleroz, diyabet gibi hastalıklar için de risk faktörü olabileceğini söylemektedir (150).

### **Comet Testi**

Comet assay testi, hücrelerde DNA hasarını belirlemek için kullanılır, hızlı, duyarlı ve kantitatif bir tekniktir. Tek hücre jel elektroforezi olarak da bilinir (11).

Günümüzde Singh ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu teknik kullanılarak yapılır. Görüntü analizleriyle, hücre nükleusundan göç eden DNA kırıklarının oluşturduğu kuyruklu yıldız görünümünü incelenir ve bu görüntü üzerinde bazı ölçümler yapılır. En sık alkali comet assay versiyonu kullanılır. Comet assay DNA hasarı ölçümü ile birlikte DNA tamir kapasitesi hakkında da bilgi verir. DNA tamiri



bozulmuş veya genetik olarak DNA hasarı tetiklenmiş hücreleri görme ve hasar oranını belirleme olanağı sunar (151, 152).

### **DNA Hasarı ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Bipolar bozuklukta oksidatif stres parametrelerinin arttığı ve oksidatif stresin patofizyolojide rol oynayabileceği söylenmektedir (153). Bir çalışmada; manik atakta oksidatif stres parametreleri ve antioksidan mekanizmaların arttığı ve manik dönemde lityum kullanımının antioksidan etkisinin olabileceği gösterilmiştir(154).

Bipolar bozuklukta, DNA hasarı ölüm ardı doku örneklerinde ve hayvan mani modelleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (155, 156). Bipolar bozukluk hastalarında postmortem yapılan bir çalışmada anterior singulat kortekste DNA tek zincir kırıklarının sayısının kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır (157). Bir başka ölüm ardı araştırmada ise hem tek hem de çift zincir kırıkları bipolar bozukluk hastalarına ait örneklerde artmış olarak saptanmıştır (158). 2007 yılında yapılan bir çalışmada Comet Assay yöntemiyle bipolar bozukluk hastalarında artmış DNA hasarı saptanmıştır ve DNA hasarının mani ve depresyon belirti şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (159). Bipolar bozukluk hastalarının serumlarında 8-OHdG düzeyinde artma saptanmıştır (160). Diğer bir araştırmada ise lityuma iyi yanıt veren hasta grubunda 8-OHdG sağlıklılara göre farklı değildir (161). Nitrozatif stres de DNA hasarına neden olabilen ve bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen bir ajandır. Bipolar bozukluğu olan hastalarda NO düzeylerine bakılmış ve hastaların tedavi sonrası tedavi öncesine göre NO düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (160).

Şizofrenide antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklük dikkat çekmiştir (162). Antioksidan enzim seviyeleri psikotik bozukluğun erken dönemlerinde bile düşük seviyelerde olabilir ve tedavi şekline, psikopatolojinin şiddetine, çevresel etkenlere bağlı olarak değişir (162). Çalışmaların çoğuna göre oksidatif hasar hem kronik ve tedavi edilen şizofreni hastalarında hem de tedavi edilmemiş ve erken evre şizofreni hastalarında mevcuttur (162). Şizofreni hastalarında

DNA hasarı araştırılmıştır ve artmış 8-OHdG düzeyleri postmortem şizofreni hastalarının hipokampusunda tespit edilmiştir (162). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında şizoaffektif bozukluk ve kontrol grubuna göre daha fazla DNA hasarı saptanmıştır. Ayrıca şizoaffektif bozukluk hastalarında şizofrenlere göre oksidatif stres oranı düşük çıkmış ve DNA onarım enzimi olan OGG1 gen ekspresyonu da yüksek saptanmıştır (163).

OKB hastalarında yapılan çalışmalarda ise antioksidan enzim seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu (164), bir reaktif oksijen türü olan nitrik oksidin OKB'lilerde kontrollere göre daha yüksek seviyelerde olduğu ve bunun Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (YBOKÖ) ile korele olduğu gösterilmiştir (165). Ancak başka bir çalışmada ise enzimatik olmayan antioksidanlardan vitamin E ve C düzeyleri daha düşük saptanmıştır (166). OKB tanılı hastalarda antidepresan tedavisi ile NO ve peroksinitrit düzeyinde azalma olmuş ve tedaviye yanıtı öngörmek için prediktif faktör olarak kullanılabileceği söylenmiştir (167).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda oksidatif stres incelenmiş ve oksidan ve antioksidan seviyelerinin ikisinin de artış gösterdiği ve sonuç olarak oksidatif dengenin bozulduğu saptanmıştır (168). Ayrıca oksidatif stresin diğer bir nörogelişimsel bozukluk olan otizm patofizyolojisinde rol oynadığı ve DNA hasarına neden olduğu söylenmektedir (169). Bir çalışmada Alzheimer tipi demans hastalarında glutasyon seviyelerinde azalma saptanmıştır ayrıca aynı çalışmada hastalık patogenezinde en erken gerçekleşen olaylardan birinin oksidatif stres olduğu ve antioksidan sistemde de yetersizlik olduğu gösterilmiştir (170).

### **DNA Hasarı ve Depresyon**

Major depresif bozuklukta artan sayıda kanıt oksidatif-nitrozatif stresin ve inflamasyonun patogeneizde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (7-9, 171). Oksidatif ve nitrozatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimine karşı antioksidanların ve detoksifikasyon mekanizmalarının karşı koyma yeteneği arasındaki fark olarak tanımlanabilir (172). Antioksidan enzim seviyesinde ki değişiklikler, artan

proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve oksidatif ve nitrozatif stres belirteçleri depresif bozukluğun biyobelirteçleri arasındadır (173-175).

Depresyon yaygın olarak görülmesine rağmen, patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır. İnflamatuvar yolların aktivasyonu, depresyon başlangıcında anahtar rol oynamaktadır (7, 9). İnflamatuvar yolların aktivasyonu, etkilenen kişilerde artmış lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi ve artmış oksidatif stres ile birlikte bulunur (8, 171, 176). DNA'da ki oksidatif hasar oksidatif stresin sonuçlarından biridir ve depresyon hastalarının idrar, serum ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) artmış miktarda bulunan 8-oksoguanin (8-oksoG) ile gösterilir (12, 177-181). Çeşitli çalışmalar, oksidatif stresin unipolar ve bipolar depresyon patofizyolojisinde rolü olabileceğini söylemektedir (182, 183).

Depresif hastalarda plazmada bulunan antioksidan seviyeleri, antioksidan enzim fonksiyonları ve toplam antioksidan kapasite azalır (174, 184). 2015 yılında yayınlanan 115 makaleden oluşan meta-analizde, major depresif bozukluğun akut dönemlerinde toplam antioksidan kapasitenin azaldığı, antidepresanların antioksidan seviyelerinin bazılarında düzelme yarattığı, ürik asit, albümin ve C vitamini düzeylerini artırırken, kırmızı kan hücresi ve serum MDA seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (185).

Antioksidan seviyelerindeki azalmalar bu hastalarda görülen nörokognitif defisitlerle ilişkilidir (186). Oksidan / antioksidan oranındaki artışın, MDB'nin doğal bir özelliği olduğu öne sürülmüştür (187), bu durum kognitif bozulma ile koreledir (188). Oksidan / antioksidan oranındaki bu artışlar ve buna bağlı olarak artmış oksidatif ve nitrozatif stres, tekrarlayan MDB'de bilişsel bozulma ile ilişkili olabilir (187). Artmış oksidatif ve nitrozatif stres ve proinflamatuvar süreçler MDB'de Th 17 hücrelerinin artmış aktivitesi ile nörokognitif kayıplar ile bağlantılı olabilir (20). Tekrarlayan depresyonda görülen nörokognitif kayıpların atak süresi ve sıklığı ile pozitif ilişkisi olduğu ve bu durumun işlevsellikte azalma ile birlikte olduğu belirtilmektedir (21). Oksidatif ve nitrozatif stres artışı ve inflamatuvar aktivite bu durumun ana nedenlerinden birisi olarak görülmektedir (187, 189).

Depresyon hastalarında kortizol seviyelerinde artışlar mevcuttur, bu durum oksidatif hasarın artmasına katkıda bulunabilir (190). Birçok in vivo ve in vitro çalışma bu görüşü desteklemektedir. Örneğin, stres nedeni ile artmış kortizol seviyeleri, DNA iplik kırıklarını arttırır, DNA onarım kapasitesini azaltır ve DNA hasar sinyal yolları ile ilgili bir dizi geni etkiler (191).

Yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında NO ve NO metabolizma son ürünü olan nitrit/nitrat düzeyinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir (192). Depresif bozuklukta NO düzeyini belirlemek için yapılan bir çalışmada depresif bozukluk tanılı hastalarda NO düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (193). Başka bir çalışma da, tekrarlayan depresyonu olan hastaların serum NO seviyelerinin önemli derecede artmış olduğu gösterilmiştir (194).

Depresif hastalardan izole edilen kan hücrelerinin DNA'sında oksidatif hasarın yanı sıra, tek ve çift sarmal kopmalarının varlığı ve DNA hasar onarım bozukluğu saptanmıştır (184, 195).

Birçok çalışma depresyon hastalarının periferik kanları (196, 197), kırmızı kan hücreleri (197), mononükleer hücreleri (198), idrar (199), beyin omurilik sıvısı (200) ve postmortem beyin dokularında oksidatif hasarın artmış olduğunu göstermiştir (201).

Bir kesitsel çalışmada üniversite öğrencilerinde depresif belirtiler ile oksidatif stres arasında hafif bir ilişki olduğu saptanmıştır (202). Benzer şekilde, başka bir çalışmada, depresif bozukluğu olan hastalarda, DNA onarım aktivitesinin azaldığı, oksidatif hasar ile birlikte DNA da daha fazla sayıda tek ve çift sarmal kırıkları olduğu bildirilmiştir (203).

Yapılan çalışmalarda ağır iş yükü, yorgunluk veya psikolojik stres gibi durumların dahi, kadın işçilerin periferal kan lökositlerinde 8-oksodG seviyelerini yükselttiğini göstermiştir (204-206). Sağlık çalışanlarında psikolojik stresin, periferal lökositlerde artmış 8-OH-dG düzeyleriyle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur, ancak bulgulara cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmiştir. Kadınlarda artmış 8-OH-dG seviyeleri, depresyon ve stresle yetersiz başa çıkma stratejileri ile

ilişkili iken, erkeklerde stresli yaşam olayları ve uzun çalışma saatleri ile ilişki bulunmuştur ve bu faktörler arasında en güçlü ilişki depresyonladır (205, 207).

Depresyon kanser hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Kanser hastalarının, kanser teşhisi sonrasında veya kanserin klinik seyri sırasında depresif semptomları olabileceği iyi bilinmektedir (208, 209). Reaktif oksijen türlerinin kanserin ortaya çıkışında ve progrese olmasında potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir (210, 211). 8-hidroksideoksiguanosin DNA hasarını gösterir, ayrıca mutagenез ve karsinogenezi de gösterdiği ve kanser riskini tahmin etmede yararlı olduğu bildirilmiştir. Gerçekten de, kimyasal kanserojenlerin, sigara içme ve alkol alma gibi durumların çeşitli hedef dokularda 8-OH-dG oluşumunu indüklediği ve seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (212, 213). Ayrıca 8OH-dG, kanserli dokularda da bulunmuştur (214, 215).

2015 yılında yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında, DNA hasar belirteci olan 8 OHdG'nin depresif hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (216). Depresif belirtileri olan gastrik adenokarsinom hastaları depresif belirtisi olmayan gastrik adenokarsinom hastaları ile karşılaştırıldığında ise depresif duygudurum belirtileri olan hastalarda DNA hasarında artış saptanmıştır (217). Depresyon belirtilerinin daha şiddetli olması ile oksidatif DNA ve RNA hasarının artması ilişkili bulunmuştur ve bu durum etkili antidepresan tedavi ile azalmıştır (218). Bunun yanında MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre fark bulunmayan çalışmalar da vardır (219). Depresif bozukluk tanısı olan hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında ise antidepresan tedavi alan hastalarda 8-OHdG düzeyinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu gösterilmiştir (220).

İnsanlarda frontal korteks otopsilileri ile yapılan ve gen ekspresyon profilleri incelenen bir çalışmada Major depresif bozukluk, inflamasyon, apoptozis ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (221). Oksidatif stres telomer stabilitesini etkiler ve DNA'ya zarar verir (222, 223). Ayrıca, oksidatif stres, inflamatuvar dizgeleri uyarır ve inflamasyonu artırır (224).

Nöral hücrelerde artmış oksidatif stres nöronlarda fonksiyon bozukluğuna ve nöronal hücre ölümüne yol açar (225). MDB hastalarında bu durum özellikle

hipokampus nöronları için önemlidir (226). Bu, nöronal hücre ölümü nedeniyle önemli miktarda hücre kaybı görülen hipokampüste belirgin hacim azalması ile desteklenir (226). Bu hacim kaybı ve hücre ölümü doğrudan, hipokampal nöronların oksidatif stres kaynaklı apoptozisine bağlanabilir (227). Ayrıca yapılan çalışmalarda depresyonda kan-beyin bariyerinde hiperpermeabilite olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle periferde yer alan ve oksidatif ve nitrozatif strese dâhil olan faktörler kan-beyin bariyerini geçip beyinde nörotoksisiteye yol açabilir (187). Bir meta-analizde depresyondaki yüksek ROS düzeylerinin hipokampüste nöronların azalmasına neden olabileceği belirtilmektedir (228).

### **Psikotrop İlaçların DNA Hasarına Etkisi**

Bazı çalışmalar antidepresanların ve duygudurum dengeleyicilerinin antioksidan etkileri olduğunu (174, 229) ve antioksidanların da antidepresan özelliklere sahip olduğunu söylemektedir (230, 231). Antidepresanların antioksidan etkileri ve majör depresyon etyolojisinde hücre içi oksidatif yolların olabileceği ile ilgili kanıtlar gösterilmiştir (232-236).

Antidepresanlar nöronları toksik bileşiklerin sebep olduğu nörotoksisiteye karşı koruyabilir. Fluoksetinle yapılan bir hayvan çalışmasında, sıçan hipokampüsünde kainik aside bağlı nöronal kaybı azalttığı saptanmıştır ve bu etki nöroprotektif ve anti-inflamatuar etki ile ilişkilendirilebilir. Fluoksetin ayrıca bir enflamasyon lipopolisakkaritin (LPS) neden olduğu kronik nörodejenerasyonu azaltır (237).

Antidepresanlar, oksidatif ve nitrozatif hasar mekanizmalarını hedef alarak etki edebilir (13). Bazı antidepresanların majör depresyonda oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir. Örneğin, fluoksetinin serebral hücrelerde oksidatif hasarı azaltmada yararlı etkileri (14), desipraminin fare beyinde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu etkileri (238), venlafaksin strese bağlı oksidatif nöronal DNA hasarına karşı koruyucu rolü (239) ve deprenilin substantia nigra nöronlarının oksidatif strese karşı korunmasındaki etkisi bildirilmiştir (240).

Antidepresanlarla yapılan tedavi serebral hücrelerde ki artmış malondialdehit ve protein karbonil birikim seviyelerini normale çevirebilir, bu da ilaçların lipid peroksidasyonunu hafiflettiğini gösterir (241-244).

Çalışmalarda, farklı etki mekanizmalarına sahip antidepresanların hemen hemen hepsinin DSP4 / CPT kaynaklı DNA hasar reaksiyonunu ve hücre döngüsünün durmasını önlediğini veya geri döndürdüğünü göstermiştir. Antidepresanların DNA hasarına karşı etkilerinin, depresif hastalarda klinik kullanımlarında etki mekanizmalarından biri olabileceği belirtilmektedir (245).

Antidepresanların depresyon belirtilerini azaltmasında hidroksil radikallerini süpürmesi, antioksidan savunma enzimlerini up regüle etmesi ve nöroprotektif etkilerinin olması etkili olabilir. Bu altta yatan mekanizmaların daha fazla araştırılması, bu hastalıkların tedavisi için yeni stratejilere ışık tutabilir (246).

Bir çalışma major depresyon hastalarında toplam oksidan seviyesi ve oksidatif stres indeksi değerlerini yüksek, toplam antioksidan seviyesi değerini ise kontrollere göre düşük saptamıştır. Hastalara; essitalopram, paroksetin veya sertralin tedavilerinden birini verdikten 3 ay sonra bakılan değerlerde, tedavi öncesine göre toplam oksidan seviyesi ve oksidatif stres indeksinin azalmış, toplam antioksidan seviyesi değerinin ise arttığı saptanmıştır (247). Yapılan bir çalışmada, farelerde stresin indüklediği oksidatif strese karşı venlafaksin tedavisi ile serum ve beyin hipokampus doku örneklerinde 8-OHdG değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (239).

Chrapko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MDB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller paroksetin tedavisi uygulanarak 8 hafta süre ile izlenmiştir. Her iki grubun tedavi öncesi, 2. Hafta, 4. Hafta, 8.Hafta ve tedaviyi bıraktıktan sonra kan örnekleri ile alınmış ve plazma NO metabolitleri (NOx) ve platelet eNOS aktivitesi incelenmiştir. Hasta grubunun müdahale öncesi bazal NOx ve platelet NOS enzim aktivitesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. 8 haftalık Paroksetin tedavisi boyunca, hem sağlıklı kontrol grubunda hem de MDB hasta grubunda plazma NOx seviyelerinin arttığı saptanmıştır (248).

Çimen ve ark. yaptığı çalışmada ise MDB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu SOD, CAT, MDA (Malondialdehit), NO ve GPx düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve 6 hafta Essitalopram 20 mg/gün tedavisi sonrası değerler incelenmiştir. NO düzeyi depresif hastalarda tedavi öncesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ilaç tedavisi ile NO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. İlaç tedavisi sonrası NO düzeyinin sağlıklı kontrollere benzer düzeye gerilemiştir (249).

Sarandol ve ark. MDB tanısı olan 90 hasta ve 54 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği bir çalışmada 6 hafta antidepresan tedavisinin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkilerini araştırdı. 6 haftalık antidepresan tedavisinden önceki ve sonraki oksidatif durumu araştırmak için serum MDA düzeyleri ve eritrosit hücrelerinin oksidasyona duyarlılığı ile antioksidan savunmayı araştırmak için plazma E vitamini, C vitamini, serum totalkarotenoid düzeyleri, total antioksidan seviyesi (TAS), eritrosit süperoksit Dismutaz (SOD) ve tam kan glutasyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda MDB'de Plazma MDA düzeyleri ve eritrositlerin oksidasyona duyarlılığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca MDB'li hastalarda eritrosit SOD aktivitesi belirgin olarak yüksek bulundu ve hastalığın şiddeti ile SOD aktivitesi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardı (250).

Lityum ve valproatın oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkili olmasında glutasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (251). Lityum, valproat, lamotrijin ve karbamazepin tedavilerinin glutasyon sentezini arttırdıkları, lityum ve valproat tedavilerinin glutasyon üzerinden antioksidan savunma sistemlerini desteklediği belirtilmektedir (252). Bir hayvan çalışmasında amfetamin ile mani indüklenmiş ve lipid peroksidasyonu artmıştır, lityum ve valproat gibi duygudurum düzenleyicilerinin hipokampal ve periferik lipid peroksidasyonunu önlediği saptanmıştır. Benzer bir çalışma da amfetaminle indüklenen mani oluşturulan sıçan modellerinde prefrontal korteks ve hipokampüste artan Tiobarbitürik Asit Reaktif Substans seviyelerine karşı lityum ve valproatın koruyucu etkilerinin olduğu saptanmıştır (253).



Lityum ve valproat ile kronik tedavi sonrasında sıçan serebral kortikal hücrelerinde artmış glutasyon seviyeleri gösterilmiştir, bu da glutasyonun lityum ve valproatın nöroprotektif etkilerinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (254). Shao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik lityum tedavisi ile Glutasyon S-Transferaz (GST) isoenzim mRNA seviyelerinin arttığını göstermiş ve GST'nin oksidatif stres ve hücre toksisitesine karşı önemli bir rolü olduğunu belirtmiştir (255). Aynı şekilde GST-M1 protein seviyeleri ve GST enzim aktivitelerinin kronik lamotrijin tedavisi ile arttığını saptamışlardır (256).

Lityum, valproat ve karbamazepin hücrelerde DNA fragmentasyonunu azaltıcı etki gösterir (159). Bir hayvan modelinde lityum ve valproat tedavilerinin oksidatif DNA hasarını azalttıkları saptanmıştır (257). Lityumun antioksidan etkileri DNA hasarında artışı önüyor olabilir (161).

Antipsikotiklere bakıldığında ise çalışmalarda tipik antipsikotiklerin oksidanları arttırıp antioksidanları düşürdüğü, atipik antipsikotiklerin ise tam tersi şekilde oksidanları düşürüp antioksidanları arttırdığı gösterilmiştir.

Krop ve arkadaşları lipit peroksidasyon ürünlerinin tipik antipsikotik ile tedavi sonrası, atipik antipsikotik ile tedavi edilenlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır (258). Atipik antipsikotikler antioksidanları arttırır ve Tiobarbiturik Asit Reaktif Substans gibi oksidatif hasar belirteçlerini düşürüp oksidatif durumu iyileştirebilirler (259).

İkinci kuşak antipsikotiklerden olanzapinin antioksidan enzim seviyelerini arttırdığı ve oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (256, 260).

## **DNA ONARIM MEKANİZMALARI**

Prokaryotik ve ökaryotik hücreler genomik bütünlüklerini korumak için çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilmektedir. Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilir (15). Küçük hasarlar çoğunlukla DNA onarım

sistemleri tarafından düzeltilirken, yüksek düzeydeki hasarlar apoptozisi uyarıp hücre ölümüne yol açar. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, sağlıklı bireylerde DNA hasarı düşük düzeylerde bulunmaktadır (261).

DNA onarım genleri iki alt gruba ayrılabilir:

- a) DNA onarımında sinyal iletimi ve onarımın düzenlenmesi ile ilgili genler,
- b) Hatalı eşleşme onarımı, baz ve nükleotid çıkarma onarımı ile ilgili genler

(262).

Bu genlerin yer aldığı onarım mekanizmaları beş grupta incelenebilir (263).

1. Direkt Tamir ya da hasarın geri döndürülmesi
2. Eksizyon (kesip-çıkarma) Tamiri
  - Baz eksizyon tamiri (BER)
  - Nükleotid eksizyon tamiri (NER)
  - Mismatch (yanlış eşleşme) eksizyon onarımı (MER)
3. Rekombinasyonel Tamir
4. SOS Tamiri
5. DNA Çift Zincir Kırıklarının Tamiri

Bu tamir mekanizmalarının en önde gelenleri eksizyon tamir mekanizmalarıdır. Bunlar; Nükleotid eksizyon tamiri (NER), Baz eksizyon tamiri (BER) ve Yanlış eşleşme tamiri (MMR)'dir (15).

Eksizyon tamiri sırasında kimyasal olarak değişmiş, yanlış eşleşmiş veya uygun olmayan bazlar genomdan kesilerek yerlerine doğru dizideki bazlar konur. BER sırasında hasarlı bazlar serbest baz olarak kesilir ve çıkartılır, BER mekanizması X-ışınları, oksijen radikalleri ve alkilleyici ajanlara bağlı DNA hasarında görev alır (261).

### **Baz Kesip Çıkarma Tamiri (BER)**

Reaktif oksijen türlerinin DNA'da oluşturduğu tek zincir kırıklarının ve baz hasarlarının tamirinde en sık kullanılan mekanizma budur (264). Baz kesip çıkarma tamirinde rol alan anahtar enzimler DNA glikozilazlardır. İnsanda yapıları birbirine benzeyen yaklaşık 10 tane DNA glikozilaz enzimi tanımlanmıştır (265). Bu yolağın

ilk basamağı hasara karşı spesifik olan DNA glikozilazlar tarafından hasarlı bazın tanınmasıdır (265).

Bu enzim, bazın N-glikozidik bağını kırar, bazı şekerden ayırır ve baz DNA'dan ayrılır. Oluşan bazsız bölge, apürinik veya apirimidinik bölge (AP Bölgesi) olarak adlandırılır. AP bölgesi AP endonükleazlar (insanda APE1) tarafından tanınır (266).

XRCC1 enzimi (X-ray cross complementing enzim), hasarlı bölgede DNA glikozilaz enziminin APE1 ile yer değiştirmesini sağlayarak hasarlı bazın çıkarılmasını hızlandırır (267). AP bölgesindeki fosfodiester bağları fosfodiesteraz enzimleri tarafından kırılır. Böylece AP bölgesinin 3' ucunda hidroksil grubu ve 5' ucunda deoksiriboz fosfat bulunan bir çentik oluşur (268). AP bölgesindeki fosfodiester bağlarının APE1 tarafından yıkılmasından sonra polimeraz-1 (PARP-1) enzimi kırık DNA uçlarına bağlanarak onları yıkımdan korumaktadır (269). PARP-1 kendisini poli ADP-ribozilasyonla aktifleştirdikten sonra BER mekanizmasında görevli diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu aşamadan sonra onarım, kısa ve uzun olmak üzere iki alternatif yoldan devam eder. Memelilerde, kısa yolda sadece bir hatalı nükleotid, uzun yolda ise 2-12 nükleotidden oluşan parçalar kesilip çıkarılır. AP bölgesinin bağlanması kısa yolda DNA polimeraz  $\beta$  tarafından gerçekleştirilir. BER'in en son basamağında ise oluşan boşluk DNA polimeraz  $\beta$  ile doldurulur ve DNA ligaz ile fosfodiester bağının oluşumu katalizlenir (270).

### ***OGG1 Geni***

OGG1 geni kromozom 3p26.2'de yer alır. 424 aminoasit uzunluğunda, 47 kDa ağırlığında olan  $\beta$ -OGG1 ve 345 aminoasit uzunluğunda, 39 kDa ağırlığında olan  $\alpha$ -OGG1 DNA glikozilazlarını kodlamaktadır (271). Yapılan çalışmalar OGG1 ekspresyonunun en fazla beyinde olduğunu belirtmektedir (272). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OGG1 geni ile ilişkili farklı polimorfizmler tanımlanmıştır, bunlardan kodon 326'daki Ser326Cys polimorfizminin OGG1 enziminin aktivitesinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Ser/Cys veya Cys/Cys OGG1 genotiplerinin DNA onarım kapasiteleri Ser/Ser OGG1 genotipinkine göre daha düşüktür (273).

### ***NEIL1 Geni***

Kromozom 15q22-q24'de yer alan insan NEIL1 genomik DNA'sı yaklaşık olarak 7,5 kb uzunluğundadır. NEIL1'in moleküler ağırlığı 43,7 kD'dir, NEIL1 toplam 390 amino asitten oluşmaktadır (274). Hemen hemen her dokuda bulunan NEIL1 ekspresyonu dokudan dokuya değişiklik göstermektedir. İnsanda en çok timüs, pankreas, karaciğer, böbrek, kas, bağırsak ve beyin gibi dokularında bulunmaktadır (275).

### ***XRCC1 (X-ray repair cross complementing group 1)***

X-ray repair complementing group 1 (XRCC1) DNA tamir genlerinden olup, 19. kromozomun q13.31 bölgesinde yer alan 17 ekzonu olan, 2087 baz çifti (bç) transkripsiyon ürünü olan bir genidir. XRCC1 gen ürünü, DNA polimeraz ve DNA ligaz III gibi DNA proteinleri ile BER ve tek iplik kırılmalarının tamirinde görev almaktadır. BER DNA tamir mekanizmasının görev aldığı hasarlar iyonize radyasyon, alkilleyici ajanlar ve oksidasyondur (276). XRCC1 DNA tamir geninde yaygın üç polimorfizm vardır. Bunlar kodon 194(Arg\_Trp), kodon 280 (Arg\_His) ve kodon 399 (Arg\_Gln)'dur. XRCC1 kodon399 evrim sürecinde türlerde korunmuştur. XRCC kodon 399'da, poly (ADPriboz) polimeraz (PARP) ile BRCT (BRCA1 C-ucu) proteini ile ilişkilidir. BER yolunda PARP, DNA iplik kırılmalarını ortaya çıkaran bir çinko parmak tipinde enzim olup, endojen oksidatif DNA hasarının tamirinde büyük öneme sahiptir (276).

### ***APE1 (apürinik/apirimidinik endonukleaz)***

APE1 geni 14. kromozomun uzun kolunun 11,2 bölgesinde (14q11.2) lokalizedir ve 318 aminoasit uzunluğundaki APE proteinini kodlamaktadır. APE1 proteini, DNA tamir mekanizmasının önemli enzimlerinden biridir. Pürin ve/veya pirimidin bazını yitirmiş bir deoksiriboz şekeri APE1 enzimi tarafından tanınır, enzim fosfodiester omurgayı keser ve hasarlı bölgeyi çıkartır. Daha sonra bir fosfodiesterazın yardımıyla hasar onarılmaya başlanır. Tek nükleotidlik boşluk, DNA polimeraz ile DNA ligaz tarafından doldurulur (277). Ayrıca endonukleaz aktivitesine ek olarak 3'-5'DNA ekzonukleaz, 3' fosfataz, 3' fosfodiesteraz aktivitelere sahiptir. Yapılan son

çalışmalar kodon 148'deki Asp148Glu polimorfizminin APE1 aktivitesiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (278).

### **DNA Onarım Mekanizmaları ve Depresyon**

DNA hasarının tamirinden sorumlu olan DNA baz eksizyon onarım yolunun bozulması, depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili olabilir. Okside olmuş bazların düzeyi, yalnızca oksidatif DNA hasarının arttığı durumlarda değil, onarım oranlarındaki farklılıklara göre de değişiklikler gösterir (16). DNA onarım enzimlerindeki bir bozukluktan dolayı kusurlu onarım DNA hasarına katkıda bulunabilir.

Bir çalışmada akut lösemi hastalarını depresif belirtisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayırmışlardır ve birbirleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır ve depresif belirtisi olan hastalarda, diğer hasta grubu ve kontrol grubuna göre OGG1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (155). Depresif belirtileri olan gastrik adenokarsinom hastaları ile depresif belirtisi olmayan gastrik adenokarsinom hastaları karşılaştırılmış, depresif belirtileri olan hastalarda hem DNA hasarında, hem de OGG1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (217).

Depresyon tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun OGG-1 ekspresyon düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada OGG-1 ekspresyon düzeylerinde %25'lik bir artış olduğu belirtilmiştir (279). Öte yandan başka bir çalışmada ise, depresyondaki hastaların Baz Eksizyon Onarım etkinliğinin sağlıklılarınkine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (280).

DNA onarımının bozulmasının depresyon patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini destekleyen çalışmalarda; geç yaşta başlayan depresyondan ziyade erken yaş başlangıçlı depresyon ile bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin daha güçlü bir ilişkisi saptanmıştır (281)

### **DEPRESYONDA BELLEK BOZUKLUKLARI**

Bellek bilgi ve yaşantıları kaydetme, depolama, saklama, tanıma ve geriye çağırma yetisidir. Belleği çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür. Süre yönünden

duyusal bellek, kısa süreli ve uzun süreli bellekten bahsedilebilir (282). Kısa süreli bellek, çok kısa bir ömrü olan duyusal bellekten gelen bilginin bir kısmını bir süre akılda tutabilmeye yarar. Bu bilginin bir kısmının tekrarlama yoluyla öğrenilerek uzun süreli belleğe kaydedildiği düşünülür. Baddeley'in çalışma belleği kavramı, kısa süreli bellek kavramını, bu bilginin işlenmesini de açıklayacak şekilde genişletmiştir (283).

Uzun süreli bellek bildirimsel (deklaratif) ve işlemsel (prosedüral) bellek türlerini içerir. Bildirimsel bellekte, hatırlama için bilinçli geri çağırım gerekmektedir. Bildirimsel bellek anlamsal (semantik) ve olaysal (epizodik) bellek olarak ayrılabilir (284). Semantik bellek öznel bir bağlantı ve olaydan bağımsız bilgileri hatırlamayı içerir (Örneğin Almanya'nın başkenti). Epizodik bellekte ise, hatırlanan olay öznel ayrıntıları (örneğin, nerede, ne zaman, kimle) ile birlikte kodlanır. Semantik bellek büyük ölçüde, zamanla özneliğini kaybeden epizodik bellek yaşantılarından yapılan genellemeler ile oluşur.

Otobiyografik bellek bildirimsel belleğin, kişinin kendi yaşamıyla ilgili, hem epizodik hem de semantik bellek bileşenleri olan bir tipi olarak kabul edilebilir. Hipokampus ve parahipokampal gyrus, bildirimsel belleğin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe kayıt süreci için kritik öneme sahiptir (285). Bildirimsel belleği oluşturan bilgi (özellikle semantik bellek) kortekste yaygın olarak kodlanır. Ön temporal lob ise korteksin farklı bölgelerinden gelen bağlantıların kavşak noktası olarak görev alır (286).

Prefrontal korteks hem kayıt hem de bilinçli geri çağırım sürecinde önemli rol oynar. Liste öğrenme testleri (Rey sözel işitsel öğrenme testi, California sözel öğrenme testi) ve hikâye öğrenme testleri (Wechsler mantıksal öğrenme testi) en sık kullanılan sözel bellek testleridir. Görsel bellek için en sık kullanılan testlerse şekil öğrenme (Rey-Osterrieth karmaşık şekil testi ve Wechsler görsel kopyalama) testleridir (287).

Major depresif bozukluk, duygudurum semptomları ve davranışsal semptomların yanı sıra bilişsel semptomlarla da ilişkilidir (288). Major depresif bozukluk ilişkili bilişsel kusurlar, bu bozukluğun gündelik işlevsellik ve iş performansı üzerindeki engelleyici etkilerinde önemli bir paya sahiptir. Ancak MDB'deki bilişsel

kusurlar ve bunların psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur (18).

Major depresif bozuklukta görülen bilişsel semptomlar; sosyal durumlar ve diğer çevresel uyaranlara karşı olumsuz bir bilişsel yanlılıkla birlikte, dikkat ve çalışma belleği gibi bir veya daha fazla bilişsel alandaki kusurla karakterizedir (289). Bu kusurlar, sıcak ve soğuk bilişsel semptomlar olarak kategorize edilebilirler. Sıcak biliş; depresif hastalarda olumsuz olaylara karşı abartılı tepkilerle sonuçlanan, emosyonel olarak değerli bilişsel durumları ifade eder (örneğin olumsuz uyaran yanlılığı, ruminasyonlar ve katastrofik yanıtlar) (290). Soğuk bilişsel semptomlar ise; yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme, bellek ve işlem hızındaki kusurları tanımlamaktadır (290).

Çocukluk dönemi travmaları, azalmış bilişsel işlevle ilişkilendirilen normal beyin gelişiminde bozukluklara yol açabilir (291). Fiziksel ve cinsel istismar sıklıkla gelecekte depresif semptom gelişimi ile ilişkilendirilir, fiziksel ve cinsel istismar ve ihmal, gelecekte depresyon gelişimine katkı sağlayabilecek bir faktör olan bilişsel kusurlara yol açan çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde gerilemeye neden olabilmektedir (291).

Oksidatif stres bilişsel gerilemeye yol açabilir, özellikle de bellek yetersizliğine neden olabilir (292, 293). Tekrarlayan atakların nörobilişsel alanda kayıp yaratması bipolar bozukluk, şizofreni (294, 295) ve tekrarlayan MDB (20)'da görülebilir. Tekrarlayan MDB'de görülen nörobilişsel kayıp, MDB ataklarının süresi ve sıklığı ile pozitif yönde ilişkilidir ve işlevsellikte kayba da neden olabilir (21). Yaşlı sağlıklı bireylerle yapılan ileriye dönük bir çalışmada, yüksek plazma kortizol seviyelerinin daha küçük hipokampal volüm ve artmış bellek kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (296).

Hipokampüste yapısal anormallikler bildiren çoğu çalışma, depresyondaki bazı alt gruplardan bahsetmektedir. Bunlar; tedaviye dirençli depresyonu olan hastalar (297), kadınlar (298), yaşlı depresif hastalar (299); tekrarlayan atakları olanlar (300) ve çocukluk çağında kronik ve ciddi fiziksel veya cinsel istismar öyküsü olan hastalardır (301).

Deklaratif bellekteki bozulmalar depresif kişilerde sıklıkla bulunmaktadır. Bu bozulmaların etkili antidepresan tedavisi ile düzeldiği bildirilmektedir (302).

Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar direk bilişsel işlevlere yönelik değil, bozuklukların tedavisine yönelik geliştirilmiştir. Bu nedenle kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi klinik çalışmalarda her zaman odak noktası olmamakta ve geniş örneklemlilerde göz ardı edilebilmektedir.

Duygudurum düzenleyicilerden lityumun motivasyon eksikliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (303). Sadece lityum kullanan bipolar bozukluk hastalarını dâhil eden izlem çalışmalarının bir bölümünde ötimik dönemde bilişsel parametrelerde fark gözlenmez iken, diğer bölümünde özellikle yürütücü işlevlerde sorunlar olduğu saptanmıştır (304). Ayrıca lityumun dikkat ve bellek üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren izlem çalışmaları da mevcuttur. Antiepileptiklerden karbamazepin ve valproat özellikle dikkat ve yürütücü işlevler alanında sorunlara neden olabilir, ancak bu etkiler hafif derecededir (305). Bir çalışmada karbamazepin, lityum, okskarbazepin, topiramet ve lamotrijinin bipolar bozukluk hastalarındaki etkileri karşılaştırılmış ve karbamazepin ve valproatın dikkat ve yürütücü işlevler üzerine olumsuz etkisi saptanmıştır. Okskarbazepin ve lamotrijinin diğer ilaçlardan nörobilişsel açıdan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (306). Epilepsi hastalarında lamotrijinin karbamazepine göre bilişsel hız ve algı testlerinde daha iyi sonuç verdiği dair veri mevcuttur (307).

Antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisi olmakla birlikte diğer etki ettiği alanlara göre etki gücü sınırlıdır (308). Antikolinergik özellikleri bulunan antipsikotiklerin işlem hızında yavaşlama ve dikkat ve sözel bellek testlerinde bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (309).

Trisiklik antidepresanlar, dikkat, psikomotor hız ve bellek gibi farklı bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabilmektedir (310). Serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin- noradrenalin geri alım inhibitörleri ve atipik antidepresanlar depresyon ile ilişkili bilişsel işlev bozukluklarında kısmen etkilidir (311).



Birkaç antidepresan majör depresyonda oksidatif hasarı azaltmak için potansiyel tedavi seçeneği olarak belirtilmiştir. Fluoksetinin insan nöronlarında oksidatif stresi azaltmada yararlı etkileri (14), desipraminin fare beyinde iskemi / reperfüzyonun neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu etkileri (238), venlafaksinin nöronlarda strese bağlı oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu rolü (239) ve deprenilin substantia nigra nöronlarında oksidatif strese karşı korumada etkisi bildirilmiştir (240).

Antidepresanlarla yapılan tedavi beyinde strese bağlı artan malondialdehit ve protein karbonil birikim seviyelerini düşürebilir, yani bu ilaçlar lipid peroksidasyonunu azaltabilir (241-244).

Çalışmalarda test edilen farklı etki mekanizmalarına sahip antidepresanların hemen hemen hepsinin DNA hasarını önleyebileceği gösterilmiştir. Antidepresanların DNA hasarına karşı etkilerinin, psikiyatrik hastalıklarda ortaya çıkan depresif belirtileri hafifletmek için klinik kullanımlarında etki mekanizmalarından biri olabileceğine işaret edilmektedir (245).

Bu bulgular neden farklı mekanizmalara sahip antidepresanların genellikle depresyon belirtilerini azalttığını açıklayabilir. Çalışmalar bazı antidepresanların hidroksil radikallerini süpürmeleri, antioksidan savunma enzimlerini up regüle etmesi ve nöroprotektif etkilerine yeni bir özellik ekleyebilir. Bu altta yatan mekanizmaların daha fazla araştırılması, bu hastalıkların tedavisi için terapötik stratejilere ışık tutabilir (246).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

#### Araştırmanın Evreni

Bu araştırmaya Ocak 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda ayaktan ya da yatarak unipolar depresif bozukluk tanısı alan ve araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan, 18–60 yaş arası, her iki cinsiyetten toplam 80 erişkin hasta alınmıştır. Vakaların 40'ı tek atak depresyon, 40'ı tekrarlayan depresyon olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. Çalışmaya ayrıca 18–60 yaş arasında, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen, yaş ve sigara içme alışkanlıkları açısından eşleştirilmiş, fiziksel, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan gönüllü 40 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak alınmıştır.

Katılımcıların ruhsal durum muayeneleri, psikometrik ölçümleri, sözel bellek süreçleri testi ve kan alma işlemleri, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir (Sözel bellek süreçleri testi bu konuda deneyimli bir klinik psikolog tarafından yapılmıştır). Lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi, in vitro assay yöntemiyle ilaç etkisinin ölçülmesi, gerçek zamanlı Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction=PCR) ile 8- Oksoguanin DNA glikozilaz (OGG1), Nei-like DNA glikozilaz (NEIL1), X-ray repair cross complementing group (XRCC-1), apürinik/apirimidinik endonukleaz (APEX-1) ve Beta-Aktin gen ekspresyonlarının ile belirlenmesi işlemleri Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

#### Vaka Grubuna Dâhil Olma ve Dışlama Kriterleri

##### *Hasta Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri*

1. DSM 5 tanı kriterlerine göre Unipolar depresif bozukluk tanısı almış olması,
2. Hasta yaşının 18 - 60 arasında olması,

3. Mental kapasitenin normal olması,
4. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması,
5. Okur-yazar olması

### ***Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri***

1. Eşlik eden nörolojik veya fiziksel kronik hastalığın bulunması,
2. Klinik olarak mental retardasyonu olması,
3. Eşlik eden psikiyatrik bozukluğun olması,
4. Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması

### ***Kontrol grubu***

18–60 yaş arası mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen, yaş ve sigara kullanımı olarak eşlenmiş ve onam vermiş 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır.

## **VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

### **Klinik Tanı ve Değerlendirme**

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan görüşme formları ile katılan sağlıklı bireylerin ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim süresi, hasta ise hastalığın başlangıç yaşı, süresi, varsa eş tanıları ve kullanmakta olduğu ilaçlar saptanmış ve kayıt altına alınmıştır. Bütün katılımcıların psikiyatrik muayeneleri yapılmış ve tanıları belirlenmiştir. Mevcut belirti düzeyini değerlendirmek amacıyla Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) uygulanmış, sözel bellek süreçleri testi yapılmıştır. Bu işlemlerin tamamlanmasından

sonra 6 ml venöz kan örnekleri çevresel faktörlerden etkilenmenin en az olması için alındıktan hemen sonra, karanlık ortamda comet analizi ile genotoksisite tespiti ve gen ekspresyonlarının gerçek zamanlı Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction=PCR) ile değerlendirilmiştir.

### **KGİÖ (Klinik Global İzlenim Ölçeği)**

Klinisyenin değerlendirmesine göre 1-7 arasında puanlama esasına dayanan bir değerlendirme ölçeğidir. Ruhsal bozukluğun şiddetini ve hastalık belirtilerinin seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir (1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta) (312).

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

1960 yılında geliştirilen ölçek, hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşmaktadır. En fazla 53 puan alınır, 0 - 7 puan depresyon olmadığını, 8 - 15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16 - 28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (313) (314).

### **Sözel Bellek Süreçleri Testi**

Orijinal hali; Rey (1964) tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. Standardizasyon çalışması Öktem Ö. tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir. İkincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması

sürecidir. Üçüncüsü; hatırda tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi toplanır. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testin herhangi bir nedenle bir formunun geçersiz kalması durumunda uygulanabilecek ikinci bir listesi bulunmaktadır (315).

### **ETİK KOMİSYON ONAYI**

Araştırmaya katılan tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam alınmıştır.

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.11.2018 tarihli 60.116.787-020/77477 sayılı kararı ile onaylanmış ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2019TIPF009 Proje numarası ile desteklenmiştir.

### **COMET YÖNTEMİ İLE GENOTOKSİSİTE TESPİTİ**

Comet yöntemi ile kontrol grubu ve hasta gruplarına ait kanlardan lenfosit izolasyonu ve DNA hasarının tespiti gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan araç gereçler, sarf malzemeler ve kimyasallar ile çözeltiler tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:Yöntemde Kullanılan Gereçler ve Markaları**

<b>Gereçler</b>	<b>Marka</b>
Mikrodalga Fırın	Arçelik, Türkiye
Dijital Terazı	Sartorius, Almanya
Elektroforez Tankı İçin Chiller	WITEG, Wise Circu Fuzzy Control System, Almanya
Falkon Tüpler (15ml,50 Ml)	BD Falcon, BD Biosciences, ABD
Flouresan Mikroskop	Nikon, Japonya
Manyetik Karıştırıcı	Torrey PINES SCIENTIFIC, ABD
<i>Comet</i> Yöntemi İçin Elektroforez Tankı	Cleaver Scientific, CLS- COM20 model, İngiltere
Soğutmalı Santrifüj	SIGMA, ABD
Otomatik Pipetler	Eppendorf, ABD
Lam ve Lameller	Isotherm Microscope Slider, Almanya
<i>pH metre</i>	WTW inoLab®, Almanya

**Tablo 2:Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları**

<b>Madde</b>	<b>Marka</b>
Agaroz (yüksek ve düşük erime noktalı)	Lonza, Sea Plaque ® Agarose, İsviçre
Histopak-1077	Sigma Aldrich ® , ABD
Metanol	Sigma Aldrich ® , ABD
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Genaxxon biosciences, Almanya
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	Fischer BioReagents ®,ABD
Phosphate buffered saline (PBS)	Gibco, Avustralya
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma Aldrich ® , ABD
Triton X-100	Fischer Chemicals ®, ABD
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma ® Aldrich, ABD
Trizma base (Tris)	Fischer BioReagents ®, ABD
NaCL	Sigma Aldrich ® , ABD
Hidroklorik asit (HCl)	Sigma Aldrich ® , ABD
Etidyum bromür	Sigma Aldrich ® , ABD

**Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması**

5 M NaOH çözeltisi:200 g NaOH distile suyla 1000 ml'ye tamamlandı.

0.5 M EDTA çözeltisi:73.05 g EDTA distile suyla 500 ml'ye tamamlandı.

Stok 100 µg/ml Etidyum Bromür Çözeltisi: 10 mg boya 50 ml distile suda çözüldü. Boyama sırasında stok 1:10 oranında seyreltilerek kullanıldı.

Stok Lizis Çözeltisi:2.5 M NaCl 146.1 g,100 mM EDTA 37.2 g, 10 mM Tris 1.2 g, Distile su 900 mL. Çözeltinin pH'ı 10'a ayarlandı. Hazırlanan stok lizis çözeltisi buzdolabında saklandı. Kullanmadan önce her 100 mL çözelti için 1 mL Triton X ve 10 mL DMSO ilave edildi.

Elektroforez Tamponu:0,3 M NaOH 60 mL,1 mM EDTA 2 mL, Distile su 938 ml

Nötralizasyon Tamponu:0.4 M Tris 48.5 g, Distile su 1000 mL, Çözeltinin pH'ı konsantre HCl ile pH 7.5'e ayarlandı.

Düşük kaynama dereceli agaroz (LMA) (%1 ):Distile su içinde hazırlandı.

Yüksek kaynama dereceli agaroz (HMA) (%1,8 ):Distile su içinde hazırlandı.

### **Hücrelere Comet Yönteminin Uygulanışı**

Lenfosit hücrelerinde DNA hasarını belirlemek için alkali Comet yöntemi kullanıldı. Çalışma prosedürü aşağıdaki gibidir:

1- Deney yapılacağı günden bir gün önce lamalar % 1,8'lik HMA çözeltisine daldırıldı ve bir tarafı silinerek düz bir zemine yerleştirildi. İşlem süresince agarozun donmaması için kap 40°C'lik su banyosunda tutuldu.

2- Deney günü ilk olarak %1'lik LMA çözeltisi hazırlandı ve 37.5°C'lik su banyosuna konuldu ve lizis ve elektroforez çözeltileri hazırlanarak soğumaları için buzdolabına bırakıldı.

3- 3 mL kan 3mL histopaque solüsyonu üzerine yavaşça eklendi. +4°C'de 2100 rpm'de, 30 dakika santrifüj edildi.

4- Lenfosit tabakası alınarak PBS ile yıkandı.



5- Bu süspansiyondan alınan 60  $\mu\text{L}$  lenfosit ve 180  $\mu\text{L}$  LMA ayrı bir ependorf tüp içerisinde karıştırıldı ve karışımdan 40  $\mu\text{L}$  alınarak lamlara damlatıldı.

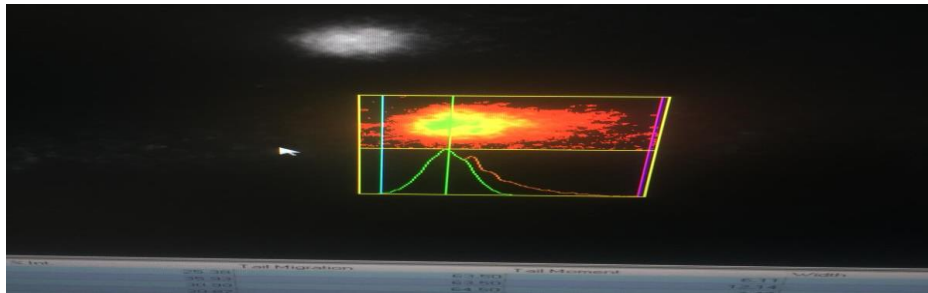
6- Lamlara yayılan hücrelerin düzgün dağılması amacıyla üzerlerine lamel kapatıldı. Agarozun katılması için lamlar 40 dakika buzdolabında bekletildi ve süre sonunda lameller yavaşça çıkarıldı.

7- Lizis çözeltisine alınan lamlar 1 saat 15 dakika boyunca buzdolabında bekletildi.

8- Lizis çözeltisinden çıkarılan lamlar distile suyla yıkanıp elektroforez tankına yerleştirildi. Tankta elektroforez çözeltisi eklendikten sonra lamlar 20 dakika akım uygulamadan bekletildi. Ardından uygun akım (1V/cm, 300mA) ayarlandı ve 20 dakika, 4°C' de elektroforez aşaması gerçekleştirildi.

9- Elektroforez tankından alınan lamlar distile su ile yıkandı ve nötralizasyon çözeltisinde 15 dakika bekletildi. Nötralizasyonun ardından lamlar -200C'lik metanole 5 dakika daldırıldı. Metanolden çıkarılan lamlar düz bir zemine koyularak kurutuldu Görüntüleme öncesi lamlar etidyum bromür (45  $\mu\text{L}$ ) ile boyandı ve görüntü analizi gerçekleştirildi.

10- Comet yönteminde görüntü analizinde hazırlanan preparatlar, Comet Assay IV Version 4.3.2 for Basler FireWire görüntü analiz programı kullanılarak Floresan Mikroskop (Nikon) yardımıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil-1).



**Şekil 1: Comet Assay IV Versiyon**

Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile BU (Baş uzunluğu,  $\mu\text{m}$ ); KU (Kuyruk uzunluğu,  $\mu\text{m}$ ); BY (Baş Yoğunluğu: Baş kısmındaki DNA yüzdesi, % B-DNA olarak ifade edilir); KY (Kuyruk Yoğunluğu: Kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi, % K-DNA olarak ifade edilir) ve KMo (Kuyruk Momenti,  $\mu\text{m}$  olarak ifade edilir, % K-DNA ile KU'nun çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir) parametreleri kullanıldı. Buna göre DNA hasarı arttıkça baş uzunluğu artmakta ve baş yoğunluğu da azalmaktadır. Ayrıca DNA hasarı arttıkça kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentleri de artmaktadır (Şekil 2).

### Şekil 2: Comet Yöntemiyle Gösterilen, Giderek Artan DNA Hasarı Görüntüleri



### In Vitro Comet Yöntemi

In vitro comet yönteminde hasta grubunda en sık kullanılan ilaçlardan olan Valproik Asit, lityum, lamotrijin, fluoksetin, sertralın, venlafaksin, mirtazapinin kana direkt olarak in vitro uygulanması ile DNA hasarı oluşturma durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu kapsamda kontrol grubu üyelerinden seçilen 3 adet sağlıklı gönüllüden her bir örnek için yaklaşık 3 ml kan alınmış ve bu kanların bir tanesi herhangi bir ilaç uygulaması olmaksızın iç kontrol olarak kullanılmıştır. Diğer kan örneklerine bu ilaçlar terapötik dozun %0,1–0,5'i olacak şekilde suda dilüe edilmiş olarak 37 °C de 30 dakika inkübe edilerek ilaçla muamele edilmiştir (9). İnkübasyon sonunda normal comet prosedürü uygulanarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

## RNA İZOLASYONU VE REAL-TİME PCR İLE GEN EKSPRESYON DEĞİŞİMİNİN BELİRLENMESİ

### Kandan RNA İzolasyonu

Kan örneklerinden elde edilen çekirdekli kan elemanlarından RNA izolasyonu gerçekleştirilip cDNA sentezi yapılmış ve Real-Time PCR ile OGG1, NEİL1, XRCC1, APEX1 genlerinin kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki mRNA düzeyindeki gen ekspresyon değişimi karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda öncelikle kandan RNA izolasyon protokolü gerçekleştirilmiştir.

Elde Edilen örneklerden RNA izolasyonu için Trizol ile RNA eldesi işlemi gerçekleştirilmiştir. Gen düzeyinde ekspresyon değerlendirilmesi için çekirdekli kan hücrelerinden RNA izolasyonu Trizol Regant (Ambion) yardımıyla üretici firmanın kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

1- Öncelikli olarak 2ml kandan, RBC Lizis Buffer (89,9 g NH<sub>4</sub>Cl; 10 g KHCO<sub>3</sub>, 2 ml 0,5 M EDTA) yardımıyla 25000 rpm de 3 kez santrifüj edilerek çekirdeksiz kan hücreleri patlatılıp çekirdekli kan hücreleri olan akyuvarlar izole edilmiş ve 500µl trizol ile çözülüp aşağıdaki Trizol ile RNA izolasyonu protokolü uygulanmıştır.

2- Homojenat 1 ml'lik ependorf tüplere alınmış ve oda sıcaklığında 10 dk. inkübasyona bırakılmış ve ardından her bir ependorf tüpe 100 µL kloroform eklenip ve iyice pipetlendikten sonra tekrar oda sıcaklığında 15 dk. inkübe edilmiştir.

3- Daha sonra +4°C' de 15.000 g'de 20 dk. santrifüj edilmiş ve renksiz olan üst faz toplanmış, ayrı ependorf tüplere alınmıştır. Toplanan üst fazın üzerine 500 µL izopropanol eklenip, pipetlenerek ve 10 dk oda sıcaklığında beklenmiştir.

4- +4°C' de 15.000 g'de 30 dk. santrifüj edildikten sonra süpernatant dikkatlice atılıp peletin üzerine %70'lik etanol konulmuş ve +4°C' de 12.000 g'de 10 dk. santrifüj edildikten sonra tekrar süpernatant atılıp, pellet kısa bir süre hava ile kurutulmuştur.

5- Son olarak pellet 40 µl RNase-DNase free su ile çözülmüştür.

6- Takiben elde edilen RNA'ların miktar ve kalitesi nanodrop cihazı ile tespit edilmiştir. İzole edilen RNA'nın konsantrasyonu ve saflığı Nanodrop cihazı (Termo) yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Nanodrop ile RNA örneklerinin ölçülmesi işleminde öncelikle uygun konsantrasyonlarda (cihazın ölçebileceği RNA konsantrasyon aralığı 2-3000 ng/μl'dir) sulandırılan RNA örnekleri, 1μl RNAse free su ile Nanodrop cihaz kaidesi üzerine bir damla halinde pipetlenip ve bilgisayardaki program analizi ile kör alındıktan sonra, 1μl olacak şekilde pipetlenip 230, 260,280 nm'de okunmuştur.

Elde edilen örnekler RT-PCR analizi için cDNA sentezine hazır hale getirilmiştir.

### **cDNA Sentezi**

İzole edilen RNA'lardan, cDNA sentezi Transcriptor High Fidelity cDNA sentez kiti (CatNo: 05 081 955 001) ile oligo d(T) primeri ve Revers Transkriptaz enzimi (RT) kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. cDNA sentez karışım prosedürü Tablo 4'te verilmiştir. Karışım hazırlandıktan sonra cDNA sentezi için 50°C' de 1 saat inkübe edilmiş ve süre sonunda, enzimi inhibe etmek için 85°C'de 5 dakika bekletilmiştir. Sentezlenen cDNA'lar, RT-PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapmak üzere -20°C'de muhafaza edilmiştir.

**Tablo 3:cDNA Sentez Karışımı**

	<b>Hacim</b>	<b>Son konsantrasyon</b>
<b>Total RNA</b>	Değişken	2µg
<b>Oligo(dT)</b>	1µl	2,5 µM
<b>Primer</b>		
<b>dNTP karışımı (10 mM)</b>	1 µl	500 µM
<b>5X RT tamponu</b>	4 µl	1X
<b>DTT</b>	1 µl	5mM
<b>Protector RNase</b>	0,5 µl	20 U
<b>Inhibitör</b>		
<b>Easyscript plus RTase (200U/µL)</b>	1 µl	200 ünite
<b>RNAaz içermeyen su</b>	Değişken	-
<b>Son hacim</b>	20 µl	-

### **Gerçek Zamanlı (Real-Time) PCR Yöntemi**

Gerçek zamanlı PCR, gen ekspresyon ürününün kantitasyonu amacıyla kullanılan hassas moleküler bir metoddur. Bu yöntem sayesinde, RNA örnekleri kalitatif ve kantitatif olarak kısa sürede analiz edilebilmekte, çok sayıda örnek son derece düşük kontaminasyon riskiyle güvenle çalışılabilmektedir. Gerçek zamanlı

PCR’da ürünlerin analizi reaksiyon esnasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, PCR ürününün mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Bu çalışmada da 96 kuyucuklu mikropılaka okuyabilen Gerçek Zamanlı PCR sistemi kullanılmıştır.

Step One Plus Real-time PCR System, gerçek zamanlı bir PCR cihaz olup, amplifikasyon ürünlerinin artışı eş zamanlı olarak takip edilebilmektedir. Oldukça hızlı ısıtma ve soğutma kapasitesi sayesinde, tek bir grup için aynı anda 96 gen ekspresyonuna 30–45 PCR döngüsü, yaklaşık olarak bir buçuk saat içinde yapılabilmektedir. Sistemde, SYBR Green metodu kullanılmıştır. SYBR Green boyası çift sarmal DNA’nın küçük girintisine bağlanan ve oldukça uzun süre dayanıklılığını kaybetmeyen bir boyadır (30 amplifikasyon döngüsü sonrası aktivitesinin yalnızca %6’sını kaybeder). Ancak bu çalışmada kullandığımız modifiye edilmiş SYBR Green boyası DNA’nın hem büyük hem de küçük girintisine bağlanmaktadır. Uyarılma ve ışık saçma dalga boyları light cycler’ın optik filtre setine uymaktadır. Amplifikasyon öncesi reaksiyon karışımı denatüre edilmiş DNA’yı, primerleri ve boyayı içerir. Bağlanmamış olan boya az miktarda florasan yayarak, daha sonraki bilgisayar analizlerinden çıkartılan, minimum arka fon florasan sinyalinin oluşturur. Primerlerin bağlanması ile az sayıdaki boya molekölü çift sarmal DNA’ya bağlanır. DNA’ya bağlanması, SYBR Green moleküllerinin uyarılma sonucu ışık saçmalarını etkili şekilde artmasına neden olur. Uzama aşaması esnasında çift sarmal DNA oluştuğunda, daha fazla sayıda boya molekölü bağlanır. Reaksiyon devamlı denetlenerek, florandaki artış eş zamanlı olarak bilgisayar ekranından izlenir. Diğer döngünün ısıtma basamağında DNA denatüre edildiğinde boya molekölüleri serbest kalır ve florasan sinyali düşmektedir.

Gerçek-zamanlı PCR işleminde, “*OGGI, XRCCI, APEX1 ve NEIL 1*” genlerinin mRNA düzeyindeki gen ekspresyonu değişimini araştırılmıştır. Bu genlere ait forward ve reverse dizileri tablo 5’te gösterilmiştir. Diziler OriGene (<https://www.origene.com/>) online web sayfası ve BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) yazılımları kullanılarak dizayn edildi. Bunun için housekeeping gen olan *Beta-aktin* geni çalışmamızda kullanılmıştır. Reaksiyon aşamasında, her bir kuyucuk başına “5 µl SYBR Green” (Applied

Biosystem, USA), “6,5 µl moleküler biyolojik saflıkta su”, “1,5 µl cDNA”, “1 µl Forward Primer” ve “1 µl Reverse Primer” kullanılarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan reaksiyon karışımları 96-kuyucuklu plakaya aktarılmış ve plakanın yüzeyi şeffaf yapışkan etiketle kapatılmıştır. StepOne Plus gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklenen plaka, 95°C’de 10 dk. 40 döngü olacak şekilde 95°C’de 15 sn ve 60°C’de 10 dk.olacak şekilde amplifiye edilmiştir.

**Tablo 1:Çalışmada kullanılan 5 adet genin forward ve reverse primer dizileri**

	<b>Gen İsmi</b>	<b>Primer Dizi</b>
<b>1</b>	<i>Beta-aktin</i>	F:TCCTCCTGAGCGCAAGTACTC R:CTGCTTGCTGATCCACATCTG
<b>2</b>	<i>OGGI</i>	F:GGCTCAACTGTATCACCCTGG R: GGCGATGTTGTTGTTGGAGGAAC
<b>3</b>	<i>NEIL1</i>	F:GACAGAGGCAAGTGGCAAAGCA R:GCCTCATTACAACTGGCTGG
<b>4</b>	<i>APEX1</i>	F:CTGCTCTTGGAATGTGGATGGG R:TCCAGGCAGCTCCTGAAGTTCA
<b>5</b>	<i>XRCCI</i>	F:CGGATGAGAACACGGACAGTGA R:GAAGGCTGTGACGTATCGGATG

## VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc: "Tukey Testi") kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (Post hoc: "Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi") kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Ki kare Analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında DSM V'e göre tanı konmuş 18-60 yaş arası araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan 40 tek atak unipolar depresyon hastası ile 40 tekrarlayan unipolar depresyon hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Araştırmamızda tekrarlayan depresyon grubunda yer alan 2 hasta düzensiz antipsikotik kullanımı nedeni ile 1 hasta da ailede bipolar bozukluk öyküsü olması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

### SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamızda, katılımcıların sosyodemografik değişkenlerinden yaş, cinsiyet, medeni durum, vücut kitle indeksi, göç durumu, yaşadığı bölge, kimlerle birlikte yaşadığı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelirin gideri karşılayıp karşılamaması, alkol ve sigara kullanımı, kullanıyorsa miktarı araştırılmıştır.

**Tablo 5: Grupların Yaş, Cinsiyet ve Medeni Durum Bulguları**

	<b>Tek atak depresyon</b>	<b>Tekrarlayan depresyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Yaş</b>				
<b>Ortalama (ss)</b>	31.63 ± 11.4	35.73 ± 12.65	34.68 ± 11.03	0.318 *
<b>Cinsiyet- kadın</b>	28 (70)	29 (78,4)	27 (67,5)	0.543 **
<b>Cinsiyet-erkek</b>	12 (30)	8 (21,6)	13 (32,5)	
<b>Medeni durum- Evli</b>	22 (55)	20 (54,1)	24 (60)	0.475**
<b>Medeni durum- Bekâr</b>	17 (42,5)	13 (35,1)	15 (37,5)	
<b>Medeni durum- Boşanmış</b>	1 (2,5)	4 (10,8)	1 (2,5)	

\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. \*\* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 5’ de özetlenmiştir. Buna göre tek atak depresyon hastalarının yaş ortalaması  $31.63 \pm 11.4$  yıl; tekrarlayan depresyon hastalarının yaş ortalaması  $35.73 \pm 12.65$  yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması  $34.68 \pm 11.03$  yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların %71.8’inin (n=84) kadın olduğu ve %28.2’ inin (n=33) erkek olduğu bulgularıdır. Tek atak depresyon hastalarının %70’ i (n=28) kadın % 30 u (n=12) erkektir. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların %78.4’ü (n=29) kadın, % 21.6 ’ sı (n=8) erkektir. Kontrol grubunda % 67.5 (n=27) kadın, % 32.5 (n=13) erkek gönüllü bulunmaktadır. Gruplar arasında yaş (p=0.318) ve cinsiyet (p=0.543) dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların medeni durumlarına bakıldığında tek atak depresyon hastalarının % 55 ’ i (n=22) evli % 42.5’ i (n=17) bekâr olup % 2.5 ’ i (n=1) daha önce evlenip boşanmıştır. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların %54.1’ i (n=20) evli, % 35.1’ i (n=13) bekâr olup %10.8’ i (n=4) daha önce evlenip boşanmıştır. Kontrol grubunda % 60 (n=24) evli, % 37.5 (n=15) bekâr gönüllü bulunmakta %2.5 (n=1) ise daha önce evlenip boşanmıştır. Gruplar arasında medeni durum bilgileri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır(p=0,475) (Tablo 5).

**Tablo 6: Grupların yaşadığı bölge ve göç durumları**

	<b>Tek atak depresyon</b>	<b>Tekrarlayan depresyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Yaşadığı bölge- kırsal</b>	7 (17.5)	10 (27)	3 (7.5)	0.075*
<b>Yaşadığı bölge - kentsel</b>	33 (82.5)	27 (73)	37 (92.5)	
<b>Göç durumu- var</b>	5(12.5)	6 (16.2)	0 (0)	<b>0.007*</b>
<b>Göç durumu-yok</b>	35 (87.5)	31 (83.8)	40 (100)	

\*Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların yaşadığı bölge ve göç durumlarına bakıldığında tek atak depresyon hastalarının %17.5’ inin (n=7) kırsal kesimde yaşadığı, % 82.5’ inin (n=33) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonu olan

hastaların % 27' sinin (n=10) kırsal kesimde yaşadığı, % 73' ünün (n=27) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda katılımcıların % 7.5' inin (n=3) kırsal kesimde yaşadığı, % 92.5' inin (n=37) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Gruplar arasında yaşadıkları bölge açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,75) (Tablo 6). Ayrıca tek atak depresyon hastalarının %12.5' inin (n=5) göç yaşadığı, %87.5 inin ise (n=35) herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların %16.2' sinin (n=6) göç yaşadığı, %83.8 inin ise (n=31) herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise katılımcıların tamamının (n=40) hayatı boyunca herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi. Kontrol grubu ile tek atak ve tekrarlayan depresyon grupları arasında göç öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.007) (Tablo 6).

**Tablo 7: Grupların kimlerle yaşadığı ve eğitim düzeyi bilgileri**

	<b>Tek atak depresyon</b>	<b>Tekrarlayan depresyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Yalnız yaşıyor</b>	5 (12.5)	4 (10.8)	3 (7.5)	
<b>Ailesi ile yaşıyor</b>	28 (70)	31 (83.8)	29 (72.5)	0.306*
<b>Arkadaşları ile yaşıyor</b>	7 (17.5)	2 (5.4)	8 (20)	
<b>Eğitim süresi ortalama (ss)</b>	10.15 ± 4.33	10.41 ± 4.04	12.55 ± 3.54	<b>0.013**</b>

\*Ki kare testi kullanılmıştır. \*\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların kimlerle yaşadığı bilgilerine bakıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 12.5' inin (n=5) yalnız yaşadığı, % 70' inin (n=28) ailesi ile yaşadığı, %17.5' inin (n=7) arkadaşları ile yaşadığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonlu hastaların %10.8 'inin (n=4) yalnız yaşadığı, % 83.8' inin (n=31) ailesi ile yaşadığı, %5.4' ünün (n=2) ise arkadaşları ile yaşadığı tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise % 7.5' inin (n=3) yalnız yaşadığı, % 72.5' inin (n=29) ailesi ile yaşadığı, %20' sinin (n=8) ise arkadaşları ile yaşadığı belirlenmiştir. Gruplar arasında sosyal destek açısından kimlerle yaşadıkları arasında anlamlı fark yoktur (p=0.306) (Tablo 7).

Tek atak depresyon hastalarının ortalama eğitim süresi  $10.15 \pm 4.33$  yıl; tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama eğitim süresi  $10.41 \pm 4.04$  yıl; kontrol grubunun ortalama eğitim seviyeleri ise  $12.55 \pm 3.54$  yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun değerleri tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.013$ ) (Tablo 7).

**Tablo 8: Grupların Çalışma Maddi Durum ve Vücut Kitle İndeksi Bilgileri**

	Tek atak depresyon	Tekrarlayan depresyon	Kontrol	P
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Çalışma durumu- çalışıyor</b>	18 (45)	16 (43.2)	27 (67.5)	0.056*
<b>Çalışma durumu- çalışmıyor</b>	22 (55)	21 (56.8)	13 (32.5)	
<b>Gelir-gider- karşılıyor</b>	30 (75)	27 (73)	31 (77.5)	0.899*
<b>Gelir-gider- karşılamıyor</b>	10 (25)	10 (27)	9 (22.5)	
<b>Vücut kitle indeksi</b>	$23.81 \pm 4.15$	$25.9 \pm 6.44$	$24.97 \pm 5.3$	0.394**

\*Ki kare testi kullanılmıştır. \*\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların çalışma ve maddi durum bilgilerine bakıldığında: tek atak depresyon hastalarının %45 'inin ( $n=18$ ) çalıştığı, % 55 'inin ( $n=22$ ) ise çalışmadığı; tekrarlayan depresyonlu hastaların % 43.2' sinin ( $n=16$ ) çalıştığı, % 56.8' inin ( $n=21$ ) çalışmadığı; sağlıklı kontrollerden % 67.5 'inin ( $n=27$ ) çalıştığı, % 32.5 'inin ( $n=13$ ) ise çalışmadığı belirlenmiştir. Gruplar arasında çalışma durumu açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0,056$ ) (Tablo 8).

Aylık gelirin gideri karşılayıp karşılamaması durumuna bakıldığında tek atak depresyon hastalarının % 75' inin ( $n=30$ ) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, %25' inin ( $n=10$ ) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı; tekrarlayan depresyonlu hastaların %73' ünün ( $n=27$ ) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, % 27' sinin

(n=10) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı; sağlıklı kontrollerin % 77.5' inin (n=31) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, %22.5'inin (n=9) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı belirlendi. Gruplar arasında gelir gider dengesi açısından anlamlı fark yoktur (p=0.899) (Tablo 8)

Çalışmaya alınan katılımcılar vücut kitle indeksi açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının vücut kitle indeksi  $23.81 \pm 4.15$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların  $25.9 \pm 6.44$  sağlıklı kontrol grubunda ise  $24.97 \pm 5.3$  olarak saptanmıştır. Gruplar arasında vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktur (p=0.394) (Tablo 8).

**Tablo 9: Grupların Sigara ve Alkol Kullanım Bilgileri**

	<b>Tek atak depresyon</b>	<b>Tekrarlayan depresyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Alkol-hiç</b>	32 (80)	29 (78.4)	32 (80)	
<b>Alkol-nadiren</b>	6 (15)	6 (16.2)	4 (10)	0.825 *
<b>Alkol- haftada 1-2 kez</b>	2 (5)	2 (5.4)	4 (10)	
<b>Sigara-var</b>	22 (55)	22(59.4)	23 (57.5)	
<b>Sigara-yok</b>	17 (42.5)	13 (35.1)	13 (32.5)	0.924 *
<b>Sigara-bırakmış</b>	1 (2.5)	2 (5.5)	4 (10)	
<b>Sigara-miktar paket-yıl</b>	$5.49 \pm 9.75$	$5.18 \pm 10.38$	$4.63 \pm 8.23$	0.856 **

\*Ki kare testi kullanılmıştır. \*\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların sigara ve alkol kullanım bilgilerine bakıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 80' inin (n=32) hiç alkol kullanmadığı, % 15' inin (n=6) nadiren alkol kullandığı, %5'inin (n=2) ise haftada 1-2 kez alkol kullandığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonlu hastaların %78.4 'ünün (n=29) hiç alkol kullanmadığı, % 16.2' sinin (n=6) nadiren kullandığı, %5.4'ünün (n=2) ise haftada 1-2 kez alkol kullandığı tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise %80' inin (n=32) hiç alkol kullanmadığı, % 10'nun (n=4) nadiren kullandığı, %10' unun (n=4) ise

haftada 1-2 kez kullandığı belirlenmiştir. Tüm gruplarda haftada 1-2 kereden daha fazla alkol kullanımına rastlanmamıştır. Gruplar arasında alkol kullanım dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0.825$ ) (Tablo 9).

Sigara kullanım durumlarına bakıldığında: tek atak depresyon hastalarının % 55' inin ( $n=22$ ) sigara kullandığı, % 42.5' inin ( $n=17$ ) sigara kullanmadığı, % 2.5' inin ( $n=1$ ) ise kullanıp bıraktığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonlu hastaların % 59.4' ünün ( $n=22$ ) sigara kullandığı, % 35.1' inin ( $n=13$ ) sigara kullanmadığı, % 5.5' inin ( $n=2$ ) ise kullanıp bıraktığı; sağlıklı kontrollerden % 57.5' inin ( $n=23$ ) sigara kullandığı, % 32.5' inin ( $n=13$ ) sigara kullanmadığı, %10' unun ( $n=4$ ) ise kullanıp bıraktığı belirlenmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0.924$ ) (Tablo 9).

Sigara kullananlardan miktarına bakıldığında ise tek atak depresyon hastalarının  $5.49 \pm 9.75$  paket/yıl sigara kullandığı, tekrarlayan depresyonlu hastaların  $5.18 \pm 10.38$  paket/yıl sigara kullandığı, sağlıklı kontrollü grupta ise  $4.63 \pm 8.23$  paket/yıl sigara kullanımını belirlenmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım miktarı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0, 856$ ) (Tablo 9) .

Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan uyuşturucu madde kullanan yoktur.

**Tablo 10: Grupların klinik özellikleri açısından karşılaştırılması**

	Tek atak depresyon	Tekrarlayan depresyon	p
	n(%)	n(%)	
<b>Aile öyküsü yok</b>	32 (80)	15 (40.5)	<b>0.000*</b>
<b>Ailede depresyon var</b>	8 (20)	22 (59.5)	
<b>Yatış öyküsü yok</b>	36 (90)	20 (54.1)	<b>0.000*</b>
<b>Yatış öyküsü var</b>	4 (10)	17 (45.9)	
<b>Özkıym öyküsü yok</b>	36 (90)	24 (64.9)	<b>0.008*</b>
<b>Özkıym öyküsü var</b>	4 (10)	13 (35.1)	
<b>EKT öyküsü yok</b>	40 (100)	34 (91.9)	0.106*
<b>EKT öyküsü var</b>	0 (0)	3 (8.1)	
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>	31.18 ± 11.34	25.19 ± 9.16	<b>0.011**</b>
<b>Takip süreleri</b>	0.36 ± 0.82	6.03 ± 8.1	<b>0.000**</b>
<b>Yatış sayıları</b>	0.13 ± 0.4	1.16 ± 1.72	<b>0.0001**</b>
<b>HAM-D</b>	18.98 ± 5.58	20.32 ± 3.79	0.119**
<b>KGIÖ</b>	4.25 ± 0.71	4.62 ± 0.64	<b>0.017**</b>

\*Ki kare testi kullanılmıştır. \*\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların aile öyküsüne bakıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 80' inin (n=32) ailesinde psikiyatrik hastalık yokken % 20' sinin (n=8) ailesinde depresif bozukluk olduğu belirlendi. Tekrarlayan depresyon hastalarının ise % 40.5' inde (n=15) ailesinde psikiyatrik hastalık yokken % 59.5 ' inin (n=22) ailesinde depresyon olduğu belirlendi. Tekrarlayan depresyon hastalarının ailesinde anlamlı olarak daha fazla ailede depresyon öyküsü mevcuttu (p=0.000).Sağlıklı kontrol grubunda ise ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişi yoktu (Tablo 10)

Grupların yatış bilgilerine bakıldığında: tek atak depresyon hastalarının % 10'unun (n= 4) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olduğu, % 90' ının (n=36) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olmadığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların % 45.9' ünün (n= 17) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olduğu, % 54.1' inin (n=20) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olmadığı belirlenmiştir. Hastaneye yatış oranlarına bakıldığında tekrarlayan depresyon grubunda tek atak depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla hastaneye yatış öyküsü mevcuttu (p= 0.000) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan katılımcıların özkıyım öyküsü bilgilerine bakıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 90' ının (n=36) özkıyım öyküsünün olmadığı, % 10' unun (n=10) özkıyım öyküsü olduğu belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonlu hastaların ise % 64.9 'unun (n=24) özkıyım öyküsünün olmadığı, % 35.1' inin (n=13) özkıyım öyküsünün olduğu tespit edilmiştir. Tekrarlayan depresyon hastalarında özkıyım öyküsü dağılımı tek atak depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir (p=0.008) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan katılımcıların EKT öyküsü bilgilerine bakıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 100' ünün (n=40) EKT öyküsü olmadığı , % 0' ının (n=0) EKT öyküsü olduğu belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonlu hastaların %91.9 'unun (n=34) EKT öyküsü olmadığı , % 8.1' inin (n=3) EKT öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında EKT öyküsü dağılımı açısından anlamlı fark yoktur (p=0.106) (Tablo 10).

Tek atak depresyon hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı  $31.18 \pm 11.34$ , tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı ise  $25.19 \pm 9.16$ ' dır. Tek atak depresyon hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı tekrarlayan depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir (p= 0.011) (Tablo 10) .

Tek atak depresyon hastalarının ortalama takip süreleri  $0.36 \pm 0.82$  yıl, tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama takip süreleri ise  $6.03 \pm 8.1$  yıldır. Tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama takip süreleri tek atak depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir (p= 0.000) (Tablo 10).



Tek atak depresyon hastalarının ortalama yatış sayısı  $0.13 \pm 0.4$ , tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama yatış sayısı ise  $1.16 \pm 1.72$  'dır. Tekrarlayan depresyon hastalarının ortalama yatış sayısı tek atak depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p= 0.0001$ ) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan katılımcılar Hamilton depresyon ölçeği puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının ölçek puanı  $18.98 \pm 5.58$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların ise  $20.32 \pm 3.79$  olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.119$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar Klinik global izlem ölçeği puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının ölçek puanı  $4.25 \pm 0.71$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların ise  $4.62 \pm 0.64$  olarak belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyon hastalarının klinik global izlenim ölçeği puanları tek atak depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p= 0.017$ )(Tablo 10) .

**Tablo 11: Grupların Medikal Tedaviler Açısından Karşılaştırılması**

	<b>Tek atak depresyon</b> n(%)	<b>Tekrarlayan depresyon</b> n(%)	<b>p</b>
<b>Antidepresan</b>	11 (27.5)	13 (35.1)	0.470*
<b>Antidepresan + antipsikotik</b>	6 (15)	8 (21.6)	0.452*
<b>Antidepresan +duygudurum düzenleyici</b>	0 (0)	3 (8.2)	0.106 *
<b>Medikal tedavi yok</b>	23(57.5)	13(35.1)	0.084 *

\*Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcılar medikal tedaviler açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının % 27.5' inin (n=11) sadece antidepresan kullandığı, tekrarlayan depresyonlu hastaların ise %35.1 'inin (n=13) sadece antidepresan kullandığı belirlenmiştir. Gruplar arasında antidepresan tedavi dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0.470$ ) .

Tek atak depresyon hastalarının %15'inin (n=6) antidepresan + antipsikotik tedavisi aldığı, tekrarlayan depresyonlu hastalarda ise %21.6'sının (n=8) antidepresan+ antipsikotik tedavi aldığı belirlenmiştir. Gruplar arasında antidepresan + antipsikotik tedavi dağılımı açısından anlamlı fark yoktur (p=0.452).

Tek atak depresyon hastalarında antidepresan + duygudurum düzenleyici tedavisi kullanan hasta yoktur. Tekrarlayan depresyonu olan grupta ise hastaların %8.2'si (n=3) antidepresan+ duygudurum düzenleyici tedavi kullanmıştır. Gruplar arasında antidepresan + duygudurum düzenleyici tedavi dağılımı açısından anlamlı fark yoktur (p=0.106).

Çalışmaya alınan katılımcıların tek atak depresyonda %57.5'i (n=23), tekrarlayan depresyonda %35.1'i (n=13) medikal tedavi almamaktadır. Gruplar arasında medikal tedavi kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktur (p=0.084).(Tablo 11)

Hastaların kullandığı medikal tedavilerin dağılımına bakıldığında ise, tek atak depresyonu olan hastaların %32.5'i (n=13) SSRI tedavisi, %10'u (n=4) SNRI tedavisi, %2.5'i (n=1) mirtazapin, %2.5'inin (n=1) ise Trisiklik antidepresan kullandığı belirlenmiştir. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların ise %40.5'inin (n=15) SSRI tedavisi kullandığı, %24.3'ünün (n=9) SNRI tedavisi kullandığı, %2.7'sinin(n=1) Trisiklik antidepresan tedavisi kullandığı, %5.4'ünün (n=2) mirtazapin tedavisi kullandığı, %2.7'sinin(n=1) vortiooksetin, %2.7'sinin (n=1) bupropion tedavisi kullandığı belirlenmiştir.

Tekrarlayan depresyon grubunun ortalama atak sayısı  $3.03 \pm 1.26$  olarak belirlenmiştir.

## **NÖROKOGNİTİF DEĞERLENDİRME**

**Tablo 12: Grupların sözel bellek fonksiyonları testi açısından karşılaştırılması**

Değişkenler	Tek atak depresyon	Tekrarlayan depresyon	Kontrol	p
Anlık bellek	5.33 ± 1.73	4.95 ± 1.61	5.85 ± 1.39	0.062*
Kısa süreli bellek-kendiliğinden hatırlama	13.38 ± 2.37	12.65 ± 2.78	14.55 ± 1.48	<b>0.000*</b>
Kısa süreli bellek-toplam hatırlama	14.9 ± 0.38	14.62 ± 1.42	-	0.567**
Uzun süreli bellek-kendiliğinden hatırlama	11.23 ± 2.41	10.32 ± 2.54	11,91 ± 1.86	<b>0.017*</b>
Uzun süreli bellek-toplam hatırlama	14.8 ± 0.72	14.49 ± 1.94	-	0.854**
Öğrenme puanı	106.08 ± 20.15	101.68 ± 21.59	120.48 ± 13.19	<b>0.000*</b>

\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. \*\* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcılar anlık bellek puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının bellek puanı  $5.33 \pm 1.73$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların  $4.95 \pm 1.61$ , kontrol grubunun ise  $5.85 \pm 1.39$  olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.062$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar kısa süreli bellek - hatırlama puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının puanı  $13.38 \pm 2.37$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların ise  $12.65 \pm 2.78$ , kontrol grubunun ise  $14.55 \pm 1.48$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun kısa süreli bellek - hatırlama puanları hem tek atak depresyon, hem de tekrarlayan depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p= 0.000$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar kısa süreli bellek - toplam puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının puanı  $14.9 \pm 0.38$ , tekrarlayan

depresyonlu hastaların ise  $14.62 \pm 1.42$  olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.567$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar uzun süreli bellek - hatırlama puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının puanı  $11.23 \pm 2.41$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların  $10.32 \pm 2.54$ , kontrol grubunun ise  $11.91 \pm 1.86$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun uzun süreli bellek- hatırlama puanları tekrarlayan depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0.017$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar uzun süreli bellek - toplam puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının puanı  $14.8 \pm 0.72$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların ise  $14.49 \pm 1.94$  olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.854$ ).

Çalışmaya alınan katılımcılar öğrenme puanları açısından karşılaştırıldığında; tek atak depresyon hastalarının puanı  $106.08 \pm 20.15$ , tekrarlayan depresyonlu hastaların  $101.68 \pm 21.59$ , kontrol grubunun ise  $120.48 \pm 13.19$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun uzun süreli bellek- hatırlama puanları hem tek atak depresyon, hem de tekrarlayan depresyon hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0.000$ ) (Tablo 12).

## DNA HASARI VE ONARIM GENLERİ İLİŞKİLİ VERİLER

**Tablo 13: Grupların Comet Analizleri**

Değişkenler	Tek atak depresyon	Tekrarlayan depresyon	Kontrol	p
Baş uzunluğu	71.82±16.16	72.14±13.99	73.54±15.08	0.732*
Kuyruk uzunluğu	74.92±15.62	79.93±13.98	74.75±14.86	0.179*
Baş yoğunluğu	77.55±12.86	78.98±12.72	70.17±12.25	<b>0.004*</b>
Kuyruk yoğunluğu	22.27±12.78	21.22±13.00	29.82±12.25	<b>0.004*</b>
Kuyruk momenti	12.09±14.64	10.51±9.96	15.25±10.57	<b>0.027*</b>

\* Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. (Baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından oluşan fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır.)

Yapılan comet analizi neticesinde elde edilen sonuçlar baş uzunluğu (BU), kuyruk uzunluğu (KU), baş yoğunluğu (BY), kuyruk yoğunluğu (KY) ve kuyruk momenti (KM) parametrelerine göre değerlendirilerek her üç grup da karşılaştırılmış, bulgular Tablo 23 de özetlenmiştir. Buna göre kontrol grubunun baş yoğunluğu tek atak ve tekrarlayan depresyon grubuna oranla anlamlı derecede düşük çıkmıştır (BY p=0.004). Kontrol grubunun kuyruk yoğunluğu tek atak ve tekrarlayan depresyon grubuna oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KY P=0.004). Kontrol grubunun kuyruk momenti tekrarlayan depresyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KM P=0.027). Bu durum kontrol grubunda tek atak ve tekrarlayan depresyon grubuna oranla daha fazla DNA hasarı olduğunu göstermektedir. Tek atak ve tekrarlayan depresyon grubu arasında baş uzunluğu (BU), kuyruk uzunluğu (KU), baş yoğunluğu (BY), kuyruk yoğunluğu (KY) ve kuyruk momenti (KM) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde farklılık yoktur. Bu sonuçlara göre tek atak ve tekrarlayan depresyon grubu birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde DNA hasarı farkı yoktur (Tablo 13).

**Tablo 14: Tek atak depresyon grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları**

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
<b>Baş Uzunluğu (BU)</b>	69.21±13.28	77.70±20.75	0.131*
<b>Kuyruk Uzunluğu (KU)</b>	74.95±14.75	74.87±18.12	0.799*
<b>Baş Yoğunluğu (BY)</b>	76.36±13.78	80.23±10.54	0.393*
<b>Kuyruk Yoğunluğu (KY)</b>	23.46±13.74	19.58±10.33	0.389*
<b>Kuyruk Momenti (KM)</b>	8.19±16.98	7.87±5.57	0.443*

\*Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Tek atak depresyon grubunda cinsiyetler arasında baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 14).

**Tablo 15: Tekrarlayan depresyon grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları**

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
Baş Uzunluğu (BU)	71.33±13.77	75.09±15.35	0.508*
Kuyruk Uzunluğu (KU)	78.26±14.22	84.60±12.67	0.262*
Baş Yoğunluğu (BY)	80.89±12.13	72.06±13.18	0.067*
Kuyruk Yoğunluğu (KY)	19.44±12.72	27.65±12.70	0.094*
Kuyruk Momenti (KM)	9.22±9.43	15.17±11.09	<b>0.047*</b>

\*Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda cinsiyetler arasında baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu açısından anlamlı fark yoktur. Tekrarlayan depresyon grubunda kuyruk momenti açısından istatistiksel anlamlılık vardır. Erkek cinsiyette DNA hasarı daha fazladır (kadın cinsiyette ortanca değer 9.22, çeyrekler arası fark 9.43 iken erkek cinsiyette ortanca değer 15.17, çeyrekler arası fark ise 11.09 dur; p değeri (0.047)(Tablo 15).

**Tablo 16: Kontrol grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları**

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
Baş Uzunluğu (BU)	74.05±14.99	72.56±15.81	0.778*
Kuyruk Uzunluğu (KU)	71.81±10.03	80.41±20.68	0.178*
Baş Yoğunluğu (BY)	70.30±12.48	69.91±12.27	0.928*
Kuyruk Yoğunluğu (KY)	29.69±12.48	30.08±12.27	0.928*
Kuyruk Momenti (KM)	16.22±11.69	13.38±8.07	0.761*

\*Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda cinsiyetler arasında baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 16).

Tek atak depresyon grubunda sigara kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından değerlendirildiğinde ; tek atak depresyon grubunda sigara kullanımı ile baş uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. ( sigara kullanmayan grupta ortanca değer 66.05 çeyrekler arası fark 11.37 iken, sigara kullanan grupta ortanca değer 79.35 çeyrekler arası fark ise 18.74 dür. p değeri 0.010). Kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından anlamlı fark yoktur ( kuyruk uzunluğu  $p= 0.561$ , baş yoğunluğu  $p= 0.666$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.679$ , kuyruk momenti  $p= 0.772$ ) . Tek atak depresyonda sigara kullanımı ile DNA hasarı artmaktadır.

Tek atak depresyon grubunda alkol kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.537$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.723$ , baş yoğunluğu  $p= 0.519$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.499$ , kuyruk momenti  $p= 0.808$ ).

Tekrarlayan depresyon grubunda sigara kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.677$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.150$ , baş yoğunluğu  $p= 0.287$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.353$ , kuyruk momenti  $p= 0.098$ ).

Tekrarlayan depresyon grubunda alkol kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.129$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.484$ , baş yoğunluğu  $p= 0.837$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.896$ , kuyruk momenti  $p= 0.751$ ).

Kontrol grubunda sigara kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.790$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.345$ , baş yoğunluğu  $p= 0.557$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.557$ , kuyruk momenti  $p= 0.873$ ).

Kontrol grubunda alkol kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.390$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.407$ , baş yoğunluğu  $p= 0.482$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.482$ , kuyruk momenti  $p= 0.958$ ).

En çok kullanılan ilaçlardan olan sertralin, venlafaksin, fluoksetin ve ketiapinin DNA hasarı ile olan ilişkisi incelenmiştir. Sertralin kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.110$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.813$ , baş yoğunluğu  $p= 0.417$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.477$ , kuyruk momenti  $p= 0.426$ ).

Venlafaksin kullanımı ile baş uzunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (baş uzunluğu: venlafaksin kullanan grupta ortanca değer 81.28 çeyrekler arası fark 18.98 iken, venlafaksin kullanmayan grupta ortanca değer 70.23 çeyrekler arası fark ise 13.67 dir.  $p$  değeri 0.048) (kuyruk momenti: venlafaksin kullanan grupta ortanca değer 7.30, çeyrekler arası fark 4.10 iken, venlafaksin kullanmayan grupta ortanca değer 12.07, çeyrekler arası fark ise 12.86'dır.  $p$  değeri 0.048). Venlafaksin kullanımı ile kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( kuyruk uzunluğu  $p=0.154$ , baş yoğunluğu  $p=0.215$ , kuyruk yoğunluğu  $p=0.260$ ). Venlafaksin kullanımı ile DNA hasarı artmaktadır.

Fluoksetin kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.215$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.299$ , baş yoğunluğu  $p= 0.293$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.287$ , kuyruk momenti  $p= 0.287$ ).

Ketiapin kullanımı ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (baş uzunluğu  $p= 0.765$ , kuyruk uzunluğu  $p= 0.525$ , baş yoğunluğu  $p= 0.488$ , kuyruk yoğunluğu  $p= 0.376$ , kuyruk momenti  $p= 0.590$ )



**Tablo 17: Tek atak depresyon grubunda kullanılan ilaç gruplarının DNA hasarına etkisi**

	Tek atak depresyon				P1	P2
	AD var	AD yok	AD+AP var	AD+AP yok		
<b>BU</b>	73.30±15.82	71.24±16.54	73.72±28.44	71.48±13.52	0.590*	0.370*
<b>KU</b>	74.85±16.24	74.95±15.67	74.20±20.55	75.05±14.95	0.985*	0.530*
<b>BY</b>	80.08±15.85	76.56±11.67	75.47±9.49	77.93±13.47	0.331*	0.556*
<b>KY</b>	19.91±15.85	23.19±11.57	24.16±9.18	21.92±13.42	0.331*	0.582*
<b>KM</b>	9.79±9.24	12.99±16.34	9.09±5.31	12.63±15.75	0.612*	0.955*

p1 AD var –ADyok p2 AD+ AP var- AD+AP yok

\*Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Tek atak depresyon grubunda kullanılan ilaç grupları ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 17)

**Tablo 18: Tekrarlayan depresyon grubunda kullanılan ilaç gruplarının DNA hasarına etkisi**

	AD var	AD yok	AD+AP var	AD+AP yok	p1	p2
<b>BU</b>	76.84±10.94	69.60±14.99	67.20±16.14	73.51±13.33	0.135*	0.265*
<b>KU</b>	77.28±16.17	80.90±12.83	78.42±9.60	79.97±15.09	0.459*	0.786*
<b>BY</b>	81.53±12.37	77.60±12.95	74.73±13.76	80.15±12.41	0.377*	0.286*
<b>KY</b>	18.29±11.93	22.81±13.51	26.51±15.14	19.76±12.23	0.387*	0.299*
<b>KM</b>	8.75±7.61	11.46±11.06	11.50±14.00	10.23±8.84	0.460*	0.957*

p1 AD var –AD yok p2 AD+ AP var- AD+AP yok

\*Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda kullanılan ilaç grupları ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 18)

**Tablo 19: Tek atak depresyon grubunda comet assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu**

		BU	KU	BY	KY	KM	Yaş	VKİ	SM	Başlangıç yaşı	Takip süresi	HA M-D	KGİÖ
BU	r	1	-0.203	<b>0.601**</b>	<b>-0.610**</b>	<b>-0.467**</b>	-0.031	-0.216	0.248	-0.037	-0.078	0.218	0.204
	p		0.215	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>	0.854	0.186	0.128	0.821	0.635	0.183	0.212
KU	r	-0.203	1.000	<b>-0.624**</b>	<b>0.625**</b>	<b>0.776**</b>	0.162	-0.003	0.203	0.195	-0.165	0.057	-0.085
	p	0.215		<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.324	0.986	0.216	0.235	0.315	0.728	0.605
BY	r	<b>0.601**</b>	<b>-0.624**</b>	1.000	<b>-0.999**</b>	<b>-0.902**</b>	0.190	0.017	-0.027	0.170	0.098	-0.075	-0.056
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.248	0.919	0.871	0.300	0.554	0.649	0.733
KY	r	<b>-0.610**</b>	<b>0.625**</b>	<b>-0.999**</b>	1.000	<b>0.901**</b>	-0.177	-0.002	0.022	-0.158	-0.093	0.066	0.048
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	0.282	0.988	0.894	0.337	0.573	0.691	0.772
KM	r	<b>-0.467**</b>	<b>0.776**</b>	<b>-0.902**</b>	<b>0.901**</b>	1.000	-0.162	-0.066	0.024	-0.144	-0.046	0.100	0.048
	p	<b>0.003</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		0.326	0.692	0.885	0.382	0.781	0.543	0.774
Yaş	r	-0.031	0.162	0.190	-0.177	-0.162	1.000	<b>0.465**</b>	0.170	<b>0.991**</b>	0.147	-0.084	-0.019
	p	0.854	0.324	0.248	0.282	0.326		<b>0.003</b>	0.295	<b>0.000</b>	0.365	0.608	0.907
VKİ	r	-0.216	-0.003	0.017	-0.002	-0.066	<b>0.465**</b>	1.000	0.099	<b>0.446**</b>	0.133	-0.160	-0.091
	p	0.186	0.986	0.919	0.988	0.692	<b>0.003</b>		0.543	<b>0.004</b>	0.414	0.323	0.576
SM	r	0.248	0.203	-0.027	0.022	0.024	0.170	0.099	1.000	0.165	-0.027	0.137	0.153
	p	0.128	0.216	0.871	0.894	0.885	0.295	0.543		0.309	0.866	0.400	0.347
Başlangıç yaşı	r	-0.037	0.195	0.170	-0.158	-0.144	<b>0.991**</b>	<b>0.446**</b>	0.165	1.000	0.064	-0.092	-0.022
	p	0.821	0.235	0.300	0.337	0.382	<b>0.000</b>	<b>0.004</b>	0.309		0.694	0.571	0.891
Takipsüresi	r	-0.078	-0.165	0.098	-0.093	-0.046	0.147	0.133	-0.027	0.064	1.000	0.066	0.239
	p	0.635	0.315	0.554	0.573	0.781	0.365	0.414	0.866	0.694		0.685	0.138
HAM-D	r	0.218	0.057	-0.075	0.066	0.100	-0.084	-0.160	0.137	-0.092	0.066	1.000	<b>0.836**</b>
	p	0.183	0.728	0.649	0.691	0.543	0.608	0.323	0.400	0.571	0.685		0.000
KGİÖ	r	0.204	-0.085	-0.056	0.048	0.048	-0.019	-0.091	0.153	-0.022	0.239	<b>0.836**</b>	1.000
	p	0.212	0.605	0.733	0.772	0.774	0.907	0.576	0.347	0.891	0.138	0.000	

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tek atak depresyon grubunda baş uzunluğu ve baş yoğunluğu arasında pozitif korelasyon, baş uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda kuyruk uzunluğu ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda baş yoğunluğu ve baş uzunluğu arasında pozitif korelasyon saptanırken, baş yoğunluğu ve kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda kuyruk yoğunluğu ve baş uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu kuyruk momenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda kuyruk momenti ve baş uzunluğu ve kuyruk momenti ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda yaş ve vücut kitle indeksi, yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda vücut kitle indeksi ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tek atak depresyon grubunda Hamilton-Depresyon Ölçeği puanları ile Klinik Global izlem ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 19).

**Tablo 20: Tekrarlayan depresyon grubunda comet assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu**

\*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Değişkenler		BU	KU	BY	KY	KM	Yaş	VKİ	Sigarami ktarı	Hastal ıkbaşl angıç aşı	Takip süresi	HAM- D	KGİÖ	Ataks ayısı
BU	r	1.000	<b>-0.443**</b>	<b>0.629**</b>	<b>-0.634**</b>	<b>-0.475**</b>	-0.181	-0.259	-0.032	-0.290	-0.204	-0.009	-0.005	-0.315
	p		<b>0.006</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>	0.284	0.121	0.851	0.082	0.225	0.959	0.978	0.057
KU	r	<b>-0.443**</b>	1.000	<b>-0.697**</b>	<b>0.686**</b>	<b>0.788**</b>	0.137	0.219	0.240	0.049	<b>0.391*</b>	-0.156	-0.036	0.229
	p	<b>0.006</b>		<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.420	0.193	0.152	0.774	<b>0.017</b>	0.358	0.833	0.173
BY	r	<b>0.629**</b>	<b>-0.697**</b>	1.000	<b>-0.997**</b>	<b>-0.748**</b>	-0.192	-0.246	-0.194	-0.107	-0.299	0.178	0.170	<b>-0.331*</b>
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.256	0.143	0.249	0.528	0.072	0.291	0.316	<b>0.045</b>
KY	r	<b>-0.634**</b>	<b>0.686**</b>	<b>-0.997**</b>	1.000	<b>0.721**</b>	0.193	0.232	0.170	0.126	0.295	-0.166	-0.159	0.321
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	0.251	0.168	0.316	0.457	0.077	0.325	0.348	0.053
KM	r	<b>-0.475**</b>	<b>0.788**</b>	<b>-0.748**</b>	<b>0.721**</b>	1.000	0.204	0.270	0.270	0.008	<b>0.393*</b>	-0.096	-0.144	<b>0.383*</b>
	p	<b>0.003</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>		0.226	0.106	0.106	0.964	<b>0.016</b>	0.572	0.394	<b>0.019</b>
Yaş	r	-0,81	0.137	-0.192	0.193	0.204	1.000	<b>0.648**</b>	-0.157	<b>0.709**</b>	<b>0.469**</b>	-0.130	-0.164	0.289
	p	0.284	0.420	0.256	0.251	0.226		<b>0.000</b>	0.354	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>	0.445	0.333	0.083
VKİ	r	-0.259	0.219	-0.246	0.232	0.270	<b>0.648**</b>	1.000	0.080	<b>0.437**</b>	<b>0.462**</b>	-0.120	-0.093	<b>0.542**</b>
	p	0.121	0.193	0.143	0.168	0.106	<b>0.000</b>		0.636	<b>0.007</b>	<b>0.004</b>	0.480	0.583	<b>0.001</b>
Sigarami ktarı	r	-0.032	0.240	-0.194	0.170	0.270	-0.157	0.080	1.000	-0.075	0.260	-0.014	0.004	0.232
	p	0.851	0.152	0.249	0.316	0.106	0.354	0.636		0.658	0.121	0.934	0.982	0.166
Başlangıç yaşı	r	-0.290	0.049	-0.107	0.126	0.008	<b>0.709**</b>	<b>0.437**</b>	-0.075	1.000	0.160	0.006	0.005	-0.052
	p	0.082	0.774	0.528	0.457	0.964	<b>0.000</b>	<b>0.007</b>	0.658		0.344	0.970	0.975	0.762
Takipsür esi	r	-0.204	<b>0.391*</b>	-0.299	0.295	<b>0.393*</b>	<b>0.469**</b>	<b>0.462**</b>	0.260	0.160	1.000	0.071	0.182	<b>0.665**</b>
	p	0.225	<b>0.017</b>	0.072	0.077	<b>0.016</b>	<b>0.003</b>	<b>0.004</b>	0.121	0.344		0.676	0.281	<b>0.000</b>
HAM-D	r	-0.009	-0.156	0.178	-0.166	-0.096	-0.130	-0.120	-0.014	0.006	0.071	1.000	<b>0.626**</b>	0.085
	p	0.959	0.358	0.291	0.325	0.572	0.445	0.480	0.934	0.970	0.676		<b>0.000</b>	0.619
KGİÖ	r	-0.005	-0.036	0.170	-0.159	-0.144	-0.164	-0.093	0.004	0.005	0.182	<b>0.626**</b>	1.000	-0.021
	p	0.978	0.833	0.316	0.348	0.394	0.333	0.583	0.982	0.975	0.281	<b>0.000</b>		0.903
Ataksayı 1	r	-0.315	0.229	<b>-0.331*</b>	0.321	<b>0.383*</b>	0.289	<b>0.542**</b>	0.232	-0.052	<b>0.665**</b>	0.085	-0.021	1.000
	p	0.057	0.173	<b>0.045</b>	0.053	<b>0.019</b>	0.083	<b>0.001</b>	0.166	0.762	<b>0.000</b>	0.619	0.903	

Tekrarlayan depresyon grubunda baş uzunluğu ve baş yoğunluğu arasında pozitif korelasyon, baş uzunluğu ve kuyruk uzunluğu, baş uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu ve baş uzunluğu kuyruk momenti arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda kuyruk uzunluğu ve baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda baş yoğunluğu ve baş uzunluğu arasında pozitif korelasyon saptanırken, baş yoğunluğu ve kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu ve kuyruk yoğunluğu ve baş yoğunluğu ve kuyruk momenti, baş yoğunluğu ve atak sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Atak sayısı arttıkça DNA hasarı artmaktadır.

Tekrarlayan depresyon grubunda kuyruk yoğunluğu ve baş uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu kuyruk momenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda kuyruk momenti ve baş uzunluğu ve kuyruk momenti ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanırken kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda kuyruk momenti ve takip süresi, kuyruk momenti ve atak sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Takip süresi ve atak sayısı arttıkça DNA hasarı artmaktadır. Tekrarlayan depresyon grubunda yaş ve vücut kitle indeksi, yaş ve hastalık başlangıç yaşı ve yaş ve takip süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda vücut kitle indeksi ile hastalık başlangıç yaşı, takip süresi ve atak sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tekrarlayan depresyon grubunda takip süresi ile atak sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tekrarlayan depresyon grubunda Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile Klinik Global İzlem Ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

(Tablo 20) **Tablo 21: Kontrol grubunda comet assay analizi sonuçları ile sosyodemografik verilerin korelasyonu**

		BU	KU	BY	KY	KM	Yaş	VKİ	Sigara miktarı
BU	r	1.000	0.218	<b>0.404*</b>	<b>-0.404*</b>	-0.312	-0.278	-0.076	-0.040
	p		0.189	<b>0.012</b>	<b>0.012</b>	0.056	0.091	0.651	0.810
KU	r	0.218	1.000	-0.125	0.125	<b>0.327*</b>	-0.221	0.105	0.082
	p	0.189		0.455	0.455	<b>0.045</b>	0.181	0.531	0.625
BY	r	<b>0.404*</b>	-0.125	1.000	<b>-1.000**</b>	<b>-0.518**</b>	-0.062	-0.071	-0.208
	p	<b>0.012</b>	0.455			<b>0.001</b>	0.712	0.672	0.211
KY	r	<b>-0.404*</b>	0.125	<b>-1.000**</b>	1.000	<b>0.518**</b>	0.062	0.071	0.208
	p	<b>0.012</b>	0.455			0.001	0.712	0.672	0.211
KM	r	-0.312	<b>0.327*</b>	<b>-0.518**</b>	<b>0.518**</b>	1.000	-0.194	-0.113	-0.051
	p	0.056	<b>0.045</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>		0.242	0.498	0.760
Yaş	r	-0.278	-0.221	-0.062	0.062	-0.194	1.000	<b>0.366*</b>	0.276
	p	0.091	0.181	0.712	0.712	0.242		<b>0.020</b>	0.085
VKİ	r	-0.076	0.105	-0.071	0.071	-0.113	<b>0.366*</b>	1.000	<b>0.507**</b>
	p	0.651	0.531	0.672	0.672	0.498	<b>0.020</b>		<b>0.001</b>
Sigara miktarı	r	-0.040	0.082	-0.208	0.208	-0.051	0.276	<b>0.507**</b>	1.000
	p	0.810	0.625	0.211	0.211	0.760	0.085	<b>0.001</b>	

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda baş uzunluğu ve baş yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanırken baş uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda kuyruk uzunluğu ile kuyruk momenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda baş yoğunluğu ve baş uzunluğu arasında pozitif korelasyon, baş yoğunluğu ve kuyruk yoğunluğu, baş yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda kuyruk yoğunluğu ve baş uzunluğu arasında negatif korelasyon, kuyruk yoğunluğu ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanırken, kuyruk momenti ve baş yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda yaş ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon, vücut kitle indeksi ve sigara miktarı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 21)



**Tablo 22: Tek atak depresyon grubunda comet assay analizi sonuçları ile DNA onarım genleri ve bellek fonksiyonları ile ilgili verilerin korelasyonu**

		<b>BU</b>	<b>KU</b>	<b>BY</b>	<b>KY</b>	<b>KM</b>
<b>Anlık Bellek</b>	p	0.138	0.605	0.220	0.226	0.192
	r	0.242	-0.085	0.201	-0.198	-0.213
<b>KSB HAT</b>	p	0.835	0.663	0.995	0.909	0.879
	r	-0.034	0.072	-0.001	0.019	0.025
<b>KSB TOP</b>	p	0.558	0.776	0.065	0.083	0.207
	r	0.097	-0.047	0.298	-0.281	-0.207
<b>USB HAT</b>	p	0.669	0.686	0.982	0.928	0.784
	r	-0.071	-0.067	-0.004	0.015	-0.045
<b>USB TOP</b>	p	0.057	0.962	0.177	0.212	0.697
	r	0.308	-0.008	0.221	-0.205	-0.064
<b>Öğrenme puanı</b>	p	0.824	0.750	0.662	0.607	0.802
	r	-0.037	0.053	-0.072	0.085	0.041
<b>Beta aktin</b>	p	0.948	0.584	0.949	0.949	0.883
	r	0.011	-0.090	-0.011	0.011	-0.024
<b>Ogg1</b>	p	0.381	0.610	0.639	0.638	0.988
	r	-0.144	-0.084	-0.078	0.078	-0.002
<b>Neil1</b>	p	0.97	0.783	0.436	0.439	0.802
	r	-0.001	0.046	-0.128	0.128	0.041
<b>Xrcc1</b>	p	0.797	0.904	0.568	0.563	0.849
	r	-0.043	0.020	-0.094	0.096	0.032
<b>Apex1</b>	p	0.714	0.735	0.533	0.527	0.873
	r	-0.061	0.056	-0.103	0.104	0.027

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tek atak depresyon grubunda comet assay analizi sonuçları ile DNA onarım genleri ve bellek fonksiyonları ile ilgili verilerin korelasyonu arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 22)

**Tablo 23: Tekrarlayan depresyon grubunda comet assay analizi sonuçları ile DNA onarım genleri ve bellek fonksiyonları ile ilgili verilerin korelasyonu**

		BU	KU	BY	KY	KM
<b>Anlık bellek</b>	p	0.364	0.261	0.138	0.124	0.372
	r	0.154	-0.190	0.248	-0.257	-0.151
<b>KSB HAT</b>	P	0.533	0.204	0.673	0.707	0.644
	r	-0.106	-0.214	0.072	-0.064	-0.079
<b>KSB TOP</b>	p	0.310	0.371	0.901	0.901	0.959
	r	-0.172	-0.151	0.021	-0.021	0.009
<b>USB HAT</b>	p	0.864	<b>0.026</b>	0.982	0.928	0.784
	r	-0.071	<b>-0.366</b>	0.206	-0.200	-0.246
<b>USB TOP</b>	p	0.407	0.148	0.929	0.929	0.597
	r	-0.140	-0.242	0.015	-0.015	-0.090
<b>Öğrenme puanı</b>	P	0.993	0.063	0.266	0.280	0.349
	r	-0.001	-0.309	0.188	-0.182	-0.159
<b>Beta aktin</b>	p	0.526	0.224	0.050	0.056	0.174
	r	0.108	-0.205	0.324	-0.317	-0.228
<b>Ogg1</b>	p	0.064	0.094	<b>0.011</b>	<b>0.012</b>	0.077
	r	0.307	-0.280	<b>0.413*</b>	<b>-0.408</b>	-0.294
<b>Neil1</b>	p	0.751	0.537	0.279	0.266	0.823
	r	0.054	0.105	-0.183	0.188	0.038
<b>Xrcc1</b>	p	0.193	0.472	0.134	0.151	0.375
	r	0.219	-0.122	0.251	-0.241	-0.150
<b>Apex1</b>	p	0.125	0.164	<b>0.012</b>	<b>0.016</b>	<b>0.031</b>
	r	0.257	-0.234	<b>0.407*</b>	<b>-0.394*</b>	<b>-0.356*</b>

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda uzun süreli bellek hatırlama puanları ile kuyruk uzunluğu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Uzun süreli bellek hatırlama puanları azaldıkça DNA hasarı artmaktadır.

Tekrarlayan depresyon grubunda OGG1 gen ekspresyon seviyeleri ile baş yoğunluğu arasında pozitif korelasyon, OGG1 gen ekspresyon seviyeleri ile kuyruk yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. OGG1 gen ekspresyon seviyeleri arttıkça DNA hasarı azalmaktadır.

Tekrarlayan depresyon grubunda APEX1 gen ekspresyon seviyeleri ile baş yoğunluğu arasında pozitif korelasyon, APEX1 gen ekspresyon seviyeleri ile kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. APEX 1 gen ekspresyon seviyeleri arttıkça DNA hasarı azalmaktadır. (Tablo 23)

**Tablo 24: Kontrol grubunda comet assay analizi sonuçları ile DNA onarım genleri ve bellek fonksiyonları ile ilgili verilerin korelasyonu**

Değişkenler		BU	KU	BY	KY	KM
Anlık bellek	p	0.565	0.545	0.603	0.603	0.308
	r	-0.098	-0.103	-0.088	0.088	0.172
KSB HAT	P	0.725	0.386	0.227	0.227	0.458
	r	0.060	0.147	-0.203	0.203	0.126
USB HAT	p	0.634	0.895	0.772	0.772	0.942
	r	-0.081	0.023	-0.049	0.049	-0.012
Öğrenme puanı	p	0.417	0.847	0.373	0.373	0.399
	r	0.138	0.33	-0.151	0.151	0.143
Beta aktin	p	0.846	0.179	0.306	0.306	0.458
	r	0.033	0.222	0.171	-0.171	-0.124
OGG1	p	0.209	0.146	0.308	0.308	0.707
	r	0.208	0.241	0.170	-0.170	0.063
NEİL1	p	0.250	0.540	0.816	0.816	0.369
	r	-0.191	-0.103	0.039	-0.039	-0.150
XRCC1	p	0.429	0.355	0.235	0.235	0.782
	r	0.132	0.154	0.197	-0.197	-0.046
APEX1	p	0.838	0.271	0.586	0.586	0.628
	r	-0.034	0.183	0.091	-0.091	0.081

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda comet assay analizi sonuçları ile DNA onarım genleri ve bellek fonksiyonları ile ilgili verilerin korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 24).

**Tablo 25: Grupların DNA onarım genleri açısından karşılaştırılması**

	Tek atak depresyon	Tekrarlayan depresyon	Kontrol	p
<b>OGG1</b> (Ortalama± SS)	27.14 ± 4.3	26.34 ± 3.9	28.06 ± 4.36	0.225*
<b>NEİL1</b> (Ortalama± SS)	31.8 ± 2.64	31.23 ± 2.33	31.65 ± 3.71	0.288**
<b>XRCC1</b> (Ortalama± SS)	28.66 ± 3.92	27.51 ± 3.87	29.62 ± 5.36	0.118*
<b>BETA AKTİN</b> (Ortalama± SS)	19.9 ± 5.09	17.82 ± 3.71	19.41 ± 3.05	0.081**
<b>APEX1</b> (Ortalama± SS)	27.71 ± 4.24	26.7 ± 4.25	29.12 ± 4.03	<b>0.042**</b>

\*One Way ANOVA testi kullanılmıştır. \*\*Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır.

DNA onarım mekanizmaları açısından OGG1, NEİL1, XRCC1, Beta Aktin ve APEX1 gen ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. OGG1 tek atak depresyon grubunda 27.14 (± 4.3), tekrarlayan depresyonu olan grupta 26.38 (± 3.79), kontrol grubunda ise 28.06 (± 4.36) olarak ölçülmüştür. NEİL1 tek atak depresyon grubunda 31.8 (± 2.64), tekrarlayan depresyonu olan grupta 31.33 (± 2.42), kontrol grubunda ise 31.65 (± 3.71) olarak ölçülmüştür. XRCC1 tek atak depresyon grubunda 28.66 (± 3.92), tekrarlayan depresyonu olan grupta 27.71 (± 3.87), kontrol grubunda ise 29.62 (± 5.36) olarak ölçülmüştür. Beta aktin tek atak depresyon grubunda 19.9 (± 5.09), tekrarlayan depresyonu olan grupta 17.82 (± 3.58), kontrol grubunda ise 19.41 (± 3.05) olarak ölçülmüştür. APEX1 tek atak depresyon grubunda 27.71 (± 4.24), tekrarlayan

depresyonu olan grupta 26.84 ( $\pm$  4.17), kontrol grubunda ise 29.12 ( $\pm$  4.03) olarak ölçülmüştür.

APEX1 gen ekspresyon düzeyi kontrol grubunda tekrarlayan depresyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0.044$ ) (Tablo 25).

## TARTIŞMA

Major depresif bozukluk en yaygın görülen duygudurum bozukluğu olup, yaşam boyu tek atak ya da tekrarlayan ataklarla seyreder (1). Klinik tanı sadece gözlemsel belirtilere göre konulur ve tanıya yardımcı hücresel veya moleküler biyobelirteçler yoktur (316). Kapsamlı araştırmalara rağmen depresyon patogenezi ve etiyojisi halen tam olarak açıklanamamıştır (317). MDB patogenezinde DNA hasarı ve DNA hasar onarım mekanizmaları ile ilişkili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (318). Bununla birlikte depresyonda bellek bozukluklarına da sık rastlanmaktadır ve bellek bozuklukları depresyonun işlevsellik ve iş performansı üzerindeki engelleyici etkilerinde önemli bir paya sahiptir. Ancak MDB' deki bilişsel kusurlar, nedenleri ve bunların psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur (18).

Çalışmamızın amacı tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon patofizyolojisinde DNA hasarı ve DNA onarım mekanizmaları arasındaki farklılıkları araştırmak, kullanılan ilaçların DNA hasarına olan etkilerini değerlendirmek ve DNA hasar ve onarım mekanizmaları ile bellek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Literatürde depresif bozukluklarda DNA hasarı ve tamir mekanizmalarını araştıran çalışmalar mevcuttur, ancak araştırmalarımıza göre tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarında DNA hasarı ve tamir etkinliğindeki farklılıkların araştırıldığı ve bunların bilişsel fonksiyonlara etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki katılımcıların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetindedir. Literatüre de bakıldığında depresyonun kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (20). Hormonal farklılıkların, kişilik faktörleri ve stres verici yaşam olaylarıyla karşılaşmanın kadınlarda daha fazla depresyon görülmesine neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kadınlarda postpartum ve premenstrüel dönemlerde depresif belirti riskinin artması, hormonların ve doğurganlığın depresyonu etkilediğini göstermektedir (40). Kadınların erkeklere göre daha kolay yardım istemesi, kadınların

üstlendiği ya da onlara verilen toplumsal roller yüksek yaygınlığın olası nedenleridir (41).

Çalışmamızda tek atak depresyon hastalarının yaş ortalaması yaklaşık 31, tekrarlayan depresyon hastalarının yaş ortalaması ise yaklaşık 35 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar depresyonun erken erişkinlik döneminden yaşlılığa kadar her yaşta görülebilen bir hastalık olsa da, hastaların yaklaşık yarısının 20-50 yaşları arasında olduğunu ve hastalık başlangıç yaşının 20'li yaşların sonları olduğunu ifade etmektedir (39). Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar literatürle uyumlu gözlenmektedir. Çalışmamızda tekrarlayan depresyon grubunun yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak ilk atak depresyon grubu hastalardan daha yüksek bulunmuştur (315). Hastalığın tekrarlaması ve takip sürelerinin artması, tekrarlayan depresyon hastalarının yaş ortalamasının artması doğal sonucunu doğurmaktadır. Ayrıca kronik hastalıkların ve yaşın da comet ile değerlendirilen DNA hasarını etkilediği belirtilmiştir (319). Bu nedenle çalışmamızda 60 yaşın üzerindeki bireyler ve fiziksel ya da nörolojik ek hastalığı olan bireyler yer almamaktadır ve sonuçların güvenilirliği açısından çalışmamızda gruplar yaş ortalaması açısından benzeştirilmiştir.

Tanı gruplarına diğer sosyodemografik veriler açısından bakıldığında hem tek atak depresyon, hem de tekrarlayan depresyon hastalarının göç öykülerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Duygudurum bozukluklarının etyolojisinde ruhsal ve toplumsal etkenlerin rol aldığı bilinmektedir. Göç etmeninin, ekonomik problemlere, aile içi sorunlara, sevgi nesnesinin kaybına, iş kaybı, emeklilik gibi mesleki alanda yaşanan problemlere ya da bedenle ilgili sağlık problemlerine yol açabildiği ve duygudurum bozukluklarının oluşmasında oldukça önemli olduğu bilinmektedir (320). Aynı zamanda eğitim düzeyinin düşük olması da majör depresyon için temel risk etkenlerinden biridir (75) ve literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hem tek atak hem de tekrarlayan depresif grupta kontrol grubuna göre eğitim düzeyi anlamlı derecede düşüktür.

Sigaranın serbest radikal oluşumuna neden olan eksojen kaynaklardan biri olduğu (321), ayrıca sigara içme ve alkol alma gibi durumların DNA hasarına neden olabildiği, çeşitli hedef dokularda 8-OH-dG oluşumunu indüklediği veya seviyelerini



arttırdığı bildirilmiştir (213). Çalışmamızda 3 grup arasında sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında hastalanma riski genel nüfusa göre 2-3 kat daha yüksektir, ayrıca tekrarlayan ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu belirtilmektedir (27). Çalışmamızda tanı grupları klinik veriler açısından karşılaştırıldığında tekrarlayan depresyon grubunda ailede depresyon öyküsünün tek atak depresyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada ilk depresif dönemin geçirildiği yaş ve tekrarlama arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (97). Çalışmamızda da hastalık başlangıç yaşı incelendiğinde tekrarlayan depresyon grubunun tek atak depresyon grubuna göre hastalık başlangıç yaşının anlamlı olacak şekilde düşük olduğu gözlenmiştir.

Grupların psikiyatri servislerinde yatış sayıları ve özkıym öyküleri incelendiğinde tekrarlayan depresyon grubunun hastanede yatış sayısının ve özkıym öyküsünün tek atak depresyon grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum literatürde, takip eden her atağın, daha kötü prognoz ve farmakolojik tedaviye çoğu zaman daha az cevap ile ilişkili olmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (84). Ayrıca çalışmamızda klinik global izlem ölçeği puanlarının tekrarlayan depresyon grubunda tek atak depresyonu olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek bulunması bu yorumu doğrulamaktadır.

DNA hasarını etkileyen bir diğer parametre hastalarımızın kullandığı ilaçlardır. Literatürde psikotrop ilaçlardan olan antidepresanların DNA hasarını arttırdığına ya da azalttığına yönelik çelişkili çalışmalar mevcuttur (245). Benzer şekilde depresyon hastalarında tedavide kullanılmakta olan antipsikotik ve duygudurum dengeleyicilerinin de DNA hasar ve onarımı üzerine olan farklı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (322). Bizim çalışmamızda tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon gruplarında ilaç kullanan ve kullanmayan hasta dağılımı ile, kullanılan ilacın cinsine göre yapılan dağılımın benzer olduğu ve gruplar arasında ilaç kullanımı açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuş, DNA hasarını etkileyen faktörlerden ilaç

kullanımının gruplar arasında benzer olması ile gruplar arasında DNA hasarını etkileyen faktörleri en aza indirme amaçlanmıştır.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, kimlerle yaşadığı, yaşadığı yer, çalışma durumu, gelir-gider dengesi, sigara ve/veya alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasının DNA hasarını etkileyebilecek olan çevresel ve psikososyal faktörleri sınırlandırarak sonuçların güvenilirliğini arttırdığı söylenebilir.

Hücrelerimiz sürekli olarak endojen ve eksojen kaynaklardan gelen sitotoksik ve genotoksik ajanlara maruz kalır (108). DNA'da endojen veya eksojen nedenlerle meydana gelen değişiklikler "DNA hasarı" olarak tanımlanır (111). Tek hücre jel elektroforezi olarak da bilinen Comet assay testi, hücrelerde DNA hasarını belirlemek için kullanılan, hızlı, duyarlı ve kantitatif bir tekniktir (135). Testin uygulanmasında hücre nükleusundan göç eden DNA kırıklarının oluşturduğu kuyruklu yıldız görünümü görüntü analizleriyle, incelenir ve bu görüntü üzerinde bazı ölçümler yapılır (136,137).

Depresyonda DNA hasarını inceleyen bir metaanaliz çalışmasında; depresif belirtiler ile oksidatif DNA hasarına odaklanan çalışmaların çoğunda DNA hasarının DNA oksidasyonun major ürünlerinden biri olan 8-OHdG nükleozidinin kantitatif ölçümüyle değerlendirildiğinden söz edilmiş, sonuçlarda araştırma için kullanılan örnek tipine ve ölçüm yöntemlerine bağlı olarak farklılıklar ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (216).

Çalışmamızda tek atak ve tekrarlayan depresyon hastalarındaki DNA hasarı farklılıkları comet assay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmamızda hasta grupları açısından tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon hastaları arasında DNA hasarı açısından anlamlı düzeyde farklılık saptamadık. Bununla birlikte sağlıklı kontrollerin DNA hasar düzeyi hasta gruplarına göre daha yüksek bulundu. Bu durum kontrol grubunda çalışan bireylerin sayıca fazla olması, çalışma ve iş hayatında daha fazla strese maruz kalmalarından kaynaklanmış olabilir. DNA hasarının psikososyal faktörlerle ilişkili olduğu, çalışma saatlerinin uzamasının DNA hasarıyla pozitif korele olduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca ağır iş yükü, yorgunluk, stres altında hissetmenin,

patolojik olmasa bile DNA hasarını arttırdığı ileri sürülmüştür (246). Kontrol grubumuzun çoğunlukla çalışan kişilerden oluşmasının DNA hasarı açısından sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Tek atak ve tekrarlayan depresyon grubunda DNA hasarı açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamış olsa da korelasyon analizlerinde tekrarlayan depresyon grubunda atak sayısı arttıkça DNA hasarının artış gösterdiğini bulguladık. Literatüre bakıldığında çalışmamıza benzer şekilde tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarının DNA hasarı açısından incelendiği bir çalışmada depresyon hastalarında serumda 8-OHdG ölçülerek DNA hasarı araştırılmış, tekrarlayan depresyon grubunda tek atak depresyona göre daha fazla DNA hasarı saptanmıştır (178). Literatürde çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarında DNA ile reaksiyona girip hasara neden olan oksidan/antioksidan dengesi ölçülmüş; manganez süperoksit dismutaz, miyeloperoksidaz, nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz gibi antioksidan enzim seviyeleri incelenmiş, tek atak ve tekrarlayan depresyon grubunda bakılan parametrelerde çalışmamıza benzer şekilde DNA hasarına neden olan oksidatif parametreler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (121). Bununla birlikte DNA hasarını onarım amacıyla eksprese edilen APEX 1'in tükenmesi ile apoptozisin artması ve hücre ölümüne neden olması da kalan lenfositlerde DNA hasarının saptanamamış olmasına neden olabilir. Nitekim çalışmamızda DNA onarım genlerinden biri olan APEX 1 ekspresyon düzeyi tekrarlayan depresyon grubunda düşük saptanmıştır. Öte yandan farklı dokularda farklı tekniklerin kullanımı da sonuçları etkileyebilir. Örneğin; serumda, idrarda ya da plazmada 8-OHdG düzeyleri ölçülerek yapılan çalışmalarda ölen hücrelerden artakalan veya DNA onarım mekanizmalarıyla serbestleşen moleküllerin oluşturduğu hasarın ölçülebilmesi mümkündür. Bizim çalışmamızda ise yaşamı süren hücrelerdeki hasar tespit edebilmek mümkündür. Apoptoza uğrayan hücrelerin değerlendirilememesi nedeniyle yüksek DNA hasarı tespit edilememiş olabilir (323).

DNA hasarını etkilediği bilinen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Ancak literatürde bu konuda sonuçlar çelişkilidir (319, 324). Çalışmamızda tek atak depresyon ve kontrol grubunda cinsiyet ve DNA hasarı arasında ilişki saptanmamış fakat tekrarlayan depresyon grubunda erkek hastalarda DNA hasarının daha fazla

olduğu saptanmıştır. Literatürde erkeklerde DNA hasarının daha fazla olmasının nedeninin kadınlarda östrojenin koruyucu etkisi nedeniyle daha az hasar görülmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (325, 326). Bu çalışmalarda menopoz öncesi kadınlarda 8-OhdG seviyelerinin erkeklerden düşük olduğu ve menopoz sonrası bu farklılığın ortadan kalktığı gösterilmiştir (325, 326).

Yaşlanan hücrelerde daha fazla DNA hasarı olduğu bilinmektedir (327). Ancak yaş farkının önemli olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (328). Bizim çalışmamızda da yaş ve DNA hasarı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Vücut kitle indeksinin DNA hasarı ile ilişkili olabileceği söylenmektedir(319, 324). Bir çalışmada artmış vücut kitle indeksinin DNA metilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (329). Öte yandan Mizoue ve ark. 'nın uzunlamasına gözlem çalışmalarında DNA hasarının belirteçlerinden biri olan idrar 8-OHDG düzeylerinin VKİ ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (330). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda vücut kitle indeksi ile DNA hasarı arasında ilişki gösterilememiştir (163). Bizim çalışmamızda da vücut kitle indeksi ile DNA hasarı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Esasen tekrarlayan depresyon grubunda hastalık özellikleri ve daha uzun süre ilaç kullanılmasına bağlı olarak yeme problemleri ve uzun dönemde VKİ ile ilgili değişiklikler olabileceğinden bu konuda uzunlamasına izlem çalışmalarının daha yararlı olabileceği söylenebilir.

Çeşitli nedenlerle çevremizde ve hücre içinde devamlı serbest radikaller üretilir. Serbest radikal oluşumuna neden olan eksojen kaynaklar arasında sigara ve alkol sayılabilir (116). Sigara içme ve alkol alma gibi durumların çeşitli hedef dokularda 8-OH-dG oluşumunu indüklediği ve DNA hasarı seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (212, 213). Bizim çalışmamızda da tek atak depresyon grubunda sigara kullananlarda daha yüksek DNA hasarı saptanmış, ancak tekrarlayan depresyon ve kontrol grubunda herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Kuvvetle muhtemel örneklem sayısının yetersizliği nedeniyle grupların sigara kullanım miktarı istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmasa da, tek atak hasta grubunda kullanılan sigara miktarının sayıca fazla olması DNA hasarının bu grupta daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir.

Alkol tüketiminin serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırdığı ve DNA baz modifikasyonlarına neden olabildiği bildirilmiştir (331). Ancak çalışmamızda tek atak depresyon, tekrarlayan depresyon ve kontrol gruplarının alkol alma durumları ve DNA hasarı arasında anlamlı fark saptamadık. Literatürde de çalışmamızla uyumlu olarak alkol ve 8-OH-dG arasındaki ilişki incelenen ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar mevcuttur (12, 177).

Bazı çalışmalar bize majör depresyon etiolojisinde hücre içi oksidatif yolların etkili olabileceği ve antidepresanların antioksidan etkilerinin olduğu ile ilgili kanıtlar sunmaktadır (232-236). Antidepresanların yanında duygudurum dengeleyicilerinin de antioksidan etkilere sahip olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (174, 229). Antidepresanların majör depresyonda oksidatif hasarı azaltmasına örnek olarak fluoksetinin serebral hücrelerde oksidatif hasarı azaltmada yararlı etkilerini (14), venlafaksin strese bağlı oksidatif nöronal DNA hasarına karşı koruyucu rolünü (239) gösteren çalışmalar sayılabilir. Depresyonda ekleme ve güçlendirme tedavisinde kullanılan bir diğer grup olan antipsikotiklerin de DNA hasarına olan etkileri araştırılmış, tipik ve atipik antipsikotikler arasındaki farka odaklanılmıştır. Krop ve arkadaşları lipit peroksidasyon ürünlerinin tipik antipsikotik ile tedavi sonrası, atipik antipsikotik ile tedavi edilenlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır (258). Wei ve arkadaşlarına göre de atipik antipsikotikler antioksidanları artırır ve Tiobarbiturik Asit Reaktif Substans gibi oksidatif hasar belirteçlerini düşürüp oksidatif durumu iyileştirebilirler (259). Ancak literatürde antidepresanların ve duygudurum düzenleyicilerinin sperm DNA sında hasarı artırıcı etki gösterdiği ile ilgili de çelişkili çalışmalar mevcuttur (328,329). Çalışmamızda hasta gruplarında antidepresan alan, antidepresan ile birlikte antipsikotik alan ve herhangi bir psikiyatrik tedavi almayan almayan gruplar arasında DNA hasarı açısından fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda ilaç uyumunu gösteren bir ölçeğin kullanılmamış olması ve ilaçların etkin dozda kullanılıp kullanılmadığını gösteren verilerin olmaması sonuçları yorumlamayı zorlaştırmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda en sık kullanılan ilaçlardan olan sertralin, venlafaksin, fluoksetin ve ketiapinin DNA hasarına etkisi incelenmiştir. Tüm hastalarda venlafaksin kullanan hastalarla kullanmayan grup karşılaştırıldığında kullanan grupta

istatistiksel olarak anlamlı olacak seviyede daha yüksek DNA hasarı gözlenmiştir. Sertralin, fluoksetin ve ketiapin kullanan grup ve kullanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak seviyede farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar venlafaksinin DNA hasarına neden olabileceğini göstermektedir. Yapılan bir çalışma da venlafaksinin genotoksik etkisi in vitro olarak araştırılmış ve genotoksik etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir (332).

Birçok çalışma tekrarlayan depresif bozukluğu olan hastalarda DNA hasarının arttığını belirtmiştir (203, 333). DNA hasarı göstergelerinden biri olan 8-OHdG serum seviyelerinin tekrarlayan depresif atakları olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tekrarlayan depresyon hastalarında atak sayısı arttıkça DNA hasarı artmaktadır (178). Wang ve arkadaşları ölüm ardı çalışmalarında tekrarlayan depresyonu olan hastalarda oksidan seviyelerinin arttığını saptamıştır (334). Artmış oksidan seviyelerinin DNA hasarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (121). Bizim çalışmamızda tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon arasında DNA hasarı açısından farklılık saptamamış olmakla birlikte tekrarlayan depresyon grubunda atak sayısı arttıkça DNA hasarının arttığı bulgulanmıştır. Tekrarlayan depresyon grubunda atak sayısı arttıkça DNA hasarının artması hastalığın yıkıcı etkileri nedeniyle olabileceği gibi tekrarlayan depresyon grubunda DNA onarım genlerinden APEX 1 seviyesinin düşük olması, onarım mekanizmalarının yeterince iyi çalışmaması nedeniyle olabilir. Ayrıca tekrarlayan depresyon grubunda takip süreleri arttıkça DNA hasarı da artmaktadır. Takip sürelerinin artması kişinin daha uzun süre hastalığın etkilerine maruz kalması anlamına geldiği düşünüldüğünde tekrarlayan depresyon grubunda artan DNA hasarı yine hastalığın yıkıcı etkileri ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastalık şiddeti ve DNA hasarı arasında ilişki saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında hastalık şiddeti ile DNA hasarı arasındaki ilişki çelişkilidir. Bir çalışmada EKT alan ve yatarak tedavi gören depresyon tanılı hastalar ve ayaktan tedavi alan depresyon tanılı hastalarda DNA hasarı ölçülmüştür. Çalışmada hastalık şiddeti ile DNA hasarı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (218). Forlenza ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ağır depresyon hastalarında hafif şiddette depresyonu olan hastalara göre daha yüksek DNA hasarı saptamışlardır (167). Depresyonda DNA hasarı birçok çalışmada gösterilmiş ancak Japon ofis çalışanları ile

yapılan bir çalışmada subklinik depresif semptomları olan kişilerde DNA hasarı saptanmamıştır. Subklinik depresyonda DNA hasarı olmamasına rağmen depresyonda DNA hasarı görülmesi hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile DNA hasarı arasında bir korelasyon saptanmamış olmasının nedeni katılımcıların HAM-D skorlarının birbirine yakın olması, tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarındaki hastaların benzer şiddetteki hastalığı olan katılımcılardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hücreler genomik bütünlüklerini korumak için çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilir. Hücrelerde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilir (15). Reaktif oksijen türlerinin DNA'da oluşturduğu tek zincir kırıklarının ve baz hasarlarının tamirinde en sık kullanılan mekanizma baz kesip çıkarma tamiridir (264). Bu yol ile DNA onarımında OGG1, NEIL1, PARP1, APEX1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, Beta Aktin gibi DNA glikozilaz enzimleri rol alır (335). Çalışmamızda literatürde depresyonla ilişkili olduğu düşünülen ve bu alanda en çok çalışılan enzimlerden olan OGG1, NEIL1, APEX1, XRCC1 ve Beta aktin enzimlerinin gen ekspresyonlarına bakılmıştır.

DNA hasarı değerlendirilirken DNA tamir mekanizmaları göz ardı edilmemelidir. DNA tamiri ile ilgili literatür incelendiğinde; bir çalışmada depresyonda inflamatuvar göstergelerden biri olan NLRP3 konsantrasyonunun arttığı ve bu durumun DNA onarım mekanizmalarını baskılayarak, p53 yolu ile apoptozun başlatılmasına sebep olduğu belirtilmiştir (176). Czarny ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tekrarlayan depresyon hastalarında hidrojen peroksit ile DNA hasarı indüklenmesi sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna göre DNA onarımının daha az çalıştığı saptanmıştır (203). Başka bir çalışmada benzer şekilde tekrarlayan depresyon grubunda DNA onarımının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yetersiz olduğu gösterilmiştir (333). Diğer yandan depresyonda DNA onarımının arttığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Bu durum DNA hasarının artmasına yanıt olarak gelişen bir dengeleme mekanizması da olabilir. Akut lösemi hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalar depresif belirtisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılmış ve depresif belirtisi olan akut lösemi hastaları, depresif belirtisi olmayan akut lösemi

hastaları ve sağlıklı kontroller birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Depresif belirtisi olan akut lösemi hastalarında, depresif belirtisi olmayan akut lösemi hastaları ve kontrol grubuna göre DNA onarım genlerinden biri olan OGG1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (155). Başka bir çalışmada ise depresif belirtileri olan gastrik adenokarsinom hastaları ile depresif belirtisi olmayan gastrik adenokarsinom hastaları karşılaştırılmış, depresif belirtileri olan hastalarda hem DNA hasarında, hem de OGG1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (217). Depresyon tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun OGG-1 ekspresyon düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada OGG-1 ekspresyon düzeylerinde %25'lik bir artış olduğu belirtilmiştir (279). Depresyon hastaları ile ölüm ardı yapılan bir çalışmada beyin beyaz cevher oligodendrositlerinde DNA onarım genlerinden PARP1 ve OGG1 düzeylerine bakılmış, onarım genlerinin hasta grubunda yükseldiği gözlenmiştir. Bu durum DNA hasarının artmasına ikincil gelişen bir telafi mekanizması olarak düşünülmüştür (336). Sınav stresinin tıp fakültesi öğrencilerinin DNA onarım kapasiteleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada sınav döneminde iken DNA onarım genlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da stres seviyeleri ile DNA onarım genleri arasında pozitif bir ilişki olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (337). Farelerle yapılan bir çalışma da ise prefrontal korteks ve hipokampüste DNA onarım genlerinden OGG1, APEX1, UNG1, NEİL1, XRCC1, ERCC1, NUDT1 seviyeleri ölçülmüş, akut stres sonrası DNA onarım genlerinin seviyelerinde artış, subakut dönemde bu artışta bir miktar azalma, kronik dönemde ise DNA onarım genleri kontrollerle benzer bulunmuş, stresin DNA onarım genleri üzerinde dinamik bir etkisinin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (338).

Çalışmamızda DNA onarım genlerinden biri olan APEX 1 düzeyinin tekrarlayan depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Pürin ve/veya pirimidin bazını yitirmiş bir deoksiriboz şekeri APEX1 enzimi tarafından tanınır, enzim fosfodiester omurgayı keser ve hasarlı bölgeyi çıkartır. Daha sonra bir fosfodiesterazın yardımıyla hasar onarılmaya başlanır. APEX 1 proteini, DNA tamir mekanizmasının önemli enzimlerinden biridir. Çalışmamızda diğer onarım genlerinden OGG1, NEİL1, XRCC1 ve NEİL-1 düzeyleri ise yine tekrarlayan depresyon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, ancak kuvvetle muhtemel düşük örneklem sayısı nedeni ile anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Literatürde DNA onarım genlerinden olan APEX1 'in tekrarlayan depresyon hastalarında düşük



olduğu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda OGG1, NEIL1, XRCC1 ve NEIL1 düzeylerinin tekrarlayan depresyon hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanması hasta grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Çalışmalarda tekrarlayan depresyon hastalarının hepsinin yatan hastalardan seçilmesi ve hastalık şiddetinin bizim çalışmamıza göre daha yüksek olması bu duruma sebep olmuş olabilir. Ayrıca depresyonda DNA hasar onarımının daha yüksek çıktığı çalışmalarda örneklemin depresyon dışında kanser gibi ağır hastalıklara da sahip olduğu gözlenmiş olup, bizim araştırmamızda kronik hastalığı olan ya da ilaç kullanımı olan kişiler dışlanmıştır. Bu açıdan çalışmamızın verilerinin daha güvenilir olduğu söylenebilir.

Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarlarının farklı DNA tamir yolları ile tamir edildiği bilinmektedir (15). Örneğin küçük hasarlar çoğunlukla DNA onarım sistemleri tarafından düzeltilirken, yüksek düzeydeki hasarlar apoptozisi uyarıp hücre ölümüne yol açar. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, sağlıklı bireylerde DNA hasarı düşük düzeylerde bulunmaktadır(261). Çalışmamızda ayrıca tekrarlayan depresyon grubunda OGG1 ve APEX1 seviyelerinin artması ile DNA hasarının azaldığı saptanmıştır. OGG 1 ve APEX1 seviyelerinin artması ile DNA hasarının azalması literatürle uyumludur (255).

Depresyonda bilişsel alanlarda bozulmaların olduğu bilinmektedir (288). Major depresif bozukluk ile ilişkili bilişsel kusurlar, gündelik işlevsellik ve iş performansı üzerinde engelleyici etkilere sahip olduğu gibi; depresif atakların sıklığı ve süresi arttıkça bilişsel bozukluklar kalıcı hale gelebilir ve depresif belirtiler düzelse dahi bilişsel bozukluklar düzelmeyebilir (21). Bunun yanında oksidatif stresin major depresif bozuklukta arttığı (335), ve oksidatif stresin DNA hasarına yol açtığı, aynı zamanda bilişsel gerilemeye, özellikle de bellek yetersizliğine neden olabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (292, 293). Aynı zamanda depresif bozukluğu olan hastaların beyinde frontal lob, orbitofrontal korteks, singulat girusun ön kısmı, hipokampus ve amigdalada hacim azalması olur (339). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda; hipokampal yapılarda nörodejeneratif değişiklikler, hipokampusun dentat girusunda nöroeneziste inhibisyon ve hipokampal CA3 bölgesinin piramidal hücrelerinde apikal dendritlerin uzunluğunun ve sayısının

azaldığı gözlenmiştir (339). Depresif hastalarda kısa süreli ve uzun süreli bellekteki bozulmaların hipokampal metabolizma değişiklikleri ve hacim azalmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21). İleri yaşlı sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada, stres hormonlarından olan kortizolün yüksek plazma seviyelerinin daha küçük hipokampal volüm ve artmış bellek kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (292). Ayrıca hipokampus ve parahipokampal gyrus, bildirimsel belleğin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe kayıt sürecinde kritik öneme sahiptir (285).

Çalışmamızda bilişsel fonksiyonları ölçmek amacı ile sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir test olan Sözel Bellek Süreçleri Testi kullanılmıştır (311). Çalışmamızdaki gruplar bellek fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında; kısa süreli bellek kendiliğinden hatırlama, uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama ve öğrenme puanlarının kontrol grubuna göre tek atak ve tekrarlayan depresyon gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum literatürle uyumludur. Öktem'in yaptığı bir çalışmada depresyon hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve anlık bellek, öğrenme puanı, kısa süreli bellek kendiliğinden hatırlama, uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama puanlarının depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (311).

Tekrarlayan atakların nörobilişsel alanda kayıp yaratması bipolar bozukluk, şizofreni (294, 295) ve tekrarlayan MDB (20)'da gösterilmiştir. Galecki ve arkadaşları da tekrarlayan MDB'de görülebilen nörobilişsel kaybın MDB ataklarının süresi ve sıklığı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (21). Depresyondaki bazı alt gruplardan bahsedilen bir çalışmada; tekrarlayan depresyon hastalarında bellek fonksiyonlarının bir göstergesi olan hipokampus yapısal anormallikleri bildirilmiştir (300). Çalışmamızda tek atak depresyon ve kontrol grubunda DNA hasarı ile bilişsel fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki olmasa da tekrarlayan depresyon grubunda DNA hasarı arttıkça uzun süreli bellek hatırlama puanlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durum DNA hasarının hipokampal yapılarda metabolizma değişiklikleri, nörogenezde inhibisyona yol açması ve hacim azalmasına sebep olması ile ilişkili olabilir. Hipokampal hacim ile DNA hasarının birlikte değerlendirildiği bir çalışma bu alanda daha aydınlatıcı olacaktır. Ayrıca çalışmamızda tek atak depresyon ve kontrol

grubunda DNA hasarı ve bellek fonksiyonları arasında ilişkinin saptanamayıp, tekrarlayan depresyon grubunda bu ilişkinin saptanması ve atak sayısı arttıkça DNA hasarının arttığına saptanması tekrarlayan depresyon hastalarında görülen bellek bozukluklarında DNA hasarının rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde oksidan antioksidan sistemler ve bellek ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat bildiğimiz kadarıyla çalışmamız DNA hasarı ve bellek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Antioksidan sistemlerin değerlendirildiği bir çalışmada tekrarlayan depresif bozukluğu olan hastalarda, antioksidan savunma mekanizmalarının azalmasının deklaratif bellek, çalışma belleği ve sözel akıcılıkta azalma ile ilişkisi bulunmuştur (340). Başka bir çalışmada yine tekrarlayan depresif atakları olan hastalarda Malondialdehit ve NO gibi oksidanların artıp, antioksidan seviyelerin azalması deklaratif bellek ve çalışma belleğinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (339). Ancak total antioksidan seviyelerinin depresif grupta yükseldiği ve yüksek TAS seviyelerinin kısa süreli bellek, uzun süreli bellek, sözel akıcılık ve çalışma belleği ile ilişkili bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (186).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. DNA hasarının bir birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (320). Yaşam ve beslenme biçimlerinin DNA hasarına etkilerini inceleyen araştırmalar; olumsuz beslenme alışkanlıklarının, ağır koşullarda çalışmanın ve kronik stresin DNA hasarında artışla, günlük hafif egzersizin ve sağlıklı beslenmenin ve antioksidan kullanımının ise DNA hasarında azalma ile ilişkisini destekler veriler sunmaktadır (341). DNA hasarı ve onarımında değişikliklerin depresyonun bir özelliği olup olmadığının değerlendirilebilmesi için, bu değişikliklere yaşam biçimi ile ilişkili faktörlerin katkısının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, DNA hasar ve onarım süreçlerini inceleyen çalışmalarda, yaşam biçimine ilişkili faktörlerin göz önünde tutulması önerilmiştir (326). Ancak yaşam tarzları ve beslenme biçimlerinin tam olarak eşitlenmesi mümkün olmamaktadır. Ayrıca kullanılan ilaçların tespitinde karıştırıcı faktör olarak hastaların bir kısmının tedavi alıyor bir kısmının almıyor oluşu, en son kullanılan ilaçların tedavi süresinin 4 hafta olarak sınırlandırılması ve ilaç uyumunu değerlendiren bir ölçeğin olmaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. İlaç kullanmayan hastalarla yapılacak

olan çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır ancak tekrarlayan depresyon grubunda hastalığın doğası gereği ilaçsız hasta bulmak zor görünmektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar ile DNA hasarına ve onarım mekanizmalarına etki edebilecek bu faktörlerin de dikkate alındığı daha büyük örnekleme sahip tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon hasta gruplarında farklılıkların değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda tek atak ve tekrarlayan depresif bozuklukta DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı bölge, birlikte yaşadığı kişiler, çalışma durumu, gelir-gider dengesi, vücut kitle indeksi ve sigara-alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tek atak ve tekrarlayan depresyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla göç öyküsü olduğu, hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde eğitim düzeyinin daha az olduğu saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda tek atak depresyon grubuna göre; istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ailede depresif bozukluk öyküsü, hastanede yatış öyküsü, özkıyım öyküsü, takip süresi, hastanede yatış sayısının daha fazla olduğu ve KGIÖ puanlarının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tekrarlayan depresyon grubunda tek atak depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu saptanmıştır.

Tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyonda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde EKT öyküsü, HAM-D puanları ve medikal tedaviler açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun tek atak ve tekrarlayan depresyon grubuna göre kısa süreli bellek-kendiliğinden hatırlama ve öğrenme puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, kontrol grubunun uzun süreli bellek-kendiliğinden hatırlama puanı açısından ise tekrarlayan depresyon grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Tek atak ve tekrarlayan depresyon grubu birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde DNA hasarı farkı saptanmamıştır.

Tek atak depresyon grubunda cinsiyetler arasında DNA hasarı açısından anlamlı fark yoktur. Tekrarlayan depresyon grubunda erkek cinsiyette DNA hasarı daha

fazladır. Kontrol grubunda cinsiyetler arasında DNA hasarı açısından anlamlı fark yoktur.

Tek atak depresyon grubunda sigara kullanımı ile DNA hasarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Tekrarlayan depresyon ve kontrol grubunda ise sigara kullanımı ile DNA hasarı açısından anlamlı fark yoktur.

Tek atak depresyon, tekrarlayan depresyon ve kontrol gruplarında alkol kullanımı ile DNA hasarı açısından anlamlı fark yoktur.

Tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon hastalarında ilaç kullanımı antidepresan alan, antidepresan ve antipsikotik alan ve ilaç kullanmayan şeklinde gruplandırıldığında gruplar arasında DNA hasarı açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmadığı bulunmuştur.

Sertralin, fluoksetin ve ketiapin kullanımı ile DNA hasarı açısından anlamlı fark yoktur.

Venlafaksin kullanımı ile anlamlı düzeyde DNA hasarı artmıştır.

Hastalık şiddeti ile DNA hasarı arasında ilişki saptanmamıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda atak sayısı ve takip süresi arttıkça DNA hasarı artmaktadır.

Tek atak depresyon, tekrarlayan depresyon ve kontrol grubunda yaş ve vücut kitle indeksi ile DNA hasarı arasında ilişki saptanmamıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda; uzun süreli bellek- hatırlama puanları azaldıkça DNA hasarının arttığı saptanmıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunda OGG1 ve APEX1 gen ekspresyon seviyeleri arttıkça DNA hasarı azalmaktadır.

DNA onarım genlerinden APEX1 gen ekspresyonu seviyesi tekrarlayan depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olarak saptanmıştır.

DNA onarım genlerinden OGG1, NEIL1, XRCC1 ve Beta Aktin gen ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* (Clinical research ed). 2001;322(7283):419-21.
2. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, eleventh edition 2015.
3. Patten S. Recurrence risk in major depression. *Depression and anxiety*. 2013;30(1):1-4.
4. E. Koroğlu, Ed., Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
5. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*. 2003;77(2):97-108.
6. Richardson R, Richards DA, Barkham M. Self-help books for people with depression: a scoping review. *Journal of Mental Health*. 2008;17(5):543-52.
7. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):730-43.
8. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;36:111-7.
9. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;197(5):372-7.
10. Halliwell B. Free radicals and antioxidants—quo vadis? *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32(3):125-30.

11. Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1984;123(1):291-8.
12. Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Japanese Journal of Cancer Research*. 2001;92(3):367-76.
13. Lee S-Y, Lee S-J, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;46:224-35.
14. Abdel-Salam OM, Morsy SMY, Sleem AA. The effect of different antidepressant drugs on oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. *EXCLI journal*. 2011;10:290.
15. de Boer J, Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):453-60.
16. Valvassori SS, Petronilho FC, Réus GZ, Steckert AV, Oliveira VB, Boeck CR, et al. Effect of N-acetylcysteine and/or deferoxamine on oxidative stress and hyperactivity in an animal model of mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(4):1064-8.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication": Erratum. 2005.
18. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, . A RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *American journal of psychiatry*. 2006;163(9):1561-8.
19. Evola M, Hall A, Wall T, Young A, Grammas P. Oxidative stress impairs learning and memory in apoE knockout mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010;96(2):181-6.
20. Slyepchenko A, Maes M, Köhler CA, Anderson G, Quevedo J, Alves GS, et al. T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: proposal of an integrative model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;64:83-100.



21. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1535.
22. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
23. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*. 2013;10(11):e1001547.
24. Mergen H, Bernstein IH, Tavli V, Ongel K, Tavli T, Tan S. Comparative validity and reliability study of the QIDS-SR16 in Turkish and American college student samples. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(4):289-301.
25. Öztürk MO, U N. Ruh sağlığı ve bozuklukları (13. Baskı). . Ankara 2015: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.
26. Berrios G. The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century. *Psychopathology*. 2015;29:11.
27. Köknel Ö. Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. *Duygudurum Dizisi*. 2000;1:5-11.
28. Healy D. From mania to bipolar disorder. *Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations*. 2010:1-7.
29. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(14):1563-86.
30. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, eleventh edition 2015.
31. Malberg JE, Blendy JA. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005;26(12):631-8.
32. Reynolds III CF, Cuijpers P, Patel V, Cohen A, Dias A, Chowdhary N, et al. Early intervention to reduce the global health and economic burden of major depression in older adults. *Annual review of public health*. 2012;33:123-35.

33. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *American journal of psychiatry*. 2014;171(4):453-62.
34. Akiskal H. Mood disorders: historical introduction and conceptual overview. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 8th ed Philadelphia. 2005:1563-5.
35. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62:26-31.
36. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
37. Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P. Antidepressant effect of ketamine, a N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist, in the therapy of treatment-resistant depression. *Psychiatria polska*. 2012;46(2):283-94.
38. Sadock BJ, Ruiz P, Sadock VA. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry*. 2014: Lippincott Williams & Wilkins and Wilkins and Wolter Kluwer Health, Philadelphia Indian Reprint,2009.
39. Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ. The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1989;79(2):163-78.
40. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2007;10(Supp: 6):3-10.
41. Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(1):21-7.
42. Kessler RC, Walters EE. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the national comorbidity survey. *Depression and anxiety*. 1998;7(1):3-14.
43. Nicholi Jr AM. *The Harvard guide to psychiatry*: Belknap Press/Harvard University Press; 1999.

44. Altamura A, Carta MG, Carpiniello B, Piras A, Maccio M, Marcia L. Lifetime prevalence of brief recurrent depression (results from a community survey). *European Neuropsychopharmacology*. 1995;5:99-102.
45. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
46. Hebebrand J, Scherag A, Schimmelmann BG, Hinney A. Child and adolescent psychiatric genetics. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(3):259-79.
47. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
48. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism*. 2005;54(5):16-9.
49. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.
50. Möller H, Rujescu D. Pharmacogenetics—genomics and personalized psychiatry. *European Psychiatry*. 2010;25(5):291-3.
51. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
52. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Völzke H, Lucht M, Freyberger H, et al. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular psychiatry*. 2005;10(2):220.
53. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
54. Arnone D, McIntosh A, Ebmeier K, Munafò M, Anderson I. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(1):1-16.
55. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(22):13290-5.

56. Sadock B. Kaplan and Sadock'' s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
57. Işık E, Çocuk IU. Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar 1. Baskı, Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2013.
58. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, eleventh edition 2015
59. Çelik FH, Hocaoğlu Ç. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51-66.
60. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. American journal of Psychiatry. 1965;122(5):509-22.
61. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. Bmj. 2014;348:g1626.
62. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Saddock'' s Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneç Kitabevleri. 2007:1559-800.
63. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. Psychiatric Clinics. 2012;35(1):51-71.
64. Thase M. Mood disorders: neurobiology. Comprehensive textbook of psychiatry. 2000;8:1594-603.
65. Işık E. Depresyonve Bipolar Bozukluklar.GörselsanatlarMatbaacılık, Ankara 2003; 5-11.
66. Thase M. Mood disorders: neurobiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). Kaplan &Sadock''s comprehensive textbook of psychiatry (9 ed). Lippincott Williams & Wilkins, USA 2009, pp. 1675-86.
67. Van Praag H, Korf J. Retarded depression and the dopamine metabolism. Psychopharmacologia. 1971;19(2):199-203.
68. Post RM, Kotin J, Goodwin FK, Gordon EK. Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness. American Journal of Psychiatry. 1973;130(1):67-72.
69. Işık, E., Işık, T.Y., BiyolojikPsikiyatri, Ankara, Sigma Yayıncılık, 111- 132, 2012.

70. Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic medicine*. 2005;67:S26-S8.
71. Çorumlu E, Ulupınar E. PRENATAL STRES MARUZİYETİNİN NÖROBİYOLOJİK ETKİLERİ/NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF PRENATAL STRESS EXPOSURE. *Osmangazi Tıp Dergisi*.38(1).
72. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2013.
73. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2009;1(1):36-44.
74. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Focus*. 2010;8(3):459-70.
75. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M, Evlice YE, Kırılı S. Depresif bozukluklarda risk etkenleri. *Klinik Psikiyatri*. 2002;5:8-15.
76. Öztürk, O., Uluşahin, A., Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11.Baskı, 1.Cilt, Ankara, 387, 2008.
77. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. *Duygudurum Dizisi*. 2001;6:283-7.
78. Wright JH, Beck AT. Cognitive therapy of depression: Theory and practice. *Psychiatric Services*. 1983;34(12):1119-27.
79. Abramson L. Teasdale JD: Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*. 1978;87:49-74.
80. Türkçapar H. Depresyon; Klinik uygulamalarda bilişsel davranışçı terapi. Ankara: HYB Basım Yayın. 2009.
81. Dilbaz N, Darçin AE, Çavuş SY. Depresyon Tedavisinde Karşılammamış İhtiyaçlar: Eşanlı Anksiyete ve Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(sup1):S10-S9.
82. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):629-40.
83. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore

epidemiologic catchment area follow-up. Archives of general psychiatry. 1997;54(11):993-9.

84. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. The British Journal of Psychiatry. 2001;179(4):308-16.

85. Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. Psychological medicine. 1998;28(1):9-19.

86. Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three-to four-year prospective follow-up investigation. Archives of General Psychiatry. 1982;39(5):549-55.

87. Koroğlu E. Psikiyatri temel kitabı-major depresyon (2. baskı). HYB Yayıncılık, Ankara 2007.

88. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı,Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan (2013). çev. KÖROĞLU, E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 93-94 p.

89. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. Archives of general psychiatry. 2008;65(5):513-20.

90. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. American Journal of Psychiatry. 2000;157(2):229-33.

91. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. American Journal of Psychiatry. 1999;156(7):1000-6.

92. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Archives of General Psychiatry. 1990;47(12):1093-9.

93. Skodol AE, Grilo CM, Keyes KM, Geier T, Grant BF, Hasin DS. Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. American Journal of Psychiatry. 2011;168(3):257-64.

94. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen W, Beekman A. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychological medicine*. 2013;43(1):39-48.
95. E. Köroğlu, Ed., Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
96. Turvey CL, Coryell WH, Arndt S, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, et al. Polarity sequence, depression, and chronicity in bipolar I disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999;187(3):181-7.
97. Nöbbein L, Bogren M, Mattisson C, Brådvik L. Risk factors for recurrence in depression in the Lundby population, 1947–1997. *Journal of affective disorders*. 2018;228:125-31.
98. Riihimäki K, Vuorilehto M, Melartin T, Isometsä E. Five-year outcome of major depressive disorder in primary health care. *Psychological medicine*. 2014;44(7):1369-79.
99. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):Cd004366.
100. Rodgers M, Asaria M, Walker S, McMillan D, Lucock M, Harden M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of low-intensity psychological interventions for the secondary prevention of relapse after depression: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012;16(28):1.
101. Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld R. The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *The American journal of psychiatry*. 1986.
102. Bockting CL, Spinhoven P, Wouters LF, Koeter MW, Schene AH. Long-term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression: a 5.5-year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;16(12):1621.
103. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen W, Beekman A. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010;122(3):184-91.

104. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;109(5):339-44.
105. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000;28(2):335-41.
106. Bayes A, Parker G. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(6):459-71.
107. Taylor D, Paton C, Kapur. *The Prescribing Guidelines (Eleventh edition)*, Informa Healthcare 2012.
108. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları* 2008, 71-99.
109. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841.
110. Knoth RL, Bolge SC, Kim E, Tran Q-V. Effect of inadequate response to treatment in patients with depression. *The American journal of managed care*. 2010;16(8):e188-96.
111. Goh KK, Chen C-H, Chiu Y-H, Lu M-L. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Psychopharmacology*. 2019:0269881119844199.
112. Costi S, Soleimani L, Glasgow A, Brallier J, Spivack J, Schwartz J, et al. Lithium continuation therapy following ketamine in patients with treatment resistant unipolar depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2019:1.
113. Cusin C, Peyda S. *Treatment-Resistant Depression. The Massachusetts General Hospital Guide to Depression*: Springer; 2019. p. 3-19.
114. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):826-31.



115. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 20, Ek Sayı 1, 2010 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 20, Supplement 1, 2010.
116. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Second Edition). American Psychiatric Publication, Washington, 2000.
117. Bayes AJ, Parker GB. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(6):459-71.
118. Prudic J. Electroconvulsive Therapy, Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA. (Ed.) Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia. 2005.
119. Cocchi L, Zalesky A. Personalized Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry. *Biological psychiatry Cognitive neuroscience and neuroimaging.* 2018;3(9):731-41.
120. Stewart JW. Atypical depression, dysthymia and cyclothymia. *Textbook of Mood Disorders.* Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. (Ed.) American Psychiatric Publication, 2006, 547-559.
121. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain research reviews.* 2005;48(3):409-19.
122. Giacobbe P, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective. *Current psychiatry reports.* 2006;8(6):437-44.
123. Sachdev PS, Chen X. Neurosurgical treatment of mood disorders: traditional psychosurgery and the advent of deep brain stimulation. *Current opinion in psychiatry.* 2009;22(1):25-31.
124. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology.* 2011;64(3):152-62.

125. Harman D. The aging process: major risk factor for disease and death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(12):5360-3.
126. Rao KS. Mechanisms of disease: DNA repair defects and neurological disease. *Nature Reviews Neurology*. 2007;3(3):162.
127. Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, Wang X, Ho K, Eilertson K, et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- $\beta$ . *Nature neuroscience*. 2013;16(5):613.
128. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
129. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer letters*. 2012;327(1-2):26-47.
130. Luis A, Sandalio LM, Corpas FJ, Palma JM, Barroso JB. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling. *Plant physiology*. 2006;141(2):330-5.
131. ERENEL G, ERBAŞ D, ARICIOĞLU A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi medical journal*. 1992;3(4).
132. Thomas, MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000; 16:716- 718.
133. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
134. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899(1):136-47.
135. Atlan N, Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006;31(2):51-6.
136. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
137. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(11):1102-15.

138. Ceballos-Picot I, Trivier J, Nicole A, Sinet P, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*. 1992;38(1):66-70.
139. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2009;7(2):61-70.
140. Prabhulkar S, Li C-Z. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. *Biosensors and Bioelectronics*. 2010;26(4):1743-9.
141. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS letters*. 1991;281(1-2):9-19.
142. Barzilai A, Yamamoto K-I. DNA damage responses to oxidative stress. DNA repair. 2004;3(8-9):1109-15.
143. Foray N, Marot D, Gabriel A, Randrianarison V, Carr AM, Perricaudet M, et al. A subset of ATM-and ATR-dependent phosphorylation events requires the BRCA1 protein. *The EMBO journal*. 2003;22(11):2860-71.
144. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(5):412-26.
145. Broedbaek K, Siersma V, Henriksen T, Weimann A, Petersen M, Andersen JT, et al. Urinary markers of nucleic acid oxidation and long-term mortality of newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2011;34(12):2594-6.
146. YOKUŞ B, ÇAKIR DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2002;22(5):535-43.
147. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health Part C*. 2009;27(2):120-39.
148. Harri M, Kasai H, Mori T, Tornaeus J, Savela K, Peltonen K. Analysis of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in urine using high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2007;853(1-2):242-6.

149. ATMACA E, AKSOY A. Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009;20(2):79-83.
150. Wu LL, Chiou C-C, Chang P-Y, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica chimica acta*. 2004;339(1-2):1-9.
151. Taylor RM, Moore DJ, Whitehouse J, Johnson P, Caldecott KW. A cell cycle-specific requirement for the XRCC1 BRCT II domain during mammalian DNA strand break repair. *Molecular and cellular biology*. 2000;20(2):735-40.
152. Nickson CM, Parsons JL. Monitoring regulation of DNA repair activities of cultured cells in-gel using the comet assay. *Frontiers in genetics*. 2014;5:232.
153. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2-3):135-44.
154. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters*. 2007;421(1):33-6.
155. Tang V, Wang J. Oxidative stress in bipolar disorder. *Biochem Anal Biochem S2-002 Doi*. 2012;10:2161-1009.
156. Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(8):1075-89.
157. Benes FM, Walsh J, Bhattacharyya S, Sheth A, Berretta S. DNA fragmentation decreased in schizophrenia but not bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(4):359-64.
158. Mustak MS, Hegde ML, Dinesh A, Britton GB, Berrocal R, Rao KS, et al. Evidence of altered DNA integrity in the brain regions of suicidal victims of Bipolar Depression. *Indian journal of psychiatry*. 2010;52(3):220.
159. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2007;153(1):27-32.

160. Soeiro-de-Souza MG, Andreazza AC, Carvalho AF, Machado-Vieira R, Young LT, Moreno RA. Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(7):1505-12.
161. Huzayyin AA, Andreazza AC, Turecki G, Cruceanu C, Rouleau GA, Alda M, et al. Decreased global methylation in patients with bipolar disorder who respond to lithium. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(4):561-9.
162. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*. 2011;9(2):301-12.
163. Topak OZ, Ozdel O, Dodurga Y, Secme M. An evaluation of the differences in DNA damage in lymphocytes and repair efficiencies in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research*. 2018;202:99-105.
164. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):27-32.
165. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005;59(5):621-3.
166. Ersan S, Bakir S, Ersan EE, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(6):1039-42.
167. Moylan S, Eyre H, Maes M, Baune B, Jacka F, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(4):573-84.
168. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(4):451-5.
169. Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick T, Frye R, et al. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Translational psychiatry*. 2012;2(7):e134.

170. Puertas M, Martinez-Martos J, Cobo M, Carrera M, Mayas M, Ramirez-Exposito M. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental gerontology*. 2012;47(8):625-30.
171. Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(23):3812-47.
172. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Molecular psychiatry*. 2014;19(11):1156.
173. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
174. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(3):676-92.
175. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
176. Licandro G, Khor HL, Beretta O, Lai J, Derks H, Laudisi F, et al. The NLRP3 inflammasome affects DNA damage responses after oxidative and genotoxic stress in dendritic cells. *European journal of immunology*. 2013;43(8):2126-37.
177. Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;311(4):1014-8.
178. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(1):1-7.
179. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. *Neuro endocrinology letters*. 2009;30(6):715-22.
180. Wei YC, Zhou FL, He DL, Bai JR, Ding H, Wang XY, et al. Oxidative stress in depressive patients with gastric adenocarcinoma. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2009;12(8):1089-96.

181. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med.* 2009;71(9):973-80.
182. Anderson G, Maes M. Neurodegeneration in Parkinson's disease: interactions of oxidative stress, tryptophan catabolites and depression with mitochondria and sirtuins. *Mol Neurobiol.* 2014;49(2):771-83.
183. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2014;45:46-62.
184. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczynska D, Talarowska M, Orzechowska A, et al. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:412-8.
185. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PloS one.* 2015;10(10):e0138904.
186. Talarowska M, Gałeczki P, Maes M, Bobińska K, Kowalczyk E. Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurochemical research.* 2012;37(8):1761-7.
187. Talarowska M, Szemraj J, Berk M, Maes M, Gałeczki P. Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression. *BMC psychiatry.* 2015;15(1):71.
188. Robaczewska J, Kędziora-Kornatowska K, Kucharski R, Nowak M, Muszalik M, Kornatowski M, et al. Decreased expression of heme oxygenase is associated with depressive symptoms and may contribute to depressive and hypertensive comorbidity. *Redox Report.* 2016;21(5):209-18.
189. Talarowska M, Bobińska K, Zajączkowska M, Su K-P, Maes M, Gałeczki P. Impact of oxidative/nitrosative stress and inflammation on cognitive functions in patients with recurrent depressive disorders. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2014;20:110.
190. Joergensen A, Broedbaek K, Weimann A, Semba RD, Ferrucci L, Joergensen MB, et al. Association between urinary excretion of cortisol and markers of oxidatively damaged DNA and RNA in humans. *PloS one.* 2011;6(6):e20795.

191. Flint MS, Baum A, Chambers WH, Jenkins FJ. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):470-9.
192. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *Journal of affective disorders*. 2001;63(1-3):221-4.
193. Deliconstantinos G, Villiotou V. NO synthase and xanthine oxidase activities of rabbit brain synaptosomes: peroxynitrite formation as a causative factor of neurotoxicity. *Neurochemical research*. 1996;21(1):51-61.
194. Dhir A, Kulkarni S. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011;24(3):125-31.
195. Czarny P, Kwiatkowski D, Toma M, Kubiak J, Sliwinska A, Talarowska M, et al. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms of Base Excision Repair Genes on DNA Damage and Efficiency of DNA Repair in Recurrent Depression Disorder. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4150-9.
196. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med*. 2006;68(1):1-7.
197. Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Banas-Lezanska P, Majsterek I, Carvalho LA, Cattaneo A, et al. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free radical biology & medicine*. 2013;63:187-94.
198. Moreno-Fernandez AM, Cordero MD, Garrido-Maraver J, Alcocer-Gomez E, Casas-Barquero N, Carmona-Lopez MI, et al. Oral treatment with amitriptyline induces coenzyme Q deficiency and oxidative stress in psychiatric patients. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(3):341-5.
199. Milaneschi Y, Cesari M, Simonsick EM, Vogelzangs N, Kanaya AM, Yaffe K, et al. Lipid peroxidation and depressed mood in community-dwelling older men and women. *PloS one*. 2013;8(6):e65406.
200. Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, et al. Lower CSF amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2012;169(5):523-30.



201. Gao SF, Qi XR, Zhao J, Balesar R, Bao AM, Swaab DF. Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2013;23(12):2956-64.
202. Matsushita M, Kumano-Go T, Suganuma N, Adachi H, Yamamura S, Morishima H, et al. Anxiety, neuroticism and oxidative stress: Cross-sectional study in non-smoking college students. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2010;64(4):435-41.
203. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczyńska D, Talarowska M, Orzechowska A, et al. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:412.
204. Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *International archives of occupational and environmental health*. 2001;74(2):153-7.
205. Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2002;71(2):90-6.
206. Inoue A, Kawakami N, Ishizaki M, Tabata M, Tsuchiya M, Akiyama M, et al. Three job stress models/concepts and oxidative DNA damage in a sample of workers in Japan. *Journal of psychosomatic research*. 2009;66(4):329-34.
207. Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 2001;92(3):367-76.
208. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(2):89-99.
209. Cella DF, Tross S, Orav EJ, Holland JC, Silberfarb PM, Rafla S. Mood States of Patients After the Diagnosis of Cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*. 1989;7(1-2):45-54.

210. Hursting SD, Slaga TJ, Fischer SM, DiGiovanni J, Phang JM. Mechanism-based cancer prevention approaches: targets, examples, and the use of transgenic mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(3):215-25.
211. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(10):1195-214.
212. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation research*. 1997;387(3):147-63.
213. Kasai H. Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free radical biology & medicine*. 2002;33(4):450-6.
214. Olinski R, Zastawny T, Budzbon J, Skokowski J, Zegarski W, Dizdaroglu M. DNA base modifications in chromatin of human cancerous tissues. *FEBS letters*. 1992;309(2):193-8.
215. Inoue M, Osaki T, Noguchi M, Hirohashi S, Yasumoto K, Kasai H. Lung cancer patients have increased 8-hydroxydeoxyguanosine levels in peripheral lung tissue DNA. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1998;89(7):691-5.
216. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:164-75.
217. Wei Y-C, Zhou F-L, He D-L, Bai J-R, Ding H, Wang X-Y, et al. Oxidative stress in depressive patients with gastric adenocarcinoma. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(8):1089-96.
218. Jorgensen A, Krogh J, Miskowiak K, Bolwig TG, Kessing LV, Fink-Jensen A, et al. Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *Journal of affective disorders*. 2013;149(1-3):355-62.
219. Yi S, Nanri A, Matsushita Y, Kasai H, Kawai K, Mizoue T. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. *Psychiatry research*. 2012;200(2-3):318-22.

220. Black C, Bot M, Scheffer P, Penninx B. Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort. *Psychological medicine*. 2017;47(5):936-48.
221. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry*. 2011;16(7):751-62.
222. Opresko PL, Fan J, Danzy S, Wilson DM, 3rd, Bohr VA. Oxidative damage in telomeric DNA disrupts recognition by TRF1 and TRF2. *Nucleic acids research*. 2005;33(4):1230-9.
223. Zhang P, Dilley C, Mattson MP. DNA damage responses in neural cells: Focus on the telomere. *Neuroscience*. 2007;145(4):1439-48.
224. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012;83(5):495-502.
225. Jesberger JA, Richardson JS. Oxygen free radicals and brain dysfunction. *The International journal of neuroscience*. 1991;57(1-2):1-17.
226. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):755-65.
227. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
228. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):764-85.
229. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(3):804-17.
230. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):468-75.

231. Scapagnini G, Davinelli S, Drago F, De Lorenzo A, Oriani G. Antioxidants as antidepressants: fact or fiction? *CNS drugs*. 2012;26(6):477-90.
232. Michel TM, Frangou S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K, et al. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder—a postmortem study. *Psychiatry research*. 2007;151(1-2):145-50.
233. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease*. 2009;24(1):27-53.
234. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-92.
235. Behr GA, Moreira JC, Frey BN. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
236. Maria Michel T, Pulschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(36):5890-9.
237. Zhang F, Zhou H, Wilson BC, Shi J-S, Hong J-S, Gao H-M. Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18:S213-S7.
238. Gaur V, Kumar A. Protective effect of desipramine, venlafaxine and trazodone against experimental animal model of transient global ischemia: possible involvement of NO–cGMP pathway. *Brain research*. 2010;1353:204-12.
239. Abdel-Wahab BA, Salama RH. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;100(1):59-65.
240. Wu R-M, Chiueh CC, Pert A, Murphy DL. Apparent antioxidant effect of 1-deprenyl on hydroxyl radical formation and nigral injury elicited by MPP+ in vivo. *European journal of pharmacology*. 1993;243(3):241-7.

241. Bilici M, Efe H, Koroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*. 2001;64(1):43-51.
242. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report*. 2003;8(6):365-70.
243. Gałecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological reports*. 2009;61(3):436-47.
244. Zafir A, Ara A, Banu N. In vivo antioxidant status: a putative target of antidepressant action. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(2):220-8.
245. Wang Y, Hilton BA, Cui K, Zhu M-Y. Effects of antidepressants on DSP4/CPT-induced DNA damage response in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurotoxicity research*. 2015;28(2):154-70.
246. Raza MU, Tufan T, Wang Y, Hill C, Zhu M-Y. DNA damage in major psychiatric diseases. *Neurotoxicity research*. 2016;30(2):251-67.
247. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(5):639-45.
248. Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, et al. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(6):1286.
249. Cimen B, Gumus CB, Cetin I, Ozsoy S, Aydin M, Cimen L. The Effects of Escitalopram Treatment on Oxidative/Antioxidative Parameters in Patients with Depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2015;25(3):272-9.
250. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant

- treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2007;22(2):67-73.
251. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochemical research*. 2010;35(9):1295-301.
252. Cui J, Shao L, Young LT, Wang J-F. Role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drugs lithium and valproate. *Neuroscience*. 2007;144(4):1447-53.
253. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(1):283-5.
254. Banerjee U, Dasgupta A, Rout JK, Singh OP. Effects of lithium therapy on Na<sup>+</sup>–K<sup>+</sup>-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;37(1):56-61.
255. Jornada LK, Valvassori SS, Steckert AV, Moretti M, Mina F, Ferreira CL, et al. Lithium and valproate modulate antioxidant enzymes and prevent ouabain-induced oxidative damage in an animal model of mania. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(2):162-8.
256. Shao L, Cui J, Young L, Wang J-F. The effect of mood stabilizer lithium on expression and activity of glutathione s-transferase isoenzymes. *Neuroscience*. 2008;151(2):518-24.
257. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2008;33(6):516.
258. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, et al. Oxidative stress during treatment with first-and second-generation antipsychotics. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2005;17(2):227-31.
259. Wei Z, Bai O, Richardson JS, Mousseau DD, Li XM. Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Journal of neuroscience research*. 2003;73(3):364-8.

260. Gawryluk JW, Wang J-F, Andreazza AC, Shao L, Yatham LN, Young LT. Prefrontal cortex glutathione S-transferase levels in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(8):1069-74.
261. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis*. 1995;16(12):2885-92.
262. Griffiths AJ, Wessler SR, Lewontin RC, Gelbart WM, Suzuki DT, Miller JH. *An introduction to genetic analysis*: Macmillan; 2005.
263. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2009;7:61-70.
264. Weinstock R, Leong GB, Silva JA. Competence to terminate life-sustaining care: Ethical and legal considerations. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1994;2(2):95-106.
265. Yıldız F, Basyigit I, Boyacı H, Ilgazlı A, Büyükgoze B, Yucesoy L, et al. Frequency of acute exacerbations in closely follow-up asthmatic patients. *J Respir Dis*. 2003;14:1-4.
266. Doetsch PW, Cunningham RP. The enzymology of apurinic/apyrimidinic endonucleases. *Mutation Research/DNA Repair*. 1990;236(2-3):173-201.
267. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science (New York, NY)*. 2001;291(5507):1284-9.
268. Mourgues S, Lomax ME, O'Neill P. Base excision repair processing of abasic site/single-strand break lesions within clustered damage sites associated with XRCC1 deficiency. *Nucleic acids research*. 2007;35(22):7676-87.
269. Schreiber V, Amé J-C, Dollé P, Schultz I, Rinaldi B, Fraulob V, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(25):23028-36.
270. Tudek B, Swoboda M, Kowalczyk P, Olinski R. Modulation of oxidative DNA damage repair by the diet, inflammation and neoplastic transformation. *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57:33.

271. Jackson MJ, Papa S, Bolaños J, Bruckdorfer R, Carlsen H, Elliott RM, et al. Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function. *Molecular aspects of medicine*. 2002;23(1-3):209.
272. Milton NG. Role of hydrogen peroxide in the aetiology of Alzheimer's disease. *Drugs & aging*. 2004;21(2):81-100.
273. Stichtenoth D, Frölich J. Nitric oxide and inflammatory joint diseases. *British journal of rheumatology*. 1998;37(3):246-57.
274. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen kosullar. *Klinik gelism*. 1998;11(1-2):336-41.
275. Stadtman E, Levine R. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino acids*. 2003;25(3-4):207-18.
276. Chacko P, Rajan B, Joseph T, Mathew BS, Pillai MR. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2005;89(1):15-21.
277. Chessells J, Bailey C, Richards S. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *The Lancet*. 1995;345(8943):143-8.
278. Chou K-M, Cheng Y-C. An exonucleolytic activity of human apurinic/apyrimidinic endonuclease on 3' mispaired DNA. *Nature*. 2002;415(6872):655.
279. Teyssier J-R, Ragot S, Chauvet-Gélinier J-C, Trojak B, Bonin B. Expression of oxidative stress-response genes is not activated in the prefrontal cortex of patients with depressive disorder. *Psychiatry research*. 2011;186(2-3):244-7.
280. Liu Z, Cai Y, He J. High serum levels of 8-OHdG are an independent predictor of post-stroke depression in Chinese stroke survivors. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:587.
281. Czarny P, Kwiatkowski D, Galecki P, Talarowska M, Orzechowska A, Bobinska K, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of MUTYH, hOGG1 and NEIL1 genes, and depression. *Journal of affective disorders*. 2015;184:90-6.
282. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of learning and motivation*. 2: Elsevier; 1968. p. 89-195.



283. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. *Psychology of learning and motivation*. 8: Elsevier; 1974. p. 47-89.
284. Tulving E. Episodic memory: From mind to brain. *Annual review of psychology*. 2002;53(1):1-25.
285. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic memory and beyond: the hippocampus and neocortex in transformation. *Annual review of psychology*. 2016;67:105-34.
286. Ralph MAL, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(1):42.
287. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford Univer. Press Google Scholar. 1995.
288. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
289. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety*. 2013;30(6):515-27.
290. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS spectrums*. 2013;18(3):139-49.
291. Aas M, Steen NE, Agartz I, Aminoff SR, Lorentzen S, Sundet K, et al. Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? *Psychiatry research*. 2012;198(3):495-500.
292. Evola M, Hall A, Wall T, Young A, Grammas P. Oxidative stress impairs learning and memory in apoE knockout mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2010;96(2):181-6.
293. Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *European journal of pharmacology*. 2011;667(1-3):222-9.

294. Passos I, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;134(2):91-103.
295. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:5-19.
296. Lupien SJ, de Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*. 1998;1(1):69.
297. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2002;17(6):519-25.
298. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*. 2000;47(12):1087-90.
299. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(12):5034-43.
300. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2003;100(3):1387-92.
301. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(12):2072-80.
302. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(5):396-402.
303. Szmulewicz A, Samamé C, Caravotta P, Martino DJ, Igoa A, Hidalgo-Mazzei D, et al. Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*. 2016;4(1):6.

304. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, García J, Gallo A, Cortez V, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010.
305. Kubova H. Side effects of antiepileptic drugs. *Antiepileptic Drug Discovery: Springer*; 2016. p. 329-50.
306. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Medscape General Medicine*. 2006;8(3):46.
307. Meador K, Loring D, Ray PG, Murro AM, King D, Perrine K, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001;56(9):1177-82.
308. Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(7):1061-71.
309. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(1):25-35.
310. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs & aging*. 1994;5(3):192-9.
311. Biringer E, Rongve A, Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Current Psychiatry Reviews*. 2009;5(3):164-74.
312. Guy W. Clinical global impressions (CGI) scale. *Handbook of Psychiatric Measures* Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000:100-2.
313. Güleç H, Sayar K, Özkorumak E. Depresyonda bedensel belirtiler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2005;16(2):90-6.
314. Akdemir A, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-259.
315. Bellek ÖTÖÖS, Testi S. El Kitabı. Birinci Baskı, Ankara, Türk Psikolog Derneği Yayınları. 2011.

316. Akiskal HS, Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology*. 2005;38(5):273-80.
317. Gruenberg AM, Goldstein RD, Pincus HA. Classification of depression: research and diagnostic criteria: DSM-IV and ICD-10. *Biology of Depression*. 2005;11:43.
318. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;45:46-62.
319. Møller P, Knudsen LE, Loft S, Wallin H. The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000;9(10):1005-15.
320. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
321. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000;7(16):716-8.
322. Marchion DC, Bicaku E, Daud AI, Sullivan DM, Munster PN. In vivo synergy between topoisomerase II and histone deacetylase inhibitors: predictive correlates. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4(12):1993-2000.
323. Özalp DCT (2014). Bipolar Bozuklukta Oksidatif Dna Hasarı, Onarımı Ve Oksidatif Hasarın Nörotrofik Faktörler İle İlişkisi, (Tıpta Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
324. Muraleedharan A, Menon V, Rajkumar RP, Chand P. Assessment of DNA damage and repair efficiency in drug naïve schizophrenia using comet assay. *Journal of psychiatric research*. 2015;68:47-53.
325. Mendoza-Núñez VM, Beristain-Pérez A, Pérez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *Journal of Women's Health*. 2010;19(5):919-26.

326. Ceylan D, Scola G, Tunca Z, Isaacs-Trepanier C, Can G, Andreazza AC, et al. DNA redox modulations and global DNA methylation in bipolar disorder: effects of sex, smoking and illness state. *Psychiatry research*. 2018;261:589-96.
327. Soares JP, Cortinhas A, Bento T, Leitão JC, Collins AR, Gaivã I, et al. Aging and DNA damage in humans: a meta-analysis study. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(6):432.
328. Jorgensen A, Broedbaek K, Fink-Jensen A, Knorr U, Soendergaard MG, Henriksen T, et al. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2013;209(3):417-23.
329. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *The Lancet*. 2014;383(9933):1990-8.
330. Mizoue T, Tokunaga S, Kasai H, Kawai K, Sato M, Kubo T. Body mass index and oxidative DNA damage: a longitudinal study. *Cancer science*. 2007;98(8):1254-8.
331. Clot P, Tabone M, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut*. 1994;35(11):1637-43.
332. Ayabaktı S, Yavuz Kocaman A. Cytogenotoxic effects of venlafaxine hydrochloride on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*. 2018:1-8.
333. Czarny P, Kwiatkowski D, Toma M, Kubiak J, Sliwinska A, Talarowska M, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms of base excision repair genes on DNA damage and efficiency of DNA repair in recurrent depression disorder. *Molecular neurobiology*. 2017;54(6):4150-9.
334. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):523-9.
335. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gene polymorphism and genetic susceptibility to cancer. 2008.
336. Szebeni A, Szebeni K, DiPeri TP, Johnson LA, Stockmeier CA, Crawford JD, et al. Elevated DNA oxidation and DNA repair enzyme expression in brain white matter in major depressive disorder. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2016;20(5):363-73.

337. Cohen L, Marshall GD, Cheng L, Agarwal SK, Wei Q. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. *Journal of behavioral medicine*. 2000;23(6):531-44.
338. Forsberg K, Aalling N, Wörtwein G, Loft S, Møller P, Hau J, et al. Dynamic regulation of cerebral DNA repair genes by psychological stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015;778:37-43.
339. Talarowska M, Gałęcki P, Maes M, Gardner A, Chamielec M, Orzechowska A, et al. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Molecular biology reports*. 2012;39(5):5359-66.
340. S Liu C, F Carvalho A, S McIntyre R. Towards a “metabolic” subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2014;13(10):1693-707.
341. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Penninx BW. Sociodemographic and lifestyle determinants of plasma oxidative stress markers 8-OHdG and F2-isoprostanes and associations with metabolic syndrome. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.

## **EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

**Adı-Soyadı:**

**Yaş:**

**Cinsiyet:**

**Boy:**

**Kilo:**

**Medeni durum:** evli – bekar – dul–boşanmış

**Çocuk:** yok – var (sayı:....)

**Yaşadığı yer:**

**Birlikte yaşadığı kişiler:**

**Eğitim düzeyi:** ... yıl

**Meslek:** çalışıyor - öğrenci - emekli- çalışmıyor

**Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü:**

**Atak sayısı:**

**İlk psikiyatri başvuru yaşı:**

**Daha önce kullandığı psikiyatrik ilaçlar:**

**Şu anda kullandığı psikiyatrik ilaçlar:**

**Ek tıbbi hastalık:**

**Alkol, madde ve sigara kullanımı:**

**Birinci derece yakınında psikiyatrik hastalık öyküsü:**

**Suisid öyküsü:**

**Hastanede yatış sayısı:**

**EKT öyküsü:**

**Takip süresi:**

**Aylık gelir durumu:**



## EK-2: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya d alamamak
0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
  1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
  2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
5. Gece yarısı uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
  2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
  2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler
0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
  2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
  3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim

azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

0. Yok
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar

Gastrointestinal

0. Yok.
1. İştahsız ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar Genel

0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15. Hipokondriyaklık

0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan

hastanın tartışıldığı kontrollerde

17. Durumu hakkında görüşü

0. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama.
  1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama.
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
  1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
  2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

### **EK-3: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI) HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

**EK 4:**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**  
**(Sağlıklı kontrol grubu için)**

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL 'in sorumlu araştırmacısı olduğu, ‘Tek atak ve tekrarlayan unipolar depresif bozuklukta hasta lenfositlerinde DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi’ isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı unipolar depresif bozukluk hastalarında ve sağlıklı bireylerde oksidatif DNA hasarını , DNA onarım enzimlerini , bilişsel fonksiyonlarını ve de hasta bireylerin kullandığı psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını ve bu ölçümlerin tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalar arasındaki farklılıkları araştırmaktır..

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen şey, Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 6 ml (3 tüp) kan alınması ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için sözel bellek süreçler testi yapılmasıdır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

**(Katılımcının Beyanı)**

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr Mustafa Metehan Yıldırım tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 1 kez, 6 ml kan vermeyi ve sözel bellek süreçleri testi yapılmasını kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

## **EK 5:**

### **PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ARAŞTIRMALAR BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

DNA hasarını ve tamir mekanizmasını etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. “Tek atak ve tekrarlayan unipolar depresif bozuklukta hasta lenfositlerinde DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmaya davet edilmenizden nedeni unipolar depresif bozukluk tanısının konulmuş olmasıdır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

**Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

a. *Çalışmanın önemi ve gerekliliği nelerdir?*

Unipolar depresif bozukluk, sık görülen, yinelenen ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği yaygın duygudurum bozukluğudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ)'nün verilerine göre dünya nüfusunun %12-20'sini etkileyen, iş göremezliğin başta gelen nedenleri arasındadır. 2020'ye gelindiğinde, depresyon iskemik kalp hastalığının önünde ekonomik ve sosyal yüke en fazla sebep olacak hastalık olarak



tahmin edilmektedir. Unipolar depresif bozukluk en yaygın görülen duygudurum bozukluğudur. Tek ya da tekrarlayan ataklarla seyredebilir. Tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki çökkünlük geçirenlerin %70'i üçüncü kez çökkünlük dönemini geçirmektedir. Üç kez çökkünlüğü olanların ise %90'ı yinelemektedir. Unipolar depresif bozukluk günümüzde kronik yeti yitimine neden olan ve hastanın yaşamsal işlevselliğini etkileyen bir durum olarak değerlendirilmektedir. Ne yazık ki, kapsamlı araştırmalara rağmen, patogenezi, etiyojisi, tanı ve tedavisi açık değildir. Hücresel veya moleküler biyobelirteçler yoktur ve bu nedenle klinik tanı sadece gözlemsel belirtilere dayanır. Çalışmamızda, hastalar ve sağlıklı bireylerde oksidatif DNA hasarını (comet assay yöntemi ile), DNA onarım enzimlerini (OGG1, NEIL1, Beta-aktin, APEX1, XRCC1) mRNA ekspresyon düzeylerini, bilişsel fonksiyonlarını (Sözel Bellek Süreçleri Testi ile) ve de hasta bireylerin kullandığı psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını (in vitro yöntemlerle) ve bu ölçümlerin tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalar arasındaki farklılıkları araştırmayı planlamaktayız. Araştırma Pamukkale Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yapılacaktır.

*b. Çalışmaya toplam kaç kişinin katılımı planlanmaktadır?*

Araştırmada 150 kişinin katılımı planlanmıştır.

### **Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

### **Genetik araştırma nasıl yapılacak?**

a. Hangi örnek (ler) alınacak ve nasıl alınacak ? Bu çalışmada sizden üç ayrı tüpe 6 ml kan örneği alınacak ve bu örneklerde değerlendirmeler yapılacaktır. *Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Genellikle bir tek örnekleme yeterlidir ancak bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Bu*

çalışmadan elde edilecek bilgiler, diğer hastalardan elde edilen bilgilerle karşılaştırılacak ve depresyon tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayacaktır.

b.Örnekte neler araştırılacak ?

Çalışmamızda, hastalar ve sağlıklı bireylerde oksidatif DNA hasarını (comet assay yöntemi ile), DNA onarım enzimlerini (OGG1, NEIL1, Beta-aktin, APEX1, XRCC1) mRNA ekspresyon düzeylerini ve de hasta bireylerin kullandığı psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını (in vitro yöntemlerle) ve bu ölçümlerin tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalar arasındaki farklılıkları araştırmayı planlamaktayız.

Örnekler nerede çalışılacak?

Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yapılacaktır.

2. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

**Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilir mi?**

(Bu bölümde katılımcıdan “Tabakalandırılmış olur” olarak isimlendirilen bir onay alınmalıdır. Aşağıda yazılı olan bölüm aynen korunarak katılımcının aşağıdaki 4 seçenektan birini işaretlemesi istenmelidir.)

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımını ancak sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin\* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

2-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

3-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

4-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

### **Çalışmanın riskleri nelerdir?**

#### Örnek:

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır. (Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.)

Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.

Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığımızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

### **Çalışmanın yararları nelerdir?**

Katılımcı için ve / veya toplum için beklenen yararlar açıklanmalıdır.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Kapsamlı araştırmalara rağmen, depresif bozukluğun patogenezi, etiyojisi, tanı ve tedavisi açık değildir. Hücresel veya moleküler biyobelirteçler yoktur ve bu nedenle klinik tanı sadece gözlemsel belirtilere dayanır. Çalışmamızda, hastalar ve sağlıklı bireylerde oksidatif DNA hasarını (comet assay yöntemi ile), DNA onarım enzimlerini (OGG1, NEIL1, Beta-aktin, APEX1, XRCC1) mRNA ekspresyon düzeylerini, bilişsel fonksiyonlarını (Sözel Bellek Süreçleri Testi ile) ve de hasta bireylerin kullandığı

psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını (in vitro yöntemlerle) ve bu ölçümlerin tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalar arasındaki farklılıkları araştırmayı planlamaktayız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum
- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Kendinizle ilgili genetik bilgiyi öğrenmeyi seçmeniz durumunda size (varsa) sağaltım ile ilgili bilgiler ve genetik danışmanlık hizmeti verilecektir.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.)

**Kan Örneklerinin Saklanması:** Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay

verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

**Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?**

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

**Greceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?**

- Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğu ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak; bu konudaki tüm harcamalar stlenilecektir.

**Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Mustafa Metehan YILDIRIM

GREVI : Arş.Gör.Dr.

TELEFON : 02582964600

***(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)***

PATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Mustafa Metehan YILDIRIM tarafından genetik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük zen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim*).

b. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, gerekli gördüğü şartlarda tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mustafa Metehan YILDIRIM, Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğinden, 02582964600'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı ve tarihli bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

**Görüşme tanığı:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için gerekli düzenlemeler yapılarak veli veya vasisinin onamı alınacaktır.**

**Psikiyatrik ve Pediatrik çalışmalarında bu formdaki “Görüşme tanığı” kısmının doldurulması zorunludur.**

