

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEK ATAĞ VE TEKRARLAYAN DEPRESYON TANILI
HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ (TAS),
TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ (TOS) VE SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI İLE İLAÇ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞERİFE ASLAN

DANIŞMAN

PROF. DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL

DENİZLİ-2018

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEK ATAĞ VE TEKRARLAYAN DEPRESYON TANILI
HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ (TAS),
TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ (TOS) VE SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI İLE İLAÇ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞERİFE ASLAN

DANIŞMAN

PROF. DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL

DENİZLİ-2018

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 14.03.2018 tarih ve 2018TIPF009 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL danışmanlığında Dr. Şerife ASLAN tarafından yapılan “Tek Atak ve Tekrarlayan Depresyon Tanılı Hastalarda Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması ile İlaç Etkisinin Değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışması 26/10/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Figen Gülha Ateşli
Pamukkale Üniversitesi
Dip. No: 700100

ÜYE

Prof. Dr. Ömer Ademir

ÜYE

Prof. Dr. Osman İ. Özdel

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Osman AİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmeme katkıda bulunan, tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve tüm aşamalarında emeği ve desteğini hissettiğim, bilimsel çalışma disiplini meslek hayatım boyunca örnek alacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen Çulha ATEŞCİ'ye, Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe TOKER UĞURLU'ya,

Psikiyatri asistanı olarak ilk bilgilerimi öğrendiğim, etik ve insani değerleri hep ön planda tutan, psikiyatriye bakışımı ve hastalara yaklaşımımı derinden etkileyen, mesleki gelişimim ve yetişmemde çok büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Ferhan DEREBOY'a, birlikte çalışabilme imkanı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, terapi eğitimlerinde bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Çiğdem DEREBOY ve Prof. Dr. Mehmet ESKİN'e,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluğu, paylaşmanın güzelliğini hissettiren, yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez dönemi boyunca yardımlarını esirgemeyen, çalışma ekibimizin önemli parçası olan Hem. Nursel Orhan KARAGÖZ nezdinde tüm psikiyatri hemşirelerimize, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personellerimize,

Tıbbi Biyokimya alanındaki yardımları ve desteği için Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Yaşar ENLİ'ye, tezimin laboratuvar analizinin tüm aşamalarında görev alan, çalışma boyunca yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Ayşen KARDEŞLER'e,

Asistanlık sürecimde dostluğunu ve yardımını hep yanımda hissettiğim, tez sürecim boyunca en sıkıntılı, en mutlu anlarımı paylaştığım, tezimin verilerinin düzenlenmesinde ve istatistiksel değerlendirmelerinde emeği geçen sevgili dostum

Psikolog İnci KUYU ŞALVARLI'ya ve bu süreçte desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Seçkin ŞALVARLI'ya,

Asistanlık ve tez sürecimde her zorlukta yanımda olan, varlığından güç aldığım candostum Dr. Adeviyye KARACA'ya,

Tamamen gönüllülük ilkesi içinde çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülere ve değerli hastalarımıza,

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık eğitimim ve tez sürecimde de desteklerini hep yanımda hissettiğim annem, babam ve hayatıma girmeleriyle bana abla olmanın hem keyfini hem sorumluluğunu yaşatan birbirinden değerli kardeşlerim Betül, Esmâ, Zehra ve Mücahit'e

ve emeği geçen herkese *sonsuz teşekkürler..*

İÇİNDEKİLER

ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
ÖZET	xvi
SUMMARY	xviii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....	4
Tanım	4
Tarihçe	4
Sınıflandırma.....	7
Tanı ve Klinik Görünüm	8
Epidemiyoloji.....	16
Klinik Seyir.....	18
Etiyoloji.....	20
Tedavi	28
Bağışıklık Sistemi ve Depresyon	33
Sitokinler ve Depresyon.....	33
Sitokinler.....	37
Sitokin Seviyelerine Etki Eden Faktörler.....	43

Oksidatif Metabolizma ve depresyon	45
Depresyonda Total Oksidan ve Antioksidan Seviyeleri	48
Oksidatif Metabolizma.....	50
Oksidan ve Antioksidan Seviyelerine Etki Eden Faktörler.....	53
Tekrarlayan Depresyon ve İlk Atak Depresyonda İnflamatuar Süreçler ile Oksidatif Metabolizma	58
Antidepresan Tedavinin İnflamatuar Süreçler ve Oksidatif Metabolizma Üzerine Etkisi. 60	
İnflamatuar Süreçler.....	60
Oksidatif Metabolizma.....	66
Depresyonda İnflamatuar Süreçler ve Oksidatif Metabolizma Arasındaki İlişki	70
GEREÇ VE YÖNTEM	74
Çalışmanın evreni	74
Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Ölçütleri.....	75
Çalışmanın Yürütülmesi	76
Veri Toplama Araçları	77
Sosyodemografik Veri Formu.....	77
Klinik Global İzlenim	77
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	78
TAS, TOS, TNF- α , IL-6 Değişkenlerinin Ölçümü ve Hesaplanması	78
Verilerin Analizi	81
BULGULAR.....	82

Araştırmada Elde Edilen Verilerin Analize Uygunluğunun İncelenmesi	83
Tüm Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Tanımlanması ve Gruplar Arası Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	83
Sosyodemografik Değişkenler, Klinik Değişkenler, İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerlerinin (TAS, TOS) Birbirleri Arasındaki Olası İlişkilerinin İncelenmesi.....	90
BAZI Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlere Göre İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerlerinde (TAS, TOS) Oluşabilecek Olası Farklılıkların İncelenmesi	92
Gruplara Göre İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerleri (TAS, TOS) Açıısından Olası Farklılıkların İncelenmesi.....	94
İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerleri (TAS, TOS) Üzerinde Tedaviye Bağlı Oluşabilecek Olası Değişikliklerin İncelenmesi	98
TARTIşMA	102
Sosyodemografik Ve Klinik Özellikler.....	103
Gruplar Arasında İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Tedavinin Etkisinin Değerlendirilmesi.....	105
Gruplar Arasında Oksidatif Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Tedavinin Etkisinin Değerlendirilmesi.....	113
İnflamatuar ve Oksidatif Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	120
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	121
KAYNAKLAR	124
EKLER.....

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HIAA 5-Hidroksi-İndol-Asetik Asit

8-OhG 8-Hidroksi Guanozin

ACTH Adrenokortikotropin Hormon

ADA Adenozindeaminaz

BDNF Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BHSH Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

BOS Beyin Omurilik Sıvısı

CANMAT Kanada Duygudurum ve Anksiyete Ağrı Sağaltım Kılavuzu

COX Siklooksijenaz

CRH Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP C- Reaktif Protein

DAT Dopamin Taşıyıcısı

DSM Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DST Deksametazon Supresyon Testi

EEG Elektroensefalografi

EKT Elektrokonvulzif Tedavi

ELAM Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü

GPx Glutatyon Peroksidaz

GST Glutatyon-S-Transferaz

H²O² Hidrojen Peroksit

HDDÖ Hamilton Depreson Derecelendirme Ölçeği

HPA Hipotalamo-Pitüiter- Adrenal

HPT Hipotalamo-Pitüiter- Tiroid

ICAM Hücre İçi Adezyon Molekülü

ICD International Classification Of Disease (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)

IDO İndolamin 2,3-Dioksijenaz

IFN İnterferon

IL İnterlökin

KGIÖ Klinik Global İzlem Ölçeği

KVH Kardiyovasküler Hastalık

LPL Lipoprotein Lipaz

LPS Lipopolisakkarit

LTP Uzun Dönem Potansiyalizasyonu

MADRS Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

MAO Monoaminoksidaz

MAOI Monoaminoksidaz İnhibitörleri

MDA Malondialdehit

mg/g miligram/gün

MS Multiple Skleroz

NET Noradrenalin Taşıyıcısı

NF-κB Nükleer Faktör Beta

NO Nitrik Oksit

OSI Oksidatif Stres İndeksi

PDGF Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

PON1 Paroksinaz1

RA Romatoid Artrit

ROT Reaktif Oksijen Türevleri

SARI Serotonin Antagonist Gerialım İnhibitörleri

SERT Serotonin Taşıyıcısı

sIL-6R Çözünür IL-2 Reseptörü

SNDI Serotonin-Noradrenalin Disinhibitörleri

SNP Tek Nükleotit Polimorfizmleri

SNRI Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SOD Süperoksit Dismutaz

SSRI Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

TAS Total Antioksidan Seviyesi

TBARS Tiyoarbitürük Asit Reaktif Maddeler

TNF Tömör nekroz faktör

TOS Total Oksidan Seviyesi

TRH Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TRP Triptofan

TDO Triptofan 2-3 Dioksijenaz

TSA Trisiklik Antidepresanlar

TSH Tiroid Stimulan Hormon

VCAM Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VKİ Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar	52
Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen ölçek, inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerlerinin (TAS, TOS) tanımlayıcı istatistikleri	83
Tablo 3. Grupların Yaş ve Cinsiyet Bulguları	84
Tablo 4. Grupların Medeni Durum Bilgileri	85
Tablo 5. Grupların Yaşadığı Bölge ve Göç Durumları	86
Tablo 6. Grupların Eğitim Düzeyi, Çalışma Durumu ve Gelir Düzeyleri	87
Tablo 7. Depresyon Grubunun Hastalık Başlangıç Yaş Ortalamaları Açısından Karşılaştırılması	87
Tablo 8. Depresyon Grubunun Suisid Öyküsü Varlığı Açısından Karşılaştırılması .	88
Tablo 9. Grupların Sigara ve Alkol Kullanım Durumları ile Sigara Kullanım Miktarları.....	89
Tablo 10. Grupların Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	90
Tablo 11. Katılımcılara Ait Ana Değişkenlerin Korelasyon Analizleri.....	91
Tablo 13. İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerlerinin (TAS, TOS) Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması	93
Tablo 12. Gruplar Arası Olası Farklılıkların TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeyleri Açısından İncelenmesi	94

Tablo 14. Tüm Depresyon (ilk atak ve tekrarlayan atak) Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerindeki Olası Farklılıklar Açısından Karşılaştırılması	97
Tablo 15. İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	99
Tablo 16. Erkek İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	100
Tablo 17. Kadın İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	100
Tablo 18. Suisid Öyküsü Olan İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	101
Tablo 19. Suisid Öyküsü Olmayan İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. İnflamasyonun majör depresyon patogeneğinde rol oynayabileceği potansiyel yollar [16].	37
Şekil 2. Nöroinflamasyon, oksidatif stress, depresif bozukluk ve nöroprogresyon süreci arasındaki ilişki [166].	74

ÖZET

Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç etkisinin değerlendirilmesi

Dr. Şerife ASLAN

Major depresyon yinelemelerle giden yüksek yeti yitimine neden olan ve sık görülen bir hastalıktır. Son dönemde birçok kronik hastalık gibi depresyonun patofizyolojisinde de sitokinlerin aracılık ettiği inflamatuvar süreçler ve oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiş ve bu konuyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Çalışmamızın amacı, tek atak ve tekrarlayan major depresyon tanılı hastalarda oksidatif ve inflamatuvar sistemlerin rolü ve bu iki sistem arasındaki ilişkinin araştırılması aynı zamanda antidepresan tedavinin oksidatif ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmamıza DSM 5'e göre tanı konmuş, 18-60 yaş aralığında, okuma yazma bilen, nörolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığının bulunmayan, mental kapasitesi olağan 31 major depresif bozukluk ilk atak, 38 major depresif bozukluk tekrarlayan atak tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hastalara gruplarına göre hastalığın seyrini ve şiddetini değerlendirme amacıyla ölçekler uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan 9 ml kan alınarak ELİSA ile inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerleri (TAS, TOS) ölçülmüştür. Ayrıca kullanılan tedavinin parametreler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla major depresif bozukluk ilk atak tanılı hasta grubunun ölçümleri 8 haftalık tedavi sonrasında tekrarlanmıştır. Çalışmamızda depresyon tanılı hastalarda TNF- α , IL-6 ve TOS düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda bu değerler ilk atak depresyon tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur. İlk atak depresyon tanılı hasta grubunda ise tedavi sonrasında TNF- α ve TOS düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca TNF- α ile IL-6 ve TOS parametreleri arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Sonuç olarak depresyonun

oksidatif ve inflamatuvar sistemlerdeki dzensizlikle seyreden bir hastalık olduğu, hastalık tekrarladıkça bu sistemlere ait parametrelerin düzeylerinin arttığı, depresyon tedavisinin bu sistemler üzerinde etkisinin bulunduğu; ayrıca bu iki sistem arasında bir ilişki olduğu görölmektedir. Buna göre; oksidatif ve inflamatuvar sistemler ve bu iki sistem arasındaki ilişkinin kontrolünden sorumlu mekanizmalar ile ilgili yapılacak çalışmaların depresyonun patofizyolojisini aydınlayabileceği ve bu sistemler üzerinden etki edebilecek yeni tedavi hedefleri önerebileceği düşünölmüştür. Ayrıca depresyonda oksidasyon ve inflamasyon arasında gözlenen korelasyonun aynı zamanda tıbbi komorbiditelerin riskini açıklamaya yardımcı olabileceği ve tedaviye katkı sağlayabileceği düşünölmektedir.

SUMMARY

Evaluation of drug efficacy by comparing total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS) and cytokine levels in patients with single attack and recurrent depression

Dr. Şerife ASLAN

Major depression is a common disorder that causes high disability with recurrences. Recently, many chronic diseases such as inflammatory processes mediated by cytokines and oxidative stress have been shown to play a role in the pathophysiology of depression and studies on this subject have gained momentum. The aim of our study was to investigate the role of oxidative and inflammatory systems in patients with major single attack and recurrent major depression and to investigate the relationship between these two systems and to evaluate the effect of antidepressant therapy on oxidative and inflammatory parameters. Inclusion criteria in our study; Diagnosis according to DSM 5, aged 18-60, illiterate, with no neurological, infectious or inflammatory disease, mental capacity as usual, 31 major depressive disorder first episode, 38 major depressive disorder, recurrent episode, healthy volunteers. Scales were used to evaluate the course and severity of the disease according to the groups. 9 ml blood samples were taken from all participants and inflammation parameters (TNF- α , IL-6) and oxidative metabolism values (TAS, TOS) were measured by ELISA. In addition, measurements of the first episode patients with major depressive disorder were evaluated after 8 weeks of treatment in order to evaluate the effect of the treatment on the parameters. In our study, it was found that TNF- α , IL-6 and TOS levels were higher in patients with depression than healthy control group. These values were higher in patients with recurrent depression compared to patients with first episode depression. TNF- α and TOS levels were lower in the first episode group. A positive correlation was also observed between TNF- α and IL-6 and TOS parameters. As a result, it is seen that depression is a disease with irregularity in oxidative and inflammatory systems, the levels of parameters of these systems increase as the disease recurs, antidepressant treatment has an effect on these systems and there is a relationship between these two systems.

Accordingly, it is thought that the studies about the oxidative and inflammatory systems and the mechanisms responsible for the control of the relationship between these two systems will be able to elucidate the pathophysiology of depression and suggest new treatment targets that may affect these systems. It is also thought that the correlation between depression and inflammation in depression can also help explain the risk of medical comorbidities and may contribute to treatment.

GİRİŞ VE AMAÇ

Major depresyon yinelemelerle giden yüksek yeti yitimine neden olan ve sık görülen bir hastalıktır [1]. Depresyonda 12 aylık yaygınlık %6.6, yaşam boyu yaygınlık oranı %16.2 olarak bildirilmiştir [2]. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasının verilerine göre bütün çökkünlük bozukluklarının (depresif nöbet, distimi, kısa yenileyici depresyon) son 12 aydaki yaygınlığı %7.2 olarak belirlenmiştir [3]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Toplam Yüğü çalışması kapsamında 2000 yılındaki çökkünlüklere bağı yetiyitiminin ilk sırada yer aldığı ve bütün hastalıklara bağı Yetiyitimi ile Geçen Yılların %12'sini karşıladığı, çökkünlüğün dünyada yeti yitimine yol açan dördüncü önemli hastalık olduğu saptanmıştır [4]. 2020 yılında en fazla yetiyitimine yol açan ikinci hastalık olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı ve dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı öngörülmektedir [5]. Tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların %50-60'i ikinci kez, iki kez çökkünlük geçirenlerin %70'i üçüncü çökkünlük dönemini geçirmektedir. Üç kez çökkünlüğü olanların ise %90'ı yinelemekte olup, her bir yineleme, bir sonraki yineleme riskini artırmaktadır [6].

Depresyonun görülme sıklığının günümüze doğru giderek artış göstermesi, tedavi zorluğu, tekrarlama ve kronikleşmesi ile birlikte yeti kaybına yol açması ve ekonomik sonuçları nedeni ile bu alanda yapılan araştırmaların önemi giderek artmaktadır [7,8].

Depresyon çok etkenli etiyolojiye sahip biyopsikososyal bir sendrom olarak ele alınsa da patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler yeterince anlaşılammıştır [9]. Son dönemde yapılan çalışmalarda birçok kronik hastalık gibi depresyonun patofizyolojisinde de sitokinlerin aracılık ettiği inflamatuvar süreçler ve oksidatif stresin rol oynadığının gösterilmesiyle bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır [10,11].

Depresyonun etyopatogenez ve semptomatolojisinde immun sistemin etkilenmesi sonucu interlökin tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 (IL-1) gibi temel proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının artmış üretiminin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Psikososyal stresörlere yanıt olarak ortaya çıkan bu değişiklikler antiinflamatuvar mekanizmalarla

dengelenemezse ya da kronikleşirse inflamasyon ve sitokinlerin davranışsal belirtilere ve major depresyona neden olabileceğini gösterilmiştir [12-15].

İmmun modülatör olarak işlev gören sitokinlerin beyin üzerine etkileri ve özellikle depresyonla, enfeksiyona fizyolojik ve davranışsal yanıtlar arasında yakın benzerlikler olması nedeniyle depresyonun psikoimmunolojik bir bozukluk olabileceği varsayılmaktadır [15]. Major depresyon tanılı hastaların üçte birinde herhangi bir tıbbi hastalık yokken bile periferik inflamatuvar göstergelerde artış izlenmesi, inflamatuvar hastalıklarda beklenenden yüksek oranda depresyon görülmesi ve hastalıkları nedeniyle sitokinlerle tedavi edilenlerde artmış depresyon riski bulunması depresyon ve inflamatuvar sistemin ilişkisini desteklemektedir [16].

Antidepresanlarla tedavinin sitokinlerin tetiklediği depresyon benzeri biyolojik ve davranışsal değişikliklere karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda depresif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası sitokin seviyelerini karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar verse de birçok çalışmada antidepresanlarla bu artışın normalize olması bu varsayımı destekler niteliktedir [10,11,15-18]. Fizyolojik koşullar altında organizmada oksidatif ve antioksidatif sistemler arasında bir denge bulunmaktadır. Oksidatif stres, bu sistemler arasındaki dengesizlik sonucu oluşmakta ve depresyon dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Oksidasyon, antioksidasyon arasında kalıcı bir dengesizlik hücresel makromoleküllerin hasar görmesine yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte nöronal oksidatif stres sinyal iletimi, hücresel esneklik ve yapısal plastisiteyi olumsuz etkilemekte; oksidatif stres genellikle membran, protein ve genlerde lipid peroksidasyona neden olmaktadır. Bunların sonucunda oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşmektedir. Bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, depresyonda görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca depresyonlu hastalarda oksidatif stres ve antioksidan yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, antioksidan savunma enzim aktivitesinin düşük olarak bulunması depresif bozukluklarda artmış oksidatif stresin varlığına işaret etmektedir [19-22].

Çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte, çeşitli antidepresan sınıflarının, oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini azaltabildiği ve bazı endojen antioksidanları arttırdıkları, ayrıca bazı redoks modülatörlerinin depresyon için yardımcı tedaviler olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [19,23].

Depresyonda bedensel hastalıklar ortaya çıktığında bu hastalıkların daha ağır gidiş gösterdiği ve kronik bedensel hastalıklarda depresyon etkisinin sağlık durumlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir [15,24]. Yapılan çalışmalarda oksidatif ve / veya inflamatuvar temellere sahip birçok kronik bedensel hastalık ve depresyonda oksidatif ve inflamatuvar süreçler arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bağlamda depresyon patofizyolojisinde oksidatif ve inflamatuvar sistemlerin birlikte rol oynayabileceği, ayrıca iki sistem arasındaki korelasyonların kronik bedensel hastalıklar ve depresyon arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak oksidatif ve inflamatuvar sistemler arasındaki etkileşimlerin ve bu iki sistemin depresyondaki rolünün anlaşılmasının depresyonun patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı; ek olarak depresyon ve eşlik eden tıbbi hastalıklar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ve depresyon tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir [11].

Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası (sağaltıma başlandıktan 8 hafta sonra) ilk atak major depresif bozukluk ve tekrarlayan major depresif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda bazı inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerlerinin (TAS, TOS) karşılaştırılması, aynı zamanda inflamatuvar ve oksidatif değişkenlerin depresif bozukluk ile ilişkisi, hastalığın tekrarlamasının değişkenlere olan etkisi ve sağaltımın değişkenler üzerinde değişikliğe yol açıp açmadığının araştırılması planlanmıştır. Bu çalışmanın depresyon patofizyolosinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı, aynı zamanda depresyon tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Tanım

Depresyon, günlük aktiviteler ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolması, yoğun mutsuzluk, umutsuzluk, suçluluk, değersizlik, yetersizlik gibi duygular ile kendini gösteren, bununla birlikte düşünce akışında, psikomotor alanda ve fizyolojik işlevlerde yavaşlamaya neden olan dikkat, hafıza ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevleri sekteye uğratan, enerji azlığı, uyku sorunları ve olası intihar düşünceleri ile karakterize, günlük aktiviteleri kısıtlayan, kişinin işlevselliğinde ciddi bozulmalara neden olabilen, toplumun tüm kesimlerinde gözlenen yaygın bir sendromdur [1, 25-27].

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5) sınıflandırmasında ‘Depresyon Bozuklukları’ başlığı altında yer almıştır [28].

Tarihçe

Depresyonun tanımlanma ve sınıflandırılma çabaları antik çağlara kadar uzanır. Manisa’nın Sipil dağında yer alan Niobe’nin taş yüzünün ilk bildirilen stuporlu depresyon olgusu olduğu [29], İncil’in Samuel bölümünde Kral Saul’un öyküsünde depresif bir sendrom tanımlandığı düşünülmektedir [30].

Sümer ve Mısır kaynaklarında da bu konuda bazı bilgilere rastlanmıştır. İlk kez eski Yunanda Hipokrat (MÖ 460-357), bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etyolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat’ın depresyona yaklaşımı sistemli fizyolojik mekanizmalar üzerinden olmuş, depresyon gibi ruhsal fenomenlerin beyinden kaynaklandığını, barsak ve dalakta aşırı miktarda biriken safranın toksik etki ile beyni etkilediğini söylemiştir. Hipokrat ekolü, insan vücudunda emosyon ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ileri sürmüştür; isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve intihar düşünceleri ile ortaya çıkan ve melankoli olarak adlandırdığı hastalığı kara safraya bağlamıştır. “Eğer üzüntü uzun sürerse artık

melankolidir.” sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir.

MS 150’lerde Aretaeus, “Kronik Hastalıkların Nedenleri ve Semptomları Üzerine” adlı kitabında melankolinin belirtilerine değinmiştir.

Galen (MS 131-201) melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olmama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur.

İbni Sina (MS 980-1037) ruhu beynin bir işlevi olarak görmüş, buradaki bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. İbni Sina aynı zamanda depresif ve manik durumlar arasında geçişler olabileceğini açıklamıştır.

İshak İbni İbrahim ise melankoliyi doğum öncesi genetik faktörlerle, özel mizaç türlerinde oluşan aşırı zihinsel yorgunluğun uyku-uyanıklık döngüsünü bozması ile ilişkilendirmiştir.

Orta çağ ile Avrupa’da dine ilişkin inanışlar hastalıklarda önem kazanmış, hastalıkların “likantrofi” adı verilen şeytani güçlerin egemeliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Robert Burton (1577-1640) duygulanım bozuklukları konusunda ilk İngilizce metin olan “Melankolinin Anatomisi” adlı eserinde depresyonun bugünkü tanımına yakın semptomatolojisinden bahsetmiştir.

Ortaçağ’da Avrupa’da Thomas Willis (1621-1675) ile kimyasal formülasyonlar hâkim olmaya başlamıştır. Willis, depresyonun vücut sıvılarının aşırı tuzlanmasına (salinifikasyon) bağlı olduğunu söyleyerek iatroşimik modeli ileri sürmüştür.

18. yüzyılda Cullen ve Hoffmann depresyonu hidrodinamik, mikropartiküler ilkeleri ile vücut sıvılarındaki akımın bozulması ile açıklamışlar, depresyonda santral sinir sisteminin (SSS) önemli rolü olduğunu ve sinir sıvılarında etkileşimin büyük olasılıkla elektriksel olduğunu ileri sürmüşlerdir. 18. Yüzyılın sonlarında Kant, Reid ve Seward’ın öncülük ettiği fakülte psikolojisi ile zihinsel işlevlerin entelektüel, emosyonel ve volüsyonel olarak hastalanabileceği görüşünü ileri sürmüştür. Henry Maudsley (1745-1813) ilk kez duygulanım bozukluğu terimini kullanmıştır.

19. yüzyılda Alman psikiyatri ekolünden Emil Kraepelin (1856-1926) depresyonu bir belirti olarak değil depresif durumlar başlığı içinde bir kategori olarak

kullanmıştır. Kraepelin klinik depresyonda ana patolojinin duygudurumda çöökkünlük ve fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiş, ‘manik-depresif hastalık’ terimini kullanmış ve manik depresif belirtilerin aynı rahatsızlığın iki karşıt görünümü olduğunu savunmuştur. Rahatsızlıkların sadece belirti ve bulgularının değil aynı zamanda gidişatının da dikkate alınması gerektiğini vurgulayarak ‘dementia prekoks’ ile ayrımını açık bir şekilde yapmıştır. Depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu belirten Kraepelin; Moebiusun ortaya attığı, akıl hastalıklarını nedenleri bakımından eksojen ve endojen olarak ayırma yaklaşımının etkisinde kalarak, iç kaynaklı olarak kabul ettiğini ‘melankoli’, dış kaynaklı olarak kabul ettiğini ise ‘psikojen nevroz’ olarak tanımlamıştır. Kraepelin’in ruhsal hastalıkları nedenlerine göre tanımlayıp sınıflandırması, sonraki sınıflandırmaları da etkilemiştir. Adolf Mayer (1866-1950) psikobiyoloji kavramını oluşturarak, depresyonun ve diğer ruhsal bozuklukların gelişiminde psikolojik ve biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

20. Yüzyılın başlarında depresyon bir terim olarak melankoli ile eş anlamlı ya da onun bir semptomu olarak kullanılmıştır. 20. yüzyılda psikanalitik, davranışçı ve bilişsel yaklaşımlar gibi kuramsal bakış açılarının getirdikleri ile depresyon hakkındaki bilgiler zenginleşmiştir. 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra ise genetik, beyin biyokimyası, elektro fizyolojik çalışmalarla psikiyatrik bozukluklar yepyeni bir boyut kazanmıştır. 1955 yılında Brodie ve Shor’un serotonin ve liserjik asit dietilamid (LSD) arasındaki ilişkiyi göstermeleri, 1963 yılında Mc Lennan’ın asetilkolin sinapslarını tanımlanması, 1938’de dopa dekarboksilazın bulunmasıyla monoaminler hakkındaki genel bilgiler de aydınlık kazanmıştır.

1981 yılında Bernard Carroll ve ark. depresyonda psikonöroendokrin ilişki üzerinde çalışmalar yapmış; hipotalamohipofizer-adrenal (HPA) eksen disinhibisyonunu bildirmişlerdir

Hagop Akiskal ve William McKinney (1973) psikolojik ve biyolojik modeller arasındaki bağlantıya odaklanan modern anlayışla, duygulanım bozukluklarını çok farklı psikolojik ve biyolojik süreçlerin en son ortak yolağı olarak kabul edilen kavramsal bir çerçeve geliştirmeye çalışırlar. Bu en son ortak yolak

varsayımına göre etiyolojiden sorumlu olan psikolojik ve biyolojik faktörlerin ortak noktası olan diensefalik yapıların rolü üzerinde durulur [2,29].

Sınıflandırma

1952’de Amerika Birleşik Devletinde kullanıma giren Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM) DSM-1 sınıflandırma sistemi o dönemde Adolf Meyer’in etkisinde kalarak hastalıkları, bireyin verdiği bir tepki olarak değerlendirmiş ve ‘organik’ ya da ‘reaktif’ olarak sınıflandırmıştır. Depresyon da; involüsyonel psikotik reaksiyon, affektif reaksiyon tanımları altında ele alınmıştır. 1968’de DSM-2’de reaksiyon tanımı kaldırılarak majör affektif bozukluklar başlığı altında depresif nevroz adını kullanarak depresif bozukluğun diğer türlerini almıştır. 1980’de DSM-3’te affektif bozukluklar, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk olarak ikiye ayrılmış, tanımlayıcı yaklaşım benimsenerek bazı ölçütler getirilmiş, belirli belirti ve bulguların seyri, sayısı ve belli bir süre devam etmesi esas alınmıştır. 1987’de DSM-3-R’de ise duygudurum bozuklukları başlığında majör depresyon şeklinde tanı sınıflamasına girmiştir. 1994 DSM-4’te majör depresif bozukluk adı yeniden kullanıma girmiştir. Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD) ise hastalığın etyolojik tanımını bir yana bırakarak daha çok belirtiler ve hastalığın seyri üzerine vurgu yapmış ve depresif epizod isimlerini kullanmıştır DSM-4-TR’de ‘Duygudurum Bozuklukları’ başlığı altında bipolar bozukluklar ile birlikte sınıflandırılan depresif bozukluklar; DSM-5’te ‘Depresyon Bozuklukları’ adı altında ayrı bir kategori olarak yer almaktadır. Ayrıca DSM-5’te yapılan en önemli değişiklik çok-eksenli yaklaşımın kaldırılması olmuştur. Bazı tanılar yeniden gruplanmış, yeni tanılar eklenmiştir. Depresyon Bozuklukları başlığı altında; yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, majör depresyon bozukluğu, süregiden depresyon bozukluğu, premenstrüel disfori bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu tanıları bulunmaktadır.

MDB’nin belirtilerinin çoğu, normalde herkesin zaman zaman yaşayabileceği belirtiler olsa da MDB bir sendrom olarak farklılaştıran bu belirtilerin bir arada oluşu, yoğunluğu ve sürekliliğidir. Depresif duygudurum kişilerde farklı şekillerde

görünebilir; bazı bireyler gergin ve endişeli olduğunu söylerken, bazıları da hiçbir duygu hissetmediğinden yakınabilir. Mutsuz olduğunu inkâr eden kişiler olabileceği gibi, somatik belirtileri ön planda olan kişiler de olabilmektedir.

DSM-4’te depresyon tanısı koyabilmek için yası dışlamak ya da yas belirtilerinin iki aydan uzun sürmesi ve belirgin işlev bozukluğuna yol açması gerekmektedir. Bir yakınının ölümüyle hastalık, sakatlık, iflas gibi ciddi kayıplar sonrası yaşanan çökkünlük belirtilerinin ayrımının anlamlı olmaması ve yasin süresinin kültüre, ölen kişiye ve o kişiyle olan ilişki derecesine göre değişiyor olması bu ölçütün DSM-5’te kaldırılmasına neden olmuştur. Yası, majör depresyon döneminden ayırırken; yasta kişinin benlik saygısının düşük olmadığı, suçluluk duygularının olmadığı, varsa bile ölen kişiyle ilgili olduğu, eğer ölüm düşünceleri varsa bunun depresif epizoddaki gibi yaşamayı haketmeme düşüncesinden dolayı değil, ölen kişiye kavuşma amaçlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [1,28].

Tanı ve Klinik Görünüm

Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği’nin sınıflandırma sistemi olan DSM-5’dir. Major depresif bozukluk için ‘DSM-5-TR Tanı Ölçütleri’ Ek 4’ te listelenmektedir.

Major Depresif Bozukluk, İlk Atak

Depresyon tek bir atak ya da tekrarlayan şekilde olabilir. Bu hastalar ile iki ya da daha fazla atağı olan hastaların ayırıt edilmesinin, tek atağı olan hastaların hastalık seyrinin belirsiz olması nedeniyle önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda major depresyonun heterojen bir bozukluk nüfusunu içine aldığına dair veriler bildirilmektedir. Bir çalışmada major depresyon hastalarının %25-50’sinin zaman içinde farklı bir psikiyatrik durum ya da psikiyatrik belirtilerle giden psikiyatri dışı bir hastalığa dönüştüğü ve tekrar sınıflandırıldığı saptanmıştır. Ayrıca duygudurum bozukluğu olan hastaların birinci derece yakınlarında psikiyatrik tanılarının varlığı ve türleri değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, daha fazla depresif belirtisi olan hastaların daha az depresif belirtisi olan hastalara göre, zaman

içinde tutarlı tanımlara sahip olma ve yakınlarında da duygudurum bozukluğu görülme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır [28].

Major Depresif Bozukluk, Tekrarlayan

En az iki depresyon atağı yaşayan hastalar tekrarlayan major depresif dönem yaşıyor olarak sınıflandırılmaktadır. Tekrarlayan depresyon tanısında, her dönemin iyileşmesini belirleme ölçütünün önemli olduğu bilinmektedir. Belirtilerin iyileşme derecesi ve iyileşmenin süresi iki değişken olarak tanımlanmıştır. DSM-5'te hastanın hiç belirgin depresif belirti göstermediği en az iki aylık bir süre ile birbirinden ayrılan ayrı dönemlerin olması şart koşulmuştur Ayrıca yetersiz antidepresan tedavi kullanımı, tıbbi ve psikiyatrik ek hastalıkların olması, çevresel stresörlerin bulunması, hastalığın 40 yaşın altında başlamış olması, çok sayıda hastalık dönemi geçirmiş olma gibi özelliklerin depresyonda yineleme riskini artırdığı bildirilmiştir [28].

Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri (Belirti Özellikleri)

Akılcı tedavi seçimi ve prognoz öngörüsü sağlayabilmek adına tanının daha özgül bir şekilde konulabilmesi, homojen alt gruplar oluşturulması açısından duygudurum bozukluklarında bazı alt tipler belirlenmiştir. DSM-4'te; psikotik özellikler gösteren, kronik, katatonik özellikler gösteren, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren ve postpartum başlangıçlı olarak belirlenen alt tiplerde; DSM-5'in yayınlanmasıyla bunalma belirtilerinin ön planda olduğu, bunalımlı sıkıntı belirleyicisi tanımlanmış, iki uçlu bozukluk başlığı altındaki karma epizodun kaldırılmasıyla beraber, hem majör depresyon hem de mani dönemlerine karma özellikler gösteren belirleyicisi eklenmiştir. Doğum sonrası dört haftayı değerlendiren postpartum başlangıçlı belirleyicisi yerine ise; gebelik süresi ve doğum sonrası dört haftayı içine alan peripartum başlangıçlı ifadesi kullanılmış ve bozuklukların gebelik döneminden itibaren başlayabildiğine vurgu yapılmıştır

Major depresyonun hem seyir ve şiddet özellikleri (hafif, orta, ağır, psikotik özellikli, kısmi düzelme, tam düzelme ve belirlenememiş) hem de belirtileri açısından çeşitli belirleyiciler (bunalımlı, karma, katatonik, melankolik, atipik,

mevsimsel, duygudurumla uyumlu ve uyumlu olmayan psikotik özellikli ile peripartum başlangıçlı) DSM-5'te tanımlanmıştır [1,28].

Somatik Belirtili/ Melankolik Özellikli:

Melankolik özellikler gösteren depresyonda görülen depresif duygudurumun, ayrı bir niteliği olduğu belirtilmiştir. 'Endojen kaynaklı depresyon' olarak da bilinir. ICD-10 sınıflandırmasında 'somatik belirtili' olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisinde, başlatıcı stresli bir olaydan ziyade biyolojik etkenler rol oynar. Deksametazon süpresyon testinde [DST] baskılanma yetersizliği, hiperadrenokortikolizm, REM uyku latansında azalma gibi biyolojik değişiklikler sık görülür. Daha çok yatan hastalarda görülür. Antidepresan ilaçlara ve elektrokonvulzif tedavi (EKT) gibi somatik tedavilere daha iyi cevap verir [1,28,31].

A. O sıradaki dönemin en ağır evresinde aşağıdakilerden en az biri vardır:

1. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklerden zevk alamama
2. Genelde zevk verebilecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma (iyi bir şey olduğunda, geçici olarak bile olsa, kendini çok daha iyi hissetmez)

B. Aşağıdakilerden üçü (ya da daha çoğu):

1. Derin bir bunalım, umutsuzluk ve/ya da somurtkanlık ya da duygusal boşluk yaşama olarak adlandırılacak bir duygudurum ile belirli, değişik nitelikte bir depresyon duygudurumu
2. Depresyon, sürekli olarak sabahları daha kötüdür
3. Sabah erken uyanma (her zamanki uyanma saatinden en az iki saat önce)
4. Belirgin bir psikodevinsel kışkırtma (psikomotor ajitasyon) ya da yavaşlama
5. Yeme isteğinde belirgin azalma ya da kilo verme
6. Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları

Atipik Özellikli:

O sıradaki ya da en son majör depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki özellikler baskın olduğunda bu belirleyici kullanılabilir:

A. Duygudurumda tepkisellik (gerçek ya da gerçek olabilecek olaylar karşısında duygudurum açılır)

B. Aşağıdaki özelliklerden ikisi (ya da daha çoğu):

1. Belirgin bir kilo alımı ya da yeme isteğinde artma
2. Çok uyku uyuma (hipersomni)
3. Kurşun paralizisi (kolları ve bacakları, ağırlaşmış, kurşun gibi duyumsama)
4. Belirgin bir toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmayla sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı (duygudurum bozukluğu dönemleriyle sınırlı değildir)

C. Aynı dönemde, ‘melankoli özellikleri gösteren’ ya da ‘katatoni ile giden’ belirleyicileri için tanı ölçütleri karşılanmamıştır [28].

Atipik özellikler gösteren depresyon daha erken yaşta başlar. Bütün çökkünlüklerin 1/3 ile 2/3 arasındaki oranlarda atipik özellikler gösteren depresyon olduğu saptanmıştır. Belirtilen oranlar dikkate alındığında bu alt tipin pek de atipik olmadığı söylenebilir. Başkalarından kabul görmeme duyarlılığı ve reddedilmeye karşı aşırı duyarlılık; erken yaşta başlayan ve depresyonun olmadığı dönemlerde de görülebilen bir özelliktir. Bu alt tipin monoamin oksidaz inhibitörlerine (MAOI) daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir [1,32].

Psikotik Özellikli:

Bu alt tipte depresyon belirtilerinin yanında sanrı ve varsanılar da bulunur. Depresyon tanısı konanların 1/5’inde, bu tanıyla hastaneye yatan hastaların ise 1/4’ünde görülmektedir. Psikotik özellik taşımayan alt tiplere göre belirtiler daha şiddetli, başlama yaşı daha erken, hastalık süresi daha uzundur. Suçluluk duyguları, değersizlik ve intihar düşünceleri ve intihar girişimleri daha sık görülür. Alevlenme riski daha fazladır. Bu hastaların birinci derece akrabalarında iki uçlu bozukluk ve şizofreni tanısı daha sıktır. Uzun dönemde tanının iki uçlu bozukluğa dönüşme ihtimali daha yüksektir [32]. Sanrı içeriklerine göre iki gruba ayrılabilir:

Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren

Depresif temayla uyumlu sanrılar vardır. Yetersizlik, suçluluk, hasta olduğunu düşünme, iç organlarının çalışmadığını ya da çürüdüğünü düşünme, cezalandırılmayı hakettiğini düşünme gibi hipokondriyak ve nihilistik hezeyanlar

görülebılır. Varsanılarn çoğu işitseldır ve hasta depresif temayla uyumlu olarak öleceğını ya da cezalandırılacağını söyleyen sesler duyar.

Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren

Depresif içeriği olmayan ve depresif duygudurumla doğrudan ilişkili olmayan perseküsyon, düşünce sokulması, düşünce yayılması, düşünce okunması gibi sanrılar mevcuttur. Varsanılar da görülebilir. Tedavisinde antidepresan ilaçlara ek olarak antipsikotik ilaçların da kullanılması önerilmektedir. Bu hastalar EKT'den de fayda görmektedir [1,31].

Mevsimsel Özellikli:

Bu belirleyici yineleyici majör depresyon bozukluğuna uygulanır. Eğer bu örüntü, mevsimsel ilişkisi olan ruhsal-toplumsal olaylarla ilgiliyse (mevsimsel işsizlik, okul günleri vb.) bu belirleyici kullanılmaz. Gençlerde daha sık görülür. Çoğunlukla çok uyuma, çok yemek yeme, artmış karbonhidrat tüketimi ile belirlidir [1,28].

A. Majör depresyon bozukluğunda, majör depresyon dönemlerinin başlaması ile yılın belirli bir zamanı arasında (örn. sonbahar ya da kış), düzenli olarak, zamansal bir ilişki olmuştur.

B. Yılın belirli bir zamanında da tam yatışma (ya da majör depresyondan maniye ya da hipomaniye geçiş) olur (örn. ilkbaharda depresyon ortadan kalkar)

C. Son iki yıl içinde, yukarıda tanımlandığı gibi, zamansal olarak, mevsimsel bir ilişki gösteren en az iki depresyon dönemi olmuştur ve bu iki yıl içinde, mevsimsel olmayan dönemler ortaya çıkmamıştır

D. Mevsimsel majör depresyon dönemleri (yukarıda tanımlandığı gibi), kişinin yaşam boyu ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan majör depresyon dönemlerinden sayıca daha çok olmuştur.

Bunaltılı:

Majör depresyon döneminin çoğu günü boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin varlığıyla tanımlanır:

1. Bunalma ya da gerginlik duyma
2. Hiçbir biçimde dinginlik sağlayamama (olağandışı bir huzursuzluk duyma)
3. Kaygılarından ötürü odaklanmakta güçlük çekme
4. Kötü bir şey olacağından korkma
5. Özdenetimini yitirecekmiş gibi olma

Bunaltı düzeyinin yüksek olması hastalığın uzun sürmesine, tedaviye yanıtın gecikmesine, intihar olasılığının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi başlarken ve yanıtı izlerken, bunaltının varlığını ve düzeyini doğru tespit etmek önem taşımaktadır [1,28].

Karma Özellikli:

A. Majör depresyon döneminin neredeyse her gününde, günün büyük bir kesiminde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden en az üçü vardır:

1. Kabarmış, taşkın duygudurum
2. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardısına geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. İçsel güçte ya da amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda)
6. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma (örn. Aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)
7. Uyku gereksiniminde azalma (örn. her zamankinden daha az bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar; uykusuzluk çekmenin tersine)

B. Karma belirtiler başkalarınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri, mani ya da hipomani için tanı ölçütlerini tanı karşılayan kişilerde tanı, ikiüçlü I ya da ikiüçlü II bozukluğu olmalıdır.

D. Karma belirtiler bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz

Depresyonun karma özellikler göstermesinin, tanının ilerde ikiüçlü I ya da ikiüçlü II bozukluk olarak değişmesi olasılığının yüksek olduğunu gösteren bir etken olduğu kabul edilmekte ve tedavi planlamasında göz önüne alınması gerekmektedir [1,28].

Peripartum Başlangıçlı:

Duygudurum belirtileri gebelik sırasında ya da doğum sonrası 4 hafta içinde başlarsa, bu belirleyici kullanılabilir. DSM-4'te 'postpartum depresyon' olarak adlandırılan ve sadece doğum sonrası 4 haftayı kapsayan depresyon dönemlerinin %50'sinin gebelikte başlaması nedeniyle DSM-5'te isimlendirmesi 'peripartum' olarak değiştirilmiştir. Psikotik özellikler gösterebilir. Daha önce peripartum duygudurum dönemi geçirmiş kadınlarda, geçirilmiş depresyon öyküsü olanlarda, kendisinde ya da ailesinde iki uçlu bozukluk öyküsü olanlarda psikotik özellik gösterme olasılığı daha yüksektir. Bir kez psikotik özellikli peripartum depresyon tanısı alan kadınların sonraki gebeliklerinde yineleme olasılığı %30-%50 arasındadır [1,28].

Ölçme ve Değerlendirme Araçları

Ölçme ve değerlendirme ölçekleri, tanı görüşmesi çizelgelerini, klinisyen ya da gözlemcinin değerlendirmelerini ve kontrol listelerini ve kişilerin kendi bildiri anketlerden oluşan geniş bir dizi ölçüm stratejisini kapsamaktadır. Değerlendirme ölçekleri, klinik yargı ve karar vermeye destek olan, psikopatolojinin ortaya çıkışı, sağaltımı ve önlenmesi hakkında sistematik değerlendirmeye yardım eden gereçlerdir. Derecelendirme ölçekleri kategorik/ tanısal ve boyutsal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tanısal ölçekler tanı yargısına ulaşırken, boyutsal ölçekler kişinin göreceli olarak sıkıntılılık ve semptomatolojisinin düzeyi hakkında bilgileri toplarlar [33]. Depresyon için kullanılan bazı tanı çizelgeleri ve boyutsal derecelendirme ölçekleri;

Unipolar depresyon ile ilgili tanı çizelgeleri *

- Geriatric Mental State Examination (GMSE)- Copeland ve ark. 1988

- Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRİME-MD)- Spitzer ve ark. 1994
- Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC)- Broadhead ve ark. 1995
- Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)- Sheehan ve ark. 1998

Unipolar depresyon ile ilgili boyutsal derecelendirme ölçekleri *

- Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)- Hamilton 1960,1967
- Raskin Depresyon derecelendirme ölçeği- Raskin ve ark. 1969
- Zung Depresyon Ölçeği (Zung DSI)- Zung 1972
- Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS)- Montgomery ve Asberg 1979
- Beck-Rafaelsen Melankoli Ölçeği- Beck ve Rafaelsen 1980
- Depresyon için klinik görüşme- Paykel 1985
- Depresif Semptomatoloji Envanteri- klinisyenin uyguladığı (IDS-C)- Rush ve ark. 1986, 1996

*Duygudurum bozuklukları temel kitabından alınmıştır [33].

Unipolar Depresyon, Bipolar Depresyon Ayırıcı Tanısı

DSM-5'te MDB ve Bipolar Bozukluk depresif epizodun tanı kriterlerinin aynı olması Unipolar/Bipolar depresyon ayırımını güçleştirmektedir. Bipolar bozukluğun ilk bir ya da iki hastalık döneminin çökkünlük olması bu güçlüğü artırmaktadır [2]. Psikotik belirtilerin olması, aşırı uyuma, psikomotor yavaşlama, ajitasyon, epizodların ani ortaya çıkışı ve günlük duygudurum değişimleri gibi bazı klinik belirtiler, ailede bipolar bozukluk yükünlüğü, farmakolojik hipomani gelişme öyküsünün olması bipolar sonlanım ile ilişkili prediktörler olarak öngürülmüştür [34]. Demografik açıdan bakıldığında unipolar depresyonda kadın cinsiyet baskınlığı saptanırken; bipolar depresyon daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Ayrıca bipolar depresyonu olan hastalarda daha fazla toplam uyku süresinde artma, intihar girişimleri, birden kapanma türü depresyonlar, postpartum başlangıç, bölünmüş REM uykusu; unipolar depresyonu olanlarda ise anksiyete, aşırı öfke dışavurumları,

bedensel yakınmalar, ağrıya duyarlılık ve kilo kaybının daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Mevsimsellik yönünden iki grup arasındaki farkla ilgili çalışmalar ise çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Dünya Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan seride bipolar bozukluk için literatür tarafından desteklenen net bir mevsimsel örüntü bulunmadığı bildirilirken [35]; mevsimsel özelliğin, unipolar bozukluğa oranla, bipolar bozuklukta daha yaygın olduğuna ilişkin veriler de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklar gösterilmiş olsa da patognomonik nitelik taşımadığı, mani ya da hipomani dönemi geçirmemiş bir kişiye bipolar bozukluk tanısını koymanın mümkün olmadığı bilinmektedir. [36]. Ayrıca hipomani hikayesinin tanımlanmasının zor olması, kişilerin hipomanik dönemlerinde kendilerini iyi hissetmeleri bu nedenle epizodların spontan olarak bildirilmemesi, çelenebilirlik, fikir uçuşması/yarışması ve psikomotor ajitasyon gibi belirtilerin kolaylıkla atlanabilmesi de gözönünde bulundurulmalıdır [1].

Bipolar Bozukluk İçin Yordayıcı Klinik Özellikler

Erken başlangıç, 25 yaş öncesi psikotik depresyon, en az bir tanesi psikotik özellikli postpartum depresyon, 3 aydan kısa süren hızlı başlangıçlı olan veya olmayan depresif ataklar, tekrarlayan depresyon (5'ten fazla dönem), psikomotor gerileme ile seyreden depresyon, atipik özellikler gösterme (ters vejetatif bulgular), mevsimsel olma, bipolar aile öyküsü, soyağacında üç nesil boyunca yüksek yoğunlukta olma, sürekli labil duygudurum (siklotimi), hipertimik mizaç, antidepresanlara bağlı hipomani öyküsü, tekrarlayıcı biçimde ilk yanıt sonrası antidepresan etkinliğin kaybı (en az üç kez), depresif karışık dönem (major depresyon sırasında psikomotor eksitasyon, hostilite, düşünce hızlanması vb.) gibi klinik özelliklerin Bipolar Bozukluk için yordayıcı olduğu bildirilmiştir [28].

Epidemiyoloji

Major depresyonun yinelemelerle giden, yüksek yeti yitimine neden olan ve sık görülen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Farklı oranlar bildirilmişse de sıklığın ve yaygınlığın yüksek olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu yaygınlık (prevalence) iken, sıklık (incidence) çalışması

azdır. Major depresyonda 12 aylık yaygınlık %6.6, yaşam boyu yaygınlık oranı %16.2 olarak bildirilmiştir [1,28]. Çökkünlüklerde sıklık erkeklerde 80-200/100.000, kadınlarda 250-600/100.000 olarak bildirilmiş; yaşam boyu hastalanma riski erkekler için %8-12, kadınlar için %20-26 olarak bulunmuştur. Araştırmalar genellikle ağır çökkünlüklerin kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görüldüğünü doğrulasa da son yıllarda yapılan araştırmalara göre farkın giderek azaldığı gösterilmiştir. Depresyonun ortalama başlangıç yaşı 30-35 arası olup, en sık orta yaşta görülmekte ve yaşın ilerlemesiyle depresyon sıklığı azalmaktadır [1,2,28]. Bunlarla beraber her yaşta görülebildiği ve genç yaşlarda sanıldığından daha çok görüldüğüne ilişkin veriler artmaktadır [37].

Çökkünlüklerin temel sağlık hizmeti veren birimlerde tanınması ve sağaltımının önem kazanmasında ve öneminin anlaşılmasında bu alanda yapılan epidemiyolojik araştırmaların rolü vardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün işbirliği ile aralarında Türkiye'nin de bulunduğu 14 ülkede temel sağlık hizmeti veren merkezlere başvuran hastalarda yapılmış olan geniş bir araştırmanın verilerine göre DSM-III-R'ye ya da ICD-10'a göre tanı konulabilen çökkünlüklerin 14 ülke için ortalama yaygınlık oranı %1.4, Ankara-Gölbaşı Sağlık Merkezi için %11.6 bulunmuştur [38]. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasının veilerine göre bütün çökkünlük bozukluklarının (depresif nöbet, kısa yineleyici depresyon, distimi) son 12 aydaki yaygınlığı %7.2 olarak bulunmuştur [3]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Toplam Yüğü (The Global Burden of Disease) çalışması kapsamında 2000 yılındaki çökkünlüklere bağlı yetiyitiminin ilk sırada yer aldığı ve bütün hastalıklara bağlı Yetiyitimi ile Geçen Yılların (total years lived with disability) %12'sini karşıladığı, çökkünlüğün dünyada yeti yitimine yol açan dördüncü önemli hastalık olduğu saptanmıştır [1]. Yapılan çalışmalarda major depresyonun işçi başına 27.2 gün işgücü kaybına neden olduğu gösterilmiştir [4]. 2020 yılında en fazla yetiyitimine yol açan ikinci hastalık olacağı ileri sürülmektedir [5].

Majör depresyon intihar riski açısından da önem taşımaktadır. Depresyondaki hastaların üçte birinde intihar girişimi olduğu, %10'unun ise ölümlle sonuçlandığı bilinmektedir. Ayrıca bütün intihar olgularının %50-70'inin duygudurum bozukluğundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Eşlik eden tıbbi hastalık, sosyal destek

azlığı, alkol kullanımı, yaşlılık, erkek cinsiyet ve yalnız yaşama intihar riskini arttıran faktörlerdendir [39].

Tüm bunlara karşın temel sağlık hizmetlerinde hastalığın tanı ve tedavisi konusunda sorunlar devam etmektedir. Depresyondaki kişinin başta mesleki, ailesel, sosyal alan olmak üzere pek çok alanda işlevselliği düşmekte; iş gücü, kazalar, tedavi maliyetleri ve intihara bağlı ölümler nedeniyle kayıplar yaşanmaktadır. Bu nedenlerle major depresyonun önlenmesinin, erken teşhis ve tedavisi oldukça önemli olduğu bilinmekte ancak depresyon hastalarının yalnızca %60'ının sağlık kuruluşlarına başvurduğu ve %40'ının tedavi gördüğü bildirilmektedir. Bu da depresyonun önemli ve yaygın bir halk sağlığı olduğunu göstermektedir [40].

Klinik Seyir

Depresyon dönemi belirtileri genellikle yavaş başlar, başlangıçta belirtiler hafif olduğundan, rahatsızlık belli olmayabilir, bedensel yakınmalar, halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalar nedeniyle hastalar öncelikle farklı bölümlere başvurabilirler. Özellikle ilk depresyon dönemi stresli bir yaşam olayından sonra başladığı için, gelip geçici bir dönem olarak görülebilir. Yakınmaların artması ve kişinin başa çıkamaması durumunda çaresizlik, güçsüzlük ve umutsuzluk duyguları ortaya çıkar. Ağır depresyonların belirtileri daha çarpıcı olduğundan, daha hızlı farkedilebilir ve yardım arama davranışı daha yüksektir [1].

Depresyon yinleme oranı yüksek bir hastalıktır. Tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların %50-60'i ikinci kez, iki kez çökkünlük geçirenlerin %70'i üçüncü çökkünlük dönemini geçirmekte, üç kez çökkünlüğü olanların ise %90'ı yinlemekte olup, her bir yinleme, bir sonraki yinleme riskini artırmaktadır [6]. Hangi hastalarda ve ne kadar süre sonra hastalığın yinleyeceğini belirlemek mümkün olmasa da; genç yaşlarda iyilik hali daha uzun sürdüğü ve yinlemenin daha seyrek olduğu, ileri yaşlardaki çökkünlüklerde ise yinleme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir [41]. Depresyonun psikotik özellikli olması, sosyal fobi, bunaltı bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu, kişilik bozukluğu gibi ek tanınların bulunması, ek tanının çökkünlükten erken başlaması, izlemde eşik altı belirtilerin sürmesi yinleme riskini arttıran faktörlerdir. Yinleyici depresyon geçirenlerde, bunaltı, utanç, kaygı, kişilerarası duyarlılık gibi özelliklerle tanımlanan nörotik kişilik

özelliklerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [6]. Ayrıca sık yinelemenin süreğenleşme olasılığını artırdığı, iki çökkülük döneminden sonra süreğenleşme oranı %20 iken, artan hastalık dönemi ile süreğenleşme olasılığının arttığı gösterilmiştir [41]. Psikiyatrik etken, fiziksel kötü davranış öyküsü, uzun süreli çözümü güç psikososyal stresörler de depresyonun düzelme olasılığını azaltan etkenlerdendir [42].

Depresyon tanısıyla izlenen hastaların bir kısmının tanısı zaman içerisinde iki uçlu bozukluğa dönüşebilir. Erken başlangıç, psikotik özellik, karma özellik, psikomotor yavaşlama, belirtilerin hızlı başlaması, ailede iki uçlu bozukluk öyküsü; bu tanı değişikliğini yordayan faktörlerdendir [43].

Depresyonda fiziksel hastalıkların daha ağır gidiş gösterdiği, koroner arter hastalığı, diyabet, artrit, astım gibi süreğen fiziksel hastalıklarda depresyon ek tanısının bulunması durumunda sağlık durumlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bunun nedenleri arasında depresyonda bağışıklık sisteminde bozulma ya da zayıflamaların olabileceği gibi; depresyon nedeniyle özbakımda azalma ve ölüm düşüncelerinin bulunması da sayılabilir [24].

Depresyonun Prognoz Belirleyicileri

İyi prognoz belirleyicileri; geç başlangıçlı olma, evli olma, klinik tablonun hafif şiddette olması, psikotik özellikleri bulunmaması, kalıntı belirtilerin olmaması, tedavinin erken başlanarak yeterli doz ve süre ile uygulanması, hastaneye yatış sayı ve süresinin azlığı, distimi, kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı gibi ek psikiyatrik bozuklukların olmaması, sosyal koşulların olumlu olması, işlevselliğinin iyi düzeyde olması, ailede afektif hastalık öyküsünün olmamasıdır. Kötü prognoz belirleyicileri ise; erken başlangıçlı olma, bekâr ya da boşanmış olma, atağın uzun sürmesi ve şiddetli olması, psikotik özelliklerin varlığı, kalıntı belirtilerin olması, tedavinin geç başlanması, yeterli doz ve süre uygulanmaması, sık ve uzun süreli hastane yatış öyküsü, distimi, çifte depresyon, anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanımı gibi ek psikiyatrik hastalıkların olması, psikososyal stres etkenlerinin fazlalığı, ailede afektif hastalık öyküsü bulunması, işlevselliğinin kötü düzeyde olması olarak bildirilmiştir [2].

Etiyoloji

Depresyon etiyolojisi önceleri yalnızca psikolojik kuramlarla açıklanmaya çalışılsa da; psikososyal stresörler ve yaşam olayları ile depresyonun biyolojik ve genetik temelleri arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle depresyon çok etkenli etiyolojiye sahip biyopsikososyal bir sendrom olarak ele alınmaktadır [44]. Nörotransmitter sistem ile başlayan nörobiyolojik araştırmalar, hipotalamohipofizer, adrenal ve tiroid sistemler, inflamatuvar ve oksidatif değişiklikleri inceleyerek devam etmiş ve son zamanlarda ikincil haberci sistemleri ve genetik değişikliklere de odaklanılmıştır. Bunların yanı sıra sirkadiyen ritim değişiklikleri, uyku çalışmaları, nöral ağ ve nöroplastisite çalışmaları da ilgi çeken diğer alanlar olmuştur [31].

Biyokimyasal Etkenler

Çalışmalar depresyonda serotonin, noradrenalin, dopamin gibi monoaminler ve GABA, P-maddesi, BDNF, TRH, CRF, somatostatin, leptin, asetilkolin gibi birçok nörotransmitterin rolü olduğunu göstermektedir. Monoamin hipotezinde, serotonin, noradrenalin, dopamin olmak üzere üç monoaminden bir veya birkaçının sinaptik aralıkta eksik olduğu öne sürülmektedir. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve trisiklik antidepressanların depresyonun tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte ortaya “Monoamin Hipotezi” atılmıştır. Depresyon hastalarının kan, idrar ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelendiğinde monoamin metabolitlerinin düzeyinde değişiklikler saptanmış; ancak bu değişimlerin neden mi yoksa sonuç mu olduğu sorusuna henüz yeterli bir yanıt bulunmamıştır. Öte yandan antidepressan kullanımıyla beraber sinaptik aralıktaki monoamin düzeylerinde kısa sürede artış görülmesine rağmen tedavi etkisinin aynı hızla başlamaması bu hipotezi sorgulanır hale getirmiş olup, son zamanlarda yapılan çalışmalarda nörotransmitter ve reseptör sayısının normal olduğu, postsinaptik reseptörlere sinyal iletiminde yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür [31]. Sağlıklı kişilerde monoamin sistemindeki eksiklik depresyon gelişmesi için yeterli olmazken, daha önce depresyon dönemi geçirmiş kişilerde nükse sebep olabilmektedir. Bu bulgular nörotransmitter sisteminin

depresyon gelişmesinde rolü olduğunu ancak monoamin hipotezinin depresyon patofizyolojisini tek başına açıklayamayacağını göstermektedir [1].

Serotonin

Seroton nöronları uzantılarını beyin sapındaki arka rafe çekirdeklerinden korteks, hipotalamus, talamus, bazal gangliyonlar, septum pellisidum ve hipokampusa göndererek uyku-uyanıklık, iştah, vücut sıcaklığı, libido, duygudurumun düzenlenmesi, dürtü kontrolü, bellek, nöroendokrin işlevleri düzenlemektedir. İntihar gibi dürtüsel davranışlar, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, anksiyete ve depresyon bu işlevlerin bozulmaları sonucu ortaya çıkabilmektedir. Depresyon etiolojisinde özellikle limbik alanda serotonin azalması ve serotonerjik işlev yetersizliğinin yanısıra olası bir serotonerjik işlev artışından da söz edilmektedir. Hayvan çalışmalarında sosyal izolasyonla beyinde serotonin döngüsünde azalma olması, Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) tedavideki etkinliği, monoamin yıkımından sorumlu MAO-A enzim etkinliğinin depresyonda artması, trombosit üzerindeki ve beyin dokusundaki serotonin-2 reseptör yoğunluğunun artması, serotonin öncülü olan triptofanın serumdaki yoğunluğunun düşük olması depresyonda serotonerjik yetersizliğini düşündürdüğü bulgulardandır. Ayrıca serotonin taşıyıcı genin belli bir polimorfizmini taşıyanların erken yaşam streslerine duyarlı ve ileri yaşlarda çökkünlük geçirmeye yatkın olduğunun gösterilmesinin de serotonin varsayımını desteklediği düşünülmektedir. BOS'ta serotonin yıkım ürünü 5-hidroksi-indol-asetik asitin (5-HIAA) düşük saptanması önceleri beyindeki serotonin döngüsünün azlığına bağlanmış daha sonra bunun intihar davranışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Serotonerjik işlev artışından kaynaklandığını savunan görüş ise, bu artışın postsinaptik reseptörlerdeki aşırı duyarlılıkla ya da serotonin geri alımının artması ile bağlantılı olduğunu iddia etmektedir [31].

Noradrenalin

Beyin sapındaki lokus seruleusta bulunan noradrenerjik nöronlar uzantılarını beyin korteksi, limbik dizge, bazal gangliyonlar, hipotalamus ve talamusa

gönderirler. Noradrenalin; korku, bunaltı, öfke gibi duyguların oluşumunda, dikkat, savaş ya da kaç düzeneği, ödül sistemi gibi olaylar üzerinde etki göstermektedir. Depresyonda noradrenerjik sistemin etkili olduğunu düşündüren bulgular: MAO-A enzim etkinliğinin artması, intihar sonucu ölen kişilerin beyin incelemelerinde kortekste β adrenerjik reseptör yoğunluğunun artması, noradrenalin salınmasını azaltan rezerpin gibi ilaçlarla depresyon tablosunun oluşması, pür noradrenerjik ilaçların depresyonu iyileştirebilmesi, postsinaptik β adrenerjik reseptörlerde oluşan down-regülasyonla antidepresan ilaca klinik yanıtın korelasyon göstermesi olarak sayılabilir [1,31].

Dopamin

Dopamin haz alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitterdir. Beyindeki dopamin düzeyinin düştüğü parkinson hastalarında depresyonun daha sık görülmesi, depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında dopamin metabolitinin azalması ve beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalarında dopamin taşınımının azaldığının gösterilmesi, dopamin düzeyinin arttıran amfetamin, bupropion, pramipeksol, bromokriptin gibi ilaçların depresif belirtileri azaltması depresyonda dopaminerjik sistemde bozulma olduğunu düşündürmektedir [31]. Beyinde dört ana dopamin yolağı bulunmaktadır. Bunlardan depresyon oluşumunda önemli olan mezolimbik yolak ödül sistemi ve duygularla; mezokortikal yolak bellek, karar verme ve motivasyonla ilişkilidir. Bu yolaklardaki aktivite azalması anhedoni, motivasyon azlığı, yorgunluk, psikomotor yavaşlama, konsantrasyon eksikliği gibi depresif belirtilere yol açar [1].

Nöroendokrin Sistem

Depresyonda endokrin sistemde bazı bozukluklar olduğu bilinmektedir. Hipotiroidide depresif, hipertroidide mani benzeri durumların sık görülmesi, kadınlarda adet öncesi ve doğum sonrası dönemlerde aşırı duyarlılık ve ruhsal bunalımların ortaya çıkabilmesi, depresyonda deksametazon süpresyon testinin bozulması, TRH'a TSH yanıtının ve insüline büyüme hormonu yanıtının azalması bu konudaki inceleme alanlarından. Depresyondaki nörotransmitter anormalliklerinin

limbik sistem yoluyla hipotalamusu etkilemesinin, bu nöroendokrin bozukluğa sebep olduğu düşünülmektedir. Birçok hormonal sistem etkilenmekle birlikte en çok üzerinde durulan hipotalamo-pitüiter- adrenal (HPA) eksenidir [1,31].

Hipotalamo-pitüiter- adrenal (HPA) eksenini

HPA ekseninin ürünü olan glukokortikoidlerin organizmanın stres karşısında verdiği yanıtta önemli olduğu, strese bağlı olarak HPA ekseninin etkinliğinin arttığı bilinmektedir. Akut stres durumunda hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı artar, CRH hipofizden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur ve ACTH da adrenal bezleri uyararak glukokortikoid seviyesini artırır. Kortizol gerekli düzeye ulaştığında geri bildirim mekanizmasıyla glukokortikoid artışı düzenlenir. Ancak kronik stres durumunda geri bildirim mekanizması bozulur ve HPA eksenini baskılanamaz. Yüksek kortizol düzeyinin yol açtığı hipokampus atrofisi depresyon ile -özellikle duygusal belirtilerle ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda CRH'nın beyin omurilik sıvısında yüksek olması, postmortem çalışmalarda frontal korteks CRF reseptör sayısının düşük bulunmasının depresyonu olan hastalarda HPA'nın fazla çalıştığının kanıtları olduğu düşünülmektedir. Dekametazon supresyon testi (DST) depresyon hastalarının %50'sinde bozuk çıkmakta, yani deksametazon ile kortizol seviyesinde beklenen baskılanma görülmemektedir. DST'si bozuk olan hastaların çoğunda çökkünlüğün düzelmesiyle DST'nin de düzeldiği görülür. Düzelmenin olmaması ise hastalığın depreşeceğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak farklı psikiyatrik hastalıklarda da bu testin pozitif sonuçları görülmesi nedeniyle depresyona özgü bir bulgu olmadığı anlaşılmaktadır [31]. Bu test, melankolik ve psikotik özellikler gösteren depresyonda diğer alt tiplere göre daha yüksek oranda pozitif saptanmaktadır. CRH ve kortizol salınımındaki azalma ile de atipik depresyon arasında ilişki kurulmaktadır [45]. Kronik stres, serotonin taşıyıcı genin işlevsel genetik varyantı ve stres hormonu kortizol disregülasyonu ile birlikte depresyon oluşumunda rol oynar [46]. Serotoninin inhibitör özelliğinin azalması, CRH, asetilkolin ve noradrenalinin uyarıcı etkisinin artmasının depresyondaki hiperkortizoleminin sebebi olduğu düşünülmektedir [2]. Depresyonda önemli rol oynayan serotonin ve noradrenarjik dizgilerinin nöroendokrin düzenlemede işlev

gördükleri ve glukokortikoid hormonların beyinde noradrenalin reseptör duyarlılığını değiştirebildiği düşünülmektedir. Bu bağlantı varsayımı, ikincil mesajcılar, gen transkripsiyonu, gen ekspresyonu gibi süreçlerle düzenlenmektedir. Organizmanın strese tepkisi bu karmaşık düzeneklerle belirlenmektedir [1].

Hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksen

Tiroid hormon bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki bilinmektedir. Hipotiroidili hastaların yarısında, hipertroidili hastaların ise ortalama %25'inde depresif belirtiler görülmekte olup, daha çok atipik depresyon tablolarına rastlanmaktadır. Depresyonda bu eksenle ilgili bulgular, tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında azalma ve serum T4 düzeyindeki artmadır. Antidepresan tedaviye dirençli depresyon olgularında tedaviye triiodotironin (T3) eklenmesinin iyileşmeye katkısının olması da bu konudaki önemli bilgilerdendir [1,31].

Diğer nöroendokrin sistemler

Depresyonun cinsiyetler arasında sıklık açısından farklılık göstermesi, postmenapozal kadınların LH sekresyonunda değişiklikler olması [47,48], kadınlarda menstrüel döngü ile depresif belirtilerin ilişkisi ve hipogonadizmi olan erkeklerde depresif belirtilerin sık görülmesi ve tedaviye testosteron eklenmesiyle olumlu sonuçlar alınması, depresyon ile gonadal hormonlar arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Büyüme hormonunun salınımı depresyonda azalmakta ve uyku sırasında düzeyindeki artış yetersiz kalmakta; ayrıca depresyon hastalarına klonidin, insülin, L-dopa gibi büyüme hormonunun salınımı arttıran maddeler verildiğinde meydana gelen artış beklenen düzeyin altında kalmaktadır [31]. Prolaktin metabolizmasının da psikiyatrik bozukluklarda değiştiği, hiperprolaktinmik hastalarda depresyon, azalmış libido, stres intoleransı, anksiyete ve artmış irritabilite şikayetleri gözlemlendiği gösterilmiştir. Serum prolaktin seviyelerinin tedaviyle düşmesi sonucu bu semptomların gerilediği görülmektedir. Serotonerjik ajanlar tarafından uyarılan prolaktin salınımı, majör depresyonlu hastalarda azalmış olarak bulunmuş

ve bu durumun depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmış olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür [49,50].

Genetik Etkenler

Depresyonu olan hastaların birinci derece akrabalarında riskin iki üç kat yüksek olduğu, ikiz çalışmalarına göre kalıtımla geçiş oranının %31-42 olduğu, yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Depresyonda kalıtımın etkisinin araştırılması ikiz çalışmaları, evlat edinme ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyon oluşumundan sorumlu tek bir genin bulunmadığı depresyonun çok genli ve gen-çevre etkileşimine dayanan bir patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir. Örneğin; glukokortikoid reseptör geni, monoamin oksidaz A geni, glutamaterjik genler, BDNF geni gibi birçok gen polimorfizmiyle ilişki gösterilmiştir. Bu bağlantılar ayrıca antidepresan yanıtı yordayabilmek amacıyla çalışılmıştır. Aday genlerinden bazıları da gen çevre etkileşimi açısından incelendiğinde; uzun ve kısa olmak üzere iki aleli bulunan serotonin taşıyıcı geninin kısa aleline sahip olanlarda serotonin taşınımının daha düşük olduğu ve bu kişilerin eğer çocuklukta olumsuz yaşantıları olmuşsa erişkinlikte depresyon tanısı alma ve intihar oranlarının daha yüksek, SSRI'lara yanıt oranının daha az olduğu gösterilmiştir. Son dönemde artan epigenetik çalışmalarda da hipokampus glukokortikoid reseptör geni promotor bölgesindeki DNA metilasyonunun geni sessizleştirdiği, bunun da reseptör açılımını azalttığı ve böylelikle stres yanıtının artmasına yol açtığı gösterilmiştir [1,51,52].

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Depresyonun nöroanatomisiyle ilgili yapılan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarında hastaların farklı beyin bölgelerinde çeşitli değişiklikler gösterilmiştir. Tek bir beyin bölgesinden çok farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantılara odaklanılmıştır. Yapısal görüntüleme çalışmalarında ana bulgulardan bir tanesi hipokampus hacmindeki azalmadır bunun depresyonda sık görülen bellek yakınmalarıyla ilgili olabileceği ve antidepresan ilaçla geri döndürülebildiği gösterilmiştir. İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında, depresyonda; amigdala,

ventral striatal ve medyal prefrontal korteks gibi duygularla ilgili bölgelerde olumsuz duygusal uyaranlara artmış yanıt, olumlu duygusal uyaranlara ise yanıtızlık görölmektedir. Prefrontal, frontal, limbik, paralimbik ve striatal alanları içine alan devreler arasında bulunan yoğun bağlantılarda aktivite azalması olduğu ve bu aktivite azalmasının antidepresan tedaviyle geri döndürölebildiği gösterilmiştir. Ayrıca beynin bilişle ilgili bölgelerinde etkinlik azalması, kortizol yüksekliğiyle korele olarak amigdalanın aktivitesinde artış olduğu izlenmiştir [1,53].

Nörofizyolojik Çalışmalar

Depresyonda sirkadiyen ritimde düzen bozukluğu uykuda belirgin olarak görölmektedir. Hastalarda uykuda yapılan polisomnografik incelemelerde elde edilen EEG çekimlerinde; uyku süresinin kısalması, derinliğinin azalması, uykuya dalma süresinde uzama, sık bölünme, erken uyanma, ilk hızlı göz hareketleri evresi (REM) latansında kısalma, yavaş dalga ve rem dışı uyku süresinde kısalma olduğu gösterilmiştir. CRH uyku sürekliliğini bozar ve yavaş dalga uykusunu azaltırken, BSHH tam tersi etki gösterir. Bu değişikliklerin hipotalamik CRH'nın BSHH salınımı üzerindeki baskınlığına bağlı olduğu düşünölmektedir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi hipotalamus-hipofiz dizgesi ile ilgili nörohormonlar pineal bezden salgılanan melatonindeki değişmelere bağlanmaktadır; gece gündüz ve mevsime bağlı değişmelerden etkilenen melatonin salgılanması ve sirkadiyen ritm düzensizlikleri görüşüne göre son dönemde tedavi alanında da çalışmalar artmaktadır. Depresyonda uyku yoksunluğu ve parlak beyaz ışığa maruz kalmanın ritm bozukluklarını düzelterek depresif dönemleri sonlandırdığı gösterilmiştir [2,54,55].

Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler

İnsandaki nöronların önemli kısmı gebeliğin ikinci trimesterinde oluşur ve nöronal migrasyon genellikle doğuma kadar tamamlanır. Doğumu takiben altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu hızlı bir şekilde devam eder ve ergenlikten sonra sinaps sayıları azalmaya başlar. Eskiden nöronların ve sinapsların erişkin dönemde yenilenmediği düşünölürken bugün bu düşünce değişmiştir. Santral sinir sistemi

(SSS) içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyonun yetersiz olması sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması mümkündür. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki adaptasyona yönelik değişiklikler oluşturabilmeleridir. Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen “uzun dönem potansiyalizasyonu” (LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres, öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir. Nörogenez ise yeni nöron oluşumu olarak tanımlanabilir ve en çok hipokampüste ve koku merkezinde gözlenmektedir. Özellikle hipokampus ile ilgili yapılan çalışmalarda, her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nörogeneziste artma görülürken, sürekli stres maruziyetiyle duygudurum bozukluklarında rolü olduğu bilinen hipokampus hacminde ve hipokampus nöronlarının nörogenezisinde azalma olduğu görülür. Bir çalışmada depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, hipokampus hacminin kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenirken; genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminin normal olması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde yapısal değişiklikler ile ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir. Antidepresan tedavilerin de erişkin hipokampal nörogenezini ve nörotrofik faktör ekspresyonunu artırdığı, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebildiği bildirilmiştir. Bu gözlemlerden hareketle 1990’ların ikinci yarısından itibaren “Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi” ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Nöroplastisitenin oluşumunda çeşitli nörotrofik faktörler rol oynamaktadır. Nörotrofik faktörler, nöronlara sağkalım için gerekli desteği sağlayarak ve apoptotik döngüleri inhibe ederek etkili olurlar. Depresyon ile ilgili yapılan çalışmalarda nörotrofinlerin, özellikle de BDNF’nin daha fazla ön plana çıktığı görülmektedir. Özellikle korteks ve

hipokampal nöronlar tarafından üretilen BDNF, sinaptik transmisyon ve hücreyel uyarılabilirliği etkileyerek LTP gibi sinaptik değışiklikleri modüle etmektedir. Depresyonda nöroplastisitenin bozulması, BDNF düzeylerindeki azalma ile ilişkilendirilmektedir [1,56].

Tedavi

Genel İlkeler

Major depresyon bozukluğunun tedavisinde antidepresanlar, psikoterapi, EKT ve diğler somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımlarının etkinliği kanıtlanmıştır. Hastalığın akut döneminde destekleyici bir yaklaşım benimsenmeli, intihar riski değerlendirilmeli, olası organik nedenler araştırılmalıdır. Öncelikle varsa altta yatan organik nedenler düzeltilmelidir. Hafif depresyonda psikoterapi yeterli olabilirken, orta ve ağır şiddetteki olgularda ilaç tedavisi önemlidir. İntihar riski, yeme reddi, tedavi reddi ve psikotik özellikler varlığında EKT tercih edilebilir [1]. Depresyon tedavisinde geçmişte tedaviye yanıt (semptomlarda %50 azalma) yeterli sayılırken günümüzde semptomların tamamen düzelmesi ve bu düzelle halinin sürdürülmesi hedeflenmektedir [57].

Farmakolojik Tedavi

Tüm antidepresanların etki mekanizması genel prensip olarak dopamin, noradrenalin ve serotoninden biri ya da daha fazlasının sinaptik etkinliğini arttırmaktır [57]. Kullanımda olan antidepresanların etkinlik ve etki hızı açısından birbirinden farklı olmaması nedeniyle ilaç seçiminde yan etki profili ve ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastanın kendisinin ya da birinci derece yakınının daha önce kullanıp fayda gördüğü bir ilaç uygun bir tercih olabilir [1].

CANMAT Depresyon Kılavuzu'nun 2009'daki güncellemesinde depresyon tedavisinde ilk basamak tedavide önerilen psikofarmakolojik ajanlar; Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI); Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) ve yeni ajanlardır [58]. Antidepresan tedavide ilk zamanlarda ilacın etkinliği ön planda iken, son zamanlarda etkinin başlama süresi de ilgi çekmeye başlamıştır. Depresyon hastalarının sadece %33'ü ilk antidepresan ilaç ile iyileşme göstermektedir ve

tedavideki iyileşme oranı her ilaç denemesiyle azalmaktadır [57]. Depresyonun neden olduğu yetiyitimi ve ekonomik yük; başlanılan tedaviye yanıtın ne zaman değerlendirileceğini ve uzun dönemdeki sonucu öngörebilmeyi önemli kılmaktadır. Tedavi kılavuzlarına göre antidepresan tedavinin etkinliği 2-4 hafta sonrasında değerlendirilir. İlk iki hafta içerisinde olan değişimlerin plasebo etkisi olduğu, tedavi yanıtını belirlemediği, o nedenle bu süre içerisinde yanıt alınamayan hastalarda tedaviyi değiştirmek konusunda acele edilmemesi gerektiği söylenmektedir [58]. Eğer 4-8 hafta sonunda tedaviye yanıt alınamamışsa, tedavinin değiştirilmesi; kısmi yanıt alındığı durumlarda ise tedavi dozunun artırılması, güçlendirme tedavileri, antidepresan ilacın değiştirilmesi, psikoterapi ya da EKT önerilmektedir [59]. Ancak son meta analizlerde etkinin 1-2 hafta içerisinde başlayabildiği de gösterilmiştir [60]. Buradan hareketle tedaviye erken yanıt vermeyen yani 2 hafta sonunda %20'den az düzelme gösteren hastalarda tedavide değişikliğe gidilmesinin vakit kaybını engelleyeceği de öne sürülmektedir [58]. Etkisiz bir tedavi durumunda beklemek hem hastanın tedaviye uyumunu bozabilir, hem gereksiz ilaç kullanımına bağlı yan etkiler görülebilir, hem de intihar gibi komplikasyonlar oluşabilir [61,62]. Bu da depresyon tedavisinde yanıt yordamanın önemini göstermektedir. Tedavi sonlanımını öngörmeye yönelik stratejiler iki dönemde uygulanabilir. İlki tedaviye başlamadan önceki aşamadır, bu aşamada sosyodemografik veriler, ön planda olan klinik özellikler, farmakodinamik, farmakogenetik gibi konular gözönüne alınır. Yapılan çalışmalarda henüz özgül ve tutarlı sonuçlar elde edilememiş, ancak bu değişkenlerin yordayıcılık özgüllüğü ve duyarlılığının düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu nedenle klinik pratikte kullanımı yaygınlaşmamıştır [63]. İkincisi ise tedaviye başladıktan sonraki erken dönemdir. Yapılan çalışmalarda, antidepresan kullanımının ikinci haftasında tedaviye yanıt gözlenmesinin tedavi sonu yanıtı öngördüğü bulunmuştur [61]. Benzer şekilde, erken dönemde tedaviye yanıt gözlenmemesinin tedavi sonunda yanıt gözlenmemesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [64]. Monoterapi alma, yüksek gelir düzeyi, düşük anksiyete düzeyi, yüksek mesleki ve sosyal işlevsellik, erken dönemde uyku ve anksiyete belirtilerinde ve çökkün duygudurum ve psikomotor retardasyonda düzelme gibi özelliklerin tedavi sonundaki yanıtı öngördüğü bildirilmiştir [65]. Depresyonun şiddetinin tedaviye yanıtta farklılıklara neden olabileceği öne sürülmektedir. Hafif şiddetteki

depresyonda psikoterapi ve fiziksel egzersiz gibi tedavi seçeneklerinin etkili olabileceği, antidepresan ile plasebo arasındaki farkın belirgin olmadığı bildirilmektedir [59]. Depresyonun şiddeti arttıkça antidepresanın plaseboya üstünlüğünün arttığı gösterilmiştir [66]. Depresyon anksiyete belirtilerinin ve bedensel belirtilerin sıklıkla eşlik ettiği bir hastalıktır. Bu belirtilerin eşlik etmesinin hastalığın şiddetini arttırdığı, tedavi yanıtını düşürdüğü, depresyonun kronik seyretmesine neden olduğu, işlevselliği daha fazla etkilediği öne sürülmektedir [67] [68]. Bipolar depresyon, kimi sosyodemografik ve klinik özellikleri bakımından unipolar depresyondan ayrılır. Tedaviye dirençli olanların, tedavi sırasında etki kaybı görülenlerin, kısmi düzelme olanların bipolarite açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. İlacını düzenli bir şekilde, uygun doz ve sürede kullanmayan tedavi uyumu bozuk hastalarda tedaviye yanıt oranının düşük olacağı, depresyonun kronikleşeceği ve intihar riskinin artacağı bilinmektedir [69].

Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI): SERT olarak bilinen serotonin taşıyıcısını inhibe ederek, serotoninin hücreye geri alımını seçici ve güçlü bir şekilde inhibe ederler. Bu grupta altı temel ajan (fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram) vardır. Depresyon, anksiyete bozukluğu ve yeme bozukluğu gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Monoamin hipotezine göre depresyonda presinaptik somatodendritik alanda, akson terminalinde ve sinapta serotonin eksikliği mevcuttur. SSRI grubu ilaçların alınmasıyla beraber öncelikle somatodendritik alandaki serotonin miktarı artar ve presinaptik 5HT1A otoresptörleri uyarılır. Bu uyarılmanın yan etkilerin oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Artmış serotonin düzeyleri 5HT1A reseptörlerinde azalma ve duyarsızlaşmaya (down regülasyon) neden olur ve nöronal uyarı akımı artar. Bu artış sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artırır ve terapötik etkiler oluşmaya başlar. Sinaptik aralıktaki serotonin artışı postsinaptik 5HT2A, 2C ve 3 reseptörlerinde down regülasyona sebep olur; yan etkilere tolerans gelişimi de bu olay ile zamansal olarak uyuşmaktadır. Bu altı ajan aynı etki mekanizmasına sahip olmalarına rağmen; farklı SSRI'lar her bir hastada farklı etkinlik ve tolerabilite gösterirler. Bu farklılık; her bir ajanın farklı ikincil farmakolojik özelliklere (noradrenalin geri alım inhibisyonu, dopamin gerialım inhibisyonu, serotonin 2C antagonistik etki,

muskarinik antagonistik etki, sigma 1 reseptör etkisi) sahip olmasına bağlanabilir [57].

Serotonin-Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI): Bu ajanlar SERT inhibisyonu ile serotonin gerialımını, Noradrenalin taşıyıcısının (NET) inhibisyonu ile noradrenalin gerialımını bloke ederler. Bu grupta dört ajan (venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnasipran) bulunmaktadır. SERT inhibisyonuna bağlı etki ve yan etkiler SSRI'lar ile aynıdır. NET inhibisyonunun sinaptik aralıkta noradrenalinini arttırmasına ek olarak, prefrontal kortekste dopamin seviyesini de arttırır. Prefrontal kortekste dopamin taşıyıcısı (DAT) çok az miktarda bulunmaktadır ve sinapsa salınan dopamin uzağa doğru serbestçe diffüze olabilir. Dopamin etkisinin sonlanması, noradrenalinin akson ucundaki NET ile gerialımı yoluyla olur. Dolayısıyla NET inhibe edildiğinde noradrenalinle beraber dopaminin düfüzyon alanı ve etkisi artar. Bu ajanlar DAT inhibisyonu yapmadıkları için 'üçlü etki gösteren' ajanlar değildirler; ancak 'iki buçuk etki' gösterdikleri varsayılır [57].

Serotonin-Noradrenalin Disinhibitörleri (SNDI): Monoamin gerialım pompalarını bloke etmeden, noradrenerjik ve serotonerjik nöronlardaki presinaptik alfa- 2 reseptörleri inhibe ederek noradrenalin ve serotonin seviyelerini arttıran ajanlardır. Prototipi mirtazapindir. Tek başına SNRI tedavisine yanıt vermeyen hastalarda iki farklı blokaj mekanizmasıyla güçlü bir disinhibisyonu sağlayacağı için kombine edilebilir.

Serotonin Antagonist/Gerialım İnhibitörleri (SARI): Bu ilaç sınıfının prototipi trazodondur. Düşük dozlarda 5HT_{2A}, histamin 1 ve alfa 1 adrenerjik reseptör inhibisyonu ile sedasyon ve uykuya neden olurken; yüksek dozlarda SERT ve 5HT_{2C} antagonizması da eklenerek yeterli antidepresan etki elde edilir (nefazodon, trazodon, tianeptin).

Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri (NDGI): Grubunda bulunan ilaç bupropiondur. Etki düzeneği görece zayıf düzeyde dopamin ve orta derecede noradrenalin gerialım inhibisyonu şeklindedir. Gerek major depresyonda, gerek tedaviye dirençli depresyonda kullanılmaktadır.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO İnhibitörleri): Keşfedilen ilk antidepresanlardır. A ve B olmak üzere iki çeşit MAO enzimi vardır. A formu serotonin ve noradrenalin yıkımından sorumludur ve depresyon tedavisinde hedef

enzimdir. Tiramin ile beraber alındığında hipertansif kriz gelişme riski vardır, bu nedenle diyet kısıtlaması gereklidir. Günümüzde çok sık kullanılmamaktadır [57].

Trisiklik Antidepresanlar (TSA): Serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını bloke ederek antidepresan etki gösterirler. Etkili ilaçlar olmalarına rağmen; birçok istenmeyen farmakolojik etkiye (antihistaminik ve antikolinergik etkiler, alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı, voltaja duyarlı sodyum kanal blokajı gibi) sahip olmaları nedeniyle yan etkileri fazladır ve yüksek dozda ölüm riski taşımaktadırlar. Bu özellikleri depresyon tedavisinde ikinci basamakta kullanılmalarına neden olmuştur. [57].

Melatonin Agonistleri (agomelatin) melatonin (MT1 ve MT2) reseptörlerine agonistik, serotonin 5HT_{2c} reseptörüne ise antagonistik etki gösterir. Gecikmiş uyku fazı ve sirkadiyen ritim senkronizasyonu üzerine olumlu etki göstermektedir. Stres kaynaklı uyku bölünmelerinin tedavisinde kullanılabilir [57].

Somatik Tedaviler

Elektrokonvülsif Tedavi: Majör depresyon tedavisinde etkili yöntemlerden biridir. Yeme-içme reddi, tedavi reddi, ciddi intihar riski, homisid riski, psikotik belirtileri olan, ilaç tedavisine dirençli hastalarda ve gebelerde ilk seçenek olarak kullanılabilir. Genellikle 8-10 seans uygulanır, bitiminde ilaçla devam tedavisi uygulanır [1].

Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS): Elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile korteksi uyarma işlemidir. Ürettiği manyetik dalgalar nöronlarda 5HT₂ ve noradrenerjik reseptörlerde değişikliklere yol açar. Depresyon hastalarında duygudurum düzenlemesinde rol oynayan prefrontal korteks, ön singulat, talamus ile preinsular korteks gibi bölgelerde görülen metabolizma ve kan anormalliklerinde TMS uygulamalarından sonra düzelme olduğu bildirilmiştir.

Vagal Sinir Uyarımı (VSU), Derin Beyin Uyarımı (DBU), Parlak Gün Işığı Tedavileri de duygudurum üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen diğer sağaltım yöntemleridir [1].

Psikososyal Tedaviler

Psikoterapi ve ilaç kombinasyonunda terapötik etkinliğin arttığı bilinmektedir. Akut dönem belirtileri kısmen geriledikten sonra, hastanın uyumu da artacağından psikoterapinin gerekliliği ve yararlılığı değerlendirilmelidir. Psikoterapi aynı zamanda ilaç reddi olan hastalarda veya gebelik, ağır cerrahi işlem, yaşlılık vb. durumlardan dolayı ilaç alması sakıncalı bulunan hastalarda temel tedavi aracı olabilir [1].

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE DEPRESYON

Psikonöroimmünolojik çalışmalarda sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistemin birbirleri ile yakın ilişki içinde olduğu ve depresyonda immün sistemin rol oynadığı gösterilmiştir [70]. Depresyon patogenezinde bağışıklık sistemi aktivasyonunun etkileri, tıbbi bir hastalığın eşlik etmediği depresif hastalarda genel popülasyona oranla inflamatuvar belirteçlerin ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksekliği ile giden bağışıklık anormalliklerinin daha fazla görülmesi [71], inflamatuvar tıbbi hastalıklarda (romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, kanser, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi) depresyonun görülme sıklığının yüksek olması, postmortem çalışmalarda depresyondaki inflamatuvar süreçlerin gösterilmesi, interferon- α gibi sitokin tedavisi uygulanan bazı hastalıklarda (kanser, viral enfeksiyonlar-hepatit C v.b.) yan etki olarak depresif semptomların gözlemlenmesi, enfeksiyonda veya inflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin artmasına yanıt olarak ortaya çıkan “hastalık davranışı” (sickness behaviour-halsizlik, yorgunluk, çökkünlük, iştah azalması, dikkat dağınıklığı vb. belirtiler) olarak adlandırılan durumun depresyonda görülmesi, antidepresan ilaçların inflamatuvar süreçler üzerine düzenleyici etkilerinin bulunması gibi çeşitli bulgularla desteklenmektedir [12,72].

Sitokinler ve Depresyon

Depresyon patogenezinde ‘makrofaj teorisi’ Smith tarafından 1991 yılında öne sürülmüştür. Bu teoriye göre bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonrası makrofajlar tarafından salınan sitokinlerin (özellikle IL-1) depresyonla bir ilişkisi

bulunmaktadır. Sitokin hipotezi ya da makrofaj teorisi olarak da adlandırılan depresyonda inflamatuvar yanıt sistemi (IRS) modelinde; depresyonun periferik immün aktivasyonu içeren proinflamatuvar sitokinlerin salındığı psikonöroimmünolojik bir hastalık olduğu, davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal bozulmadan bu sürecin sorumlu olduğu, sitokinlerin ise bu süreçte anahtar medyatör olarak rol aldığı ileri sürülmektedir [73]. 1990'lerden bu yana sitokinlerin endojen olarak yüksek miktarlarda üretiminin, ilk kez Neil Miller tarafından incelenen ve 'hastalık davranışı' olarak adlandırılan duruma yol açtığı bilinmektedir [74]. Proinflamatuvar sitokinlerin, bakteriyel bir endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS) gibi sitokin salımını indükleyen moleküllerin ve aşılarda gönüllülerde [71] ve deney hayvanlarına uygulanmasının ardından depresif duygu durumu, anhedoni, iştah azalması, psikomotor retardasyon, uyku anormallikleri, fiziksel ve mental yorgunluk, konfüzyon ve bilişsel değişiklikleri de içeren bir grup depresif semptomla karşılaştığı, aynı zamanda depresyonun en sık karşılaşılan fizyolojik bulgularından biri olan hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen aktivasyonuna yol açtığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir [75].

Proinflamatuvar sitokinler bir patojenle karşılaşma, doku hasarı ya da psikososyal stresöre yanıt olarak salgılanarak, immün sistem ve beyin arasında iletişimi sağlamaktadırlar [70]. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı genellikle uyuma yöneliktir, geçicidir ve antiinflamatuvar mekanizmalarla dengelenmektedir. Bununla birlikte, kişi kronik sitokin tedavisi alıyorsa, kişinin tıbbi hastalığa ya da strese maruziyeti kronikleşiyorsa (inflamatuvar yanıt kronikleşirse ya da dengelenemezse), inflamasyon ve sitokinler hücre hasarı, ölümü ve dolayısıyla fonksiyonel yetersizliklere, davranışsal bozukluklar, otonomik dengesizlikler ve major depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabilmektedir. Nöroinflamatuvar hipoteze göre depresyon etyopatogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin veya immün sistemin rolü olabileceği savunulmaktadır [16,76]. Buna göre sitokinlerin; nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin işlevler ve sinaptik plastisiteyi etkilediği, nörotrofik desteği ve nörojenezi azalttığı (apoptoz ve azalmış nörotrofin üretimi), glutamaterjik aktivite ile oksidatif stresi arttırabildiği [70], nöroimmün disfonksiyonuna neden olduğu (azalmış T-hücre proliferasyonu, artmış apoptotik hız ve hasarlanmış T-hücre fonksiyonu), serotonin prekürsörü olan triptofanı kinürenine dönüştüren indolamin

2,3-dioksijenaz (IDO) enziminin aktivitesini artırarak triptofan düzeyinin düşmesi ve buna bağlı olarak serotonin sentezinin azalmasına yol açtığı, kinürenin yolağındaki ana enzimlerin ekspresyonu ve aktivitelerini de artırarak; triptofan yan ürünlerinin 3-hidroksi kinürenin ve kinolinik asit artışına neden olduğu, eksitotoksik etkili NMDA reseptör agonisti kinolinik asit ile oksidatif stresi indükleyen ve apoptotik nöron ölümüne yol açan bir nörotoksin olan 3-hidroksi kinürenin üretiminde artışa bağlı nörodejeneratif etkiler gösterdikleri, steroidlerin sirkülasyonunu artırarak ve negatif feed back mekanizasını bozarak depresyonda sık bir bulgu olan HPA aks hiperaktivasyonuna (hiperkortizolemi ve azalmış glukokortikoid reseptör yoğunluğu) neden olduğu öne sürülmektedir [70,77] (Şekil 1).

Depresyonda görülen bağışıklık sistemi bozuklukları, depresyonun bağışıklık sistemi üzerindeki hem baskılayıcı hem de aktive edici etkilerinin olmasıyla açıklanmaktadır [78]. Bağışıklık işlevleri üzerindeki baskılayıcı etki birçok çalışmayla gösterilmiş olup; bu baskılama doğal öldürücü hücrelerde aktivite azalması ve lenfosit çoğalmasında azalma ile sonuçlanır [79]. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucunda ise bağışıklık hücrelerinin çoğalması ve sitokinlerin aşırı salgılanmasının depresyon belirtilerine sebep olabileceği öne sürülmüştür [80]. Dolaşımda lenfosit ve fagosit hücre artışı, prostoglandin E2, neopterin, soluble IL-2 reseptörleri gibi immün hücrelerin aktivasyonunu gösteren belirteçlerin serum düzeylerinin yükselmesi, pozitif akut faz proteinlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin artmış salınımının depresyonda immün aktivasyonun karakteristiklerinden olduğu bildirilmiştir [81]. Bu nedenle immunolojik sistemlerin major depresyon bozukluğunda bir belirteç ya da etiyolojisinde yatan bir biyolojik etken olabileceği düşünülmektedir [82].

Depresyonda TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin konsantrasyonlarında belirgin düzeyde yükselme olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [83,84]. TNF- α , IL-6, CRP, IL-1B, IFN- α ve IFN- γ periferik ve merkezi sinir sisteminde immünolojik mekanizmalarda etkili ve depresyon benzeri davranışa neden olan başlıca nöroinflamatuvar proteinler olarak kabul edilir [85]. Psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan hastalar, dış kaynaklı IL-2, IFN- α ve TNF- α gibi sitokinlerle tedavi edildiklerinde hastaların sitokinlerin alınımından çok kısa bir süre içerisinde depresyon benzeri belirtiler göstermeye başladıkları, tedavi sonlanmasından da çok

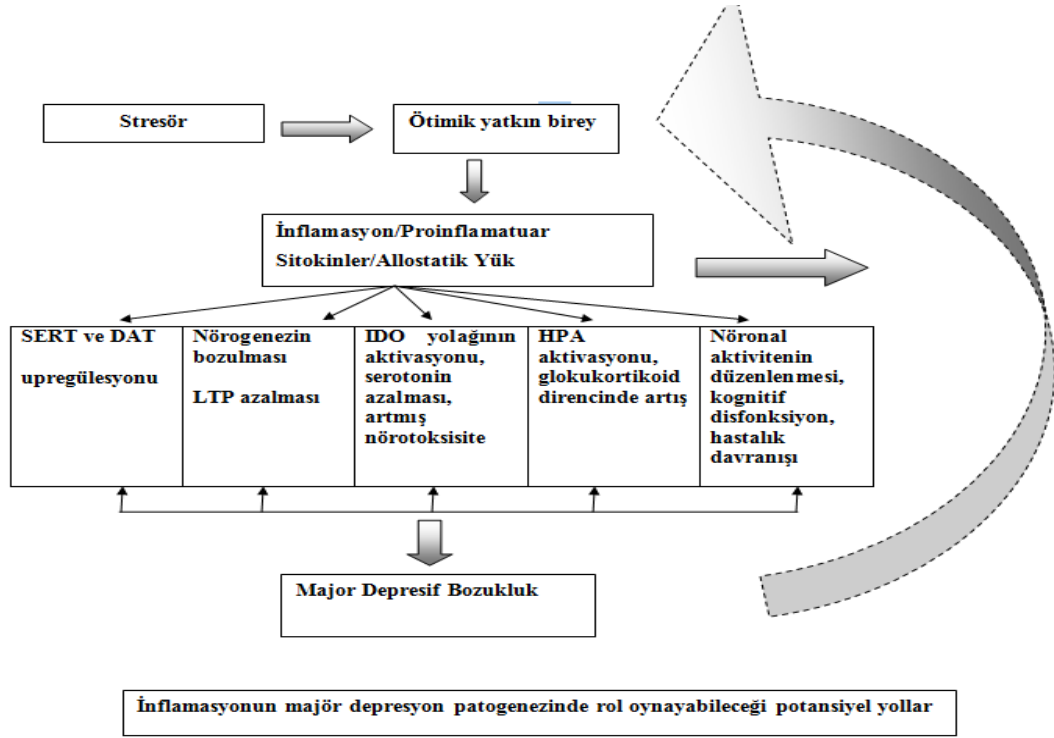
kısa bir süre sonra bu belirtilerin kaybolduğu gösterilmiştir. Ayrıca multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA), alerji ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün rahatsızlığa sahip bireyler diğer bireylere göre daha fazla “yineleyici depresif bozukluk” gösterdikleri; bu otoimmün bozukluklarda da sitokinlerin aşırı derecede arttığı bildirilmiştir [86]. Aynı zamanda inflamatuvar bozukluğu olan hastalarda sitokinlerin etkisini ya da onların iletim yollarını engelleyen ilaçların uygulanmasının hastaların duygudurumunu düzelttiği ek olarak depresyonu olan hastalarda ise antidepresana duyarlılığı artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [87].

Bir meta-analiz çalışmasında depresyon ve artan IL-6 ve CRP kan düzeyi arasında bir ilişki olduğunu saptanmıştır [88]. Bu çalışmayı destekleyen başka bir meta-analiz Howren ve arkadaşları (2009) tarafından yapılmış olup; toplum ve klinik örneklem içinde CRP, IL-6 ve IL-1’in depresyon ile pozitif yönde bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir [85]. Diğer bir meta-analizde değerlendirilen 13 çalışmada TNF- α ve 16 çalışmada ise IL-6 depresyon hastalarında kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, depresyon hastası olan bireylerin hem periferik kanında ve hem de BOS’ta TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin de artmasıyla doğrulanan inflamasyon belirtileri gösterdiğini bildirmiştir [86]. Başka bir meta-analiz çalışması daha önce yayınlanan iki meta-analize 8 çalışma daha eklemiş ve ek tanılı (örn, madde kötüye kullanımı) depresyon hastalarında yapılan çalışmalar çıkarılmıştır. Howren ve arkadaşları (2009)’nın yayınladığı meta-analiz çalışmasının aksine bu çalışma; IL-1 β düzeylerinin depresyonu olan hastalar ve sağlıklılar arasında bir farklılık göstermediğini ileri sürmüş ve depresyon hastalarının, sağlıklılardan daha yüksek solubl IL-2 reseptörü (sIL-6R), TNF- α ve IL-6 düzeyine sahip olduğunu göstermiştir [89]. IL-1 β çalışmalarda, IL-6 ve TNF- α ’ya göre daha az tutarlılıkta gösterilmiş olup bunun sebebinin de insan dolaşımında daha düşük düzeylerde bulunmasından kaynaklanan metodolojik zorluklar olduğu düşünülmektedir [90].

Yakın tarihli bir metaanalizde, 82 vaka kontrol çalışması incelenmiş, depresyonda TNF- α ve IL-6’nın da dahil olduğu inflamatuvar sitokin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir [91].

Bu bilgiler ışığında; depresyon ve bağışıklık sistemi arasında sitokinlerin aracılık ettiği nedensel bir ilişki bulunduğu düşünülmektedir. Buna göre depresif

belirtilerin oluşumunda pro-inflamatuar sitokinlerin doğrudan rol alabileceği ya da depresif belirtilerle ilişkili olabileceği varsayılmaktadır [86].



Şekil 1. İnflamasyonun majör depresyon patogenezinde rol oynayabileceği potansiyel yollar [1].

DAT, dopamin taşıyıcısı; HPA, hipotalamohipofizer-adrenal; IDO, indoleamin dioksijenaz; SERT, serotonin taşıyıcısı.

Sitokinler

Bağışıklık tepkisini düzenleyen sitokinler, lenfosit ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin diğer biyolojik sistemlerle ilişkisini sağlayan, bağışıklık hücreleri arasında ya da içinde sinyal gönderme işlevi olan, polipeptid yapılı immün aktif moleküllerdir [80]. Çoğunluğu proinflamatuar (IL-1, IL-6, IFN- γ ve TNF- α) ve bir kısmı ise antiinflamatuar (IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi) etkinlik gösterir. Antiinflamatuar sitokinler, hücrel aktivasyona karşı koyarak bağışıklık tepkisinin azalmasını sağlarken, proinflamatuar sitokinler doğrudan ya da dolaylı olarak inflammatuar süreçlere katılırlar. Bağışıklığı tehdit eden duruma bağlı olarak salgılanan

proinflamatuvar sitokinlerin yoğunluğu değişir; doku yaralanması ve kronik ya da akut inflamasyon durumunda makrofajlar aktive olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimini ve salınımını arttırırken, viral enfeksiyon durumunda T hücreleri tarafından salınan IFN- γ etkilidir [70].

Periferik lökositlerden üretilen sitokinlerin pek çoğu hidrofilik yapıda ve büyük moleküller olup, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçemezler, kan-beyin bariyerinin bulunmadığı sirkumventrikuler organların bulunduğu bölgelerden pasif olarak, beyin endotelinde bulunan sitokinlere özgü taşıyıcı moleküllere bağlanarak, aktif transport yoluyla ya da periferik affarent noronlardaki sitokin reseptörlerine bağlanarak soliter nukleus ve hipotalamus gibi ilişkili beyin bölgelerine girerler ya da ancak kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda beyne geçebilirler [71,92]. Ayrıca ventrikül çevresi alanlar, hipotalamus, hipokampus, serebellum, önbeyin, bazal ganglionlar ve beyin sapı nukleuslarındaki astrositlerin, mikroglia hücrelerin ve nöronların beyindeki sitokinlerin önemli bir bölümünü üretebildikleri bilinmektedir [93]. Sitokinlerin primer çoğalmayla ya da sekonder girişle beyne girdikten sonra, astrositler, glial hücreler ve nöronlarda yaygın olarak bulunan sitokin reseptörlerine bağlanarak major depresyon gelişiminden sorumlu olan merkezi yolakları etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca MSS'de sitokinlerin, MS gibi nöroinflamatuvar rahatsızlıklarla ve nöronlar ve glia hücreleri arasındaki fizyolojik ilişkilerde de karmaşık rollerinin bulunduğu gösterilmiştir [94].

Sitokinler ve Nöroendokrin Etkileri

Stresin temel olarak HPA eksen işlevlerini etkilediği bilinmektedir. Stresle birlikte hipotalamustan salınan kortikotropin releasing hormon (CRH) bir yandan HPA dizgesini uyarırken diğer yandan bağışıklık yanıtlarını harekete geçirir. CRH hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı uyarmakta böylece adrenal korteksten glukokortikoidlerin (kortizol-antinörojenik) salınımı artmakta, bu sistemin işleyişi negatif geri bildirim mekanizması ile düzenlenmektedir. Öte yandan CRH'nın bağışıklık yanıtlarını harekete geçirdiği, bağışıklık sisteminin sürekli etkinleşmesi ile interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının arttığı gözlenmektedir. Sitokinler glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol

açarak HPA ekseninde negatif geri bildirim mekanizmasının işlemini engellemektedir. Ayrıca MAPK, siklooksijenaz (COX) gibi çeşitli sinyal yolları üzerinden, glukokortikoid reseptörlerinin ligand bağlama kapasitesinde azalmaya ve reseptör fonksiyonlarının inhibisyonu üzerinden hedef dokularda glukokortikoid direncine yol açmakta, böylece HPA eksen aktivitesinin güçlü bir şekilde uyarılmaktadır. Akut strese yanıt HPA eksenin aktivasyonu ile olurken kronik stresle uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır[74,95]. 1991 yılında Smith depresyon ve makrofajlar tarafından sitokinlerin fazla salgılanması arasındaki ilişkiyi gösterdiği çalışmasında özellikle IL-1'in depresyon benzeri etkileri yanında aynı zamanda HPA eksenini de aktive ettiğine değinmiştir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada da depresyon hastalarının plazmasındaki IL-1 ve IL-6 pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin hastalığın şiddeti ve HPA eksen hiperaktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [96]. Bununla birlikte nöroendokrin anormalliklerin de bağışıklık sistemi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkinin pro-inflamatuar sitokin salımını artırıyor olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, kortizol gibi bir takım kortikostteroidlerin bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve dolayısıyla da pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi üzerine etkisi olabileceği, düşük yoğunluktaki kortikosteroidlerin pro-inflamatuar sitokin üretimini uyarırken, yüksek yoğunluktaki kortikosteroidlerin bağışıklık sistemine baskılayıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir. Ancak inflamasyon durumunda pro-inflamatuar sitokinlerin artışının sadece biyolojik değişimler sağlamakla kalmayıp aynı zamanda davranışsal etkiler de oluşturmaktadır. Davranışsal anlamdaki etkilerin “hastalık davranışı” olarak adlandırıldığı ve genellikle yüksek ateş ve birtakım davranış değişimleriyle birlikte görüldüğü, davranış değişimlerinin ise iştahta düşüş, anoreksiya, kilo kaybı, yorgunluk, uyku problemleri, motor aktivitede gecikme, sosyal ve fiziksel aktiviteye duyulan ilgide azalma, libido kaybı, bilişsel yetilerde bozulma, anhedoni, disfori ve depresif duygudurum gibi belirtilerden oluştuğu; bu tepkilerin birçoğunun hipotalamus tarafından yönetildiği bilinmektedir [97].

Sitokinler ve Nörotransmitterler

Proinflammatuar sitokinlerin depresif belirtilerin oluşumuyla ilişkili hipotalamus, hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde

noradrenalin, dopamin ve serotonin işleyişini olumsuz yönde etkilediğini öne sürülmektedir [70]. Yapılan çalışmalarda periferik ve merkezi serotonin aktivitesini etkilediği, IL-1'in periferden enjeksiyonu rafe nükleusunda 5-HT düzeylerini, hipokampus ve prefrontal kortekste serotonin ve dopamin döngüsünü, hipotalamus ve hipokampusta NE döngüsünü artırdığı gösterilmiştir. Serotonin sentezi triptofan (TRP) alımı ile ilişkili iken, TRP'nin bulunabilirliği enfeksiyon sırasında salgılanan IL-1, IL-2, IL-6 ve IFN'nin içinde bulunduğu sitokinler tarafından azaltılmaktadır [70]. Serotonin yetersizliği; sitokinlerin triptofanı serotoninden farklı yöne metabolize eden enzim olan İDO aktivasyonu ile ortamdaki triptofan miktarını azaltmasıyla ile açıklanmaktadır. Sitokinler tarafından İDO'nun artmış uyarımı, serotonin prekürsörü olan triptofanın tükenmesine ve serotonin sentezleyen enzim olan TDO'nun baskılanmasına neden olur. Sitokinler normal miktardaiken TDO yolağı aktif olarak işlemekteyken sitokinler İDO yolağını aktifleştirirler, sonuçta sentezlenen serotonin miktarı azalır. İDO yolağının aktifleşmesi sonucunda depresyon ve anksiyete semptomlarının ortaya çıkmasının, triptofan yetersizliği ile buna bağlı 5-HT reseptörlerinin sentezinde düşüş ve İDO ilişkili nörotoksik özellikte metabolit artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu metabolitlerin glutamat toksisitesi ve nörodejenarasyon yoluyla birçok nörodejeneratif hastalıkta ve depresyon dahil birçok psikiyatrik hastalığa yol açtığı bildirilmiştir [98].

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

TNF'nin TNF- α (kaşektin) ve aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (Lenfotoksin) olmak üzere iki türü bulunmaktadır.

TNF- α pleiotropik proinflamatuvar bir sitokin, 73 ve 172. aminoasitlerinde glikolize 185 aminoasitlik bir transmembran protein, 20-50 kDa ağırlığında nonkovalent bağlı iki, üç veya beş üniteden oluşan polipeptit yapıda bir multimer olarak tanımlanmaktadır. TNF- α tümör hücrelerinde hemorajik nekroz yaptığı için bu şekilde adlandırılmıştır. Aynı zamanda LPL aktivitesini arttırmasına bağlı olarak yağ hücrelerinin azalmasına neden olduğundan kaşektin olarak da bilinmektedir. TNF- α aktive makrofajlar, antijenle stimüle edilmiş T hücreleri, aktive natural killer, mast hücreleri, fibroblast, endotel hücreleri başta olmak üzere B-lenfositler, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glial

hücreler ve keratinositler gibi çok farklı hücre tipleri tarafından üretilmektedir. TNF- α sentezi IL-1, bakteriyel endotoksinler, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve Oncostatin M ile oluşan fizyolojik uyarıyla, fibroblastlarda TNF- α sentezi interferon β (INF β), PDGF ve viral infeksiyonlar aracılığıyla uyarılırken, timik stromal hücrelerde nöronal büyüme faktörü (NGF) aracılığı ile olur. TNFR Tip I ve TNFR Tip II olmak üzere, iki tip TNF reseptörü vardır. TNFR Tip I (75-80 kDa) sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttırırken, TNFR Tip II (55-60 kDa) T hücre proliferasyonuna neden olur. Ayrıca TNF reseptörlerinin TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke eden, hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu oluşan çözünebilir formları (sTNFR) mevcuttur. TNF- α aktive makrofaj, lenfosit veya monositler tarafından üretildikten sonra kendi reseptörlerine bağlanır ve I κ B (kapa beta inhibitörü) kinaz enziminin transkripsiyonunu ve üretimini uyarır. Bu enzimin aktive ettiği nükleer faktör beta (NF- κ B) hücre nükleusuna etki ederek TNF- α 'nın inflamasyon ve immunolojik cevabı içeren biyolojik etkilerini gösterebilmesi için gerekli olan değişik proteinlerin üretimini sağlar [99].

TNF- α ve IL-1 salınımı ile birlikte ilk pro-inflamatuar tepkiyi oluştururlar [100]. TNF- α makrofajlardan, Th1 hücrelerden, doğal öldürücü hücrelerden ve mastositlerden köken alır ve bağışıklık hücrelerini uyarmak, mikrogliaları aktive etmek gibi işlevleri ile sistemik inflamasyon ve doku yaralanmalarında rol oynar. TNF- α vasküler hücrelerde fosfolipaz A “platelet activating factor” ve serbest radikal oluşumunu arttırarak, permeabiliteyi artışı sonucu ödeme neden olur. TNF- α nin biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlı olup, düşük konsantrasyonlarda lokal etki gösterir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki otokrin ve parakrin etkiler mikroorganizmalara verilecek inflamatuvar yanıt açısından önemlidir. TNF'nin; damar endotelinde intraselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)-1 gibi adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açarak lökositlerin inflamasyon yüzeyine toplanmasına yol açma, lökositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive etme, Interlökin-1(IL-1), IL-6, kemokinler ve TNF- α 'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarma, sınıf 1 MHC molekül ekspresyonunu arttırarak sitotoksik lenfositlerin virüsle enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmasını güçlendirme gibi biyolojik etkileri de vardır [101].

İnterlökin-6 (IL-6)

Lökositler arasında etkileşimde görev alan sitokinler interlökin olarak adlandırılmıştır. IL-6; makrofajlar ve Th2 hücreler başta olmak üzere T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler, keratinositler, mezenşial hücreler ve bazı tümör hücrelerini içeren farklı hücre tipleri tarafından üretilen, 7. kromozomda lokalize, 21-28 kDa ağırlığında ve 212 aminoasitten oluşmuş önemli immün, hematopoetik, proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve endokrin işlevleri olan çok yönlü bir sitokindir.

Önemli etkileri IL-1 ve TNF- α ile sinerji içinde çalışarak T hücrelerini stimüle etmek, akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiasyonunu artırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir. IL-6 artışı birçok genin ekspresyonunu artırarak plak artışına ve kırılmalara neden olabilmektedir. IL-6 immün yanıtın en önemli düzenleyicisi olmakla birlikte, koagülasyon yolağı, endotel, trombosit, ve lökosit işlevleri ve lipit profili üzerinde önemli etkiler göstermektedir. IL-6 subkutan yağ dokusundan da üretilmekte ve sistemik dolaşıma salınmakta olup, IL-6 seviyeleri vücut kitle indeksi ve vücuttaki yağ yüzdesiyle orantılıdır. Bunun sonucunda; IL-6'nın aterogenezde önemli olan lipit metabolizmasının düzenlenmesinde görev aldığı ve obezitede koroner risk artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aterosklerozda diğer proinflamatuvar sitokinlerle birlikte artan plazma IL-6 düzeyleri olduğu bildirilmektedir. IL-6 lipopolisakkarit ve viral enfeksiyonları (örn.HIV) içeren birçok uyarıcı tarafından akut olarak sentezletirilir. Birçok sitokin (IL-1 β , TNF- α , trombosit kökenli büyüme faktörü, interferon- γ), serumda ve değişik doku tiplerinde IL-6 sentezi ve salgısını uyarır. Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik TG oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, HPA aktivitesini artırır, termogenezde CRH sekresyonunu artırır. IL-6 kortizol salınımını, CRH ve ACTH salınımını stimüle ederek artırır. Kortizol ise negatif feedback ile IL-6 üretimini baskılar. Obesitede IL-6 plazma seviyesi artar. Böylelikle IL-6 plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur.

Sonuç olarak IL-6'nın hematopoez ve inflamasyonun düzenlenmesinde çok yönlü rolü olan bir pleiotropik sitokin olduğu serum TNF- α ve IL-6 düzeylerinin insülin direnci ve vücut yağ miktarı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [102].

Sitokin Seviyelerine Etki Eden Faktörler

Sitokin seviyelerinin; seçilen örnekleme ait özellikler, farklı sitokin ölçüm yöntemleri ve hastalık özellikleri gibi faktörlerden etikelenebileceği gibi sitokin ve çözünür sitokin reseptörü seviyelerinin yaş, beden kitle indeksi (VKİ), cinsiyet, sigara tüketimi, eşlik eden diğer tıbbi hastalıklar (örneğin, enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar, obezite, pulmoner, kardiyak ve endokrin hastalıklar) ve ilaç kullanımı gibi pek çok karıştırıcı faktörün etkisine oldukça hassas olduğu ve bu faktörlerden etkilenebileceği yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir [103].

Cinsiyetin sitokin seviyeleri üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişki gösterse de; cinsiyetin sitokin seviyeleri çalışırken gözönünde bulundurulması gereken bir karıştırıcı faktör olabileceği görülmektedir. Depresyonun kadınlarda görülme sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu; buna paralel olarak kadınlarda immün aktivasyonunun da erkeklere göre daha yüksek düzeylerde olduğu ayrıca doğumun aşırı sitokin salgılanmasına sebep olduğu ve bu durumun doğum sonrasında depresyona eğilimi olan kadınlarda doğum sonrası depresyona yol açabileceği düşünülmektedir [79]. Benzer şekilde bir başka çalışmada serum TNF- α seviyelerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [104]. Ancak, büyük örneklemlilerde (n = 558) bir başka çalışmada bu bulgunun tam tersi yönde serum TNF- α seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu [105]; diğer bir çalışmada serum IL-6 seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [106]. Psikiyatri hastalarından oluşan büyük örneklemlilerde bir başka çalışmada ise serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri açısından cinsiyetler arasında farklılık gösterilememiştir [103].

Sitokinler (özellikle TNF- α sistemi) ve kilo alımı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir [107]. Eski tarihli çalışmalar artmış inflamatuvar markerları obezite için major bir etken olarak tanımlamışken; artmış inflamatuvar markerların (özellikle TNF- α) psikotrop ilaçların kullanımına bağlı kilo alımından sorumlu olabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır [103,108]. Öte yandan, TNF- α

seviyelerinin antipsikotik kullanımına bağılı kilo alımının nedeni olmaktan çok kilo alımının bir sonucu olabileceği de düşünölmektedir [109]. Psikiyatrik hastalar ve genel popölyasyonda yapılan çalışmalarda da çözüner TNF reseptörleri (sTNF-RI, sTNF-RII) ve IL-6 ile VKİ arasında ilişki gösterilmiştir [103].

Yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte pro-inflammatuar sitokin (TNF- α , and IL-6) ve serum çözüner TNF reseptörlerinin (sTNF-RI, sTNF-RII) arttığı gösterilmiştir [110]. Yaşlılarda görölen artmış pro-inflammatuar sitokin seviyelerinin yaşla artan VKİ de dahil olmak üzere pek çok diğer nedeni olabileceği düşünölmektedir [105]. Bu bilgiler doğrultusunda yaşın da sitokin sistemini etkileyebilecek kritik bir karıştırıcı faktör olabileceği dikkate alınması gerektiği düşünölmektedir.

Psikiyatrik hasta grubu ve genel popölyasyonda yapılan birçok çalıřmada sigara kullanımı ile sIL-2R ve IL-6 seviyelerinde artıř olduđu gösterilmiřtir [103,104]. Bunun aksine uzun süredir antipsikotik tedavisi gören kronik řizofreni hastaları ile yapılmıř bir bařka çalıřmada sigara ićenlerin serum sitokin seviyeleri sigara ićenmeyenlere göre daha düşük görölmüřtür [111]. Ayrıca sigara ićen grubun ićenmeyenlere kıyasla daha az pozitif ve negatif belirtisi olduđu gözlemlenmiř olup; sigara ićenmeyen řizofreni hastalarında görölen artmıř sitokin seviyelerinin sigaranın etkisinden ziyade hastalık řiddetine bağılı olduđu düşünölmüřtür. Genel popölyasyonda yapılan büyük örneklemliler bir çalıřmada ise sigara ićenlerle, ićenmeyenler arasında sitokin seviyeleri açasından farklılık gösterilmemiřtir [105].

Aynı zamanda immün genetik yapının da depresif belirtilerin seyrini değiştirebileceği, belli sitokin gen polimorfizmlerinin (TNF- α ve IL-1 genlerinin) depresyona yatkınlık oluşturabileceği, IL-1 β ve TNF- α gibi belli “sitokin gen polimorfizm” taşıyıcılarının depresyon geliştirme eğiliminin daha fazla olduğunu ve polimorfizmlerin antidepresanla tedaviye verdikleri yanıtı belirlediğini gösterilmiştir. Örneğin; IL-6 plazma düzeyi ve depresif belirtilerin “serotonin transporter gen polimorfizmleri” ile ilişkili olduğu; IL-1 β ’nın belli polimorfizmlerini taşıyan hastalarda ise remisyon oranının düşük olduğu, emosyonel uyarılara amigdala ve anterior singulat korteks yanıtının daha az olduğu gösterilmiştir [112].

Depresyon hastalarıyla yapılan çalışmalarda, sitokin seviyelerinin depresyon alt tipine göre farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Tedaviye dirençli depresif

hastalarda inflamatuvar belirteçlerde artış gözleendiği [87]; melankolik özellikli depresyon hastalarının immünosupresyon gösterdikleri ayrıca atipik depresyonlularda tipik depresyonlulara kıyasla artmış IL-6 ve CRP düzeyi dair kanıtlar mevcuttur [113].

Bunun yanında Bremmer ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, geç yaşlı depresyon hastalarında CRP, IL-6 gibi inflamatuvar değişkenler incelenmiş; ayrıca değişkenler üzerinde etkili olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, eğitim, yalnız yaşama, mevcut sigara, alkol alımı (Garretsen, 1983), ilaç kullanımı (antidepresanlar, antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), sistemik kortikosteroidler ve statinler), çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ve kronik hastalıkların bulunup bulunmaması gibi faktörler göz önünde bulundurularak analizler yapılmıştır. Bu çalışmada katılımcıların IL-6 düzeylerinin karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak depresyon riskini artırdığı gösterilmiştir. [114].

OKSİDATİF METABOLİZMA VE DEPRESYON

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler. Oksidatif patlama (farklı nedenlerle bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu sonucu); oksidatif ürünler (ör., elektron taşıma zinciri, sitokrom P450 aktivasyonu ve artan monoamin oksidasyonu); lipid peroksidasyonu; ve oksidatif stres (ör., travma, iskemi) olmak üzere dört ana ROT kaynağı olduğu bilinmektedir [115]. ROT'lar çok kısa yarı ömürlü olmalarına rağmen, hücredeki proteinler, lipidler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücrenin temel bileşenleri ile etkileşerek yapı ve işlevlerinde önemli hasarlara yol açmakta ve bu şekilde apopitoz ve hücre ölümünü tetiklemektedir. Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır. Oksidatif metabolizma ürünlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinirler. Sağlıklı organizmalarda oksidan üretimi ve antioksidanlar denge halindedir ancak bazı durumlarda bu denge bozulur ve oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar [116].

Depresyonda majör stres sistemlerinde (hipotalamik-hipofiz-adrenal aks aktivitesi, otonomik sinir sistemi fonksiyonu ve inflamatuvar fonksiyonlar) düzensizliklerin olduğu ve bunların oksidatif strese katkıda bulunabileceği ortaya konmuş aynı zamanda oksidatif stresin inflamatuvar yolla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [117]. Proinflamatuvar sitokinlerin, oksidatif strese karşı reaksiyon olarak üretildiği ve oksidatif stresin inflamatuvar yanıtı güçlendirdiği düşünülmektedir. Yüksek kortizol seviyelerinin, artan oksidatif hasar seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [118]. Duygudurum epizotları sırasında oksidatif yükün oluşturduğu hasarın, hastalığın tekrarlama riskini artırdığı varsayılmaktadır. Beynin oksijen tüketiminin fazla olması ve düşük antioksidan savunması nedeniyle oksidatif hasara karşı hassas olduğu bilinmektedir. Mostmortem çalışmalardan elde edilen kanıtlar depresyonda oksidatif stresin arttığı ve beyinde antioksidanların azaldığını göstermektedir [119]. Aynı zamanda oksidatif stres ile oluşan serbest radikallerin lipit peroksidasyonuna neden olduğu bu yolla özellikle lipidler açısından zengin olması nedeniyle beyin gibi oksidatif hasara duyarlı organlarda doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir [120].

Antidepresan ilaçların, bağışıklık veya P450 sistemleri üzerindeki etkileri ile ilişkili olan oksidatif veya antioksidatif sistemleri etkilediği ve oksidatif stresle birlikte görülen hastalıklarda antioksidan tedavilerin umut veren bir yaklaşım olduğu ileri sürülmektedir. Bazı araştırmalar, bozulmuş oksidatif metabolizma bulgularının (kırmızı kan hücresi membranları ve fosfolipidlerin oksidatif hasarı) depresyonda inflamatuvar yanıtın kanıtı olduğunu düşündürmektedir [121]. Diğer yandan, mitokondriyal respiratuvar zincir aktivitesinin (sitokrom p450) ROT'un üretiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, depresif bozukluklarda oksidatif bozukluğa ve nörodejenerasyona yol açan mitokondriyal bozuklukların görülmesinin olası olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar her iki hipotezi de desteklemektedir [122].

Oksidatif stresin majör depresyon patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. İlk olarak, yapılan çalışmalarda depresyonda seçici bir hipokampal hacim kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mekanizmalardan biri olan oksidatif stresin, hipokampusun hacmini azaltarak hücrelerin tahrip olmasına neden olduğu bildirilmiştir [123]. Patel ve ark.. glukokortikoidlerdeki artışın glutatyon

peroksidazında (antioksidatif enzim) azalmaya yol açtığını ve böylece nörotoksik etkiye yol açtığını bildirmiştir [124]. İkincisi, oksidatif stresin hücre hasara neden olduğu, daha sonra ROS'un lipidler, proteinler ve DNA gibi hücre bileşenleri okside ederek apoptosisle nörodejenerasyona ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Lökosit hücre membranlarında düşük omega-3 yağ asidi seviyesi, depresyonlu hastalarda oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir [125]. Üçüncü olarak, depresif hastalarda, hidroksil ve oksidatif radikallerinin temizleyicileri olan monoaminlerin artmış monoamin katabolizması nedeniyle yetersiz kaldığı, oksidatif katekolaminlerin nörotoksitesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir [126]. Depresyonda tükenmiş antioksidatif savunma nedeniyle depresyon tedavisinin antioksidatif etkisinin yanında antioksidatif takviyelerinin klinik yönetimde yararlı olabileceğini düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar CoQ10 ile tedavi edilen hastaların depresif belirtilerde iyileşme ve hipokampal oksidatif DNA hasarında azalma gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca birçok çalışma, vitamin C ve E takviyelerinin depresif duygudurumları iyileştirebileceğini bildirmiştir [127,128].

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili Türkiye'deki merkezler de dâhil olmak üzere birçok yerde çalışmalar yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda özgül oksidatif ve antioksidatif moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidatif ve antioksidatif seviyeleri de değerlendirilmiştir. Bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan araştırmalarda, depresyon, şizofreni, otistik bozukluk, iki uçlu bozukluk, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu oksidatif dengesizliğin devam ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir [129].

Bu bozulmanın oluş mekanizmasıyla ilgili çeşitli varsayımlar bulunmaktadır. Oksidatif stresin merkezi sinir sisteminde zararlı etkileriyle ilişkili olması nedeniyle nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabileceği, oksidatif stresin zararlı etkileriyle ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırabileceği veya özgül oksidatif stresin bir kısmının metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen" artışlarına neden olarak psikiyatrik bozukluklardaki özgül belirtilere neden olabileceği öne sürülmüştür.

Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir [130,131].

Sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Depresif bozukluğun da içinde olduğu birçok psikiyatrik bozuklukta oksidatif stresle ilgili veriler giderek artmaktadır [132].

Depresyonda Total Oksidan ve Antioksidan Seviyeleri

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge bulunmaktadır ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Eğer radikallerin ortadan kaldırılma hızında bir düşme veya oluşum hızında artma varsa bu dengenin bozulmasına neden olur. Bu durum 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği gösterir ve doku hasarına yol açar. Antioksidan kapasite, bir bileşiğin oksidan aktiviteyi azaltma yeteneği olarak tanımlanabilir [133]. Serum/plazmada total antioksidan kapasitenin sıkı bir şekilde düzenlendiği görülmektedir. Serum/plazmadaki değişikliklerin yorumlanması, sadece bu değişikliklerin saptanmasında kullanılan yöntem değil, aynı zamanda serum/plazma antioksidan kapasitesinin belirlendiği koşullara da bağlıdır, çünkü belirlenen antioksidan kapasite, biyodinamik bir sistemdeki sonuçları yansıtır. Antioksidanların (gıda, meyve, sebze, veya farmasötik ürünler) tüketilmesinden sonra plazma serum/plazmadaki toplam antioksidan kapasitedeki artış, antioksidanların emilimini ve in vivo antioksidan savunma durumunun iyileştiğini göstermektedir [134]. Artan serum/plazmada antioksidan kapasitesi de erken dönemde artmış oksidatif strese adaptasyon olabilir. Ek olarak serum veya plazmada artan bir antioksidan kapasite, her zaman istenen bir durum olmayabilir [135].

İnsan plazmasının, sinerjik etki gösteren geniş bir oksidan/antioksidan spektrumu içerdiği, kandaki oksidan/antioksidan konsantrasyonlarının bireysel ölçümlerinin her zaman oksidan/antioksidan durum düzeyini yansıtmadığı bilinmektedir [23]. Farklı tür oksidan/antioksidan konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilse de, ölçümler zaman alıcı, yoğun emek, maliyet ve karmaşık teknikler gerektirdiğinden TOS ve TAS ölçümünün, toplam oksidan/antioksidan aktivitesini değerlendirmek için kullanılan faydalı bir yöntem olduğu ve henüz tanınmayan veya kolayca ölçülemeyen oksidan/antioksidanları da içerebileceğinden kişinin genel oksidan/antioksidan durumu hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir [137]. Bilindiği kadarıyla depresyonda total antioksidan kapasiteyi (TAS) araştıran az sayıda çalışma [23,138]; bulunurken, oksidatif ve antioksidatif parametreleri ayrı ayrı değerlendiren (örneğin adenosinedeaminase (ADA), ksantin oksidaz (XO), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve nitrik oksit (NO) birçok çalışma bulunmaktadır [139].

Talarowska, Gałecki ve ark. (2012)'nin tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda TAS değerleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki incelenmiş; TAS değerlerinin başlangıçta sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek olduğu, yüksek TAS değerlerinin hem tedavi öncesi ve hem de sonrası depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda TAS değerlerindeki yükselmenin bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bulgulanmıştır [140]. Herken ve ark. (2012)'i tarafından 21 depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile yürütülen bir çalışmada depresyonda tedavi yanıtı ve oksidatif metabolizmanın ilişkisi araştırılırken 8 haftalık antidepresan tedavi sonrasında TAS ve TOS değerlerinin değişimi incelenmiştir. Grupların başlangıç TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmışken, tedaviye yanıt veren grubun tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedaviye yanıt vermeyen gruba bakıldığında başlangıç ve tedavi sonrası TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır. TAS ve TOS değerlerinin kronik yüksekliğinin, artmış oksidatif strese karşı oluşmuş antioksidan yanıtla ilişkili olabileceği (rebound effect), tedaviden sonra değerlerde anlamlı bir farklılık olmamasının tedavi süresinin kısa olmasıyla açıklanabileceği gibi antidepresan tedaviden etkilenmeyen altta yatan farklı bir mekanizmanın varlığıyla da açıklanabileceği düşünülmüştür [138]. Kotan ve ark. (2011)'in

çalışmasında ise 24 haftalık antidepresan tedavi sonrası TAS değerlerinde saptanan azalmanın remiyondaki depresyon hastalarında antioksidatif mekanizmaların yetersizliğiyle açıklanabileceği düşünülmüştür [141]. Cumurcu ve ark. (2009)'nın yaptığı çalışmada 57 depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış, 3 aylık antidepresan tedavi sonrası TAS ve TOS değerlerinde değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Hasta ve sağlıklı grubun başlangıç TAS ve TOS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup; hasta grubun TAS değerleri daha düşükken, TOS değerleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan hasta grubunun tümü 3 aylık tedavi sonrasında remisyonda saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında TAS değeri tedavi sonrası anlamlı ölçüde artış gösterirken; TOS değerinin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca tedavinin 42. Günü tedaviye yanıt durumuna göre hasta grubu karşılaştırıldığında tedaviye yanıt veren grupta TAS değeri tedavi sonrası anlamlı ölçüde artış gösterirken; TOS değerinin anlamlı ölçüde azaldığı; ancak tedaviye yanıtız grupta TAS ve TOS değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır [204]. Sarandol ve ark. (2007)'in 96 depresyon ve 54 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, kısa süreli (6 haftalık) antidepresan tedavinin bazı oksidatif parametreler ve TAS değerleri üzerine etkisi araştırılmış; tedavi sonrasında oksidatif parametreler ve TAS değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [23]. E.Sofic. ve ark. (2002)'in yaptığı bir diğer çalışmada ise depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin TAS değerleri karşılaştırmış gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [135].

Oksidatif Metabolizma

Serbest Radikaller

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir. Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olan endojen faktörler ve ekzojen faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen faktörler elektron transport zinciri, oksidan enzimler, fagositoz ve enzimatik olmayan yollar; ekzojen faktörler ise, ilaç metabolitleri, redoks ürünleri, radyasyon, hava kirliliği olarak bilinmektedir.

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleikasit (DNA), karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki ROS, süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH.), nitrik oksit (NO.), peroksil radikali (ROO.), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar [143].

Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri

Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Plazmada ve hücre membranlarında, çoklu doymamış yağ asitlerinin, H_2O_2 ve hipoklorik asit ile nonenzimatik oksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin ve reaktif aldehytlerin oluşumu ile sonuçlanır. Bu lipid hidroperoksitler ve reaktif aldehytler anstabildir ve malondialdehid (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE), glioksal ve akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir [115].

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksidleyici bir radikalın membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlamaktadır. Lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikal, hidroksil radikalidir. Lipid peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin, çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olmaktadır [144] (Tablo 1).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri aminoasit oksidasyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren

aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir [145].

Protein oksidasyonu, hipoklorik asit, hidroperoksit, peroksinitrit, hidroksi ve peroksi gibi serbest oksijen radikalleri türevleri varlığında, direkt ve indirekt birçok yolla gerçekleşebilir. Protein oksidasyon ürünleri arasında, protein karbonil bileşikleri; 3-nitrotirozin, klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri; ditirozin ve protein ileri oksidasyon ürünleri gibi çapraz bağlanma ürünleri sayılabilir. Bunların içerisinde, protein karbonil bileşikleri ve protein ileri oksidasyon ürünleri, daha büyük protein fraksiyonlarını etkileyen global modifikasyon örnekleridir [146] (Tablo 1).

Tablo 1: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar

Hasar tipi	Mekanizması	Sonucu
DNA/RNA	Deoksiriboz halkası yarılması, baz hasarı, zincir kırılmaları	Mutasyonlar, translasyonel hatalar, protein sentezi inhibisyonu
Proteinler	Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol gruplarının değişmesi	Enzim etkinliklerinde değişimler, iyon taşımada değişimler, hücre içine Ca ²⁺ girişinde artış
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	Lipid peroksidasyon ürünleri	Hücre zar akışkanlığında azalma, geçişkenlik değişiklikleri, hücre zarına bağlı enzim etkinliklerinde değişiklikler
Karbohidratlar	Monosakkaritlerin otooksidasyonu	Antimitotik etki, karsinogenez

Antioksidanlar

Oksidatif metabolizma ürünlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinirler. Sağlıklı organizmalarda oksidan üretimi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme yeteneği denge halindedir ancak bazı durumlarda bu denge bozulur ve oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar.

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma

ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır.

Canlıdaki bütün özümleyici (anabolik) ve yadımlayıcı (katabolik) tepkimelerde sürekli değişik oksidanlar üretilmekte ve bunların zararlı etkileri antioksidan adı verilen bileşikler tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Antioksidanların; yeni serbest radikal oluşumunu önleme (Süperoksit dismutaz, transferrin, seruloplazmin gibi), yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırma ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engelleme (C, E vitaminleri, β - karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi), serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarma (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) gibi işlevleri bulunmaktadır [147].

Oksidan ve Antioksidan Seviyelerine Etki Eden Faktörler

Depresyonda oksidatif yolların aktivasyonuna katkıda bulunan faktörler; genetik polimorfizmler, psikososyal stresörler, metabolik sendrom, obezite, uyku bozuklukları, sigara içimi, D vitamini düzeyinin düşüklüğü, selenyum, folat, çinko, likopenler ve polifenoller gibi antioksidanlardan düşük diyet ve sedanter yaşam tarzı olarak bildirilmiştir [148].

Nöroinflamatuvar beyin hastalıkları ve oksidatif stresle karakterize sistemik immün-oksidatif beyin hastalıklarının da depresyonun ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyonun, pro-oksidan ve antioksidan enzim genlerindeki tek nükleotit polimorfizmleri (SNP) ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, pro-oksidan, antioksidan ve inflamatuvar genlerdeki polimorfizmler nedeniyle oluşan genetik yatkınlığın, özellikle artmış oksidan üretimi olduğunda, depresyondaki oksidatif süreçlere katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.

Yapılan birçok çalışma, psikososyal stresörlerin oksidatif yolları indükleyebileceğini ve antioksidan savunmasını azaltabileceğini öne sürmektedir. Oksidatif stresin yağ asitlerinde peroksidasyonu artırarak oksidatif hasara neden

olduğu, Tsuboi ve ark.'nın (2006) postmenapozal kadınlarda yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. Yüksek iş stresi olan hemşirelerde yapılan bir başka çalışmada ise, önemli ölçüde azalmış alfa-tokoferol (E vitamini) düzeyleri ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeyleri ile algılanan stres dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [149]. Acil servis alışanlarında Casado ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışamada, iş stresi ile eritrosit MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir [150] Kadınlarda stres değişkenleri, algılanan stres ve iş yükü ve stresle daha az başa çıkma, oksidatif DNA hasarı belirteci olan 8-Hidroksi deoksiguanozinin (8-OHdG) artmış seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur [151]. Sınav stresi gibi stresörlerin plazma antioksidan aktivitesini azalttığı ve DNA'da oksidatif strese bağlı hasarı arttırdığı gösterilmiştir [152]. Tersine, yaşam tarzı değiştiren programların antioksidan savunmalarını önemli ölçüde artırabileceği; örneğin, koroner arter hastalığı olan hastalarda yoğun bir yaşam tarzı modifikasyon programının, plazma total antioksidan kapasitesi, E vitamini ve eritrosit GSH'de istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olabileceği gösterilmiştir [153]. Hayvan modellerinde birçok farklı psikofiziksel stresörün, antioksidan seviyelerinin düşmesine (GSH gibi) ve lipid peroksidasyonun (MDA gibi) artmasına neden olduğu gösterilmiştir [154,155].

Depresyonun, birçok sistemik immün ve oksidatif hasarla ilişkili bozukluk (rn. Kronik Obstrüktif Akciğer Bozukluğu; KOAH, ateroskleroz, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef hastalığı, diyabet tip 1 ve tip 2, HIV enfeksiyonu), nöroinflamatuvar ve oksidatif hasarla ilişkili beyin bozuklukları (rn. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, inme, multipleroskleroz) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hemodiyaliz, IFN- bazlı immünoterapi gibi tedavilerin de inflamatuvar ve oksidatif hasarla ilişkili olarak depresyona yol açabileceği gösterilmiştir. Depresyonun bu bozukluklar ya da durumlar tarafından tetiklenebileceği aynı zamanda bu bozuklukların mevcut olduğu durumları kötüleştirebileceği bildirilmiştir [156]. Depresyon ve bu ilgili durumlar arasındaki komorbiditenin aktive olan oksidatif süreç ve immün inflamatuvar yollar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir [157]. Son zamanlarda, depresyonun altta yatan biyolojik mekanizmalarının aydınlatılması ile depresyon ve nörodejeneratif süreçlerin i içe olduğu gösterilmiştir [158].

Oksidatif stres, yaşlanma sürecinin altında yatan temel mekanizma olan telomer kısalmasına neden olmaktadır, oksidatif stresi azalttığı kanıtlanmış tedavi alan hastalarda ise daha uzun telomerler olduğu bulunmuştur [159]. Yaşlanmanın oksidatif süreçleri incelendiğinde kardiyovasküler hastalık (KVH) felç, diyabet, metabolik sendrom ve uyku apnesi gibi birçok hastalığın ortak kökenleri paylaştığı görülmektedir [160,161].

Kümülatif klinik ve epidemiyolojik kanıtlar, obezitenin depresyon patogeneziye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Kesitsel çalışmalarda, obezite ve depresyon ilişkilendirmiştirken; bir dizi uzunlamasına çalışma, bu ilişkinin iki yönlü olduğunu göstermiştir [162,163]. Bir enerji deposu olarak kabul edilen adipoz dokunun, güncel veriler ışığında hem fiziksel hem de ruhsal sağlıkta önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokudaki hücre tiplerinden biri olan adipositler (yağ hücreleri) enerji depolama ve mobilizasyon için depo görevi görür. Adipositler, pro-inflamatuar veya antiinflamatuar aktiviteye sahip adipokinler (veya adipositokinler) olarak bilinen biyolojik olarak aktif moleküller üretir. Örneğin TNF- α akut faz reaksiyonunu uyaran pro-inflamatuar bir sitokin iken Leptin'in proinflamatuar bir Adiponektin'in ise antiinflamatuar bir molekül olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda depresyonda leptin ve TNF- α düzeylerinin arttığı; adiponektin düzeylerinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunda oluşan bir düzensizliğin oksidatif stresi indüklediği ayrıca yağ dokusunun kendisinin önemli bir ROT kaynağı olduğu kabul edilmektedir. Fare modellerinden elde edilen kanıtlar, adipoz dokudaki oksidatif stresin, adipogenezi engellediğini ve böylece istenmeyen ektopik yağ birikimine neden olabileceğini göstermektedir. Hatta immun-inflamatuar ve oksidatif yolaklardaki dengesizliklerin, insülin direnci, dislipidemi ve obeziteye neden olan ortak mekanizma olabileceği varsayılmaktadır. Metabolik sendromlu hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında oksidatif metabolizma ürünlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak oksidatif metabolizmada görev alan bazı enzimlerin de depresyon ve metabolik sendromlu hastalarda ortak olduğu bulunmuştur. Bu bulgular immün inflammatuar yollar ve oksidatif metabolizmanın hem depresyonu hem de metabolik sendrom da altta yatan ortak mekanizmalar olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, depresyonda metabolik sendrom

komorbiditesi varlığında immun-inflamatuar ve oksidatif yükün artacağı düşünülmektedir [148].

Yapılan birçok çalışmada, uyku bozuklukları ve depresyon arasında iki yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Prospektif ve uzunlamasına çalışmalar uyku bozukluklarının majör depresyon dönemlerini yordayabileceğini ayrıca semptomatik depresyonun da ilerleyen süreçte uyku bozukluklarına zemin hazırlayabileceğini göstermektedir [164,165]. Bu bulgular, yaş, cinsiyet, genel tıbbi durumlar ve bir önceki depresif bozukluk veya uyku bozukluğu gibi olası yaşam tarzı faktörlerini hesaba kattıktan sonra daha fazla dikkat çekmiştir. Ek olarak, çok sayıda çalışma, obstrüktif uyku apnesi olan bireylerde sıklıkla daha yüksek oranda depresyon görüldüğünü bulmuştur. Akut veya kronik, endojen veya ekzojen olarak ortaya çıkan uyku bozukluğunun oksidatif mekanizmalar yoluyla depresyon dahil birçok tıbbi hastalığın gelişmesinde risk artışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, bozulmuş uyku ve depresyon arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [148].

Ayrıca sigaranın da oksidatif denge üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir [166]. Sigara kullanma sıklığı, depresif ve anksiyete bozukluğu olan kişilerde olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [167]. Bu yükseklik sigara kullanımı ile oksidatif stres arasındaki ilişkiye bağlanmıştır [168]. Sigara dumanının, oksidatif stres seviyelerini artıran ve ekzojen serbest radikallerin önemli bir kaynağı olan birçok kimyasal madde içerdiği bilinmektedir. Çoklu hayvan modelleri, sigara dumanına maruz kalmanın, süperoksit, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), karbonatlı proteinler ve lipit peroksidasyon ürünleri dahil olmak üzere artan ROT seviyelerinin yanında merkezi sinir sisteminde de oksidatif stres seviyelerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir. Bu değişikliklere ilaveten, sigara dumanına maruz kalmanın, katalaz, vitaminler (A, C, E), GpX, glutatyon redüktaz, Paroksinaz1 (PON1), glutatyon ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi düşük antioksidan enzim seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmektedir [169]. Oksidatif stresi uyaran diğer faktörlerde olduğu gibi, sigara dumanına akut maruziyet durumunda, antioksidan enzimlerde koruyucu bir artışa neden olduğu; ancak kronik maruziyetin antioksidan kapasitenin aşılmasıyla hücrel hasarın ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı ve oksidatif stres arasındaki ilişki gözöüne alındığında; sigara

dumanına maruziyetin, özellikle yatkın bireylerde, depresyon gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca PON1 gibi bazı genetik polimorfizmler ile sigara içimi arasındaki etkileşimin depresyon gelişimi açısından önemli olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, mevcut bireysel koşullara bağlı olarak, nikotin ve sigara dumanının, oksidatif stres, immun-inflamatuvar süreçler ve bunların etkileşimlerinin düzenlenmesi de dahil olmak üzere, depresyonun biyolojik temelleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir [148].

Oksidatif stres seviyeleri ve bireyin endojen antioksidan kapasitesinin diyet faktörlerinden etkilendiği bilinmektedir. Diyetel faktörlerin depresyon insidansı üzerindeki etkileri yapılan randomize bir çalışmada gösterilmiştir [170]. Eşlik eden tip 2 diyabetli hastalarda, Akdeniz diyeti uygulanması sonucunda depresyonun görülme olasılığının anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Yapılan benzeri birçok çalışmadan elde edilen veriler, diyet faktörünün, beyindeki artmış oksidatif stresin etkilerini, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile azaltmada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

D vitamini, nöral fizyoloji ve bağışıklık düzenlemesinde özellikle depresyonun patofizyolojisi ile üst üste binen bir rol üstlense de, bu alanda diğer faktörlere göre daha az çalışılmıştır. D vitamini ayrıca uyku ve sirkadiyen ritim düzenlenmesinde rol oynar aynı zamanda duygudurum düzenlenmesinde görev alan önemli beyin bölgelerinde bulunur. Yapılan çalışmalar serum 25-hidroksivitamin D eksikliğinin depresyon gelişme riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak D vitamininin antidepresan etkileri ile ilgili veriler tutarsızdır [171]. D vitamini ayrıca DNA hasarını önlemede ve hücre büyümesini düzenleyen rollere sahiptir. Preklinik veriler, D vitamininin özellikle de 8-OHdG düzeyinin azaltılması, azalmış kromozom anormallikleri, telomer kısalmasını önleme ve telomeraz aktivitesinin inhibisyonu gibi yollar üzerinden oksidatif stres aracılı DNA hasarını azalttığını göstermektedir [172]. Yapılan çalışmalardan elde edilen birçok bulgu oksidatif stresin, D vitamini ve depresyon gelişimi arasındaki ilişkide modülatör bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Egzersiz yapmanın sağlık üzerindeki yararları bilinmesine rağmen, küresel nüfusun % 30'undan fazlasının fiziksel olarak inaktif olduğu tahmin edilmektedir [173]. Hareketsizliğin artmasıyla birlikte depresyon da dahil olmak üzere birçok

hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaşam boyu fiziksel hareketsizlik, kesitsel ve prospektif olarak depresyonla ilişkili bulunmuştur. Çocukluk ve yetişkin depresyonunda fiziksel aktivite düzeylerini araştıran bir çalışmada, yıl boyunca düşük fiziksel aktivite düzeyleri, yetişkinlikte depresyon riskinin % 35'e kadar artması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, genç, orta yaşlı ve daha yaşlı yetişkinlerin epidemiyolojik çalışmaları, depresyon olasılığını azaltmak için fiziksel aktivite artışının gerekli olduğunu göstermiştir [174]. Bu gözlemsel bulgular, egzersizin depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olan müdahale çalışmaları ile desteklenmektedir. Egzersizin, birçok biyokimyasal, fizyolojik ve psikolojik yolla depresyon ve ilişkili bozuklukların oranını etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak, oksidatif stresin önemli bir mekanizma olduğu varsayılmaktadır. Oksidatif stresin, akut egzersizi takiben olduğu gibi, fiziksel olarak inaktif olanlarda da arttığı gösterilmiştir; kronik egzersizin antioksidan savunmaların artırılması yoluyla oksidatif stres üzerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin, sedanter tıp öğrencilerinden oluşan bir grupta, düzenli egzersize tabi tutulan yaş olarak eşleştirilmiş futbolculara kıyasla MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Antioksidan enzim düzeyleri, egzersize yanıt olarak artmaktadır, bu da fiziksel aktivitenin lipid peroksidasyonunu azaltma kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir. Antidepresanlar gibi egzersizin de, nörogenezin önemli bir indükleyicisi olduğu düşünülmektedir. Hem depresyon hem de egzersizde oksidatif stresin rolü göz önüne alındığında, bu veriler egzersiz depresyon ilişkisinin oksidatif stres tarafından modüle ediliyor olabileceğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, egzersizin optimal tipi, süresi ve yoğunluğu hakkında ileri araştırmalar yapılmaktadır [148].

TEKRARLAYAN DEPRESYON VE İLK ATAK DEPRESYONDA İNFLAMATUAR SÜREÇLER İLE OKSİDATİF METABOLİZMA

Yapılan çalışmalar incelendiğinde; ilk atak ve tekrarlayan atak depresif bozukluk tanılı hastalarda doğrudan TAS ve TOS değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmasa da; ilk atak ve tekrarlayan depresyonda oksidatif metabolizma ürünleri ile tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda TAS değerlerinin karşılaştırıldığı birkaç çalışmaya rastlanmıştır. Stefanescu ve Ciobcia tarafından

yapılan bir çalışmada, tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda MDA'nın (çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyonu ve araşidonik asitin bir yan ürünü) konsantrasyonu, ilk atak depresyon tanılı hastalardan anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur [175]. Bir diğer çalışmada ise, tekrarlayan depresyonu olan hastalarda, ilk atak depresyonu olan hastalara kıyasla, 8-OhG'nin (8-hidroksi guanozin, DNA, RNA hasarını gösteren oksidatif stres belirteci) yüksek seviyelerini göstermişlerdir [161]. Talarowska, Gałeccki ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışma ise tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda TAS değerleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki incelenmiş; TAS değerlerinin başlangıçta sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek olduğu, yüksek TAS değerlerinin hem tedavi öncesi ve hem de sonrası depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu saptamıştır. Aynı zamanda TAS değerlerindeki yükselmenin bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bulgulanmıştır [140].

Benzer şekilde literatürde ilk atak ve tekrarlayan atak depresif bozukluk tanılı hastalarda TNF-a ve IL-6 düzeylerini doğrudan karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak inflamatuvar süreçlerin hastalığın tekrarlamasına katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Moylan ve ark. 2013 yaptıkları çalışmada inflamasyonun depresyonun kronikleşmesinde önemli bir rolü olduğu, sonraki ataklara yatkınlığı arttırdığı ve hastalığın ilerleyici seyrini hızlandırdığını göstermiştir. Ayrıca inflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin depresif atak sayısı ile ilişkili gösterilmiştir. Neopterin, iki depresif atak geçirmiş hastalarda, bir depresif atak geçirenlere kıyasla anlamlı ölçüde artmış bulunurken, neopterin, IL-1 ve TNF- α düzeylerinin ise üç depresif atak geçiren hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, önceki depresif atakların proinflamatuvar sitokin yanıtı ve IFN- γ ile ilgili mekanizmalara duyarlılığı artırarak sonraki depresif ataklar için yatkınlık yarattığını desteklemektedir. Ek olarak, yaşam boyu depresyon öyküsü olan hastalarda, erken puerperiumda IL-6 ve çözünür IL-1 reseptör antagonisti (monositik aktivasyonu belirten) gösterilmiş; bunun da önceki depresyonun inflamatuvar yanıtları duyarlı hale getirmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür [176]. Eller ve ark. (2009) tarafından yürütülen bir çalışmada, sIL-2R ve TNF- α düzeyleri açısından; ilaç kullanımı olmayan ilk atak ve tekrarlayan atak depresyon hasta grubu ile daha önce tedavi almış remisyonda depresyon hasta grubu olmak üzere 3 farklı depresyon grubu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. sIL-2R düzeyleri,

remisyonda depresyon hasta grubunda sağlıklı kontrollere ve tekrarlayan depresyon hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuşken; tekrarlayan depresyon hasta grubunda, remisyonda depresyon hasta grubu ve ilk atak depresyon hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeylerinin ise tekrarlayan depresyon hasta grubunda, remisyonda depresyon hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır [177]. Benzer şekilde diğer bir çalışmada da; önceki depresif atağın immun sistemin duyarlılığında artışa neden olduğu ve bunun inflamatuvar yanıtta artışa ve bir sonraki depresif atak için yatkınlık oluşmasına katkı sağladığı düşünülmüştür [178]. Konu ile ilgili az sayıda çalışma bulunsa da; bu bulgular ışığında tek bir depresif atağın, depresyonla ilişkili sitokinlerin düzeylerini artırarak, depresyonun oluşması, tekrarlaması ve nöroprogresif süreçlerin tetiklenmesine katkıda bulunarak, yeni depresif epizotların olasılığını artırdığı aynı zamanda bazı proinflamatuvar sitokin düzeylerinin depresif atak sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN İNFLAMATUAR SÜREÇLER VE OKSİDATİF METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİSİ

İnflamatuvar Süreçler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, depresyonda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiğini destekleyen bulgular artmaktadır. Depresyonun oluş mekanizmasında proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun nedensel rol oynadığı ve özellikle nörendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif semptomatolojiye yol açtığı, bu nedenle bu durumun antidepresanlarla düzelebildiği varsayılmaktadır. Ancak depresif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası sitokin seviyelerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişki göstermektedir. Bazı çalışmalarda antidepresanların inflamatuvar parametrelerde değişikliğe yol açmadığı bildirilse de antidepresanların inflamasyon üzerinde düzenleyici etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların, bireysel bağışıklık durumu ve inflamasyona yanıt düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi; hastanın yaşı, cinsiyeti, depresif atağın süresi, tekrarlayıcı doğası, şiddet, uygulanan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan vs.),

tedavi direnci, kullanılan farklı biyolojik tedaviler ve metodoloji yöntemleri ile değerlendirilmeye alınan sitokinlerin karakteristik özellikleri ve seviyelerinin ölçümündeki kısıtlılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [10,179].

Antidepresanların; proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve aktivasyonu üzerinden etki ettikleri düşünülmektedir [180]. Bu etkinin periferik ve merkezi üretim hücrelerinde doğrudan proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak (özellikle SSRI) ya da dolaylı olarak antidepresanların oluşturduğu nörotransmitter aktivite değişikliklerinin immün hücreleri etkilemesi sonucu sentezi değiştirerek gerçekleştiği gösterilmiştir. Antidepresanların immunomodülatör etkilerinin nasıl ortaya çıktığı konusu netlik kazanmasa da; merkezi glukokortikoid reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi, glukokortikoid aracılı geri bildirim mekanizmasının yeniden kurulması yani glukokortikoid reseptör duyarlılığının iyileştirilmesi, merkezi monoaminerjik nörotransmisyonun uyuma yönelik bir şekilde değiştirilmesi, sitokinlerin etki ettikleri reseptörlerde down regülasyon ve sitokinlerin santral etkilerine aracılık eden nitrik oksit (NO) ve prostoglandin E2 (PGE2) gibi maddelerin sentezinin azaltılması,IDO enzim aktivasyonunun değiştirilmesi, hücre içi ikincil haberci sisteminin, transkripsiyonun ve gen ekspresyonunun değiştirilmesi gibi çeşitli yollarla etkilerini gösteriyor olabilecekleri varsayılmaktadır. Antidepresanlar aynı zamanda siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi transkripsiyon faktörlerinde de artışa yol açmaktadır. Dolayısıyla cAMP'nin aktivasyonu BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretimini aktive etmektedir. Sitokinler cAMP konsantrasyonunu dolayısıyla BDNF düzeylerini azaltmaktadır. Antidepresanların bu değişikliği geri döndürmekte, erişkin beyinde nörogenezisi değiştirmek gibi mekanizmalar üzerinden etkilerini gerçekleştiriyor olabilecekleri düşünülmektedir Antidepresanların proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltırken bunun yanında makrofaj ve lenfositlerde doğrudan antiinflamatuvar sitokin sentezini uyararak depresyondaki sitokin etkisini geri döndürüyor olabilecekleri bildirilmiştir [181].

Ancak bunların sitokin üretimi üzerindeki akut etkileri yansıttığı, antidepresanların gecikmiş klinik etki başlangıçları göz önüne alındığında, antidepresanların kronik kullanımı ile ilgili çalışmaların anlamlı olabileceği savunulmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde antidepresanların inflamatuvar

süreçler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda genellikle kısa süreli sonuçların değerlendirildiği, yukarıda tanımlanan özellikler arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir [182].

Depresif hastalarda plazma ve BOS'ta PGE2 konsantrasyonlarının arttığı; in vitro olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) ise sinovial dokuda inflamatuvar hücrelerden sitokin aracılı PGE2 ve NO sentezini azalttığı bildirilmiştir [183]. Benzer olarak, kronik in vivo fluksetin tedavisinin lipopolisakkarid (LPS) aracılı splenik iNOS mRNA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [184]. Ancak, bu etkilerin tüm antidepresan sınıflarının ortak bir özelliği olup olmadığı henüz belirsizdir. Uzun süreli antidepresan tedavinin, depresif hastalarda veya depresyonun hayvan modellerinde gözlenen belirtilerin düzelmesi şeklinde adaptif değişikliklere neden olduğu da gösterilmiştir [185]. Yapılan çalışmalarda ışınlanmanın inflamasyon üzerinden nörogenezi inhibe edebileceği ve nöral kök hücrelerin farklılaşmasını bloke ettiğini ileri sürülmüştür. Buna göre fare modellerinde hipokampusun ışınlanmasının, antidepresan ilaçların nörogenezi destekleyen etkilerini engellediğini ve depresyon ile anksiyete benzeri davranışlara yol açabileceğini bildirilmiştir [186,187]. Sitokinlerin hücre içi cAMP konsantrasyonlarını ve beyin kaynaklı nörotrofik faktor (BDNF) seviyelerini değiştirebildiği de bildirilmiştir. Nitekim antidepresanlar cAMP'yi arttırarak depresyonda azalmış olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri arttırmaktadır [185]. Ayrıca artmış sitokin düzeyinin antidepresan tedavi yanıtını etkileyebileceği; artmış IL-6 serum düzeyinin antidepresan tedavisine yanıt vermemekle ilişkili olduğu saptanmıştır [188]. Yapılan çalışmalarda antidepresanların inflamatuvar sitokinlerin yapımını engellediğini saptanmıştır [87].

TNF- α gibi bazı sitokinlerin nörotransmisyonunda fizyolojik rollerinin olduğu gösterilmiştir [189]. Bu nedenle, normal sıçanların hipotalamus, lokus seruleus ve hipokampustaki nöronlarında düşük TNF- α seviyeleri bulunmuştur. Akut dezipramin uygulamasının, lokus seruleusta TNF- α mRNA birikimini ve hipokampusta TNF- α protein seviyelerini indüklediği; kronik dezipramin uygulamasının ise, total hipokampal TNF- α içeriğini arttırırken, lokus seruleusta ve hipokampusta noronal-ilişkili TNF- α 'yı azalttığı, fakat birikmiş TNF- α mRNA'larda bir değişiklik ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir. Bu durumun,

antidepresan ilaç etkileri üzerindeki rolü gibi, TNF- α proteininin salıverilmesinde veya yıkımında bir artışa işaret edip etmediği belirsizdir. Diğer yandan, TSAların ve SSGİ'nin TNF- α 'nın α 2-adrenerjik reseptörlerle birlikte noradrenalin salıverilmesi üzerine düzenleyici etkilerini değiştirebileceği ileri sürülmektedir [190].

Major depresyonun patofizyolojisini araştırmak üzere birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Bu modeller anhedoni, azalmış sosyal aktivite, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri gibi depresyon benzeri semptomların tetiklenmesi ve bu belirtilerin antidepresan tedavi ile geri dönmesi temelinde değerlendirilmiştir [182]. Hayvanlara LPS verilmesinin sıklıkla hastalık davranışı olarak nitelenen bir dizi belirtiyi tetiklediği bilinmektedir. Azalmış gıda alımı, kilo kaybı, azalmış sosyal ve lökomotor aktivite ve anhedoni davranışsal belirtilerin bir parçasıdır [191]. Bu belirtilerin, antidepresan tedavi ile etkin olarak azaltılabilmesi, LPS tarafından tetiklenen proinflamatuvar sitokin üretiminin bu fenomenin temelini oluşturduğunu düşündürmektedir [182]. Yapılan bir çalışmada dezipramin ile kronik tedavinin LPS ile indüklenen TNF- α üretimini baskıladığı ancak IL-10 salıverilmesini arttırdığını bildirilmiştir. Aynı çalışmada dezipramin tedavisi ayrıca LPS tarafından tetiklenen davranışsal yanıtları da azaltmış, ancak paroksetin ve venlafaksin ile benzer etkiler gözlenmemiştir. TNF- α ve IL-1 β üretiminin, imipramin ve dezipramin'le kronik tedavi sonrası azalması ve TSA'ların anti-inflamatuvar etkileri ile açıklanmıştır. Bu tür hayvan modellerinde sitokin üretimi üzerine SSGİ'lerin etkisinin ise henüz belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır [192]. Diğer bir çalışmada, atipik bir antidepresan olan tianeptin'in, LPS veya IL-1 β verilmesi ile tetiklenen hastalıklı davranışların azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur [193]. Bu etkinin LPS veya IL-1 β 'nin intraserebroventrikuler enjeksiyonu ile verilmesi sonrasında gözlenmemesi, tianeptin'in periferal sitokin hareketlerini azaltması ile ongorulebileceği bildirilmiştir. Yine son yıllarda yapılan bir çalışmada bupropion kullanımına bağlı olarak ratlarda LPS ile indüklenen TNF- α ve IFN- γ üretiminin baskılandığı bildirilmiştir [194]. Olfaktor bulbektomi yapılmış ratlara LPS verilmesi sonrası TNF- α ve IL-1 β üretiminin arttığı, dezipramin ile kronik tedavinin ise kontrol grubu ve sıçanlarda TNF- α ve IL-1 β üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, strese maruz kalan hayvanlarda kronik imipramin tedavisi sonrası splenositlerden IL-1 ve IL-2 üretimi anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir; yine

TSA'lerden amitriptilin ve desipramin'in, SSGİ'lerden fluoksetin ve sitalopram alımının uzamasının, normal farelerde splenositlerden IL-10 üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir [195].

Antidepresan tedavinin serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında, tedavi öncesi ve sonrası TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin ölçüldüğü yayınlar değerlendirilmiş, tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı, SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı saptanmıştır. Bu metaanalizde yer alan çalışmalar, SSRI tedavisinin özellikle IL-1b, IL-6 ve muhtemelen TNF- α seviyelerini azaltabileceğini göstermektedir, ancak bu sonuçlar sadece SSRI kullanan çalışmaların azlığı nedeniyle dikkatle yorumlanmıştır [197]. Diğer taraftan, SNRI'lerin venlafaksin ve duloksetin, sırasıyla, TNF- α ve IL-6 seviyelerinde bir artış ile ilişkili olduğu görülmektedir [199]. SSRI'ler ve SNRI'lar arasındaki bu fark, norepinefrinin doğal immün hücreler üzerindeki bilinen pro-inflamatuvar etkileri ile tutarlı bulunmuştur [200]. Viral enfeksiyonlar-hepatit C, kanser gibi bazı hastalıkların sitokinlerle tedavisinde depresyon gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. İnterferon-sitokin tedavisi uygulanan hastalarda antidepresan kullanılmasının sitokinlere bağlı gelişen depresif belirtileri belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, malign melanom tanısı konulan ve yüksek doz interferon- α tedavisi planlanan 40 hasta çift kör randomize olarak 2 gruba ayrılarak, interferon tedavisinden 2 hafta önce bir gruba paroksetin diğerine plasebo ilaç başlanmış ve tedaviye 12 hafta devam edilmiştir. Tedavi sonunda paroksetin alan grupta depresyon ve anksiyete belirtilerinin plasebo alan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Major depresyon oranı paroksetin alan grupta %11 iken plasebo alan grupta %45 olarak saptanmıştır. Paroksetinin yüksek doz interferon tedavisinin yol açtığı depresyon ve anksiyete belirtilerini önlediği sonucuna varılmıştır [201]. Yapılan bir çalışmada tedavi öncesi depresif hastalarda IL-1 β ve IL-2 üretimindeki stimülasyonun, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunduğu, klomipramin tedavisinden 4 hafta sonra, tedavi öncesine göre periferik kan mononukler hücreleri tarafından IL-1 β üretiminin

anlamli olarak arttiğı gsterilmiştir [202]. Bir çalışmada melankolik tip depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığıında IFN- γ , IL-2 ve IL-10 üretimini anlamli olarak düşük olduğu, tedavinin ikinci haftasından sonra bu sitokinlerin üretimini normale döndüğu ancak çalışmanın başında hastaların antidepresan tedavi gördüğu bildirilmiştir [203]. Başka bir çalışmada ise, major depresyonlu hastalarda moklobemid tedavisinin 4. ve 12. haftalarında periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF- α salınması açısından, sağlıklı kontrollerle tedavi öncesi hastalar arasında fark olmadığı bulunmuştur [204]. 6 haftalık amitriptilin tedavisine yanıt veren hastalarda TNF- α salınımının anlamli olarak azaldığı bildirilmiştir [182]. Depresyon tanılı hastalarda sIL-2R, IL-8 ve TNF- α seviyeleri ile antidepresan tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ise daha yüksek TNF- α seviyelerinin essitalopram ile tedaviye yanıtızlığın önceden tahmin edilebilmesine olanak sağlayabileceğini ve tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında sIL-2R konsantrasyonlarında farklılığın olduğu gsterilmiştir [205]. Lanquillon ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada depresyon tanılı 24 hasta değerlendirilmiş, 6 haftalık amitriptilin tedavisinden önce ve sonra tedaviye cevap veren ve tedaviye cevap vermeyen gruplar arasında, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) sitokin seviyeleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi IL-6 düzeyi, tedaviye cevap veren grupta kontrol grubuna göre düşük iken, tedaviye cevap vermeyen grupta anlamli olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi TNF- α düzeyinin tedaviye cevap veren ve vermeyen her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğu, tedavi süresince sadece tedaviye cevap veren grupta anlamli bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası dönemde hasta ve kontrol grupları arasında anlamli bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası sitokinlerin düzeyinde anlamli bir ilişki bulunmamıştır. Ancak tedavi öncesi bazı sitokin düzeylerinin tedaviye cevapta gösterge olabileceği değerlendirilmiştir [188].

Yapılan bir metaanalizde, antidepresanlar ile tedavi sonrası interlökin (IL) -4, IL-6 ve IL-10 seviyelerinin azaldığı; IL-1 beta seviyelerinin, seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tedavileri sonrasında önemli ölçüde azaldığı gsterilmiştir. Antidepresan ilaçlarla tedavi sonrası IL-2, tümör nekrozis faktör (TNF) -alfa, interferon (IFN) -gamma ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ise anlamli olarak etkilenmediği tespit edilmiştir [206]. Metaanalizlerde özellikle SSRI'ların IL-1, IL-

6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı [207], birçok çalışma ve metaanalizde tedaviden önce artmış plazma IL-6 ve TNF- α düzeylerinin tedaviye yetersiz cevabın yordayıcısı olduğu [188]; aynı zamanda tedavi öncesi yüksek TNF- α düzeyleri sitaloprama cevapsızlıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [205].

Depresyonun pro ve anti inflamatuvar sitokinler arasındaki bir dengesizlikle gittiği ve antidepresan tedavinin bunu düzelttiği iyi bilinmektedir. Ancak bu sonuçlardan yola çıkarak depresyonun primer bir inflamatuvar hastalık olduğunu ileri sürmek bugün için mümkün görünmese de; iltihabi süreçlerin depresyonun biyolojik mekanizmalarına ve tedavi cevabına katkı yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca antidepresanların gösterdiği immun etkilerin bir yan etki mi yoksa biyofizyolojik etkilerinin anlamlı bir parçası mı olduğu halen belirsizliğini korumaktadır.

Oksidatif Metabolizma

Depresyondaki önemi nedeniyle depresyonda oksidatif ve antioksidatif sistemler ve antidepresanların bu sistemler üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sayısı giderek artmaktadır. Son çalışmalar antidepresanların antioksidan özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak antidepresanların oksidatif metabolizma üzerine etkileri ile ilgili veriler çelişkilidir.

Yapılan bir çalışmada; depresyon hastalarında üç aylık sertralin, paroksetin ve esitalopram tedavisi sonrası serum TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri incelenmiştir. Çalışma sonunda serum TOS ve OSI'nın, depresyon hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, tedavi öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksek ve TAS'ın anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Serum TOS ve OSI değerlerinin, depresyon hastalarında tedavi öncesi aşamaya göre tedavi sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı ve TAS anlamlı olarak arttığı; hastalığın şiddeti ile serum TOS ve OSI arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu; ayrıca ön tedavi aşamasında hastalığın şiddeti ile serum TAS arasında negatif bir korelasyon bulunduğu; ve serum TOS, TAS ve OSI değerlerinin, antidepresanlar (sertralin, paroksetin, esitalopram) ile tedaviden farklı derecede etkilendiği gösterilmiştir [209]. Çeşitli antidepresanlar (venlafaksin, reboksetin + sertralin, sertralin veya reboksetin) ile tedaviden altı hafta sonra TAS veya oksidatif (MDA, RBC duyarlılık) veya

antioksidatif (vitamin E, C vitamini, total karotenoid düzeyleri, SOD, GPx) sistem parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise parametrelerin değişmediğini gösterilmiştir [23]. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada da üç aylık fluoksetin tedavisi sonrasında TAS değerinde artış gözlenirse de aradaki fark anlamlı bulunmamıştır [210] Bu çalışma sonuçlarına göre, 6 haftalık kısa bir süre boyunca antidepresan tedaviyi takiben oksidatif ve antioksidatif sistemin değişmeyeceği ve en azından 3 ay gibi uzun süreli tedavinin oksidatif ve antioksidatif sistem parametrelerinin değişmesi için gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Hastalar tedaviye başladıklarında TAS'ta artış ve TOS'ta azalma ve MADRS skoru azalmasının, hastalık şiddeti ile TAS-TOS arasındaki ilişkiyi gösteren önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir [204].

Yapılan bir çalışmada üç ay boyunca SSRI (fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram) ile subkronik tedavinin bazı antioksidan enzim aktivitelerini ((AEA) ve malondialdehid (MDA)) azalttığı bildirilmiştir [211]. Bir çalışmada depresyon hastalarında sekiz haftalık SSRI tedavisinin ardından antioksidatif sistem parametresinde (SOD) ve oksidatif sistem parametresinde (ADA) artış, NO ve ksantin oksidaz düzeylerinde azalma olduğu başka bir çalışmada SSRI (fluoksetin ve sitalopram) ile tedavi edilen depresyon hastaların oksidatif stres parametrelerinde bir iyileşme olduğunu saptanmıştır [128,212]. Melanoma bağlı oksidatif değişikliklerde, venlafaksin tedavisinin, oksidatif hasarı azalttığı, fluoksetinin de bir antioksidan gibi etki gösterdiği gösterilmiştir [213]. Ayrıca yapılan hayvan çalışmaları da depresyonda oksidatif stresin rolünü desteklemektedir. Çalışmalarda essitalopram tedavisi ile sıçan beyrinde artmış A vitamini düzeyleri görüldüğü [214], fluoksetinin stresli sıçanlarda SOD gibi antioksidan enzimlerin tükenmesini ve oksidatif hasarı önlediği, stresli kemirgenlerde fluoksetin, venlafaksin ve imipramin tedavisinin artmış oksidatif aktivite ve azalmış antioksidatif aktiviteyi belirgin şekilde normalize ettiği gösterilmiştir [216].

Anormal total antioksidan kapasite (TAS), antioksidanlar, serbest radikaller, oksidatif hasar ve otoimmün yanıt ürünleri de dahil olmak üzere, depresyona oksidatif stres disregülasyonunun eşlik ettiğini ileri süren 115 makalenin dahil edildiği bir çalışmada, depresif hastaların akut ataklarında düşük TAS değerleri bulunmuş; aynı zamanda çeşitli antioksidanların (serum paraoksonaz, ürik asit,

albümin, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ve çinko düzeyleri gibi) kontrollerden daha düşük olduğu, antidepresan tedavi sonrasında ise bazı antioksidan seviyelerinde (ürik asit, albümin ve vitamin C gibi) artış saptandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda malondialdehid (MDA), ve 8-F2-isoprostan gibi lipid peroksidasyon ürün seviyeleri de dahil olmak üzere oksidatif hasar ürünleri kontrollerden yüksek bulunmuştur. Antidepresan ilaç tedavisinden sonra MDA düzeylerinin azaldığı, ayrıca serum peroksit seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Depresif hastalar ile kontroller arasında diğer oksidatif stres belirteçleri için fark bulunmamıştır. Bu metaanalizde, depresif hastalarda bazı antioksidan değerlerinin kontrollerden daha düşük olduğu, oksidan seviyelerinin ise kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Antidepresan tedavinin oksidatif stres belirleyicilerine etkisini araştırmak için çalışmalar gözden geçirildiğinde ise bazı antioksidan değerlerinde artış gözlenirken oksidan seviyelerinde ise azalma saptanmıştır [19]. Antidepresan tedavi sonrası, lipid profilleri, oksidasyonu ve oksitlenebilirliği olan apolipoprotein B içeren lipoproteinler (sırasıyla apo Bb-MDA ve apo B-Δ-MDA olarak ifade edilir), plazma malondialdehid (p-MDA) seviyeleri, toplam antioksidatif kapasite (TAS), antioksidan moleküller ve paraoksonaz / arilesteraz, kırmızı kan hücresi süperoksit dismutaz (RBC-SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerin 24 haftalık takip süresi boyunca izlediği bir çalışmada, 6. haftada apo B-b-MDA düzeylerinin anlamlı olarak azalmaya başladığı ve p-MDA düzeylerinin sadece takip süresinin sonunda belirgin olarak azaldığı, bu nedenle, apo B-b-MDA'nın erken yanıtla ilişkili olduğunu ve p-MDA'nın antidepresan tedavisinin uzun süreli yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [141]. Aynı şekilde diğer çalışmalarda da üç aylık antidepresan tedavi dönemlerinden sonra MDA düzeylerinin azaldığını bulunmuşken [128,211]; altı haftalık antidepresan tedavi sonrasında apo B-Δ-MDA düzeyleri MDB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir [23]. SOD'un, süperoksit radikal formasyonuna yanıt olarak ilk basamak enzim olduğu ve artmış SOD aktivitesinin artmış serbest radikal oluşumuna karşı telafi edici bir yanıt olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca MDB hastalarında RBC-SOD aktivitesinin arttığı, artan SOD aktivitesinin depresyonda artmış oksidatif stresin göstergesi olduğu ileri sürülmektedir. RBC-SOD aktivitesinin HDRS ve HARS skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği, depresyonun şiddet ve

anksiyete düzeyi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur [211]. RBC-SOD aktivitesi, serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresteki azalmanın yansması olabilecek antidepresan tedavisiyle belirgin bir azalma göstermiştir. SOD, TAS'un ana bileşenlerinden biri olduğu için, son ölçümlerde azalan serum TAS seviyelerinin, SOD aktivitesinde gözlenen azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle serum TAS düzeylerinin azalmasının, iyileşmiş oksidatif stresle ilişkili olabileceği, ancak aynı zamanda, depresyon hastalarının 24 haftalık TAS düzeylerinin de sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunduğuna göre, bu durumun remisyonda depresyon hastalarında oksidatif stresle başa çıkma mekanizması olan antioksidatif savunmanın yetersiz olduğuna işaret edebileceği düşünülmüştür. Diğer taraftan, ilaçların veya metabolitlerinin muhtemel etkilerinin remisyondaki depresyonda hastalarının azalan TAS düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Gelecekteki çalışmalarda ayrıca, depresyondaki antioksidan enzim genlerinin polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırmasının bu riski belirlemek ve bireyler için özel tedaviler geliştirilebilmesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Depresyon ve oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkinin kapsamlı bir şekilde analiz edildiği bu metaanalizde, depresyondaki her bir oksidatif stres belirleyicisinin çalışmaları gözden geçirilmiş ve akut atakta depresif hastalar ile kontrol hastaları arasındaki oksidatif stres belirteçlerindeki farklılık değerlendirilmiş ve tedavi etkisinin değerlendirilmesi amacıyla antidepresan tedavi sonrası değişiklikler ölçülmüştür. Mevcut bulgulara göre, anormal oksidatif stres belirteçleri düzeyleri depresif hastalarda oksidatif stresin etkili olabileceğini düşündürmüştür [23,141].

Çalışmalardan bir kısmı MDB hastalarında antidepresan tedavinin oksidatif stres üzerine etkisi olmadığını gösterirken, diğeri de antidepresan tedavi ile oksidatif stresin tersine döndüğünü göstermiştir. Bu nedenle, mevcut kanıtların kesin olmadığı ve bu konu daha fazla araştırma gerektiği düşünülmektedir. Hastalardaki kronik olarak artmış antioksidan ve oksidan düzeylerinin, artan oksidatif metabolizmaya yanıt olarak antioksidan savunmaların yükselmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu seviyelerin tedavi ile normale dönmemesinin, devam eden altta yatan bir patofizyolojiye işaret edebileceği veya alternatif olarak nispeten sınırlı çalışma süresini gösterebileceği ileri sürülmektedir. Antidepresan tedavinin 24 hafta veya daha fazla kullanımında bu sonuçlar değişebileceği veya alternatif olarak

antidepresan tedaviden etkilenmeyen altta yatan bir patoloji olabileceği düşünülmektedir [23,209].

Son olarak bu çalışmalar TAS ve TOS değerlerini doğrudan yansıtmamakta ve TAS, TOS değerleri ile doğrudan karşılaştırmak mümkün olmamakla birlikte, bazı oksidatif stres parametrelerinin tedavi ile azalmasının, mevcut serum TOS düşüşüne benzer olduğu düşünülebilir. Ayrıca tedaviye yanıt verenler ve yanıt vermeyenler ile mevcut anlamlı sonuçlar, tedavinin önemli olabileceğini, tedavi süresine göre farklı sonuçlar ortaya çıkması tedavi süresinin oksidatif değişkenler üzerindeki etkisinin tedavi süresiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

DEPRESYONDA İNFLAMATUAR SÜREÇLER VE OKSİDATİF METABOLİZMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda depresyon patofizyolojisinde inflamasyon ve oksidasyonun rolüne ilişkin teoriler destek kazanmaktadır. Depresyonda olduğu gibi bazı kronik hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, kronik böbrek hastalığı, pulmoner hastalık, romatoid artrit, bazı kanserler, metabolik sendrom, obezite ve diyabet gibi) ile hücresel yaşlanma ve immüno yaşlanma (yaşlanmaya bağlı immun cevapların bozulması) gibi durumların normal fizyolojisinde de inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynadığı ve bu sistemler arasında pozitif korelasyonların olduğu gösterilmiştir [217]. Bu hastalıkların patogeneğinde inflamasyon ve oksidasyonun etkisinin ayrı ayrı incelendiği çok sayıda çalışma bulunsa da; literatürde bu iki sistemin birlikte rol oynadığı durumlar ve bu patolojik süreçler arasındaki etkileşimi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır [218]. Bu nedenle oksidatif ve inflamatuvar sistemler arasındaki ilişkiyi kontrolünden sorumlu mekanizmaların belirlenmesinin, depresyon ve diğer hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olabileceği gibi; depresyonda inflamasyon ve oksidasyon ile karakterize tıbbi hastalık riskinin artışı açıklayabileceği ve depresyon ve bununla ilişkili tıbbi komorbiditeler için yeni tedavi hedefleri önerebileceği ileri sürülmektedir[219,220].

İnflamasyon ve oksidasyonun depresyonda nasıl düzenlendiği konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, inflamasyon ve oksidasyonun, depresyon da dâhil olmak üzere bir dizi hastalıkta kısır ve kendini güçlendirici

sinyalleme döngüsünün bir parçasını oluşturabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Oksidatif stres ve bağışıklık sistemi arasındaki karşılıklı etkilişimin önemli olduğu, aktive edilmiş immün inflamatuvar yolların oksidatif stresi harekete geçirebileceği bildirilmiştir. Öte yandan, hücrel makromoleküllerin oksidatif hasarının orijinal epitopların yapısını değiştirerek, yeni epitop (neoepitoplar) oluşumuna yol açtığı bu yolla immun sistemin aktive olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda depresyonda artmış serum IgM ve IgG antikor düzeylerinin gösterilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir. [223]. Oksidatif ve inflamatuvar yollar arasındaki karmaşık etkileşimler, hem karşılıklı amplifikasyon (pozitif geri besleme veya “kısır döngü”) hem de negatif geri besleme homeostazisi için mekanizmalar içerir. Literatürden yola çıkarak, depresyon ve bazı kronik tıbbi hastalıklarda belirli düzenleyici süreçlerin bozulabileceği, homeostatik negatif geri bildirim sisteminin pozitif ileri besleme sistemine doğru dönüşebileceği sonucuna varılabilir. Inflamatuvar ve oksidasyon sistemleri arasındaki bu tür bir kısır döngünün olumsuz fizyolojik sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. [224]. İnflamasyon ve oksidatif stres, fizyolojik durumların dışında da örneğin depresyon gibi bazı hastalıklarda “temel ortaklar” olarak adlandırılmışlardır. Normal fizyolojik koşullar altında, oksidatif stres ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu genellikle anti-oksidan bileşiklerin veya antiinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi gibi iç negatif geri besleme mekanizmaları nedeniyle kısa ömürlüdür. Bununla birlikte, bazı kronik hastalık durumlarında, bu sistemlerin her ikisi de aktif durumda kalır ve kendi kendini idame ettiren pozitif bir geri besleme döngüsü veya bir “koaktivasyon” hali oluşturabilir. Zamanla, bu tür eşzamanlı aktivasyon daha yüksek hastalık riskine ve daha ciddi hastalıklara yol açabilir [225]. Örneğin, daha önce depresyonu olanlarda periferik kan mononükleer hücre telomer uzunluğunun (hücre yaşlanması endeksi ve kötü sağlık sonuçları ve erken mortalite için bir belirteç olduğu bildirilmiştir) inflamasyon belirteçleri ve oksidasyon ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Birden fazla yol arasındaki karmaşık etkileşimlerin açığa çıkarılması ve inflamasyon ve oksidatif stresi arasındaki ilişkisinin anlaşılabilmesi için ek araştırmalar gerektiği düşünülmektedir [11].

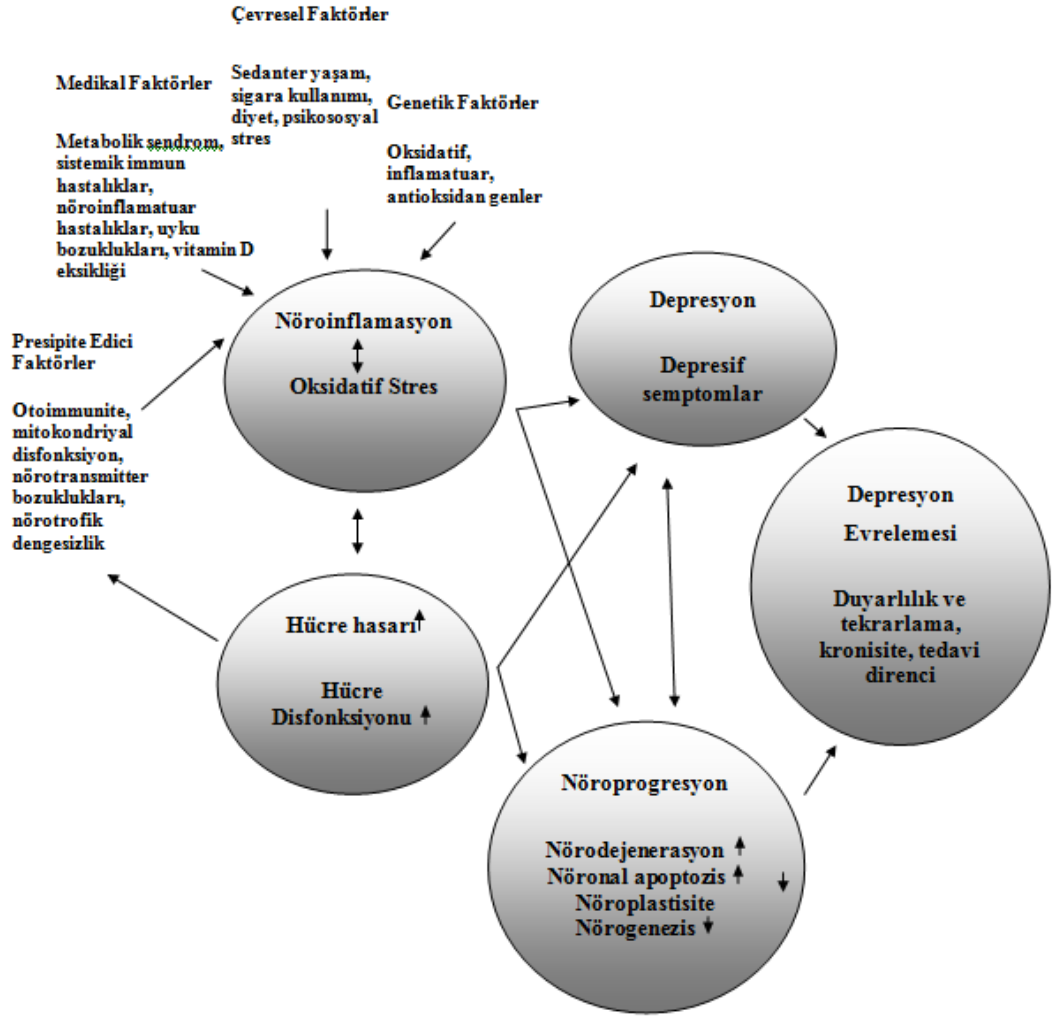
Depresyona eşlik eden tıbbi bir durum ya da oksidatif veya inflamatuvar belirteçleri etkileyebileceği düşünülen ilaç kullanımı gibi faktörler gözönünde bulundurularak yapılan bir çalışmada oksidatif ve inflamatuvar belirteçler arasındaki

ilişki için tıbbi bir hastalığın varlığının gerekli olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bağışıklık ve oksidatif belirleyicileri etkileyebilen VKİ ve sigara kullanımı gruplar arasında farklılık göstermemiş; VKİ ve sigara kullanımı için gerektiğinde analizler yapılmış ve VKİ ve sigara kullanımının bulguları değiştirmedeği gösterilmiştir. Ancak çalışmada prospektif uzunlamasına veriler olmadığından gözlemlenen oksidatif/immün etkileşimin nedensel olarak depresyon ile ilişkisinin gösterilemeyeceği düşünülmüştür.

Depresyonu olmayan sağlıklı kontroller ile tedavi öncesi ve sonrası depresyon hastalarının periferal inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, oksidasyon ve inflamasyonu düzenleyen homeostatik tampon mekanizmalarının tedavi edilmemiş depresyon hastalarında bozulduğu ve antidepresan tedavi ile düzelebileceği gösterilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi depresyon hastalarında, tedavi sonrası hastalara ve sağlıklı kontrollere göre oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler arasında daha güçlü pozitif korelasyonlar bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan analizler inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki bu farklı etkileşimin, artan depresyon düzeyleri ile gözlemlendiğini göstermiştir. Tedavi almamış depresyonlu bireylerde, oksidatif stres pro-inflamatuar sitokin IL-6 ile pozitif, anti-inflamatuar sitokin IL-10 ile negatif korele bulunmuş; depresyon hastaları 8 hafta boyunca sertralin ile tedavi edildikten sonra aradaki korelasyonlar ortadan kaybolmuştur. Buna göre; tedavi almamış depresyon hastalarında, inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri arasında, sağlıklı kontrollerde bulunmayan, önemli bir biyolojik karakteristik olduğunu düşündüren pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Depresyonun, bu iki sistem arasındaki ilişkiyi düzenleyici mekanizmaların yokluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak bu durumun depresyonda komorbid tıbbi hastalık riskinin artışını açıklamakta da yardımcı olabileceği bildirilmiştir [11].

Oksidatif stresin, oksijen radikallerin sentezinin, vücudun antioksidan molekülleri (örn., Vitamin C ve E, glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz enzimleri, katalaz, vb.) ile dengeleme yeteneğini aşması ve inflamatuvar aktiviteyi uyarabilen çok sayıda yolağın harekete geçmesiyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, ROT'un çeşitli yollarla inflamatuvar yanıtın oluşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin; IL-1 β gibi pro-inflamatuar

sitokinleri arttıran kaspaz-1'i aktive ederek doğal bağışıklık fonksiyonunu modüle eden bir sitoplazmik protein kompleksi olan NLRP3 gibi inflamasyonların aktivasyonu, ERK, JNK ve p38 gibi stresle aktive olan bazı kinazları aktive edilmesi, NF- κ B ve aktivatör protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu (pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi, mitojen ile aktive edilmiş protein (MAP) kinaz yollarının (hem pro hem de anti-inflamatuar gen transkripsiyonunu aktive eden) aktivasyonu, stres-tepki koruyucu genlerin (örn., manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) ve glutamilsistein sintetaz aktivasyonu) ve proinflamatuar gen ekspresyonunda artışa neden olan histon / kromatin modifikasyonlarına neden olmaktadır, ör.artmış asetilasyon ve azalmış deasetilasyon) gibi yollar üzerinden inflammatuar yanıtı uyarmaktadır [227]. Pro-inflamatuar sitokin salınımındaki artışlar, inflammatuar bir kaskadı uyarır, ek inflammatuar hücreleri toplar ve lökosit infiltrasyonunu artırır. İnflamatuar süreçlerin de oksidatif stres yanıtının oluşmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. SSS'de, IFN- γ 'nın mikroglialdan ROT salımının uyarılmasına neden olduğu bildirilmiştir [228]. Ayrıca, SSS'deki çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin, bir serotonin öncüsü olan triptofan katabolizmasına karışan bir hız sınırlayıcı enzim olan indoleamin 2,3-dioksijenazı (IDO)'yu aktive ettiği, IDO upregülasyonunun, triptofanın tükenmesi ve daha sonra ROT üretimini provoke eden metabolitlerde (3-hidroksi-kynureninde ve kinolonik asitte) bir artışla sonuçlandığı bulunmuştur [229]. Yapılan çalışmalarda artmış ROT üretimi ile kronik inflamasyonun, biyojenik amin (norpeinefrin, epinefrin ve serotonin) sentezi için gerekli olan kofaktör tetrahidrobiopterin (BH4)'in tüketilmesi yoluyla biyojenik amin konsantrasyonlarında azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Böyle bir durum özellikle yaşlılarda gösterilmiş ve bu durumun bu popülasyonda depresyona karşı artan duyarlılık ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [230] (Şekil 2).



Şekil 2. Nöroinflamasyon, oksidatif stress, depresif bozukluk ve nöroprogresyon süreci arasındaki ilişkiyi göstermektedir [11].

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN EVRENİ

Bu çalışma Kasım 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı genel polikliniklerine başvuran ve serviste yatarak tedavi gören, DSM 5'e göre yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılarak tanı konmuş çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar arasından çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam veren 31 major depresif bozukluk ilk atak, 38 major depresif bozukluk tekrarlayan atak tanı

hasta ve 30 sağlıklı gönüllüyle gerçekleştirilmiş kesitsel bir çalışmadır. Sağlıklı kontrol grubu, çalışma için gerekli sağlıklı birey özelliklerinin hastanede duyurulması ardından yapılan başvurular ile oluşturulmuştur.

Hasta ve sağlıklı kontrol vakaları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllü olanlardan sözel ve yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 29/09/2017 tarih ve 60116787-020/64298 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan TNF- α , IL-6, TAS, TOS parametrelerinin ölçümü için ödenek alınmıştır (Proje no:2018TIPF009).

Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Ölçütleri

Hasta grubunun çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri;

DSM-5 tanı kriterlerine göre MDB tanısı almış olmak, HDDÖ'den 17 üzerinde puan almış olmak, ilk atak depresif bozukluk tanılı hastalar için daha önce sağaltım almamış olmak, tekrarlayan atak depresif bozukluk tanılı hastalar için 2 aydır SSRI grubu antidepresan (sertralin 50-100 mg/g, esitolapram 10-20 mg/g, fluoksetin 20-40 mg/g, paroksetin 10-20 mg/g) sağaltımı alıyor olmak, 18-60 yaş aralığında olmak, okuryazar olmanın yanı sıra başka bir psikiyatrik, nörolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığının bulunmaması, iletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel sorunun olmaması, mental kapasitenin olağan olması ve çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması şeklinde belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri;

18-60 yaş aralığında olmak, HDDÖ'den 7 ve altında puan almış olmak, psikiyatrik, nörolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığının bulunmaması, mental kapasitenin olağan olması, okuryazar olması, çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onay vermesi olarak belirlenmiştir.

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun oluru alındı.

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam veren 31 major depresif bozukluk ilk atak, 38 major depresif bozukluk tekrarlayan atak tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Katılımcılara araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulandı. Aynı zamanda hasta yakınlarından alınan bilgiler, hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelenerek hastalık öyküsü ayrıntılandırıldı. Başvuruda major depresif bozukluk ilk atak, major tekrarlayan depresif bozukluk tanılı olgulardan serum örnekleri alındı.

İlk atak depresif bozukluk tanılı hastalar başlangıçta ilaç tedavisi kullanmazken, tekrarlayan depresif bozukluk tanılı hastalar başlangıçta 2 aydır Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRİ) grubu antidepresan tedavi (sertralin 50-100 mg/g, esitolapram 10-20 mg/g, fluoksetin 20-40 mg/g, paroksetin 10-20 mg/g) kullanmaktaydı.

İlk atak depresif bozukluk tanılı hastalarda hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak SSRİ grubu antidepresanlardan (sertralin 50-100 mg/g, esitolapram 10-20 mg/g, fluoksetin 20-40 mg/g, paroksetin 10-20 mg/g) uygun olan tedavi başlandı. Çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmadı.

Major depresif bozukluk ilk atak tanılı olgulardan tedavi başladıktan 2 ay sonra serum örnekleri tekrar alındı ve ölçekler uygulandı. Hastalar çalışma bitene dek antidepresan tedavi dışında bir ilaç almadılar. Çalışmaya katılan 38 major depresif bozukluk ilk atak tanılı hastadan kontrollerine mazeret bildirmeden gelmeyen 3, tedaviyi düzenli kullanmayan 2, ayrıca kontrol sırasında yeni gelişen enfeksiyonu olması nedeniyle 2 hastanın çalışmadan çıkarılması sonucu tedavi sonrası verileri elde edilemediği için 31 hasta süreci tamamlayabildi. Örneklerin alındığı zaman dilimlerinde hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulandı.

Kontrol grubu, sağlıklı ve gönüllülerden oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile VKİ, sigara içip içmedikleri gibi bilgileri not edildi.

Olgu ve kontrol grubuna dahil edilen katılımcılardan 12 saatlik açlığı takiben (sabah 8:00-9:00) antekubital venden 9 ml kan örneği biyokimya tüpüne alınmıştır. Örnekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 5 dk boyunca 4000 devirde santrifüj edilip plazması ayrılmış, plazmalar ayrı kuru ve temiz tüplere konulmuştur. Ayrılan plazmalar inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerleri (TAS, TOS) çalışılmak üzere -80 °C de saklanmıştır.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak, hastaların çeşitli sosyodemografik özelliklerini ve hastalığın klinik özelliklerini saptamak üzere araştırmacılar tarafından hazırlanmış bir form kullanılmıştır. Bu formda; cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik bilgiler ve hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı, hastanın başvuru öncesi tedavi alıp almadığı gibi klinik veriler değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı bireylere yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır.

Klinik Global İzlenim

KGİÖ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır İlk atak depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda ilk değerlendirmede serum alındığı zaman dilimlerinde hastalık şiddetini belirlemek için şiddet alt ölçeği, ilk atak depresyon tanılı hastalarda tedavi sonrası hastalık şiddetini belirlemek ve iyileşmeyi değerlendirmek için hastalık şiddeti ve iyileşme alt ölçekleri uygulanmıştır [231].

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Depresyonun değerlendirmesinde en sık olarak kullanılan ölçeklerden biri Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)'dir (89). Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir. Depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayışama ve içęörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 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 [232]. HDDÖ ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için özellikle depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durulmaktadır. Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından Türkçe'de geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır [233].

TAS, TOS, TNF- α , IL-6 Değişkenlerinin Ölçümü ve Hesaplanması

Oksidatif Metabolizma Değerleri (TAS, TOS)

TAS, TOS değerlerinin belirlenmesi için bu çalışmada örnekler Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit yardımıyla yapılmıştır. Kit protokolleri aşağıda belirtildiği gibidir:

TAS Protokolü (Total Antioksidan Durumu)

Kit içeriğinde, Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır. Kit Protokolü;

1. 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 500 µl olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.
2. Daha sonra Reagent 1'in üzerine 30 µl olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (30 µl) (Reagent 3) eklenmiştir. Ayrıca üç kuyucuğa moleküler biyolojik grade su (H₂O) eklenmiştir. 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).
3. Okumadan sonra 75 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
4. Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre Exel programında hesaplama yapılmış ve TAS (Total antioksidan değeri) bulunmuştur.
5. Hesaplama şu şekildedir:

$A2-A1 = \text{standart ve örnek (serum) } \Delta \text{Abs}$

$\text{Sonuç} = (\Delta \text{Abs H}_2\text{O}) - (\Delta \text{Abs Örnek}) / (\Delta \text{Abs H}_2\text{O}) - (\Delta \text{Abs standart})$

Kit içeriğine göre;

Tas için normal değerler: 1.50-1.20 mmol/L dir.

TOS Protokolü (Total Oksidan Durumu)

Kit içeriğinde, Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır. Kit Protokolü;

1. 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 500 µl olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.
2. Daha sonra Reagent 1'in üzerine 75 µl olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (Reagent 3) eklenmiş (75 µl) ve 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).

3. Okumadan sonra 25 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
4. Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre Exel programında hesaplama yapılmış ve TOS (Total oksidan değeri) bulunmuştur.
5. Hesaplama şu şekildedir:

$A2-A1 = \text{standart ve örnek (serum)} \Delta \text{Abs}$

$\text{Sonuç} = (\Delta \text{Abs Örnek}) / (\Delta \text{Abs Standart}) * \text{Standart Konsantrasyonu}$

Standart Konsantrasyonu kit içeriğinde 20 µmol/L olarak verilmiştir.

Kit içeriğine göre;

Tos için normal değerler: 4.00-6.00 µmol/L

İnflamasyon Parametreleri (TNF-α, IL-6)

TNF-α, IL-6 değerlendirilmesi belirlenmesi için bu çalışmada örnekler Elabscience Human ELİSA kit yardımıyla yapılmıştır.

TNF-α Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Kit Protokolü;

1. Standart: 100 µl standart, ELISA plağındaki standart kuyucuklarına eklenmiştir.
2. Örnek: 100 µl örnek, ELISA plağındaki örnek kuyucuklarına eklenmiştir.
3. Plakların üzeri kapatılarak 90 dakika 37 OC`de inkübe edilmiştir.
4. Plaklardaki standart ve örnekler plaktan çıkartılmıştır.
5. 100 µl biotinlenmiş detection antibody hem standartlara hem de örneklere eklenerek, plakların üzeri kapalı şekilde 1 saat 370 C`de inkübe edilmiştir.
6. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 3 kez yıkanır.
7. 100 µl HRP conjugate eklenmiş, 30 dakika 370 C`de inkübe edilmiştir.
8. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 5 kez yıkanır.
9. 90 µl substrat reagent eklenmiş, 15 dakika 370 C`de inkübe edilmiştir.

10. 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve plakların 450 nm. de ELISA reader cihazında okuması yapılmıştır.

IL-6 Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Kit Protokolü;

1. Standart: 100 µl standart, ELISA plağındaki standart kuyucuklarına eklenmiştir.
2. Örnek: 100 µl örnek, ELISA plağındaki örnek kuyucuklarına eklenmiştir.
3. Plakların üzeri kapatılarak 90 dakika 37 0C`de inkübe edilmiştir.
4. Plaklardaki standart ve örnekler plaktan çıkartılmıştır.
5. 100 µl biotinlenmiş detection antibody hem standartlara hem de örneklere eklenerek, plakların üzeri kapalı şekilde 1 saat 370 C`de inkübe edilmiştir.
6. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 3 kez yıkanır.
7. 100 µl HRP conjugate eklenmiş, 30 dakika 370 C`de inkübe edilmiştir.
8. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 5 kez yıkanır.
9. 90 µl substrat reagent eklenmiş, 15 dakika 370 C`de inkübe edilmiştir.
10. 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve plakların 450 nm. de ELISA reader cihazında okuması yapılmıştır.

VERİLERİN ANALİZİ

Çalışma kapsamında elde edilen veriler, SPSS 24 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile çözümlenmiştir.

İlk olarak, elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Skewness-Kurtosis değerleri ve Kolmogorov-Smirnov testine dair sonuçlar incelenerek değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin demografik, klinik ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılmasında, dağılımın normal olduğu sürekli veriler için T testi ve Tek Yönlü Anova Testi kullanılırken, kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare Testi (χ^2) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Hasta gruplarının ve kontrollerin inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif

metabolizma değerleri (TAS, TOS) Tek Yönlü Manova Testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca korelasyon analizleri sonucu inflamasyon parametreleri ve oksidatif metabolizma değerleri ile ilişkili olduğu saptanan sigara kullanım miktarı ve VKİ gibi değişkenler, eşdeğişken şeklinde alınarak Ancova Testi uygulanmış, düzeltme seçeneği olarak Bonferroni düzeltmesi kullanılmış ve gruplar arası olası farklılıklar yeniden değerlendirilmiştir. İlaç kullanımının ardından ilk atak depresyon hastalarının inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerlerinde (TAS, TOS) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olup olmadığının değerlendirilmesinde ise Tekrarlı Ölçümler Anova Testi uygulanmıştır. Ayrıca tedavinin parametreler üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceği düşünölen cinsiyet, suisid öyküsü, başlangıç yaşı, yatış öyküsü, HDDÖ, VKİ gibi faktörler göz önünde bulundurulurak (örneğin; sigara kullanan ve kullanmayanlar gibi) Tekrarlı Ölçümler Anova Testi tekrarlanmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri AD'da DSM 5'e göre tanı konmuş, 18-60 yaş arası araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 31 ilk atak depresyon hastası ile 38 tekrarlayan depresyon hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamızda, katılımcıların sosyodemografik değişkenlerinden yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı bölge, göç durumu, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gelir düzeyi incelenirken; klinik değişkenlerden ise alkol ve sigara kullanımı, kullanıyorsa miktarı, vücut kitle indeksi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, takip süresi, atak sayısı, önceki yatış öyküsü, yatış sayısı, kullanmakta olduğu tedaviler (SSGİ), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, öyküde suisid girişiminin olup olmadığı, klinik değerlendirme ölçek puanları (HDDÖ, KGIÖÖ) ile inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerleri (TAS, TOS) araştırılmıştır.

ARAŞTIRMADA ELDE EDİLEN VERİLERİN ANALİZE UYGUNLUĞUNUN İNCELENMESİ

Araştırma sonucunda uygun görülen analizlerin yapılabilmesi için verilerin analize uygun olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Bu noktada Tabachnick and Fidell (2013)'in önerdiği çarpıklık ve basıklık değerleri incelenmiştir [234]. Buna göre normal dağılım varsayımının karşılanması açısından bu değerlerin -1,5 ve +1,5 aralığında yer alması gerekmektedir. Yapılan incelemeler sonucunda Hamilton Depresyon Ölçeğinin (çarpıklık=-,283, basıklık=-1,098) ve Klinik Global İzlem Ölçeğinin şiddet alt boyutunun (çarpıklık= ,017, basıklık=-,680) normal dağılım gösterdiği görülmüştür. Bunun yanında TNF- α (çarpıklık=-,640, basıklık=-,758), IL-6 (çarpıklık=,408, basıklık=-,724), TAS (çarpıklık=-,058, basıklık=,009), TOS (çarpıklık=,109, basıklık=,836) düzeylerinin normal dağılım gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen ölçek, inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6) ve oksidatif metabolizma değerlerinin (TAS, TOS) tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
HDDÖ	99	6	35	20,61	7,98
KGIÖ	99	1	7	4,15	1,57
TNF-α	99	61,3	227,91	155,56	40,3
IL-6	99	25,25	197,57	106,23	38,74
TAS	99	0,515	2,355	1,424	0,411
TOS	99	2,915	14,2	8,044	1,987

TÜM GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASI VE GRUPLAR ARASI SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 3'te özetlenmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların yaş ortalaması 40,18 \pm 12,68;

hasta grubun yaş ortalaması ise $38,65 \pm 13,0$ olarak bulgulanmıştır. Buna göre ilk atak depresyon hastalarının yaş ortalaması $33,29 \pm 13,1$ yıl; tekrarlayan depresyon tanılı hastaların yaş ortalaması $43,03 \pm 11,32$ yıl; sağlıklı kontrollerde ise $43,70 \pm 11,31$ yıl olarak bulunmuştur. Tüm gruplar yaş ortalamaları açısından irdelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (F (2,96)=7,589, p=0,001). Buna göre posthoc incelemesinde; ilk atak depresyon hastaları ile tekrarlayan depresyon hastaları (p=0,003) ve sağlıklı kontrol grubu (p=0,003) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken; tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grupları (p=0,971) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların %65,7'sinin (n=65) kadın olduğu ve %34,3'ünün (n=34) erkek olduğu; çalışmaya katılan hasta grubunun ise %69,6'sının (n=48) kadın olduğu, %30,4'ünün (n=21) erkek olduğu bulgulanmıştır. İlk atak hastalarının %74,2'si kadın (n=23) , % 25,8'i (n=8) erkektir. Tekrarlayan depresyon tanılı hastaların %65,8 (n=25) kadın, % 34,2' si (n=13) erkektir. Sağlıklı kontrol grubunda ise % 56,7'si (n=17) kadın, % 43,3 (n=13) erkektir. Tüm gruplar ve hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,35; p=,45).

Tablo 3. Grupların Yaş ve Cinsiyet Bulguları

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
Yaş Ortalama (ss)	33,29 ± 13,1	43,03 ±11,32	43,70 ± 11,31	<,05*
Cinsiyet % (n)				
Kadın	% 74,2 (n=23)	% 65,8 (n=25)	% 56,7 (n=17)	>,05**
Erkek	% 25,8 (n=8)	% 34,2 (n=13)	% 34,2 (n=13)	

*One Way Anova Testi kullanılmıştır.

**Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların medeni durumları incelendiğinde %63,6'sının (n=63) evli, %27,3'ünün (n=27) bekar ve %9,3'ünün (n=9) boşanmış olduğu görülmüştür. Buna göre ilk atak depresyon hastalarının %64,5'i evli (n=20) %32,3'ü (n=10) bekâr olup %3,2'si (n=1) boşanmıştır. Tekrarlayan depresyon hastalarının %63,2' si (n=24) evli, % 26,3'ü (n=10) bekâr olup %10,5'i (n=4)

boşanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise evli katılımcıların oranı % 63,3 (n=19), bekar katılımcıların oranı % 23,3 (n=7) ve evlenip de boşanan katılımcıların oranı % 13,3 (n=4) olarak saptanmıştır (Tablo 4). Gruplar arasında medeni durum (p=0,676) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. Grupların Medeni Durum Bilgileri

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
Medeni Durum % (n)				
Evli	%64,5 (n=20)	%63,2 (n=24)	% 63,3 (n=19)	>,05*
Bekar	%32,3 (n=10)	%26,3 (n=10)	% 23,3 (n=7)	
Boşanmış	%3,2 (n=1)	%10,5 (n=4)	% 13,3 (n=4)	

*Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların yaşadığı yer ve göç durumları incelendiğinde, %25,3'ünün (n=25) kırsal kesimde yaşadığı, %14,1'inde (n=14) ise göç geçmişinin olduğu saptanmıştır. Buna göre katılımcıların yaşadıkları bölgeler gruplara göre detaylı irdelendiğinde ilk atak depresyon hastalarının %22,6'sının (n=7), tekrarlayan depresyon hastalarının %31,6'sının (n=12) ve sağlıklı kontrol grubunun ise %20'sinin (n=6) kırsal kesimde yaşadığı belirlenmiştir. Ayrıca ilk atak depresyon hastalarının %16,1'inin (n=5), tekrarlayan depresyon hastalarının %13,2'sinin (n=5) ve sağlıklı kontrol grubunun %13,3'ünün (n=4) göç yaşadığı belirlenmiştir. Gruplar arasında yaşanan yer (p=0,506) ve göç öyküsü (p=0,929) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 5).

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların eğitim düzeyleri incelendiğinde %3'ünün (n=3) okur-yazar olmadığı, %41,4'ünün (n=41) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, %26,3'ünün (n=26) lise mezunu olduğu, %29,3'ünün (n=29) ise üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Eğitim düzeyi açısından gruplar detaylı irdelendiğinde ise, ilk atak depresyon hastalarının %38,7' sinin (n=12) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, %38,7'sinin (n=12) lise mezunu olduğu, %22,6'sının (n=7) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi. Tekrarlı depresyon hastalarının %5,3'ünün (n=2) okur-yazar olmadığı %52,6'sının (n=20) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, % 21,1'inin (n=8) lise mezunu olduğu, %21,1'inin (n=8) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi.

Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların ise %3,3'ünün (n=1) okur-yazar olmadığı, %30'unun (n=9) ilkökul düzeyinde eğitim aldığı, % 20'sinin (n=6) lise mezunu olduğu, % 46,7'sinin (n=14) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tablo 5. Grupların Yaşadığı Bölge ve Göç Durumları

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
Yaşadığı Bölge % (n)				
Kentsel	% 77,4 (n=24)	% 68,4 (n=26)	% 80 (n=24)	>,05*
Kırsal	% 22,6 (n=7)	% 31,6 (n=12)	% 20 (n=6)	
Göç Öyküsü % (n)				
Var	% 16,1 (n=5)	% 13,2 (n=5)	% 13,3 (n=4)	>,05*
Yok	% 83,9 (n=26)	% 86,8 (n=33)	% 86,7 (n=26)	

* Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların çalışma durumları incelendiğinde %63,6'sının (n=63) çalıştığı görülmüştür. Buna göre, ilk atak depresyon hastalarının %54,8'inin (n=17), tekrarlı depresyon hastalarının %64,2'sinin (n=24) ve sağlıklı kontrol grubunun % 73,3'sinin (n=22) çalıştığı saptanmıştır (Tablo 6).

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların gelir düzeyleri incelendiğinde %16,2'sinin (n=16), düşük, %42,4'ünün (n=42) orta, %41,4'ü (n=41) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre, ilk atak depresyon hastalarının %22,6' sının (n=7) düşük, %51,6'sının (n=16) orta, %25,8'inin (n=8) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Tekrarlı atak depresyon hastalarının % 15,8'inin (n=6) düşük, %42,1'inin (n=16) orta, %42,1'inin (n=16) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda %10'unun (n=3) düşük, %33,3'ünün (n=10) orta, %56,7'sinin (n=17) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Gruplar arasında eğitim düzeyi (p=0,093), çalışma (p=0,323) ve gelir durumu (p=0,184) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Eğitim Düzeyi, Çalışma Durumu ve Gelir Düzeyleri

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
Eğitim Düzeyi				
Okuryazar olmayan	%0 (n=0)	%5,3 (n=2)	%3,3 (n=1)	>,05*
İlkokul	%38,7 (n=12)	%52,6 (n=20)	%30 (n=9)	
Lise	%38,7 (n=12)	%21,1 (n=8)	%20 (n=6)	
Üniversite	%22,6 (n=7)	%21,1 (n=8)	%46,7 (n=14)	
Çalışma Durumu				
Çalışıyor	%54,8 (n=17)	%64,2 (n=24)	%73,3 (n=22)	>,05*
Çalışmıyor	%45,2 (n=14)	%35,8 (n=14)	%26,7 (n=8)	
Gelir Düzeyi				
Düşük	%22,6 (n=7)	%15,8 (n=6)	%10 (n=3)	>,05*
Orta	%51,6 (n=16)	%42,1 (n=16)	33,3 (n=10)	
Yüksek	%25,8 (n=8)	%42,1 (n=16)	%56,7 (n=17)	

* Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hasta grubunun hastalık başlangıç yaş ortalaması $31 \pm 12,63$ olup; ilk atak depresyon hastalarının başlangıç yaş ortalaması $31,52 \pm 13,67$ yıl; tekrarlayan depresyon tanılı hastaların başlangıç yaş ortalaması $31,84 \pm 11,90$ yıl olarak bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=,916$) (Tablo 7).

Tablo 7. Depresyon Grubunun Hastalık Başlangıç Yaş Ortalamaları Açısından Karşılaştırılması

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	p
Hastalık Başlangıç Yaşı			
Ortalama (ss)	$31,52 \pm 13,67$	$31,84 \pm 11,90$	>,05*

*T test kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan depresyon hastaları suisid girişimi açısından incelendiğinde; ilk atak depresyon grubunda suisid öyküsü %19,4 (n=6) iken, tekrarlayan depresyon grubunda bu oran %39,5 (n=15) olarak bulunmuştur. Suisid öyküsü açısından arada anlamlı fark saptanmamıştır (p=,071) (Tablo 8).

Tablo 8. Depresyon Grubunun Suisid Öyküsü Varlığı Açısından Karşılaştırılması

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	p
Suisid Öyküsü % (n)	%19.4 (6)	%39.5 (15)	>.05*

*Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların sigara ve alkol kullanım bilgilerine bakıldığında, katılımcıların % 37,4'ünün (n=37) sigara, %16,2'sinin (n=16) alkol (sosyal içici) kullandığı belirlenmiştir. Buna göre, ilk atak depresyon hastalarının %19,4'ünün (n=6), tekrarlayan depresyon hastalarında %23,7'sinin (n=9), sağlıklı grupta ise %3,3'ünün (n=1) alkol aldığı görülmüştür. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=,065).

Gruplar arası sigara kullanım durumu incelendiğinde ise, ilk atak depresyon hastalarının %29'nun (n=9) sigara kullandığı ve bu kişilerin ortalama sigara kullanımının 1,52 paket/yıl olduğu; tekrarlayan depresyon hastalarının %55,3'ünün (n=21) sigara kullandığı ve bu kişilerin ortalama sigara kullanımının 8,54 paket/yıl olduğu; sağlıklı kontrol grubunda ise %23,3'ünün (n=7) sigara kullandığı ve bu kişilerin ortalama sigara kullanımının 4,03 paket/yıl olduğu görülmüştür. Grupların sigara kullanım durumları arasında fark bulunmuştur (p=,013). Buna göre gruplar arasında sigara kullanıp kullanmama açısından tekrarlayan depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=,018); tekrarlayan depresyon hastalarının sağlıklı gruba göre sigara kullanım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca tekrarlayan depresyon hastalarının sigara kullanım oranlarının ilk atak depresyon hastalarına göre daha yüksek olduğu saptansa da arada anlamlı fark bulunmamıştır (p=,59). Bununla birlikte grupların sigara

kullanım miktarı açısından da fark bulunmuş olup (F (2,96)=4,998, p=,009); posthoc incelemesinde; tekrarlayan depresyon hastaları ile ilk atak depresyon hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,007); tekrarlayan depresyon hastalarının ilk atak depresyon hastalarına göre daha fazla düzeyde sigara kullandıkları belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Sigara ve Alkol Kullanım Durumları ile Sigara Kullanım Miktarları

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
Sigara Kullanımı				
Var	%29 (n=9)	%55,3 (n=21)	%23,3 (n=7)	<,05*
Yok	%71 (n=22)	%44,7 (n=17)	%76,7 (n=23)	
Alkol Kullanımı				
Yok	%80,6 (n=25)	%76,3 (n=31)	%96,7 (n=29)	>,05*
Sosyal İçici	%19,4 (n=6)	%23,7 (n=9)	%3,3 (n=1)	
Sigara Kullanımı Paket/yıl (ss)	1,52 ± 3,52	8,54± 10,43	4,03 ± 11,82	<,05**

* Ki Kare Testi kullanılmıştır.

**One Way Anova Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne bakıldığında tüm katılımcıların %34,3'ünün (n=34) aile geçmişinde psikiyatrik bir tanının var olduğu görülmüştür. Buna göre, ilk atak depresyon hastalarının %19,4'ünün (n=6), tekrarlı depresyon hastalarının %47,4'ünün (n=18), sağlıklı kontrol grubunun ise %33,3'ünün (n=10) ailesinde psikiyatrik hastalık olduğu bulgulanmıştır (Tablo 10). Gruplar arasında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da (p=,051); tekrarlayan depresyon grubunda ilk atak depresyon grubuna göre ailede psikiyatrik hastalık bulunma oranı daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. Grupların Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

	İlk Atak Depresyon Grubu	Tekrarlayan Depresyon Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
AiledePsikiyatrik Hastalık % (n)				
Var	% 19,4 (n=6)	% 47,4 (n=18)	% 33,3 (n=10)	>,05*
Yok	% 80,6 (n=25)	% 52,6 (n=20)	% 66,7 (n=20)	

* Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Son olarak tekrarlayan depresyon grubunda, ortalama hastalık süresi, yatış durumu, ortalama yatış sayısı, ortalama atak sayısı incelendiğinde; hastaların ortalama hastalık süresinin $11,18 \pm 8,02$ yıl olduğu, %84,2'sinin (n=32) en az bir kez yatış deneyiminin bulunduğu, ortalama yatış sayısının ise $1,61 \pm 1,152$ olduğu; ortalama atak sayısının ise $3,42 \pm 1,588$ olduğu bulunmuştur.

SOSYODEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER, KLİNİK DEĞİŞKENLER, İNFLAMASYON PARAMETRELERİ (TNF-A, IL-6) VE OKSİDATİF METABOLİZMA DEĞERLERİNİN (TAS, TOS) BİRBİRLERİ ARASINDAKİ OLASI İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmada yer verilen değişkenler arasında nasıl bir ilişki olduğunun incelenmesi amacıyla katılımcılardan elde edilen yanıtlar 'Pearson Momentler Çarpımı Bağlantı Katsayısı' uygulanarak karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir.

Yapılan korelasyon analizinde, katılımcıların öz bildirimine dayalı depresyon belirti puanları (HDDÖ) ile yaş ($r=,213$, $p<,05$), kullanılan sigara miktarı ($r=,257$, $p<,01$), deneyimlenen atak sayısı ($r=,445$, $p<,01$), hastalık süresi ($r=,261$, $p<,01$), KGİÖ Şiddet alt ölçeği ($r=,932$, $p<,01$), TNF- α düzeyi ($r=,726$, $p<,01$), IL-6 düzeyi ($r=,270$, $p<,01$) ve TOS düzeyi ($r=,238$, $p<,05$) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Buna göre, kişinin depresyon şiddeti arttıkça yaş, kullanılan sigara miktarı, deneyimlenen atak sayısı, hastalık süresi, hastalığın şiddet düzeyi (KGİÖ) ile TNF- α , IL-6 ve TOS değerlerinin arttığı bulgulanmıştır.

Tablo 11. Katılımcılara Ait Ana Değişkenlerin Korelasyon Analizleri

	Yaş	VKİ	Sigara Paket/yıl	Başlangıç yaşı	Atak Sayısı	Hastalık Süresi	HDDÖ	KGİÖ (şiddet)	TNF- α	IL-6	TAS	TOS
Yaş (n=99)	1	,562**	,205*	,861**	,285**	,217*	,213*	,202*	-0,006	0,125	0,003	-0,003
VKİ (n=99)	,562**	1	0,057	,482**	,312**	0,189	0,118	0,064	-0,017	,260**	-0,074	-,194
Sigara Paket/yıl (n=99)	,205*	0,057	1	0,031	,335**	,350**	,257**	0,179	0,155	,261**	-0,026	-0,108
Başlangıç Yaşı (n=69)	,861**	,482**	0,031	1	-0,163	0,032	0,000	-0,033	-0,003	0,055	-0,098	0,008
Atak Sayısı (n=69)	,285**	,312**	,335**	-0,163	1	,374**	,445**	,476**	,450**	,338**	-0,150	-0,093
Hastalık Süresi (n=69)	,217*	0,189	,350**	0,032	,374**	1	,261**	0,167	,401**	,441**	0,019	-0,060
HDDÖ (n=99)	,213*	0,118	,257**	0,000	,445**	,261**	1	,932**	,726**	,270**	-0,088	,238*
KGİÖ (şiddet) (n=99)	,202*	0,064	0,179	-0,033	,476**	0,167	,932**	1	,714**	,197*	-0,103	,243*
TNF- α (n=99)	-0,006	-0,017	0,155	-0,003	,450**	,401**	,726**	,714**	1	,409**	-0,093	,184*
IL-6 (n=99)	0,125	,260**	,261**	0,055	,338**	,441**	,270**	,197*	,409**	1	-0,068	-0,056
TAS (n=99)	0,003	-0,074	-0,026	-0,098	-0,150	0,019	-0,088	-0,103	-0,093	-0,068	1	0,084
TOS (n=99)	-0,003	-,194	-0,108	0,008	-0,093	-0,060	,238*	,243*	,184*	-0,056	0,084	1

Pearson Korelasyon Analizi uygulanmıştır.

** p<,01

*p<,05

Hastalığın şiddet düzeyi (KGİÖ) ile yapılan korelasyon analizinde yaş ($r=,202$, $p<,05$), deneyimlenen atak sayısı ($r=,476$, $p<,01$), HDDÖ ($r=,932$, $p<,01$), TNF- α düzeyi ($r=,714$, $p<,01$), IL-6 düzeyi ($r=,409$, $p<,01$) ve TOS düzeyi ($r=,243$, $p<,05$) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Buna göre, kişinin hastalık şiddeti arttıkça yaş, deneyimlenen atak sayısı, depresyon şiddeti ile TNF- α , IL-6 ve TOS değerlerinin arttığı bulunmuştur.

Yapılan korelasyon analizinde, TNF- α düzeyi ile deneyimlenen atak sayısı ($r=,450$, $p<,01$), hastalık süresi ($r=,401$, $p<,01$), HDDÖ ($r=,726$, $p<,01$), KGİÖ

($r=,714$, $p<,01$), IL-6 düzeyi ($r=,409$, $p<,01$) ve TOS düzeyi ($r=,184$, $p<,05$) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Buna göre, kişinin TNF- α düzeyi arttıkça deneyimlenen atak sayısı, hastalık süresi, depresyon ve hastalık şiddeti ile IL-6 ve TOS değerlerinin arttığı bulgulanmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde, IL-6 düzeyi ile VKI ($r=,260$, $p<,01$), kullanılan sigara miktarı ($r=,261$, $p<,01$), deneyimlenen atak sayısı ($r=,338$, $p<,01$), hastalık süresi ($r=,441$, $p<,01$), HDDÖ ($r=,270$, $p<,01$), KGIÖ ($r=,197$, $p<,05$) ve TNF- α ($r=,184$, $p<,05$) düzeyi arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Buna göre, VKI, kullanılan sigara miktarı, deneyimlenen atak sayısı, hastalık süresi, depresyon ve hastalık şiddeti ile TNF- α düzeyinin artması durumunda kişilerin IL-6 değerlerinin arttığı bulgulanmıştır

TAS düzeyi ile ilişki değerler incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Son olarak, TOS düzeyi ile HDDÖ ($r=,238$, $p<,05$), KGIÖ ($r=,243$, $p<,05$) ve TNF- α ($r=,184$, $p<,05$) düzeyi arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Buna göre VKI arttıkça depresyon ve hastalık şiddeti ile TNF- α düzeyi artmaktadır.

BAZI SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞİŞKENLERE GÖRE İNFLAMASYON PARAMETRELERİ (TNF-A, IL-6) VE OKSİDATİF METABOLİZMA DEĞERLERİNDE (TAS, TOS) OLUŞABİLECEK OLASI FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ

TNF- α , IL-6 ve TAS, TOS parametreleri suisid öyküsü, sigara kullanımı, yatış öyküsü ve cinsiyet gibi değişkenlere göre oluşabilecek farklılıklar açısından incelenmiştir.

Cinsiyet ($p=,638$) ve sigara kullanımı ($p=,055$) açısından TNF- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken; kişinin hastaneye yatış ve özkıyım öyküsünün olması durumunda olmamasına göre TNF- α değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulgulanmıştır ($p=,00$; $p=,00$).

IL-6 değerleri incelendiğinde ise, cinsiyet ($p=,107$) ve özkıyım öyküsü ($p=,051$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken; sigara kullanan katılımcılarda kullanmayanlara göre ve hastaneye yatış öyküsü olan kişilerin

olmayanlara göre IL-6 değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=,045; p=,00).

Son olarak TAS ve TOS değerlerinde cinsiyet (sırasıyla p=,186; p=,543), sigara kullanımını (sırasıyla p=,936; p=,448), özkıyım öyküsü (sırasıyla p=,344; p=,445) ve hastaneye yatış öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara ulaşılmamıştır (sırasıyla p=,084; p=,737). (Tablo 12)

Tablo 12. İnflamasyon Parametreleri (TNF- α , IL-6) ve Oksidatif Metabolizma Değerlerinin (TAS, TOS) Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

	TNF- α	IL-6	TAS	TOS
Cinsiyet				
Kadın	150,703	99,731	1,406	8,183
Erkek	145,927	112,878	1,522	7,949
p*	>,05	>,05	>,05	>,05
Sigara Kullanım				
Var	160,929	114,271	1,441	7,924
Yok	141,981	98,263	1,448	8,209
p*	>,05	<,05	>,05	>,05
Özkıyım Öyküsü				
Var	185,504	118,755	1,369	7,835
Yok	139,251	100,34	1,466	8,175
p*	<,05	>,05	>,05	>,05
Hastaneye Yatış Öyküsü				
Var	182,528	122,861	1,376	8,177
Yok	126,374	91,626	1,493	8,052
p*	<,05	<,05	>,05	>,05

*T testi kullanılmıştır.

GRUPLARA GÖRE İNFLAMASYON PARAMETRELERİ (TNF-A, IL-6) VE OKSİDATİF METABOLİZMA DEĞERLERİ (TAS, TOS) AÇISINDAN OLASI FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ

Çalışmanın temel amacı doğrultusunda TNF- α , IL-6, TAS ve TOS düzeylerinin ilk atak depresyon hastaları, tekrarlayan depresyon hastaları, tedavi sonrası ilk atak depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılaşım farklılaşmadığı incelenmiştir (Tablo 13).

İlk olarak, Tek Yönlü MANOVA ile belirlenen Box's Test sonucu anlamlı çıkmasıyla (Box's $M=73,204$; $F=2.30$; $p<.001$) temel varsayım olan varyans-kovaryans eşitliğinin reddedildiği görülmüştür. Ayrıca, grup değişkeninin TNF- α , IL-6, TAS ve TOS düzeyleri üzerindeki temel etkisinin anlamlı olduğu görülmüştür ($F(12,325) = 29.00$, $p<.001$, Wilk's $\Lambda = .15$ partial $\eta^2=.47$). Bu sonuç, gruplar arasında TNF- α , IL-6, TAS ve TOS değerlerinden en az birinde anlamlı farklılık olduğunu gösterdiğinden, varyans analizi sonuçları değerlendirilmiştir.

TNF- α değeri varyans analizi sonuçları bazında incelendiğinde, katılımcıların TNF- α düzeylerinin 58,39 – 227,91 arasında değiştiği ($X=139,02$; $ss=46,75$), gruplar arasında ise TNF- α değerleri açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($F=175,621$; $p<.001$; $\eta^2=.81$). Buna göre, ilk atak depresyon hastaları ($X=170,39$; $ss=23,83$) ile sağlıklı kontrol grubu ($X=83,88$; $ss=9,24$) ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastaları ($X=106,97$; $ss=24,44$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu; buna göre ilk atak depresyon hastalarının TNF- α değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, ilk atak depresyon hastalarının TNF- α düzeyleri tekrarlayan depresyon hastalarına ($X=183,13$; $ss=21,42$) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu değildir. Ayrıca tekrarlayan depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastaları arasında TNF- α değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Buna göre, bu değer tekrarlayan depresyon hastalarında diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Sağlıklı kontrol grubu ele alındığında ise, tedavi sonrası ilk atak depresyon grubu ile TNF- α değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmakta; bu değerlerin sağlıklı kontrol grubunda daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 13. Gruplar Arası Olası Farklılıkların TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeyleri Açısından İncelenmesi

		TNF- α	IL-6	TAS	TOS
		p			
Tedavi Öncesi İlk Atak Depresyon Grubu (n=31)	Tedavi Sonrası İlk Atak Depresyon Grubu	,000*	0,992	0,841	,000*
	Tekrarlayan Depresyon Grubu	0,06	,000*	0,997	,032*
	Sağlıklı Kontrol	,000*	0,672	0,438	,001*
Tedavi Sonrası İlk Atak Depresyon Grubu (n=31)	Tedavi Öncesi İlk Atak Depresyon Grubu	,000*	0,992	0,841	,000*
	Tekrarlayan Depresyon Grubu	,000*	,000*	0,906	0,37
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,000*	0,832	0,903	0,983
Tekrarlayan Depresyon Grubu (n=38)	Tedavi Öncesi İlk Atak Depresyon Grubu	0,06	,000*	0,997	,032*
	Tedavi Sonrası İlk Atak Depresyon Grubu	,000*	,000*	0,906	0,37
	Sağlıklı Kontrol	,000*	,000*	0,511	0,615
Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Tedavi Öncesi İlk Atak Depresyon Grubu	,000*	0,672	0,438	,001*
	Tedavi Sonrası İlk Atak Depresyon Grubu	,000*	0,832	0,903	0,983
	Tekrarlayan Depresyon Grubu	,000*	,000*	0,511	0,615

*Manova testi kullanılmıştır.

İkinci olarak IL-6 değerleri incelendiğinde, katılımcıların IL-6 düzeylerinin 25,25 – 197,57 arasında değiştiği (X=101,16; ss=36,86), gruplar arasında ise IL-6 değerleri açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (F=13,320; p<,001; η^2 =.24). Buna göre, ilk atak depresyon hastaları (X=93,64; ss=28,44) ile tekrarlayan depresyon hastaları (X=128.70; ss=42.76) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu; ilk atak depresyon hastalarında IL-6 değerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilk atak depresyon hastalarının IL-6 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu (X=84.23; ss=23.08) ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastalarına (X=91.29; ss=29.27) göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu değildir. Ayrıca tekrarlayan depresyon hastaları

ile sağlıklı kontrol grubu ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastaları arasında IL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Buna göre, bu değer tekrarlayan depresyon hastalarında diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Sağlıklı kontrol grubu ele alındığında ise, tedavi sonrası ilk atak depresyon grubu ile IL-6 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte; bu değerlerin sağlıklı kontrol grubunda daha düşük olduğu görülmektedir. Diğer yandan IL-6 üzerindeki VKI ve sigara kullanım miktarının etkileri gözönüne alınarak bu parametreler ekarte edilerek analizler tekrarlandığında dahi gruplar arasındaki farklılıkların aynı kaldığı saptanmıştır.

Diğer yandan TAS değerleri ele alındığında, katılımcıların TAS düzeylerinin 0,515 – 2,355 arasında değiştiği ($X=1,45$; $ss=,41$), gruplar arasında ise TAS değerleri açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($F=,958$; $p>,05$; $\eta^2=,02$). Buna göre, ilk atak depresyon hastalarında ($X=1,39$; $ss=,45$) bu değer diğer üç gruba göre daha düşük bulunmuş olsa dahi elde edilen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Benzer şekilde, tekrarlayan depresyon hastalarının ($X=1,41$; $ss=,38$), sağlıklı kontrol grubu ($X=1,55$; $ss=,42$) ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastalarına ($X=1,48$; $ss=,42$) göre TAS düzeyleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir. Ayrıca, sağlıklı kontrol grubu ile tedavi sonrası ilk atak depresyon grubu arasında TAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte; bu değerlerin sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir.

Son olarak TOS düzeyi değerlendirildiğinde, katılımcıların TOS düzeylerinin 2,92 – 14,20 arasında değiştiği ($X=7,89$; $ss=1,85$), gruplar arasında ise TOS değerleri açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($F=7,121$; $p<,001$; $\eta^2=,15$). Buna göre, ilk atak depresyon hastaları ($X=9,06$; $ss=1,80$) ile tekrarlayan depresyon hastaları ($X=7,90$; $ss=1,90$), sağlıklı kontrol grubu ($X=7,38$; $ss=1,18$) ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastaları ($X=7,22$; $ss=1,89$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu; buna göre ilk atak depresyon hastalarının TOS değerlerinin diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan depresyon hastalarının sağlıklı kontrol grubu ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hastalarına göre TOS değerleri daha yüksek olarak saptansa da, bu farklılıklar istatistiksel olarak bir anlamlılık içermemektedir. Benzer şekilde, sağlıklı kontrol grubunun TOS

değerleri tedavi sonrası ilk atak depresyon grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ek olarak TNF- α , IL-6, TAS ve TOS düzeyleri, tüm depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki olası farklılıklar açısından incelenmiştir. Tek Yönlü MANOVA ile belirlenen Box's Test sonucu anlamlı çıkmasıyla (Box's $M=45,099$; $F=4,256$; $p<.001$) temel varsayım olan varyans-kovaryans eşitliğinin reddedildiği görülmüştür. Ayrıca, grup değişkeninin TNF- α , IL-6, TAS ve TOS düzeyleri üzerindeki temel etkisinin anlamlı olduğu görülmüştür ($F(4,94) = 129,31$, $p<.001$, Wilk's $\Lambda = .15$ partial $\eta^2 = .84$). Bu sonuç, gruplar arasında TNF- α , IL-6, TAS ve TOS değerlerinden en az birinde anlamlı farklılık olduğunu gösterdiğinden, varyans analizi sonuçları değerlendirilmiştir.

TNF- α değeri varyans analizi sonuçları bazında incelendiğinde; gruplar arasında ise TNF- α değerleri açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($F=451,867$; $p<.001$; $\eta^2 = .82$). Buna göre, depresyon hastalarının ($X=177,4$; $ss=2,42$) TNF- α değerleri sağlıklı kontrol grubuna ($X=83,87$; $ss=3,6$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

İkinci olarak IL-6 değerleri incelendiğinde, gruplar arasındaki farkın anlamlı ölçüde olduğu saptanmıştır ($F=13,03$; $p<.001$; $\eta^2 = .118$). Buna göre, depresyon hastalarının ($X=112,94$; $ss=4,3$) IL-6 değerleri sağlıklı kontrol grubuna ($X=84,23$; $ss=6,6$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Tüm Depresyon (ilk atak ve tekrarlayan atak) Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerindeki Olası Farklılıklar Açısından Karşılaştırılması

	Depresyon(ss)	Sağlıklı Kontrol(ss)	Karşılaştırma		
			F	p	η^2
TNF-α	177,40 (2,42)	83,87(3,6)	451,867	,000	,823
IL-6	112,94(4,3)	84,23(6,6)	13,03	,000	,118
TAS	1,4(.04)	1,54(.075)	2,767	,099	,028
TOS	8,41(.21)	7,38(.31)	7,417	,008	,071

*Manova testi kullanılmıştır.

Diğer yandan TAS değerleri ele alındığında, depresyon grubu ($X=1,4$; $ss=,04$) ve sağlıklı kontrol grubun ($X=1,54$; $ss=,075$) arasında TAS değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($F=2,767$; $p>,05$; $\eta^2=,028$).

Son olarak TOS düzeyi değerlendirildiğinde, gruplar arasında ise TOS değerleri açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($F=7,417$; $p<,001$; $\eta^2=,071$). Buna göre, depresyon hastalarının ($X=8,41$; $ss=,21$) TOS değerleri sağlıklı kontrol grubuna ($X=7,38$; $ss=,31$) göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Tablo 14)

İNFLAMASYON PARAMETRELERİ (TNF-A, IL-6) VE OKSİDATİF METABOLİZMA DEĞERLERİ (TAS, TOS) ÜZERİNDE TEDAVİYE BAĞLI OLUŞABİLECEK OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Çalışmanın bir diğer temel hedefine paralel olarak, ilk atak depresyon hastalarının tedavi öncesi ve sonrasında alınan TNF- α , IL-6, TAS ve TOS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Buna göre, TNF- α ($F(1,30) = 322,747$, $p<,001$, Wilk's $\Lambda = ,09$ partial $\eta^2=,92$) ve TOS ($F(1,30) = 56,101$, $p<,001$, Wilk's $\Lambda = ,35$ partial $\eta^2=,65$) değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın meydana geldiği; her iki değer de tedavi sonrasında düştüğü görülmüştür. Bunun yanında, hastaların tedavi sonrasında IL-6 değerlerinin azalmasına rağmen bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($F(1,30) = 1,497$, $p>,05$, Wilk's $\Lambda = ,95$ partial $\eta^2=,05$). Ayrıca hastaların tedavi sonrasında TAS değerlerinin artmasına karşın bu artışın da anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($F(1,30) = 1,103$, $p>,05$, Wilk's $\Lambda = ,97$ partial $\eta^2=,04$) (Tablo 15).

TNF- α , IL-6, TAS ve TOS değerlerini etkileyebileceği düşünülen cinsiyet, başlangıç yaşı, hastaneye yatış öyküsü, aile öyküsü, suisid öyküsü, HDDÖ skoru (depresyon şiddeti), sigara kullanımı gibi faktörler göz önünde bulundurularak gruplararası farklılıklar yeniden analiz edilmiştir. Analizler yapılırken uluslararası ölçütlere göre; VKİ 25'in altında olanlar "normal kilolu", 25-29.9 arası olanlar "fazla kilolu", 30 ve üzeri değerler ise "obez"; hastalık başlangıç yaşı 18'in altında ve üstünde olmak üzere, altında olanlar "erken başlangıçlı"; son olarak HDDÖ 8-15 puan arası olanlar "hafif", 16-28 arası "orta", 29 ve üzeri "ağır" derecede depresyon

olarak kategorik değişkenlere ayrılarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda yapılan analizlerde, başlangıç yaşı, hastaneye yatış öyküsü, suisid öyküsü, HDDÖ skoru (depresyon şiddeti), sigara kullanımı gibi değişkenler açısından sonuçlar farklılık göstermese de; yalnızca cinsiyet bazında bazı farklılıklar saptanmıştır.

TNF- α , IL-6, TAS ve TOS değerleri cinsiyet bazında yeniden analiz edilmiştir. Buna göre; yalnızca erkek ya da yalnızca kadın katılımcılarda gruplararası farklılıkların analiz edildiği sonuçların, tüm katılımcıların dahil edildiği analizlere kıyasla farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Şöyle ki, yalnızca erkek hastaların dahil edildiği analizde tüm katılımcıların dahil edildiği analiz sonuçlarına benzer şekilde, TNF- α (F (1,7) = 93,545, p<,001, Wilk's Λ =,07 partial η^2 =,93) ve TOS (F (1,7) = 26,195, p<,01, Wilk's Λ =,21 partial η^2 =,79) değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Ancak ek olarak, TAS (F (1,7) = 8,515, p<,05, Wilk's Λ =,07 partial η^2 =,55) değerinde de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık ortaya çıkmış; tedavi sonrasında bu değerlerin anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür. Katılımcıların IL-6 değerlerinin ise tedavi sonrasında daha düşük olduğu görülmüş olmakla birlikte bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (F (1,7) = 2,273, p>,05, Wilk's Λ =,76 partial η^2 =,25) (Tablo 16).

Tablo 13. İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma		
	(ss)	(ss)	F	p	η^2
TNF-α	176,66 (10,84)	106,97 (24,44)	322,747	,000	,92
IL-6	93,64 (24,44)	84,89 (23,09)	1,497	,231	,05
TAS	1,39 (,45)	1,48 (,42)	1,103	,302	,04
TOS	9,06 (1,80)	7,23 (,99)	56,101	,000	,65

*Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır.

Tablo 14. Erkek İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma		
	(ss)	(ss)	F	p	η^2
TNF-α	183,89 (8,02)	113,87 (18,57)	93,545	,000	,93
IL-6	113,65 (24,89)	103,20 (27,17)	2,273	,175	,25
TAS	1,42 (,31)	1,62 (,27)	8,515	,022	,55
TOS	8,84 (1,46)	7,33 (,91)	26,195	,001	,79

* Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır.

Yalnızca kadın hastaların dahil edildiği analizde ise, tüm katılımcıların dahil edildiği analiz sonuçlarıyla aynı değerler elde edilmiş; TNF- α (F (1,22) = 221,495, $p < ,001$, Wilk's $\Lambda = ,09$ partial $\eta^2 = ,91$) ve TOS (F (1,22) = 38,334, $p < ,001$, Wilk's $\Lambda = ,37$ partial $\eta^2 = ,64$) değerlerinin sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmesine karşın; IL-6 (F (1,22) = ,353, $p > ,05$, Wilk's $\Lambda = ,98$ partial $\eta^2 = ,02$) değerlerinin azaldığı ve TAS (F (1,22) = ,214, $p > ,05$, Wilk's $\Lambda = ,99$ partial $\eta^2 = ,01$) değerlerinin arttığı görülsede bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 15. Kadın İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma		
	(ss)	(ss)	F	p	η^2
TNF-α	174,14 (10,68)	104,57 (26,10)	221,495	,000	,91
IL-6	86,68 (26,64)	83,91 (19,80)	,353	,558	,02
TAS	1,38 (,49)	1,43 (,46)	,214	,648	,01
TOS	9,13 (1,92)	7,20 (1,05)	38,334	,000	,64

* Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır.

Yalnızca suisid öyküsü olanlar ya da yalnızca suisid öyküsü olmayanlar dahil edilerek gruplararası farklılıklar analiz edildiğinde, sonuçların tüm katılımcıların dahil edildiği analiz sonuçlarına benzer farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Şöyle ki, yalnızca suisid öyküsü olanların dahil edildiği analizde tüm katılımcıların dahil

edildiği analiz sonuçlarına benzer şekilde, TNF- α (F (1,5) = 84,529, p<,001, Wilk's Λ =,056 partial η^2 =,944) ve TOS (F (1,5) = 8,422, p<,05, Wilk's Λ =,373 partial η^2 =,627) değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 16. Suisid Öyküsü Olan İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	F	Karşılaştırma	
	(ss)	(ss)		p	η^2
TNF-α	182,41(4,783)	121,013(9,443)	84,529	0	0,944
IL-6	90,547(13,072)	85,668(9,251)	0,327	0,592	0,061
TAS	1,303(,138)	1,617(,172)	4,039	0,101	0,447
TOS	9,232(1,203)	7,023(,586)	8,422	0,034	0,627

* Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır.

Yalnızca suisid öyküsü olmayanların dahil edildiği analizde ise, tüm katılımcıların dahil edildiği analiz sonuçlarıyla benzer şekilde TNF- α (F (1,24) = 253,835, p<,001, Wilk's Λ =,086 partial η^2 =,914) ve TOS (F (1,24) = 49,101, p<,001, Wilk's Λ =,328 partial η^2 =,672) değerlerinin tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düştüğü saptanmıştır. Ayrıca IL-6 (F (1,24) =1,129, p>,05, Wilk's Λ =,955 partial η^2 =,045) değerlerinin azaldığı ve TAS (F (1,24) = ,122, p>,05, Wilk's Λ =,995 partial η^2 =,005) değerlerinin arttığı görülsede bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (Tablo 19).

Ayrıca VKI (normal, kilolu, obez), HDDÖ (orta ve ağır), sigara kullanımı olup olmaması açısından gruplararası farklılıklar yeniden analiz edildiğinde ise tedavi öncesi ve sonrası tüm katılımcıların dahil edildiği analizlerle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 17. Suisid Öyküsü Olmayan İlk Atak Depresyon Hastalarının TNF- α , IL-6, TAS ve TOS Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

			Karşılaştırma		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	F	p	η^2
	(ss)	(ss)			
TNF-α	175,278(2,079)	103,597(4,791)	253,835	,000	,914
IL-6	94,377(5,638)	89,658(4,718)	1,129	,299	,045
TAS	1,41(,094)	1,443(,085)	,122	,730	,005
TOS	9,014(,298)	7,285(,18)	49,101	,000	,672

* Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Major depresyon yinelemelerle giden, yüksek yeti yitimine neden olan ve sık görülen bir hastalıktır [1]. Tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki kez çökkünlük geçirenlerin %70'i üçüncü çökkünlük dönemini geçirmektedir. Üç kez çökkünlüğü olanların ise %90'ı yinelemekte olup, her bir yineleme, bir sonraki yineleme riskini artırmaktadır [6]. Depresyonun görülme sıklığının günümüze doğru giderek artış göstermesi, tedavi zorluğu, tekrarlaması ve kronikleşmesi ile birlikte yeti kaybına yol açması ve ekonomik sonuçları nedeni ile bu alanda yapılan araştırmaların önemi giderek artmaktadır [7,8]. Depresyon çok etkenli etiyojolojiye sahip biyopsikososyal bir sendrom olarak ele alınsa da patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler yeterince anlaşılammıştır [9]. Son dönemde yapılan birçok çalışmada depresyonun patofizyolojisinde sitokinlerin aracılık ettiği inflamatuvar süreçler ve oksidatif stresin rol oynadığının gösterilmesiyle bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır [10,11]. Bu doğrultuda çalışmamızda ilk atak major depresif bozukluk ve tekrarlayan major depresif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda bazı inflamatuvar (TNF- α , IL-6) ve oksidatif (TAS, TOS) parametreler karşılaştırılmış; aynı zamanda ilk atak depresif bozukluk tanılı hastalarda sağaltım sonrası (sağaltıma başlandıktan 8 hafta sonra) parametrelerin değişimi incelenmiştir. Ek olarak inflamatuvar ve oksidatif

parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Böylece; inflamatuvar ve oksidatif sistemlerin depresif bozukluk ve birbirleri ile ilişkisi, tekrarlayan atakların inflamatuvar ve oksidatif parametrelere etkisi ile sağaltımının parametreler üzerinde değişikliğe yol açıp açmadığı araştırılmıştır. Aynı zamanda sitokin seviyeleri ve oksidatif metabolizma değişkenlerini etkileyebileceği düşünülen, daha önce birçok çalışmada hem genel popülasyonda hem de psikiyatrik hasta örnekleminde çalışılan yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ gibi faktörlerin yanında depresif bozukluğa özgü bazı klinik özellikler de gözönünde bulundurulmuştur [103,148]. Daha önce major depresyonda çeşitli inflamatuvar ve oksidatif değişkenler ile antidepresan tedavinin bu değişkenler üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca depresyon dahil birçok hastalıkta inflamatuvar ve oksidatif sistemler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız; ilk atak ve tekrarlayan depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerde bazı inflamatuvar (TNF- α , IL-6) ve oksidatif (TAS ve TOS) değişkenlerin karşılaştırıldığı, aynı zamanda tedavinin bu değişkenler üzerindeki etkisinin değerlendirildiği ve inflamatuvar ve oksidatif sistemler arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır.

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya katılan hasta grubun yaş ortalaması orta yaş aralığındadır ve çoğunluğu kadın cinsiyetten oluşmuştur. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu depresyonun özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiğini ve kadınlarda iki kat daha sık görüldüğünü bildirmektedir [1,8]. Çalışmamızda da gözlenen bu durum depresyonun doğasıyla uyumluluk göstermektedir. Kadınlarda depresyonun daha sık görülmesini açıklayan çalışmalar, genetik ve üreme işlevi, nörotransmitter, nöroendokrin ve sirkadiyen sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesinden kaynaklandığı görüşünü ileri sürmektedirler. Depresyonla ilgili tutum ve tedavi arayışında erkeklerin geleneksel yargılar etkisiyle daha az başvurusu da olasılıkla kadın hasta sayısının fazla olmasına yol açmaktadır [235]. Depresyonun tekrarlama ve kronikleşme eğiliminde olduğu, hastalık ilerledikçe hastaların daha sık ve uzun ataklar geçirdiği bilinmektedir. Ayrıca yeni epidemiyolojik çalışmalarda depresyon

sıklığının erken yaşlarda artıyor olabileceği gösterilmiştir [2]. Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak, ilk atak depresyon grubunun yaş ortalaması tekrarlayan depresyon grubuna göre düşük bulunmuş; ayrıca yapılan korelasyon analizinde yaş ile geçirilmiş atak sayısı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Her ne kadar inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin yaş ile değişebildiği bildirilse de [103] [148]; yapılan korelasyon analizlerinde yaş ve değerlendirilen parametreler arasında ilişki saptanmaması nedeniyle çalışmamızda gruplar arası yaş farkının sonuçları etkilemediği varsayılmıştır. Diğer sosyodemografik veriler incelendiğinde olguların çoğunluğunun evli olduğu, kentsel bölgede yerleşim gösterdiği, düzenli bir işte çalıştığı, gelir seviyelerinin orta ve düşük düzeyde olduğu bu nedenle depresyon hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında çalışmamızı etkileyebilecek belirgin ve ayırt edici bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Depresyonun ortalama başlangıç yaşının 40 yaş olduğu, hastaların %50'sinde hastalığın 20-50 yaşlar arasında görüldüğü bilinmektedir [1,2]. Çalışmamızda da her iki depresyon grubunun ortalama başlangıç yaşları literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmalarda sigara kullananlarda depresyon görülme olasılığının artmış olduğu, depresyon tanılı hastalarda da normal popülasyona göre sigara kullanımının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yaşamlarının herhangi bir döneminde depresyon geçirenlerde sigara kullanım oranı normalden yüksek bulunmuştur. Depresyonda sigara kullanımının self medikasyon aracı olabileceği de savunulmaktadır. Ayrıca depresyon skorları arttıkça sigara kullanım oranlarının arttığı saptanmıştır [236]. Çalışmamızda tüm gruplar sigara kullanımı ve kullanım miktarı açısından incelendiğinde; tekrarlayan depresyon grubunun sağlıklı kontrollere göre sigara kullanma oranlarının artmış olduğu; aynı zamanda ilk atak depresyon grubuna göre daha fazla miktarda sigara tükettikleri saptanmıştır. Bu bulguların yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Tekrarlayan depresyon grubunun yaş ortalamasının ilk atak depresyon grubundan fazla olmasının da iki grup arasındaki sigara kullanım miktarını (paket/yıl) etkileyebileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ve HDDÖ skorları arasında bulunan anlamlı ve pozitif ilişki depresyon şiddeti arttıkça sigara kullanımının arttığını göstermektedir. Bu bulgunun sigaranın self medikasyon amaçlı kullanımıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sigara kullanımının özellikle oksidatif

süreçlerde etkisinin olduğu ve oksidatif parametreleri etkileyebileceği bilinmektedir [168]. Sigara kullanma sıklığı, depresif ve anksiyete bozukluğu olan kişilerde [167,237] olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; bu yükseklik sigara kullanımı ile oksidatif stres arasındaki ilişkiye bağlanmıştır [168]. Çalışmamızda sigara kullanımı dışlama kriteri olarak alınmamış ayrıca sigara kullanım miktarı kısıtlanmamıştır. Bu nedenle yapılan analizlerde bu faktörler göz önünde bulundurulmuştur.

GRUPLAR ARASINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE TEDAVİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Depresyonun inflamatuvar hipotezine göre; şiddetli fiziksel ya da psikolojik stresin yol açtığı immün sistemdeki dengesizliğin SSS'i etkileyerek psikopatolojilere neden olabileceği, depresyonun strese adaptasyonda yetersizlik, buna bağlı anormal iltihabi cevap ve sitokinlerce oluşturulduğu varsayılmaktadır [181]. İnflamatuvar hastalıklarda beklenenden yüksek oranda depresyon görüldüğü, hastalıkları nedeniyle sitokinlerle tedavi edilenlerde artmış depresyon riski olduğu bilinmektedir. Depresyon hastalarının üçte birinde herhangi bir tıbbi hastalık yokken bile periferik inflamatuvar göstergelerde artış olduğunun gösterilmesi depresyon ve inflamatuvar mekanizmalar arasındaki bağlantıyı desteklemektedir [16]. Sitokinlerin nörotransmitterleri etkileme, glial hücrelerdeIDO'ı uyararak serotonini azaltma ve glutamat toksisitesine yol açma, glukokortikoid reseptör direncine yol açarak HPA eksen aktivitesini artırma, BDNF etkinliğini azaltarak nöroplastisiteyi bozma gibi mekanizmalar üzerinden depresyona yol açtığı düşünülmektedir [70,77].

Buna göre; öncelikle inflamatuvar parametreleri etkileyebileceği düşünülen, inflamatuvar tıbbi hastalığı (romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, kanser, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi) bulunanlar, bildirilen herhangi bir aktif enfeksiyonu olanlar ve ilaç kullanan hastalar (antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), sistemik kortikosteroidler, sitokin tedavisi gibi) çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca analizler yapılırken değişkenler üzerinde etkili olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, mevcut sigara kullanımı ve kullanım miktarı gibi faktörler göz önünde bulundurulmuştur [103].

Yapılan bir çok metaanalizde depresyonda serum ve plazma IL-1, IL-6, TNF α ve CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [86,89,238,239]. İlk olarak 1967-2008 yılları arasında yapılan araştırmaların incelendiği bir meta analiz çalışmasında, depresyonda CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerini araştıran çalışmalar gözden geçirilmiş; depresyon ve IL-1, IL-6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu görülmüştür [85]. Bir başka meta analizde ise 1960-2009 arasındaki yayınlar değerlendirilmiş; bu çalışmaya depresyon tanısı konulan ve antidepresan ilaç kullanımı olmayan araştırmalar alınmıştır. Ek tıbbi hastalık varlığı (kanser, kalp hastalığı gibi) ve ek ilaç tedavisi kullanımı olan çalışmalar ile kontrol grubu bulunmayan çalışmalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Sonuçta 24 araştırma çalışmaya dahil edilmiş ve TNF- α düzeylerinin depresyonu olan grupta kontrol grubuna göre yüksek olduğu (13 çalışma, 438 hasta, 350 sağlıklı kontrol); IL-6 düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu (16 çalışma, 492 hasta, 400 sağlıklı kontrol) tespit edilmiştir [86]. Geniş örneklemlili bir toplum çalışmasında (2861 birey), depresif belirtiler ile IL-6, TNF- α ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [240]. Ek tanılı hastaların olduğu çalışmalar çıkarılarak yapılan başka bir meta-analizde de önceki meta-analiz çalışmasından farklı olarak IL-1 düzeylerinin depresyonu olan hastalar ve sağlıklılar arasında bir farklılık göstermediği ileri sürülmüş ve depresyon hastalarının, sağlıklılardan daha yüksek sIL-2 reseptörü, TNF- α ve IL-6 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bir diğer meta-analizde TNF- α (13 çalışma) ve IL-6 (16 çalışma) düzeyleri depresyon hastalarında kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; aynı zamanda depresyon hastalarında TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artmasıyla (periferik kan ve BOS örneklerinde) inflamasyon belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Benzer bulgular geç dönem depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda da saptanmıştır [110,114,241]. Yakın tarihli bir metaanalizde de 82 vaka kontrol çalışması incelenmiş, depresyonda TNF- α ve IL-6'nın dahil olduğu inflamatuvar sitokin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir [242]. Bu doğrultuda bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızda tekrarlayan depresyon hasta grubunun TNF- α düzeyleri tedavi sonrası ilk atak depresyon hasta grubu ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan depresyon grubunun TNF-

α düzeyleri tedavi öncesi ilk atak depresyon grubundan düşük saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Her iki grubun da tedavi kullandığı göz önüne alındığında bu durumun kullanılan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan) ve tedavi süresi ile açıklanabileceği gibi hastalık süresi ya da bireysel farklılıklardan da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca tedavi almamış ilk atak depresyon grubu hastaların TNF- α düzeylerinin de sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu saptanmıştır. IL-6 düzeylerine bakıldığında ise; bu değerin tekrarlayan depresyon hasta grubunda hem ilk atak depresyon hasta grubu (tedavi öncesi ve sonrası) hem de sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası ilk atak depresyon hasta grubunun IL-6 değerleri sağlıklı kontrollerden yüksek saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde IL-6 düzeylerinin incelendiği geçmiş çalışmalarda çelişkili sonuçların olduğu görülmüştür. Depresyonda IL-6 seviyelerinin arttığını gösteren birçok çalışma bulunsa da kimi çalışmalarda depresyon ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır [243]. Çalışmamızda da yalnızca tekrarlayan depresyon grubunun IL-6 düzeyleri ilk atak depresyon ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş; diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçların daha önce bir çok çalışmada bildirilen; tedavinin süresi, uygulanan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan vs.), hasta grubunun yaşı, cinsiyeti, bireysel bağışıklık durumu ve inflamasyona yanıt düzeylerine bağlı olabileceği gibi değerlendirilmeye alınan sitokinlerin karakteristik özellikleri gibi faktörlerle de ilişkili olabileceği düşünülmüştür [103,106]. Ayrıca IL-6 sonuçlarındaki tutarsızlığın, akut ve kronik inflamatuvar uyarana yanıt olarak IL-6 gen ekspresyonundaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini veya IL-6 üretimini etkileyen farklı depresif etiyolojik faktörlerin sonucu olabileceğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır. IL-6'nin anti-inflamatuvar etkilere sahip olan birkaç proinflamatuvar sitokinlerden biri olduğu böylece IL-6 konsantrasyonlarındaki artışın ya da azalmanın, inflamatuvar durumlar sırasında her zaman diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimine paralel olmayabileceği de söylenmektedir. [244].

Çalışmamızda depresyon grubunda geçirilmiş atak sayısının TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır, bu bulgu daha önceki çalışmalarla uyumludur. Önceki çalışma bulguları depresyon etyolojisinde inflamatuvar yanıtın

önemli bir yer tuttuğu, özellikle tekrarlayan depresyon hastalarında inflamatuvar yanıtın hastalığın tekrarlamasına zemin hazırlayan bir etken olabileceğini göstermektedir [176,178]. Moylan ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada inflamasyonun depresyonun kronikleşmesinde önemli bir rolü olduğu, sonraki ataklara yatkınlığı arttırdığı ve hastalığın ilerleyici seyrini hızlandırdığını göstermişlerdir. Ayrıca inflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin depresif atak sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin; Neopterin, 2 depresif atak geçirmiş hastalarda, 1 atak geçirenlere kıyasla anlamlı ölçüde artmış bulunurken, neopterin, IL-1 ve TNF- α düzeylerinin ise 3 depresif atak geçiren hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, önceki depresif atakların proinflamatuvar sitokin yanıtı ve ilgili mekanizmalara duyarlılığı artırarak sonraki depresif ataklar için yatkınlık yarattığını desteklemektedir [176]. Ek olarak, yaşam boyu depresyon öyküsü olan hastalarda, erken puerperiumda IL-6 ve çözünür IL-1 reseptör antagonisti (monositik aktivasyonu belirten) gösterilmiş; bunun da önceki depresyonun inflamatuvar yanıtları duyarlı hale getirmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Eller ve ark. (2009) tarafından yürütülen bir çalışmada, sIL-2R ve TNF- α düzeyleri açısından; ilaç kullanımı olmayan ilk atak ve tekrarlayan depresyon hasta grubu ile daha önce tedavi almış remisyonda depresyon hasta grubu olmak üzere 3 farklı depresyon grubu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. sIL-2R düzeyleri, remisyonda depresyon hasta grubunda sağlıklı kontrollere ve tekrarlayan depresyon hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuşken; tekrarlayan depresyon hasta grubunda, remisyonda depresyon hasta grubu ve ilk atak depresyon hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeylerinin ise tekrarlayan depresyon hasta grubunda, remisyonda depresyon hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır [177]. Konu ile ilgili az sayıda çalışma bulunsa da; bu bulgular ışığında tek bir depresif atağın, depresyonla ilişkili sitokinlerin düzeylerini artırarak, depresyonun oluşması, tekrarlaması ve nöroprogresif süreçlerin tetiklenmesine katkıda bulunduğu, yeni depresif epizotların olasılığını artırdığı aynı zamanda bazı proinflamatuvar sitokin düzeylerinin depresif atak sayısı ile ilişkili olabileceğini gösterdiği bilinmektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak; çalışmamızda ilk atak depresyon ve tekrarlayan depresyon grubu arasında TNF- α ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında; tekrarlayan depresyon hastalarında her iki değer de tedavi sonrası

ilk atak depresyon hastalarına göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ek olarak IL-6 düzeylerinin, tekrarlayan depresyon grubunda tedavi öncesi ilk atak depresyon grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir.

Artmış BOS IL-6 düzeyi depresyonun şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da hem TNF- α hem de IL-6 seviyeleri, HDDÖ ve KGiÖÖ puanları ile pozitif ilişkili bulunmuştur [245,282]. Ek olarak aralıklı psikiyatrik kontrollerin yapıldığı 10 yıllık bir izlem çalışmasında, düşük BOS IL-6 konsantrasyonlarının depresif belirtilerin ortaya çıkışını öngördüğü gösterilmiştir [246]. Aynı zamanda IL-6 düzeyleri ile depresyon şiddeti ve suisid öyküsü arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir [247]. Geriatrik popülasyonda yapılmış bir çalışmada suisid girişimi olan ya da suisid fikirleri taşıyan depresyon hastalarında TNF- α ve IL-6 değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [248,249]. Levine J ve ark. (1999) da suisid girişiminde bulunan depresyonlu hastalarda BOS'ta IL-6 düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir [250]. Benzer şekilde çalışmamızda da suisid öyküsü olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmış; suisid öyküsü bulunanlarda TNF- α düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. IL-6 değerlerinde de yükseklik saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubu yatış öyküsü açısından karşılaştırıldığında, TNF- α ve IL-6 düzeyleri daha önce yatarak tedavi öyküsü bulunanların bulunmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Depresyon şiddeti arttıkça hastanede yatış oranının arttığı gözönünde bulundurulduğunda bu bulgunun hastalık şiddeti ve inflamatuvar sitokin düzeyi arasındaki korelasyonu destekleyebileceği düşünülmüştür. [251,252].

Yapılan çalışmalarda ayakta tedavi gören hastaların yatan hastalara göre immünolojik profillerinde farklılıkların olduğu (lenfosit hücrelerinde daha fazla artış gözleendiği), mitojen uyarımından sonra lenfosit proliferasyonuna daha iyi yanıt verdiklerini göstermiştir [253]. Ancak bazı çalışmalarda ise ayakta tedavi gören depresyon hastalarının IL-1b ve IL-6 değerlerinde anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır [202,254-256]. Psikiyatrik yatış öyküsünün artan proinflamatuvar sitokin seviyelerine neden olabileceği de daha önce yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir [257]. Bu nedenle hastanede yatma durumunun inflamatuvar parametreler açısından önemli bir karıştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda bu durum gözönünde bulundurulmadığından hasta grubu ayakta tedavi gören ve yatan

hastalardan oluşmaktadır. Buna göre ileride yapılacak çalışmalarda hastanede yatma durumunun gözönünde bulundurulmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Sitokin düzeylerindeki değişikliklerin depresyon alttiplerinde farklılık gösterebileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır. Atipik depresyonlularda tipik depresyonlulara kıyasla artmış IL-6 ve CRP düzeyi [258,259] melankolik depresyonlularda kontrollerden daha yüksek CRP ve IL-6 düzeyleri [260,261], depresyonu olan gebelerde de artmış IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri [262] saptanmıştır. Deak ve ark. (2005)'ın yaptığı bir çalışmada ise depresyon hastaları melankolik veya melankolik olmayan, akut veya kronik, şiddetli veya orta, epizodik veya tekrarlayan olacak şekilde gruplara ayrılmış ancak depresyon grubu ve sağlıklı kontroller arasında IL-1b, IL-6, IFN-c açısından fark saptanmamıştır [263]. Geniş örneklemlerli bir toplum çalışmasında, depresif belirtiler ile IL-6, TNF- α ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Depresif ve anksiyete belirtileri ölçeklerle değerlendirildiğinde ise hem depresyon hem de anksiyetenin somatik belirtileri ile IL-6, TNF- α ve CRP düzeyleri arasında ilişki bulunması nedeniyle bu belirtilerin inflamasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [240]. Bizim çalışmamızda depresyon hastaları ilk atak ve tekrarlayan depresyon şeklinde iki gruba ayrılmış; depresyon alttipleri ve semptom çeşitleri açısından değerlendirme yapılmamıştır. Gelecek çalışmaların bu konunun aydınlatılması açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Geç yaşta depresyon hastalarında CRP, IL-6 gibi inflamatuvar değişkenlerin incelendiği bir çalışmada; değişkenler üzerinde etkili olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, eğitim, yalnız yaşama, mevcut sigara, alkol alımı (Garretsen, 1983), ilaç kullanımı (antidepresanlar, antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), sistemik kortikosteroidler ve statinler), çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ve kronik hastalıkların bulunup bulunmaması gibi faktörler göz önünde bulundurularak analizler yapılmıştır. Bu çalışmada katılımcıların IL-6 düzeylerinin karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak depresyon riskini artırdığı gösterilmiştir [114]. Benzer şekilde çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde de VKİ, sigara kullanımı gibi faktörler ile IL-6 düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmış; bu faktörler dikkate alınarak analizler yapıldığında sonuçların değişmediği gözlenmiştir.

Literatürde antidepresan tedavinin sitokin seviyeleri üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunsa da; sonuçların çelişki gösterdiği görülmüştür. Bazı

çalışmalarda antidepresanların inflamatuvar parametrelerde değişikliğe yol açmadığı bildirirse de antidepresanların inflamasyon üzerinde düzenleyici etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Antidepresanların proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve aktivasyonu üzerinden etki ettikleri düşünölmektedir [180]. Serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) antidepresan tedavi ile azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir [196]. 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında, tedavi öncesi ve sonrası TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin ölçüldüğü yayınlar değerlendirilmiş, tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı, SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı saptanmıştır. Bu metaanalizde yer alan çalışmalar, SSRI tedavisinin özellikle IL-1b, IL-6 ve muhtemelen TNF- α seviyelerini azaltabileceğini göstermektedir, ancak bu sonuçlar sadece SSRI kullanan çalışmaların azlığı nedeniyle dikkatle yorumlanmıştır [197]. Buna ek olarak metaanalizlerde özellikle SSRI'ların IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [207]. Yapılan bir metaanalizde, antidepresanlar ile tedavi sonrası interlökin IL-4, IL-6 ve IL-10 seviyelerinin azaldığı; IL-1b seviyelerinin, SSRI tedavileri sonrasında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Antidepresan ilaçlarla tedavi sonrası IL-2, TNF- α , ve CRP düzeylerinin ise anlamlı olarak etkilenmediği tespit edilmiştir [206]. Diğer taraftan, SNRI'lerin venlafaksin ve duloksetin, sırasıyla, TNF- α [198] ve IL-6 seviyelerinde bir artış ile ilişkili olduğu görölmektedir ve SNRI'lar arasındaki bu fark, norepinefrinin doğal immün hücreler üzerindeki bilinen pro-inflamatuvar etkileri ile tutarlı bulunmuştur [199,200]. Çalışmamızda yalnızca SSRI tedavisi kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. Farklı grup antidepresanların karşılaştırılması aynı zamanda tedavi dozunun etkisini değerlendirirken tedavi dozunun standardize edilmesi ya da ilaç kan düzeylerinin incelenmesinin ileriki çalışmalar için önemli olabileceği görölmektedir.

Yapılan bir çalışmada 24 depresyon hastası çalışmaya alınmış; 6 haftalık amitriptilin tedavisinden önce ve sonra tedaviye cevap veren ve tedaviye cevap vermeyen gruplar arasında, IL-6, TNF- α seviyeleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi IL-6 düzeyi, tedaviye cevap veren grupta kontrol grubuna göre düşük iken, tedaviye

cevap vermeyen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi TNF- α düzeyinin tedaviye cevap veren ve vermeyen her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğu, tedavi süresince sadece tedaviye cevap veren grupta anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası dönemde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrası sitokinlerin düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunamamış olsa da; tedavi öncesi bazı sitokin düzeylerinin tedaviye cevapta gösterge olabileceği değerlendirilmiştir [188]. Benzer şekilde; birçok çalışma ve metaanalizde tedaviden önce artmış plazma IL-6 ve TNF- α düzeylerinin tedaviye yetersiz cevabın yordayıcısı olduğu [18,208]; aynı zamanda tedavi öncesi yüksek TNF- α düzeylerinin sitaloprama cevapsızlıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [205]. Çalışmamızda ilk atak depresyon grubu hastalarının tümünün tedaviye yanıt veren hastalardan oluşmaktadır, tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda ise tedavi tanıtının değerlendirilmemiştir. Tedaviye yanıt durumu ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin yapılacak çalışmalar açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışma sonuçlarının, sitokin üretimi üzerindeki akut etkileri yansıttığı, antidepresanların gecikmiş klinik etki başlangıçları göz önüne alındığında, antidepresanların kronik kullanımı ile ilgili çalışmaların anlamlı olabileceği savunulmaktadır. Çalışmamızda 8 hafta antidepresan tedavi sonrasında değerlendirme yapılmıştır. Literatür incelendiğinde antidepresanların inflamatuvar süreçler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda genellikle kısa süreli sonuçların değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. [182,185,193].

Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların bireysel bağışıklık durumu ve inflamasyona yanıt düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi; hastanın yaşı, cinsiyeti, depresif atağın süresi, tekrarlayıcı doğası, şiddet, uygulanan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan vs.), tedavi direnci, kullanılan farklı biyolojik tedaviler ve metodoloji yöntemleri ile değerlendirilmeye alınan sitokinlerin karakteristik özellikleri ve seviyelerinin ölçümündeki kısıtlılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [10,179]. Depresyonda inflamatuvar parametreler ve antidepresan tedavi yanıtında ise genetik özelliklerin ilişkisi olduğu düşünülmektedir. İmmün genetik yapının depresif belirtilerin seyrini değiştirebileceği, belli sitokin gen

polimorfizmlerinin (TNF- α ve IL-1 genlerinin) depresyona yatkınlık oluşturabileceği, IL-1 β ve TNF- α gibi belli “sitokin gen polimorfizm” taşıyıcılarının depresyon geliştirme eğiliminin daha fazla olduğunu ve bu polimorfizmlerin antidepresan tedavi yanıtını belirlediği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-6 plazma düzeyi ve depresif belirtilerin “serotonin transporter gen polimorfizmleri” ile ilişkili olduğu, IL-1 β 'nın belli polimorfizmlerini taşıyan hastalarda, remisyon oranının düşük olduğu, emosyonel uyaranlara amigdala ve anterior singulat korteks yanıtının daha az olduğu bildirilmiştir [112,264]. Bu konunun çalışma sonuçlarını etkileyebileceği ve ilerleyen dönemde yapılacak çalışmalar için önemli olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar parametrelerin birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle; çalışmamızda ilk atak depresyon hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası TNF- α , IL-6 değerlerini etkileyebileceği düşünülen cinsiyet, başlangıç yaşı, hastaneye yatış öyküsü, suisid öyküsü, HDDÖ skoru (depresyon şiddeti), sigara kullanımı gibi faktörler göz önünde bulundurularak gruplararası farklılıklar yeniden analiz edildiğinde sonuçların değişmediği saptanmıştır.

Özetle; çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte, depresyonun pro ve anti inflamatuvar sitokinler arasındaki bir dengesizlikle gittiği ve antidepresan tedavinin bunu düzeltebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle depresyonun primer bir inflamatuvar hastalık olup olmadığı ve antidepresanların gösterdiği immun etkilerin bir yan etki mi yoksa biyofizyolojik etkilerinin anlamlı bir parçası mı olduğu henüz belirsiz görünse de inflamatuvar süreçlerin depresyonun biyolojik mekanizmaları ve tedavi cevabında etkili olabileceği, bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

GRUPLAR ARASINDA OKSİDATİF PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE TEDAVİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Oksidatif stresin, hücre içinde antioksidanlar ile pro-oksidan süreçler arasındaki dengenin prooksidanlar lehine kalıcı olarak bozulması sonucu serbest radikaller denilen reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminden kaynaklandığı bilinmektedir. Serbest radikaller hücredeki proteinler, lipidler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi yapıların hasarına yol açmakta ve bu şekilde apopitoz ve hücre

ölümünü tetiklemektedir [265,266]. Depresyonda artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan savunmanın mevcut olduğu, dolayısıyla depresyonun patofizyolojisinde oksidatif stresin özgün bileşenlerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir [148,267]. Bu nedenle depresyon hastalarında oksidatif stres parametreleri çalışılmaktadır. Literatür incelendiğinde araştırmaların çoğunda özgül oksidan ve antioksidan molekülleri değerlendirilmişse de; toplam oksidan ve antioksidan seviyelerinin çalışıldığı daha az sayıda çalışma olduğu görülmüştür [137]. Aynı zamanda çeşitli antidepresan tedavilerin oksidatif parametreler üzerinde etkili olabileceği ve bu süreci geri çevirebilecekleri bir çok çalışma da gösterilse de, remisyon zamanında bile bu oksidatif dengesizliğin devam ettiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir [141]. Bu nedenle antidepresan tedavilerin etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunduğu; bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Biz bu çalışmada; ilk atak depresyon (tedavi öncesi ve sonrası), tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontroller arasında TAS ve TOS değerleri üzerinden oksidatif metabolizma ve depresyon ilişkisini araştırmayı, ayrıca tedavinin bu parametreler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Öncelikle TOS düzeyleri açısından bakıldığında; tedavi öncesi ilk atak depresyon grubunun TOS değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi sonrası ilk atak depresyon grubunda ise tekrarlayan depresyon grubuna göre daha yüksek TOS değerlerine rastlanmıştır. Ancak tekrarlayan depresyon grubu, tedavi sonrası ilk atak depresyon grubu ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grubun da tedavi kullandığı göz önüne alındığında bu durumun kullanılan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan) ve tedavi süresi ile açıklanabileceği gibi hastalık süresi ya da bireysel farklılıklardan da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. İlk atak depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında oksidatif parametreler incelendiğinde; tedavi sonrası ilk atak depresyon grubunda TOS değerlerinin düştüğü gözlenmiştir. Bulgularımız yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde antidepresan tedavinin oksidatif değerlerde düşüşe yol açtığını göstermektedir.

Çalışma gruplarının TAS düzeyleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatür incelendiğinde; oksidatif stresin depresyon patogenezinde önemli bir rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olsa da; oksidatif parametrelerin düzeyleri ve antidepresanların bu parametreler üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [23,203,204]. Depresyonda oksidatif yolların; genetik polimorfizmler, psikososyal stresörler, metabolik sendrom, obezite, uyku bozuklukları, sigara içimi, D vitamini düzeyinin düşüklüğü, selenyum, folat, çinko, likopenler ve polifenoller gibi antioksidanlardan düşük diyet ve sedanter yaşam tarzı gibi birçok faktörden etkilenebiliyor olmasının çelişkili çalışma sonuçlarını açıklayabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda oksidatif parametreleri etkileyebilecek bilinen ek hastalığı olan bireyler çalışmaya alınmasa da başlangıçta biyokimyasal (lipid profili, kan şekeri, CRP, D vitamini vs.) değerlendirme yapılmamış ayrıca uyku bozuklukları depresif belirti boyutu olarak değerlendirildiği için dışlama kriteri olarak belirlenmemiştir. Her ne kadar diyet ve egzersiz gibi faktörlerin oksidatif değerleri etkilediği bilinse de katılımcılarda bu faktörler eşleştirilememiştir. VKİ ve sigara kullanımı dışlama kriteri olarak kaydedilmemiştir. Buna göre analizler yapılırken; değişkenler üzerinde etkili olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, mevcut sigara kullanımı ve kullanım miktarı, VKİ gibi faktörler göz önünde bulundurulmuş; ancak mevcut sonuçlarda değişiklik saptanmamıştır [107,166].

Tedavi öncesi ve sonrası ilk atak depresyon grubunda parametrelerdeki farklılıklar incelenmiş daha sonra; cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, önceki yatış öyküsü, HDDÖ puanına göre hastalık şiddeti, VKİ ve sigara kullanımı gibi bazı sosyodemografik ve klinik değişkenler göz önünde bulundurularak analizler yeniden yapılmıştır. Buna göre yalnızca cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede farklılık saptanmıştır. Şöyle ki; tüm ilk atak depresyon grubunun dahil edildiği analize göre; yalnızca erkek hastaların dahil edildiği analizde tedavi sonrası grupta TAS değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artış gösterdiği bulunmuştur. Daha önce kadın hastalarda yapılan çalışmalarda menstrüel siklus, gebelik gibi hormonal faktörlerin oksidatif süreçler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [268,269]. Bizim çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğunun kadın cinsiyette olması, ayrıca kadın hastalarda menstrüel döngü ve gebelik gibi etkenlerin göz önünde bulundurulmasının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu durumun cinsiyetler arasındaki farkı

açıklayabileceği varsayılsa da; kadın ve erkek popülasyonlarda yapılacak geniş katımlı çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ilk atak depresyon grubu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere parametre ölçümleri yapılmış; ancak VKİ yalnızca başlangıçta değerlendirilmiştir. Bu nedenle VKİ'nde gerek depresyon ve antidepresan tedavinin etkisiyle gerekse farklı etkenlerden kaynaklı oluşabilecek değişiklikler ve bu değişikliklerin oksidatif parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Ek olarak çalışmamızda yalnızca SSRI grubu antidepresanların oksidatif parametreler üzerine etkisini incelenmiştir[200]. Ayrıca çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. Farklı antidepresan gruplarının oksidatif parametreler üzerindeki etkisini değerlendirebilmek ve tedavi grupları arasında karşılaştırma yapabilmek açısından geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

21 depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile yürütülen bir çalışmada depresyonda tedavi yanıtı ve oksidatif metabolizmanın ilişkisi araştırılmış aynı zamanda 8 haftalık antidepresan tedavi sonrasında TAS ve TOS değerlerinin değişimi incelenmiştir. Grupların başlangıç TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmışken, tedaviye yanıt veren grubun tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedaviye yanıt vermeyen gruba bakıldığında başlangıç ve tedavi sonrası TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır. TAS ve TOS değerlerinin kronik yüksekliğinin, artmış oksidatif strese karşı oluşmuş antioksidan yanıtla ilişkili olabileceği (rebound effect), tedaviden sonra değerlerde anlamlı bir farklılık olmamasının tedavi süresinin kısa olmasıyla açıklanabileceği gibi antidepresan tedaviden etkilenmeyen altta yatan farklı bir mekanizmanın varlığıyla da açıklanabileceği düşünülmüştür [203]. Bizim çalışmamızda da 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası TAS ve TOS değerlendirilmiş ancak bu çalışmadan farklı olarak tedavi sonrası TOS değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmaya benzer şekilde TAS değerlerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise 24 haftalık antidepresan tedavi sonrası TAS değerlerinde saptanan azalmanın remiyondaki depresyon hastalarında antioksidatif mekanizmaların yetersizliğiyle açıklanabileceği düşünülmüştür [212]. Yapılan bir çalışmada 57 depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış, 3 aylık sertralin, paroksetin ve esitolapram tedavisi sonrası serum TAS, TOS ve OSI

değerleri incelenmiş, tedavi öncesi serum TOS ve OSI kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ve TAS anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası TOS, TAS ve OSI karşılaştırıldığında, TOS ve OSI'da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve tedavi sonrası TAS'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. MADRS skorları ile serum TOS, TAS ve OSI arasındaki korelasyonu incelendiğinde hastalığın şiddeti ile serum TOS ve OSI arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken; tedavi öncesi dönemde hastalığın şiddeti ile serum TAS arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak sertralin, paroksetin ve essitalopram tedavi gruplarında TAS, TOS ve OSI'daki değişimi ayrı ayrı analiz edildiğinde tedavi öncesi değerlerdeki, üç antidepresan tedavi ile parametrelerin yüzde değişimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavinin 42. gününde tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerin, tedavi öncesi TAS ve TOS yüzdesindeki değişiklikler karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı bir TAS artışı ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir TOS düşüşü gösterilmişken, tedaviye yanıt vermeyenlerde anlamlı bir fark görülmemiştir. Özetle; serum TOS ve OSI'nın, depresyon hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, tedavi öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksek ve TAS'ın anlamlı olarak daha düşük olduğu; serum TOS ve OSI, depresyon hastalarında tedavi öncesi aşamaya göre tedavi sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı ve TAS değerlerinin anlamlı olarak arttığı; hastalığın şiddeti ile serum TOS ve OSI arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu; ayrıca ön tedavi aşamasında hastalığın şiddeti ile serum TAS arasında negatif bir korelasyon bulunduğu; ve serum TOS, TAS ve OSI, antidepresanlar (sertralin, paroksetin, esitalopram) ile tedaviden farklı derecede etkilendiği gösterilmiştir [204]. Bir başka çalışmada melanoma bağlı oksidatif değişikliklerde, venlafaksin tedavisinin, oksidatif hasarı azalttığı, fluoksetinin de bir antioksidan gibi etki gösterdiği gösterilmiştir [274]. Buna göre bizim çalışmamızda da TAS değerlerinde anlamlı farklılık görülmemesinin tedavi süresinin kısa olmasıyla açıklanabileceği düşünülebilir.

Çeşitli antidepresanlar (venlafaksin, reboksetin + sertralin, sertralin veya reboksetin) ile tedaviden 6 hafta sonra TAS, bazı oksidatif (MDA, RBC duyarlılık) veya antioksidatif (vitamin E, C vitamini, total karotenoid düzeyleri, SOD, GPx) sistem parametrelerinin değişmediğini gösterilmiştir [23]. Ancak 3 aylık SSRI

tedavisi (sertralin, paroksetin, esitalopram) sonrası serum TAS değerleri anlamlı olarak artmış ve OSI ve TOS anlamlı olarak azalmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, 6 haftalık kısa bir süre boyunca antidepresan tedaviyi takiben oksidatif ve antioksidatif sistemin değişmeyeceği ve en azından 3 ay gibi uzun süreli tedavinin oksidatif ve antioksidatif sistem parametrelerinin değişmesi için gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Hastalar tedaviye başladıklarında TAS'ta artış ve TOS'ta azalma ve MADRS skoru azalmasının, hastalık şiddeti ile TAS-TOS arasındaki ilişkiyi gösteren önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir [204]. Benzer şekilde çalışmamızda da TOS değerleri ve HDDÖ ve KGIÖ puanları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmış, oksidatif parametreler ve hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu düşünülmüştür.

Yapılan bir çalışmada ise tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda TAS değerleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki incelenmiş; TAS değerlerinin başlangıçta sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek olduğu, yüksek TAS değerlerinin hem tedavi öncesi ve hem de sonrası depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda TAS değerlerindeki yükselmenin bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bulgulanmıştır [211].

Depresyonla oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran 115 makalenin dahil edildiği bir çalışmada, TAS değerleri yanında, MDA gibi bazı özgül oksidatif parametreler de araştırılmış; ilk atak depresyon grubu hastalarda TAS değerinin kontrollerden düşük olduğu oksidatif parametrelerin ise yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca antidepresan ilaç tedavisinin antioksidan seviyelerin arttırdığı ve oksidatif hasarın azalmasını sağladığı ileri sürülmüştür [19].

Bir çalışmada 3 ay boyunca SSRI (fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram) ile subkronik tedavinin bazı antioksidan enzim aktivitelerini ((AEA) ve malondialdehid (MDA)) azalttığı bildirilmiştir [107]. SSRI (fluoksetin ve sitalopram) ile tedavi edilen depresyon hastalarının oksidatif stres parametrelerinde bir iyileşme olduğunu gösterilmiştir [118]. Depresyon hastalarında 8 haftalık SSRI tedavisinin ardından antioksidatif sistem parametresinde (SOD) ve oksidatif sistem parametresinde (ADA) artış, NO ve ksantin oksidaz düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır [161].

Yapılan bir çalışmada, tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda MDA'nın (çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyonu ve araşidonik asitin bir yan ürünü) konsantrasyonu, ilk atak depresyon tanılı hastalardan anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Depresyonlu hastalarda MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeyleri nin arttığı; antidepresan tedavi ile ise düzeylerinin azaldığı ve normale döndüğü bildiren çalışmalar bulunmaktadır [118,212,234]. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde tedavi kullanan ilk atak ve tekrarlayan depresyon grupları alınmış; tedavi sürelerinin farklı olmasının çalışmanın bir kısıtlılığı olduğu düşünülmüştür. Süperoksid dismutaz (SOD) depresyonda araştırılan bir diğer oksidatif stres parametresidir. Bununla ilişkili sonuçlar MDA çalışmalarındaki kadar tutarlı olmasa da depresyonlularda serum SOD'un azaldığını ya da eritrosit SOD'un arttığını bildiren çalışmalar vardır [161,212,234].

Depresyonda lipid peroksidasyon belirleyicilerinin birçoğunu değerlendiren 17 çalışmayı ele alan bir meta-analizde depresyonlu hastalarda bu belirleyicilerin yükselmiş olduğu sonucuna varılarak, bu ürünlerin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında da bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise, tekrarlayan depresyonu olan hastalarda, ilk atak depresyonu olan hastalara kıyasla, 8-OhG'nin (8-hidroksi guanozin, DNA, RNA hasarını gösteren oksidatif stres belirteci) yüksek seviyelerini göstermişlerdir [180].

Bu çalışmalar TAS ve TOS'u doğrudan yansıtmamakta ve TAS, TOS değerleri ile doğrudan karşılaştırmak mümkün olmamakla birlikte, bazı oksidatif stres parametrelerinin tedavi ile azalmasının, mevcut serum TOS düşüşüne benzer olduğu düşünülebilir. Ayrıca tedaviye yanıt verenler ve yanıt vermeyenler ile mevcut anlamlı sonuçlar bulunması tedavinin önemli olabileceğini göstermektedir [141].

Depresyondaki önemi nedeniyle depresyonda oksidatif ve antioksidatif sistemler ve antidepresanların bu sistemler üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sayısı giderek artmaktadır. Son çalışmalar antidepresanların antioksidan özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak antidepresanlar ve oksidatif stres ile ilgili veriler çelişkili olduğu görülmektedir. Çalışmalardan bir kısmı depresyon hastalarında antidepresan tedavinin oksidatif stres üzerine etkisi olmadığını gösterirken, diğeri de antidepresan tedavi ile oksidatif stresin tersine döndüğünü

göstermiştir. Bu nedenle, mevcut kanıtların kesin olmadığı ve bu konu daha fazla araştırma gerektiği düşünülmektedir.

İNFLAMATUAR VE OKSİDATİF PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda depresyon patofizyolojisinde inflamasyon ve oksidasyonun rolüne ilişkin teoriler destek kazanmaktadır. İnflamasyon ve oksidasyon ayrı ayrı birçok çalışmada incelenmiş olsa da depresyonda bu patolojik süreçler arasındaki etkileşimin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kronik inflamasyon ve oksidatif stresin depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Depresyonu olmayan sağlıklı kontroller ve tedavi öncesi ve sonrası depresyon hastalarının periferik inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, oksidasyon ve inflamasyonu düzenleyen homeostatik tampon mekanizmalarının tedavi edilmemiş depresyon hastalarında bozulduğu ve antidepresan tedavi ile düzelebileceği gösterilmiştir. Bu durumun depresyonda komorbid tıbbi hastalık riskinin artışı açıklanmakta yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda inflamatuvar ve oksidatif parametreleri etkileyebileceği düşünülen komorbid hastalıklar dışlama ölçütü olarak belirlenmiş; bu nedenle depresyon ve tıbbi komorbiditeler ilişkisi değerlendirilmemiştir. Ancak yapılan korelasyon analizinde TNF- α ile IL-6 ve TOS değerleri arasında pozitif ilişki bulunması daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur.

Çalışma sonuçları birçok kronik hastalığın patogenezinde (kardiyovasküler, renal ve pulmoner hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom vb.) oksidatif ve inflamatuvar süreçler arasında pozitif korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle depresyonda oksidasyon ve inflamasyon arasında gözlenen korelasyonun aynı zamanda tıbbi komorbiditelerin riskini açıklamaya yardımcı olabileceği ve tedaviye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak oksidatif / immün etkileşimin nedensel olarak depresyon ile ilişkili olup olmadığının anlaşılabilmesi için uzunlamasına verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada ilk atak major depresif bozukluk ve tekrarlayan major depresif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda bazı inflamatuvar (TNF- α , IL-6) ve oksidatif (TAS, TOS) parametreler karşılaştırılmış; ilk atak depresif bozukluk tanılı hastalarda sağaltım sonrası (sağaltıma başlandıktan 8 hafta sonra) parametrelerin değişimi incelenmiş; ayrıca inflamatuvar ve oksidatif değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Böylece; inflamatuvar ve oksidatif sistemlerin depresif bozukluk ile ilişkisi, tekrarlayan ataklarla birlikte inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin değişimi, sağaltımının parametreler üzerinde değişikliğe yol açıp açmadığı; ek olarak inflamatuvar ve oksidatif sistemler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışma grubumuzun çoğunluğu kadın cinsiyet ve orta yaş aralığındaki katılımcılardan oluşmuştur. İlk atak depresyon tanılı hastaların yaş ortalaması tekrarlayan depresyon tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Diğer sosyodemografik veriler açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tekrarlayan depresyon grubunun sağlıklı kontrollere göre sigara kullanma oranlarının artmış olduğu; ilk atak depresyon grubuna göre ise daha fazla miktarda sigara tükettikleri bulunmuştur.

TNF- α değerleri ile geçirilmiş atak sayısı, hastalık süresi, HDDÖ ve KGİÖ puanları, IL-6 ve TOS değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. IL-6 değerleri ile VKİ, sigara kullanım miktarı, geçirilmiş atak sayısı, hastalık süresi, HDDÖ ve KGİÖ puanları ve TNF- α arasında pozitif ilişki bulunmuştur. TOS düzeyleri ile HDDÖ ve KGİÖ puanları ve TNF- α değerleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür.

Depresyonlu hastalarda sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre inflamatuvar ve oksidatif parametrelerde oluşabilecek değişiklikler incelenmiştir. Suisid öyküsü bulunan hastalarda bulunmayanlara göre TNF- α düzeyleri, sigara kullananlarda ise kullanmayanlara göre IL-6 düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun TNF- α ve IL-6 düzeyleri daha önce yatış öyküsü olan ve olmayanlar arasında karşılaştırıldığında yatış öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre daha yüksek TNF- α ve IL-6 düzeyleri görülmüştür. Cinsiyet

açısından bakıldığında ise kadın ve erkeklerde parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada, tekrarlayan depresyon hasta grubunun TNF- α düzeyleri tedavi sonrası ilk atak depresyon hasta grubunun yanı sıra sağlıklı kontrollere göre de yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan depresyon grubu ve tedavi öncesi grup karşılaştırıldığında ise tekrarlayan depresyon grubunda TNF- α düzeyleri daha düşük olduğu saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. IL-6 değerlerinin tekrarlayan depresyon hasta grubunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk atak depresyon hasta grubu, hem de sağlıklı kontrollere yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası ilk atak depresyon hasta grubunun IL-6 değerleri sağlıklı kontrollerden yüksek saptansa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanan VKİ, sigara kullanımı gibi faktörler dikkate alınarak analizler tekrarlandığında da önceki sonuçların değişmediği gözlenmiştir. TOS düzeyleri açısından bakıldığında; tedavi öncesi ilk atak depresyon grubunun TOS değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi sonrası ilk atak depresyon grubunda ise tekrarlayan depresyon grubuna göre daha yüksek TOS değerlerine rastlanmıştır. Ancak tekrarlayan depresyon grubu, tedavi sonrası ilk atak depresyon grubu ve sağlıklı kontroller arasında TOS değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. TAS düzeylerine bakıldığında; sağlıklı kontrollerin TAS değerlerinin her iki depresyon grubuna göre yüksek olduğu görülse de aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

İlk atak depresyon grubu hastalarda tedavi sonrasında TNF- α ve TOS değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Ek olarak IL-6 değerlerinin tedavi sonrasında düştüğü, TAS değerlerinin ise arttığı gözlenirse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ilk atak depresyon grubunda parametrelerdeki farklılıklar incelenmiş daha sonra; cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, önceki yatış öyküsü, HDDÖ skoru (depresyon şiddeti), VKİ ve sigara kullanımı gibi bazı sosyodemografik ve klinik değişkenler göz önünde bulundurularak analizler yeniden yapılmıştır. Buna göre yalnızca cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede farklılık saptanmıştır. Şöyle ki; tüm ilk atak depresyon grubunun dahil edildiği analize göre; yalnızca erkek hastaların dahil edildiği analizde tedavi sonrası grupta TAS değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artış gösterdiği bulunmuştur.

Bu bilgiler ve mevcut literatür ışığında; çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle parametreleri etkileyebileceği bilinen ek hastalığı olanlar çalışmaya alınmasa da katılımcılarda çalışma başlangıcında ek patolojilerin saptanması açısından hemogram ve biyokimyasal ölçümlerin yapılmamış (tam kan sayımı, glukoz, lipid değerleri, CRP, demir metabolizması, b-hcg) vs) olması, menstürel dönemlerin sorgulanmaması, ayrıca uyku bozukluklarının dışlama kriteri olarak belirlenmemesi, katılımcıların diyet ve egzersiz açısından eşitlenmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Yatarak tedavi görmenin parametreler üzerindeki karıştırıcı etkisi düşünüldüğünde, çalışmamızda hasta grubunun ayakta tedavi gören ve yatan hastalardan oluşması da bir diğer kısıtlılıktır.

Çalışmamızda yalnızca SSRI tedavisi kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. Farklı grup antidepresanların karşılaştırılması aynı zamanda tedavi dozunun etkisini değerlendirirken tedavi dozunun standardize edilmesi ya da ilaç kan düzeylerinin incelenmesinin ileriki çalışmalar için önemli olabileceği görülmektedir. Çalışmamızda ilk atak depresyon grubu hastalarının tümü tedaviye yanıt veren hastalardan oluşmaktadır, tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda ise tedavi yanıtı değerlendirilmemiştir. Tedaviye yanıt durumu ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin yapılacak çalışmalar açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

İlk atak depresyon grubu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere parametre ölçümleri yapılmışken; VKİ yalnızca başlangıçta ölçülmüştür. Bu nedenle VKİ'nde gerek depresyon ve antidepresan tedavinin etkisiyle gerekse farklı etkenlerden kaynaklı oluşabilecek değişiklikler ve bu değişikliklerin parametreler üzerindeki etkisinin değerlendirilememesi çalışmamızın bir başka kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Çalışmamızda depresyon hastaları ilk atak ve tekrarlayan depresyon şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Ancak depresyon alttipleri ve semptom çeşitlerinin değerlendirileceği çalışmalar bu konunun aydınlatılması açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 8 hafta antidepresan tedavi sonrasında değerlendirme yapılmıştır. Literatür incelendiğinde antidepresanların inflamatuvar ve oksidatif süreçler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda genellikle kısa süreli sonuçların değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğunun kadın cinsiyette olması, ayrıca kadın hastalarda menstrüel döngü ve gebelik gibi etkenlerin göz önünde bulundurulmasının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu konuda kadın ve erkek popülasyonlarda yapılacak geniş katımlı çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

Depresyonda oksidasyon ve inflamasyon arasında gözlenen korelasyonun aynı zamanda tıbbi komorbiditelerin riskini açıklamaya yardımcı olabileceği ve tedaviye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak oksidatif / immün etkileşimin nedensel olarak depresyon ile ilişkili olup olmadığının anlaşılabilmesi için uzunlamasına verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak depresyonun oksidatif ve inflamatuvar sistemlerdeki düzensizlikle seyreden bir hastalık olduğu, hastalık tekrarladıkça bu sistemlere ait parametrelerin düzeylerinin arttığı, depresyon tedavisinin bu sistemler üzerinde etkisinin bulunduğu; ayrıca bu iki sistem arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Buna göre; oksidatif ve inflamatuvar sistemler ile bu iki sistem arasındaki ilişkinin kontrolünden sorumlu mekanizmalar konusunda yapılacak çalışmaların depresyonun patofizyolojisini aydınlayabileceği; depresyona eşlik eden inflamasyon ve oksidasyon ile karakterize tıbbi komorbiditeler arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği; ayrıca bu sistemler üzerinden etki edebilecek yeni tedavi hedefleri önerebileceği düşünülmüştür. Depresyonun klinik görünümdeki ve tedaviye cevabındaki farklılıklara (heterojenite) katkıda bulunan çoklu biyolojik anormalliklerin çoğunu içine alacak biçimde, nörogörüntüleme, genetik ve epigenetik yaklaşımların kombinasyonunu içeren daha geniş ve çok değişkenli bir yaklaşımın faydalı olabileceği ileri sürülebilir. Bu şekilde çoklu faktörlerin araştırılmasının depresyonun tanı ve tedavisinin bireyselleştirilmesini sağlayabileceği depresyonun alt tiplerinin nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına da katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Ayrıca inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin depresyon tanısı, prognozunun belirlenmesi ve tedavi cevabının öngörülmesinde biyolojik belirteç olarak kullanımı konusunda farklı parametreler ve daha geniş hasta örnekleme ile depresyon alt gruplarını da ayrı ayrı değerlendirecek şekilde yapılacak ileri çalışmalara da gereksinim vardır. Sonraki çalışmalarda depresyon etiyojisi ile ilişkili inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin tedavi öncesi ve sonrasında

değişiminin ve tedaviye yanıt ile ilişkisinin saptanmasının araştırılması gerektiği düşünülmektedir. Antidepresanların inflamatuvar ve oksidatif süreçler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda genellikle kısa süreli sonuçların değerlendirildiği, inflamatuvar ve oksidatif parametreler ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin çok iyi tanımlanmadığı göze çarpmaktadır. Depresif atağın süresi, tekrarlayıcı doğası, şiddeti ve tedaviye direnç gibi konuların daha ayrıntılı değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] O. Öztürk and A. Uluşahin, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 16th ed. Ankara, 2016.
- [2] B. J. Sadock, V. A. Sadock, and P. Ruiz, "Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri," 11th ed., A. Bozkurt, Ed. Ankara: Wolters Kluver/Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp. 347–387.
- [3] C. Kılıç, "Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları," *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu*, pp. 77–93, 1998.
- [4] R. C. Kessler *et al.*, "Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 163, no. 9, pp. 1561–1568, 2006.
- [5] C. J. L. Murray and A. D. Lopez, "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study," *Lancet*, vol. 349, no. 9064, pp. 1498–1504, 1997.
- [6] Z. V. Segal, J. L. Pearson, and M. E. Thase, "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," in *Journal of Affective Disorders*, 2003, vol. 77, no. 2, pp. 97–108.
- [7] L. Küey, "Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme," *Psikiyatr. Dünyası*, 1998.
- [8] R. Goodwin, F. Jakobi, A. Bittner, and H. Wittchen, "Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi," in *American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*, T. Oral, Ed. Sigma Publishing, 2007, pp. 33–54.
- [9] K. Hashimoto, E. Shimizu, and M. Iyo, "Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders," *Brain Research Reviews*. 2004.
- [10] C. Tuğlu and S. H. Kara, "Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi," *Klin. Psikofarmakol. Bul.*, vol. 13, no. 3, pp. 142–150, 2003.
- [11] B. J. Rawdin *et al.*, "Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression," *Brain. Behav. Immun.*, vol. 31, pp. 143–152, 2013.
- [12] G. Sözeri-Varma, "Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder," *Psikiyatr. Guncel Yaklasimler - Curr. Approaches Psychiatry*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2014.

- [13] N. Fan, Y. Luo, Y. Ou, and H. He, "Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients," *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 32, no. 4, 2017.
- [14] S. Demir *et al.*, "Increased High Mobility Group Box1 (HMGB1) level in major depressive disorder," *J. Mood Disord.*, vol. 5, no. 4, p. 145, 2015.
- [15] M. Kulo, S. Önen, and S. Arac, "Antidepresanlar , Sitokinler ve İmmün Sistem," pp. 98–106, 2009.
- [16] R. Krishnadas and J. Cavanagh, "Depression: An inflammatory illness?," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012.
- [17] A. Steptoe, M. Hamer, and Y. Chida, "The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis," *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 21, no. 7. pp. 901–912, 2007.
- [18] R. Strawbridge, D. Arnone, A. Danese, A. Papadopoulos, A. Herane Vives, and A. J. Cleare, "Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 25, no. 10. pp. 1532–1543, 2015.
- [19] T. Liu *et al.*, "A meta-analysis of oxidative stress markers in depression," *PLoS One*, vol. 10, no. 10, pp. 1–17, 2015.
- [20] M. Siwek *et al.*, "Oxidative stress markers in affective disorders," *Pharmacol. Reports*, vol. 65, no. 6, pp. 1558–1571, 2013.
- [21] M. Vaváková, Z. uřačková, and J. Trebatická, "Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2015, 2015.
- [22] E. Kasner, C. A. Hunter, D. Ph, K. Kariko, and D. Ph, "NIH Public Access," vol. 70, no. 4, pp. 646–656, 2013.
- [23] A. Sarandol, E. Sarandol, S. S. Eker, S. Erdinc, E. Vatansever, and S. Kirli, "Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems.," *Hum. Psychopharmacol.*, 2007.
- [24] S. Moussavi, S. Chatterji, E. Verdes, A. Tandon, V. Patel, and B. Ustun, "Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys," *Lancet*, 2007.
- [25] M. E. Hunziker, B. T. Suehs, T. L. Bettinger, and M. L. Crismon, "Duloxetine hydrochloride: A new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder," *Clinical Therapeutics*. 2005.
- [26] P. Pereira *et al.*, "Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models," *Pharmacol. Res.*, 2009.

- [27] E. Işık, *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003.
- [28] 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.
- [29] İ. Çifter, "Depresyon Kavramının Gelişimi," in *Depresyon Monografaları Serisi 1.*, Hekimler Yayın Birliği, 1993, pp. 5–18.
- [30] E. Ceylan and T. Oral, "Tarihçe, Mani ve Depresyon Kavramlarının Oluşumu, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri," in *Duygudurum Bozuklukları 4.Cilt*, İstanbul, 2001, pp. 1–10.
- [31] E. Işık, *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Rotatıp Kitapevi, 2013.
- [32] F. M. Mondimore, "Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective," *Int. Rev. Psychiatry*, 2005.
- [33] D. J. Stein, D. Kupfer, and A. F. Schatzberg, *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, 1st ed. 2007.
- [34] M. Olfson *et al.*, "Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice.," *Am. J. Psychiatry*, 1997.
- [35] C. Sanchez, K. Bages, B. Ebert, E. Reines, and C. Braestrup, "Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer," *Psychopharmacology (Berl.)*, 2004.
- [36] C. L. Bowden, "A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression," *Journal of Affective Disorders*. 2005.
- [37] E. Horwarth, R. S. Cohen, and M. M. Weissman, "Epidemiology of depressive and anxiety disorders," in *Textbook psychiatric epidemiology*, M. T. Tsuang and M. Tohen, Eds. New York, NY, US: Wiley-Liss, 2002.
- [38] A. Sağduyu, K. Ögel, E. Özmen, and C. Boratav, "Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon," *Türk Psikiyatr. Derg.*, vol. 11, no. 1, pp. 3–16, 2000.
- [39] Ö. Köknel, "Duygudurum bozukluklarının tarihçesi," in *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 1st ed., 2000, pp. 5–11.
- [40] K. P. Ebmeier, C. Donaghey, and J. D. Steele, "Recent developments and current controversies in depression," in *Lancet*, 2006.
- [41] M. B. Keller, P. W. Lavori, J. Rice, W. Coryell, and R. M. Hirschfeld, "The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: A prospective follow-up," *Am. J. Psychiatry*, 1986.

- [42] V. Agosti, "Predictors of remission from chronic depression: A prospective study in a nationally representative sample," *Compr. Psychiatry*, 2014.
- [43] H. S. Akiskal *et al.*, "Switching from 'Unipolar' to Bipolar II: An 11-Year Prospective Study of Clinical and Temperamental Predictors in 559 Patients," *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995.
- [44] U. İ. ÜÇEL, "Depresyon Etiyolojisi ve Sitokinlerin Rolü," *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim. Enstitüsü Derg.*, vol. 6, no. 1, pp. 41–45, 2016.
- [45] R. D. Zettle and S. C. Hayes, "Brief ACT Treatment of Depression," in *Handbook of Brief Cognitive Behaviour Therapy*, 2008.
- [46] S. Nolen-Hoeksema and B. Jackson, "Mediators of the gender difference in rumination," *Psychol. Women Q.*, 2001.
- [47] I. A. Trindade and C. Ferreira, "The impact of body image-related cognitive fusion on eating psychopathology," *Eat. Behav.*, 2014.
- [48] R. D. Zettle and S. C. Hayes, "Dysfunctional control by client verbal behavior: The context of reason-giving," *Anal. Verbal Behav.*, 1986.
- [49] J. Craig Nelson and J. M. Davis, "DST studies in psychotic depression: A meta-analysis," *Am. J. Psychiatry*, 1997.
- [50] M. Maes, L. Maes, and E. Suy, "Symptom profiles of biological markers in depression: A multivariate study," *Psychoneuroendocrinology*, 1990.
- [51] P. Gałecki *et al.*, "The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder," *J. Affect. Disord.*, 2012.
- [52] P. Gałecki *et al.*, "Association between inducible and neuronal nitric oxide synthase polymorphisms and recurrent depressive disorder," *J. Affect. Disord.*, 2011.
- [53] J. K. Brinker and D. J. A. Dozois, "Ruminative thought style and depressed mood," *J. Clin. Psychol.*, 2009.
- [54] S. G. Costafreda, C. Chu, J. Ashburner, and C. H. Y. Fu, "Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression," *PLoS One*, 2009.
- [55] D. J. Kupfer, "Neurophysiological factors in depression: new perspectives," *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1989.
- [56] C. Pittenger and R. S. Duman, "Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms," *Neuropsychopharmacology*. 2008.
- [57] S. Stahl, *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

- [58] S. Paterniti and J. C. Bissler, "Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: Survey of a general population sample referred to a tertiary care service," *BMC Psychiatry*, vol. 13, pp. 1–12, 2013.
- [59] National Institute for Health and Clinical Excellence, "Depression in Adults: Recognition and Management Clinical Guideline: NICE Guideline [CG90]," *Natl. Collab. Cent. Ment. Heal.*, 2009.
- [60] M. M. Katz, S. H. Koslow, and A. Frazer, "Onset of antidepressant activity: Reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs," *Depression and Anxiety*. 1996.
- [61] M. M. Katz *et al.*, "Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression," *Neuropsychopharmacology*, 2004.
- [62] J. Li, a Y. C. Kuk, and a J. Rush, "A practical approach to the early identification of antidepressant medication non-responders.," *Psychol. Med.*, 2011.
- [63] A. H. Kemp, E. Gordon, A. J. Rush, and L. M. Williams, "Improving the prediction of treatment response in depression: Integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures," *CNS Spectrums*. 2008.
- [64] A. A. Nierenberg, N. E. McLean, J. E. Alpert, J. J. Worthington, J. F. Rosenbaum, and M. Fava, "Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome," *Am. J. Psychiatry*, 1995.
- [65] J. M. Kim *et al.*, "Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: The CRESCEND study," *J. Affect. Disord.*, 2011.
- [66] I. Kirsch, B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore, and B. T. Johnson, "Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration," *PLoS Med.*, 2008.
- [67] S. Rao and S. Zisook, "Anxious depression: Clinical features and treatment," *Current Psychiatry Reports*. 2009.
- [68] G. C. Carter *et al.*, "Comprehensive review of factors implicated in the heterogeneity of response in depression," in *Depression and Anxiety*, 2012.
- [69] J. J. Weiss and J. M. Gorman, "Antidepressant adherence and suicide risk in depressed youth [4]," *American Journal of Psychiatry*. 2005.
- [70] O. J. G. Schiepers, M. C. Wichers, and M. Maes, "Cytokines and major depression," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005.
- [71] L. Capuron and R. Dantzer, "Cytokines and depression: The need for a new paradigm," in *Brain, Behavior, and Immunity*, 2003.
- [72] D. Van West and M. Maes, "Activation of the inflammatory response system: A new

- look at the etiopathogenesis of major depression," *Neuroendocrinol. Lett. ISSN Neuroendocrinol. Lett.*, 1999.
- [73] R. Dantzer, "Cytokine, Sickness Behavior, and Depression," *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009.
- [74] A. H. Miller, V. Maletic, and C. L. Raison, "Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression," *Biological Psychiatry*. 2009.
- [75] U. İ. ÜÇEL, "Depresyon Etiyolojisi ve Sitokinlerin Rolü," *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim. Enstitüsü Derg.*, 2016.
- [76] S. Gümrü and F. Arıcıoğlu, "Inflammation in depression: the role of cytokines," *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilim. Enstitüsü Derg.*, vol. 2, pp. 103–107, 2012.
- [77] S. Hayley, M. O. Poulter, Z. Merali, and H. Anisman, "The pathogenesis of clinical depression: Stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity," *Neuroscience*. 2005.
- [78] M. Li, J. K. Soczynska, and S. H. Kennedy, "Inflammatory biomarkers in depression: An opportunity for novel therapeutic interventions," *Current Psychiatry Reports*. 2011.
- [79] T. J. Connor and B. E. Leonard, "Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders," *Life Sciences*. 1998.
- [80] A. J. Dunn, A. H. Swiergiel, and R. De Beaurepaire, "Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies?," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005.
- [81] B. E. Leonard, "The immune system, depression and the action of antidepressants," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2001.
- [82] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain," *Nature Reviews Neuroscience*. 2008.
- [83] A. Sluzewska *et al.*, "Indicators of immune activation in major depression," *Psychiatry Res.*, 1996.
- [84] M. Berk, a a Wadee, and R. H. Kuschket, "Acute Phase Proteins in Major Depression," *J. Psychosom. Res.*, 1997.
- [85] M. B. Howren, D. M. Lamkin, and J. Suls, "Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis," *Psychosom. Med.*, 2009.
- [86] Y. Dowlati *et al.*, "A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression," *Biol. Psychiatry*, 2010.

- [87] A. H. Miller, "Depression and immunity: A role for T cells?," *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010.
- [88] M. R. Irwin and A. H. Miller, "Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery," *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007.
- [89] Y. Liu, R. C.-M. Ho, and A. Mak, "Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression," *J. Affect. Disord.*, 2012.
- [90] M.-C. Audet and H. Anisman, "Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses," *Front. Cell. Neurosci.*, 2013.
- [91] C. A. Köhler *et al.*, "Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis," *Mol. Neurobiol.*, 2017.
- [92] S. C. Lee, W. Liu, D. W. Dickson, C. F. Brosnan, and J. W. Berman, "Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta," *J. Immunol.*, 1993.
- [93] a J. Dunn, J. Wang, and T. Ando, "Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress.," *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999.
- [94] K. W. Kelley *et al.*, "Cytokine-induced sickness behavior," in *Brain, Behavior, and Immunity*, 2003.
- [95] T. J. Raedler, "Inflammatory mechanisms in major depressive disorder," *Current Opinion in Psychiatry*. 2011.
- [96] H. Soygur *et al.*, "Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2007.
- [97] A. H. Miller and C. L. Raison, "Are anti-inflammatory therapies viable treatments for psychiatric disorders? Where the rubber meets the road," *JAMA Psychiatry*. 2015.
- [98] R. Dantzer, J. C. O'Connor, M. A. Lawson, and K. W. Kelley, "Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine," *Psychoneuroendocrinology*. 2011.
- [99] S. Mukhopadhyay, J. R. Hoidal, and T. K. Mukherjee, "Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology.," *Respir. Res.*, 2006.
- [100] C. Tuglu, S. H. Kara, O. Caliyurt, E. Vardar, and E. Abay, "Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder," *Psychopharmacology (Berl)*., 2003.

- [101] V. R.F. and R. F.D.A.Q., "The role of Tumor Necrosis Factor -Alpha (TNF-á) in bone resorption present in middle ear cholesteatoma," *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2007.
- [102] P. Trayhurn and I. S. Wood, "Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue," *Br. J. Nutr.*, 2004.
- [103] M. Haack *et al.*, "Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: Effects of confounding factors and diagnosis," *J. Psychiatr. Res.*, 1999.
- [104] I. Baker, J. Masserano, and R. J. Wyatt, "Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia," *Schizophr. Res.*, 1996.
- [105] H. Himmerich *et al.*, "TNF-alpha, soluble TNF receptor and interleukin-6 plasma levels in the general population.," *Eur. Cytokine Netw.*, 2006.
- [106] R. Ganguli *et al.*, "Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness," *Psychiatry Res.*, 1994.
- [107] G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, and B. M. Spiegelman, "Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance.," *Science*, 1993.
- [108] T. Pollmächer, D. Hinze-Selch, and J. Mullington, "Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels.," *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996.
- [109] T. Baptista and S. Beaulieu, "Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs?," *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002.
- [110] H. Tiemeier, A. Hofman, H. R. Van Tuijl, A. J. Kiliaan, J. Meijer, and M. M. B. Breteler, "Inflammatory proteins and depression in the elderly," *Epidemiology*, 2003.
- [111] X. Y. Zhang *et al.*, "Lower serum cytokine levels in smokers than nonsmokers with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics," *Psychopharmacology (Berl.)*, 2008.
- [112] V. L. Misener *et al.*, "Cytokine genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders," *Neuropsychobiology*, 2008.
- [113] S. M. Case, M. Sawhney, and J. C. Stewart, "Atypical depression and double depression predict new-onset cardiovascular disease in U.S. adults," *Depress. Anxiety*, 2018.
- [114] M. A. Bremner *et al.*, "Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study," *J. Affect. Disord.*, 2008.
- [115] H. Esterbauer, R. J. Schaur, and H. Zollner, "Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes," *Free Radical Biology and Medicine*. 1991.

- [116] C. M. Loughrey, P. T. McNamee, J. H. Lightbody, D. McMaster, P. T. McNamee, and E. R. Trimble, "Oxidative stress in haemodialysis," *QJM*, 1994.
- [117] B. W. J. H. Penninx, Y. Milaneschi, F. Lamers, and N. Vogelzangs, "Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile," *BMC Med.*, 2013.
- [118] A. Joergensen *et al.*, "Association between urinary excretion of cortisol and markers of oxidatively damaged DNA and RNA in humans," *PLoS One*, 2011.
- [119] J. W. Gawryluk, J. F. Wang, A. C. Andrezza, L. Shao, and L. T. Young, "Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2011.
- [120] F. F. Ferreira, C. Biojone, S. R. L. Joca, and F. S. Guimarães, "Antidepressant-like effects of N-acetyl-L-cysteine in rats," *Behav. Pharmacol.*, 2008.
- [121] M. Maes, R. Smith, and S. Simon, "The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression," *Psychoneuroendocrinology*, 1995.
- [122] A. Gardner and R. G. Boles, "Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011.
- [123] A. L. Lee, W. O. Ogle, and R. M. Sapolsky, "Stress and depression: Possible links to neuron death in the hippocampus," *Bipolar Disorders*. 2002.
- [124] R. Patel, L. McIntosh, J. McLaughlin, S. Brooke, V. Nimon, and R. Sapolsky, "Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures," *J. Neurochem.*, 2002.
- [125] Y. Gilgun-Sherki, E. Melamed, and D. Offen, "Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: The need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier," *Neuropharmacology*. 2001.
- [126] J. L. Cadet, "Free radical mechanisms in the central nervous system: An overview," *Int. J. Neurosci.*, 1988.
- [127] M. Maes, Z. Fišar, M. Medina, G. Scapagnini, G. Nowak, and M. Berk, "New drug targets in depression: Inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. and new drug candidates-Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors," *Inflammopharmacology*. 2012.
- [128] S. D. Khanzode, G. N. Dakhale, S. S. Khanzode, A. Saoji, and R. Palasodkar, "Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors," *Redox Rep.*, vol. 8, no. 6, pp. 365–370, 2003.
- [129] H. A. Savas *et al.*, "Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes," *World J. Biol. Psychiatry*, 2006.

- [130] H. S. Gergerlioglu, H. A. Savas, F. Bulbul, S. Selek, E. Uz, and M. Yumru, "Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2007.
- [131] M. Kuloglu, M. Atmaca, E. Tezcan, O. Gecici, H. Tunckol, and B. Ustundag, "Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder.," *Neuropsychobiology*, 2002.
- [132] N. Joseph, Y. Zhang-James, A. Perl, and S. V. Faraone, "Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis," *J. Atten. Disord.*, 2015.
- [133] B. Halliwell, "Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke?," *Acta Neurol. Scand.*, 1989.
- [134] G. Cao, R. M. Russell, N. Lischner, and R. L. Prior, "Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women.," *J. Nutr.*, 1998.
- [135] E. Sofic, A. Rustembegovic, G. Kroyer, and G. Cao, "Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy," *J. Neural Transm.*, 2002.
- [136] A. Sarandol, E. Sarandol, S. S. Eker, S. Erdinc, E. Vatansever, and S. Kirli, "Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems.," *Human psychopharmacology*, vol. 22, no. 2. pp. 67–73, 2007.
- [137] G. Bartosz, "Total antioxidant capacity," *Adv. Clin. Chem.*, 2003.
- [138] S. Selek *et al.*, "The relationship of oxidative metabolism to treatment response in major depression: A biological basis for treatment duration," *Neurol. Psychiatry Brain Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 15–18, 2012.
- [139] M. Maes *et al.*, "Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness," *J. Affect. Disord.*, 2000.
- [140] M. Talarowska, P. Gałeczki, M. Maes, K. Bobińska, and E. Kowalczyk, "Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder," *Neurochem. Res.*, 2012.
- [141] V. O. Kotan, E. Sarandol, E. Kirhan, G. Ozkaya, and S. Kirli, "Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 5, pp. 1284–1290, 2011.
- [142] B. E. Cumurcu, H. Ozyurt, I. Etikan, S. Demir, and R. Karlidag, "Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 63, no. 5, pp. 639–645,

2009.

- [143] B. M. Babior, "Phagocytes and oxidative stress," *American Journal of Medicine*, 2000.
- [144] B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge, "The antioxidants of human extracellular fluids," *Arch. Biochem. Biophys.*, 1990.
- [145] E. R. Stadtman, "Oxidation of Free Amino Acids and Amino Acid Residues in Proteins by Radiolysis and by Metal-Catalyzed Reactions," *Annu. Rev. Biochem.*, 1993.
- [146] A. Castegna *et al.*, "Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: Creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1," *Free Radic. Biol. Med.*, 2002.
- [147] B. Halliwell, "Antioxidant characterization. Methodology and mechanism," *Biochem. Pharmacol.*, 1995.
- [148] S. Moylan *et al.*, "Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress?," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 45. 2014.
- [149] H. Tsuboi, A. Tatsumi, K. Yamamoto, F. Kobayashi, K. Shimoj, and N. Kinae, "Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants," *J. Affect. Disord.*, 2006.
- [150] A. Casado, N. De Lucas, E. Lopez-Fernandez, A. Sanchez, and J.-A. Jimenez, "Lipid peroxidation, occupational stress and aging in workers of a prehospital emergency service.," *Eur. J. Emerg. Med.*, 2006.
- [151] M. Irie, S. Asami, S. Nagata, M. Miyata, and H. Kasai, "Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage," *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2001.
- [152] M. Sivoňová, I. Žitňanová, L. Hlinčíková, I. Škodáček, J. Trebatická, and Z. Ďuračková, "Oxidative stress in university students during examinations," *Stress*, 2004.
- [153] S. Jatuporn *et al.*, "Short-term effects of an intensive lifestyle modification program on lipid peroxidation and antioxidant systems in patients with coronary artery disease.," *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2003.
- [154] A. Ahmad, N. Rasheed, N. Banu, and G. Palit, "Alterations in monoamine levels and oxidative systems in frontal cortex, striatum, and hippocampus of the rat brain during chronic unpredictable stress," *Stress*, 2010.
- [155] M. Moretti *et al.*, "Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress," *J. Psychiatr. Res.*, 2012.
- [156] M. Maes, M. Kubera, E. Obuchowiczwa, L. Goehler, and J. Brzeszcz, "Depression's

multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways," *Neuroendocrinology Letters*. 2011.

- [157] M. Maes, P. Galecki, Y. S. Chang, and M. Berk, "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.
- [158] G. Anderson and M. Maes, "Oxidative/Nitrosative Stress and Immuno-inflammatory Pathways in Depression: Treatment Implications," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 20, no. 23, pp. 3812–3847, 2014.
- [159] A. C. Phillips *et al.*, "Do symptoms of depression predict telomere length? evidence from the west of scotland twenty-07 study," *Psychosom. Med.*, 2013.
- [160] M. Maes, P. Ruckoanich, Y. S. Chang, N. Mahanonda, and M. Berk, "Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011.
- [161] M. J. Forlenza and G. E. Miller, "Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression," *Psychosom. Med.*, vol. 68, no. 1, pp. 1–7, 2006.
- [162] A. E. and B. M., "Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies," *International Journal of Obesity*. 2008.
- [163] A. Pan *et al.*, "Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women," *Int. J. Obes.*, 2012.
- [164] N. Breslau, T. Roth, L. Rosenthal, and P. Andreski, "Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults," *Biol. Psychiatry*, 1996.
- [165] M. LeBlanc, C. Mérette, J. Savard, H. Ivers, L. Baillargeon, and C. M. Morin, "Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample," *Sleep*, 2009.
- [166] A. Aycicek, O. Erel, and A. Kocyigit, "Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers," *Pediatr. Int.*, 2005.
- [167] S. Moylan, F. N. Jacka, J. A. Pasco, and M. Berk, "Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: A systematic review of population-based, epidemiological studies," *BMC Med.*, 2012.
- [168] S. Moylan, F. N. Jacka, J. A. Pasco, and M. Berk, "How cigarette smoking may increase the risk of anxiety symptoms and anxiety disorders: A critical review of biological pathways," *Brain Behav.*, 2013.

- [169] C. Luchese, S. Pinton, and C. W. Nogueira, "Brain and lungs of rats are differently affected by cigarette smoke exposure: Antioxidant effect of an organoselenium compound," *Pharmacol. Res.*, 2009.
- [170] A. Sánchez-Villegas *et al.*, "Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial," *BMC Med.*, 2013.
- [171] K. M. Sanders *et al.*, "Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial.," *Br. J. Psychiatry*, 2011.
- [172] V. Nair-Shalliker, B. K. Armstrong, and M. Fenech, "Does vitamin D protect against DNA damage?," *Mutat. Res.*, 2012.
- [173] W. H. Organisation, "The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life.," 2002.
- [174] J. A. Pasco *et al.*, "Habitual physical activity and the risk for depressive and anxiety disorders among older men and women," *Int. Psychogeriatrics*, 2011.
- [175] C. Stefanescu and A. Ciobica, "The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression," *J. Affect. Disord.*, 2012.
- [176] S. Moylan, M. Maes, N. R. Wray, and M. Berk, "The neuroprogressive nature of major depressive disorder: Pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications," *Mol. Psychiatry*, 2013.
- [177] T. Eller, A. Aluoja, E. Maron, and V. Vasar, "Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia.," *Med. Kaunas Lith.*, 2009.
- [178] M. Maes *et al.*, "Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity is associated with depressive symptoms and cytokine production in cancer patients receiving interleukin-2-based immunotherapy," *Neuropsychopharmacology*, 2001.
- [179] D. J. Stein, D. J. Kupfer, and A. F. Schatzberg, "Molecular and cellular neurobiology of severe mood disorders," in *Textbook of Mood Disorders*, 1st ed., London: American Psychiatric Publishing Inc, 2006, pp. 197–218.
- [180] M. K. Doksat, "Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler," *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, vol. 13, no. 3. pp. 97–108, 2003.
- [181] S. W. Jeon and Y. K. Kim, "Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness?," *World J. Psychiatry*, 2016.
- [182] G. Kenis and M. Maes, "Effects of antidepressants on the production of cytokines.," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2002.
- [183] I. Yaron, I. Shirazi, R. Judovich, D. Levartovsky, D. Caspi, and M. Yaron, "Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures.," *Arthritis Rheum.*,

1999.

- [184] Y. Pollak and R. Yirmiya, "Cytokine-induced changes in mood and behaviour: Implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment," *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002.
- [185] N. Castanon, B. E. Leonard, P. J. Neveu, and R. Yirmiya, "Effects of antidepressants on cytokine production and actions," in *Brain, Behavior, and Immunity*, 2002.
- [186] M. L. Monje, H. Toda, and T. D. Palmer, "Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis," *Science (80-.)*, 2003.
- [187] L. Santarelli *et al.*, "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants.," *Science*, 2003.
- [188] S. Lanquillon, J.-C. Krieg, U. Bening-Abu-Shach, and H. Vedder, "Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder," *Neuropsychopharmacology*, 2000.
- [189] L. Vitkovic, J. Bockaert, and C. Jacque, "'Inflammatory' cytokines' neuromodulators in normal brain?," *Journal of Neurochemistry*. 2000.
- [190] T. a Ignatowski and R. N. Spengler, "Tumor necrosis factor-alpha: presynaptic sensitivity is modified after antidepressant drug administration.," *Brain Res.*, 1994.
- [191] R. Dantzer and K. W. Kelley, "Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior," *Brain. Behav. Immun.*, 2007.
- [192] Y. Shen, T. J. Connor, Y. Nolan, J. P. Kelly, and B. E. Leonard, "Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat," *Life Sci.*, 1999.
- [193] N. Castanon, R. M. Bluthé, and R. Dantzer, "Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1beta in the rat.," *Psychopharmacology (Berl.)*, 2001.
- [194] D. Brustolim, R. Ribeiro-dos-Santos, R. E. Kast, E. L. Altschuler, and M. B. P. Soares, "A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: The antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice," *Int. Immunopharmacol.*, 2006.
- [195] M. Kubera *et al.*, "Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission.," *Pol. J. Pharmacol.*, 2000.
- [196] P. Rana *et al.*, "Comparison of fluoxetine and 1-methyl-L-tryptophan in treatment of depression-like illness in Bacillus Calmette-Guerin-induced inflammatory model of

- depression in mice," *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2016.
- [197] J. Hannestad, N. Dellagioia, and M. Bloch, "The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis," *Neuropsychopharmacology*, 2011.
- [198] J. E. Piletz *et al.*, "Pro-inflammatory biomarkers in depression: Treatment with venlafaxine," *World J. Biol. Psychiatry*, 2009.
- [199] M. Fornaro, M. Martino, F. Battaglia, S. Colicchio, and G. Perugi, "Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: A preliminary observation," *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2011.
- [200] J. F. Thayer and E. M. Sternberg, "Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve," *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010.
- [201] D. L. Musselman *et al.*, "Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa," *N. Engl. J. Med.*, 2001.
- [202] R. Weizman, N. Laor, E. Podliszewski, I. Notti, M. Djaldetti, and H. Bessler, "Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment," *Biol. Psychiatry*, 1994.
- [203] M. Rothermundt, V. Arolt, J. Fenker, H. Gutbrodt, M. Peters, and H. Kirchner, "Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2001.
- [204] R. Landmann, B. Schaub, S. Link, and H. R. Wacker, "Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy," *Biol. Psychiatry*, 1997.
- [205] T. Eller, V. Vasar, J. Shlik, and E. Maron, "Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2008.
- [206] M. Więdołcha *et al.*, "Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018.
- [207] J. Hannestad, N. DellaGioia, N. Ortiz, B. Pittman, and Z. Bhagwagar, "Citalopram reduces endotoxin-induced fatigue," *Brain. Behav. Immun.*, 2011.
- [208] S. M. O'Brien, P. Scully, P. Fitzgerald, L. V. Scott, and T. G. Dinan, "Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy," *J. Psychiatr. Res.*, 2007.
- [209] B. E. Cumurcu, H. Ozyurt, I. Etikan, S. Demir, and R. Karlidag, "Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2009.

- [210] P. Galecki, J. Szemraj, M. Bienkiewicz, A. Florkowski, and E. Galecka, "Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment," *Pharmacol. Rep.*, vol. 61, no. 3, pp. 436–447, 2009.
- [211] M. Bilici, H. Efe, M. A. Koroğlu, H. A. Uydu, M. Bekaroğlu, and O. Değer, "Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments," *J. Affect. Disord.*, vol. 64, no. 1, pp. 43–51, 2001.
- [212] H. Herken *et al.*, "Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment," *Arch. Med. Res.*, 2007.
- [213] K. Le Gal *et al.*, "Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice," *Sci. Transl. Med.*, 2015.
- [214] I. Eren, M. Naziroğlu, and A. Demirdaş, "Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain," *Neurochem. Res.*, 2007.
- [215] A. Zafir and N. Banu, "Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to Curcuma longa in restraint-stressed rats," *Eur. J. Pharmacol.*, 2007.
- [216] A. Zafir, A. Ara, and N. Banu, "In vivo antioxidant status: A putative target of antidepressant action," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2009.
- [217] A. Melo, L. Monteiro, R. M. F. Lima, D. M. De Oliveira, M. D. De Cerqueira, and R. S. El-Bacha, "Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2011.
- [218] K. Uno and S. J. Nicholls, "Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis," *Biomarkers in Medicine*. 2010.
- [219] C. B. Nemeroff and P. J. Goldschmidt-Clermont, "Heartache and heartbreak-the link between depression and cardiovascular disease," *Nature Reviews Cardiology*. 2012.
- [220] S. H. Abbasi, F. Hosseini, A. Modabbernia, M. Ashrafi, and S. Akhondzadeh, "Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study," *J. Affect. Disord.*, 2012.
- [221] J. C. Felger *et al.*, "Molecular signatures of peripheral blood mononuclear cells during chronic interferon- α treatment: relationship with depression and fatigue," *Psychol. Med.*, 2012.
- [222] D. A. Lawlor *et al.*, "The association of the paraoxonase (PON1) Q192R polymorphism with depression in older women: Findings from the British Women's Heart and Health Study," *J. Epidemiol. Community Health*, 2007.

- [223] M. Maes, M. Kubera, J. C. Leunis, and M. Berk, "Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut," *J. Affect. Disord.*, 2012.
- [224] M.-L. Wong *et al.*, "Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000.
- [225] A. Ambade and P. Mandrekar, "Oxidative Stress and Inflammation: Essential Partners in Alcoholic Liver Disease," *Int. J. Hepatol.*, 2012.
- [226] M. De la Fuente and J. Miquel, "An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging.," *Curr. Pharm. Des.*, 2009.
- [227] E. Gruys, M. J. M. Toussaint, T. A. Niewold, and S. J. Koopmans, "Acute phase reaction and acute phase proteins.," *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2005.
- [228] S. Pawate, Q. Shen, F. Fan, and N. R. Bhat, "Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferongamma.," *J. Neurosci. Res.*, 2004.
- [229] M. Maes, I. Mihaylova, M. De Ruyter, M. Kubera, and E. Bosmans, "The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): Relevance for depression - and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation," *Neuroendocrinol. Lett.*, 2007.
- [230] L. Capuron *et al.*, "Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: Role in neuropsychiatric symptoms," *Biol. Psychiatry*, 2011.
- [231] W. Guy, "Clinical Global Impressions (CGI) Scale," *Handb. Psychiatr. Meas.*, 2008.
- [232] M. HAMILTON, "Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness," *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*, 1967.
- [233] A. Akdemir, M. Türkçapar, S. Örsel, N. Demirergi, I. Dag, and M. Özbay, "Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale.," *Compr. Psychiatry*, 2001.
- [234] B. G. Tabachnick and L. S. Fidell, *Using Multivariate Statistics*. 2007.
- [235] İ. Şendur and N. Oğuzhanoğlu Kalkan, "MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA H-MRS YÖNTEMİ İLE PREFRONTAL KORTEKS NÖROKİMYASAL METABOLİT DÜZEYLERİ," Pamukkale Üniversitesi, 2016.
- [236] D. W. Black, M. Zimmerman, and W. H. Coryell, "Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample.," *Ann. Clin. Psychiatry*, 1999.
- [237] J. A. Pasco *et al.*, "Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder:

population-based study.," *Br. J. Psychiatry*, 2008.

- [238] Q. Q. Han and J. Yu, "Inflammation: A mechanism of depression?," *Neuroscience Bulletin*. 2014.
- [239] J. J. Young, D. Bruno, and N. Pomara, "A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder," *J. Affect. Disord.*, 2014.
- [240] H. E. Duivis, N. Vogelzangs, N. Kupper, P. De Jonge, and B. W. J. H. Penninx, "Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA)," *Psychoneuroendocrinology*, 2013.
- [241] B. W. J. H. Penninx *et al.*, "Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study.," *Biol. Psychiatry*, 2003.
- [242] C. A. Köhler *et al.*, "Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies," *Acta Psychiatr. Scand.*, 2017.
- [243] L. L. Carpenter, G. R. Heninger, R. T. Malison, A. R. Tyrka, and L. H. Price, "Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression," *J. Affect. Disord.*, 2004.
- [244] G. M. Slavich and M. R. Irwin, "From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression," *Psychol. Bull.*, 2014.
- [245] J. M. Martinez, A. Garakani, R. Yehuda, and J. M. Gorman, "Proinflammatory and 'resiliency' proteins in the CSF of patients with major depression," *Depress. Anxiety*, 2012.
- [246] S. Kern *et al.*, "Lower CSF interleukin-6 predicts future depression in a population-based sample of older women followed for 17 years," *Brain. Behav. Immun.*, 2013.
- [247] D. Lindqvist *et al.*, "Interleukin-6 Is Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Suicide Attempters and Related to Symptom Severity," *Biol. Psychiatry*, 2009.
- [248] M. E. Sublette *et al.*, "Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder," *Brain. Behav. Immun.*, 2011.
- [249] S. Janelidze, D. Mattei, Å. Westrin, L. Träskman-Bendz, and L. Brundin, "Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients," *Brain. Behav. Immun.*, 2011.
- [250] J. Levine, Y. Barak, K. N. Chengappa, A. Rapoport, M. Rebey, and V. Barak, "Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression.," *Neuropsychobiology*, 1999.
- [251] O. Yazıcı, E. Timuçin, O. Simavi, V. T. Psikiyatri, and D. Yayınları, "Depresyon Sağaltım

Kılavuzu KAYNAK KİTABI.”

- [252] A. Bozkurt and T. Karlıdere, “Depresyonda farmakoterapi,” *Turkiye Klin. J Int Med Sci*, vol. 3, pp. 51–56, 2007.
- [253] E. P. Zorrilla *et al.*, “The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review,” *Brain, Behavior, and Immunity*. 2001.
- [254] H. Anisman, A. V. Ravindran, J. Griffiths, and Z. Merali, “Interleukin-1 β production in dysthymia before and after pharmacotherapy,” *Biol. Psychiatry*, 1999.
- [255] F. Brambilla, P. Monteleone, and M. Maj, “Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia,” *J. Affect. Disord.*, 2004.
- [256] F. Brambilla and M. Maggioni, “Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder,” *Acta Psychiatr. Scand.*, 1998.
- [257] U. H. Frommberger, J. Bauer, P. Haselbauer, a Fräulin, D. Riemann, and M. Berger, “Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission,” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1997.
- [258] S. Rudolf, W. Greggersen, K. G. Kahl, M. Hüppe, and U. Schweiger, “Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression,” *Psychiatry Res.*, 2014.
- [259] R. J. Hickman, T. Khambaty, and J. C. Stewart, “C-reactive protein is elevated in atypical but not nonatypical depression: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004,” *J. Behav. Med.*, 2014.
- [260] Y. C., T. K.M., B. F.J., W. K.J., and L. J., “Interleukin, tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review,” *J. Psychosom. Res.*, 2018.
- [261] D. Karlović, A. Serretti, N. Vrkić, M. Martinac, and D. Marčinko, “Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features,” *Psychiatry Res.*, 2012.
- [262] P. Leff-Gelman *et al.*, “The Immune System and the Role of Inflammation in Perinatal Depression,” *Neuroscience Bulletin*. 2016.
- [263] a H. Marques-Deak *et al.*, “Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder.,” *J. Psychiatr. Res.*, 2005.
- [264] S. Mihailova, E. Ivanova-Genova, T. Lukanov, V. Stoyanova, V. Milanova, and E. Naumova, “A study of TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphisms in patients with depression,” *J. Neuroimmunol.*, 2016.

- [265] T. Yoshikawa and Y. Naito, "What is oxidative stress?," *Japan Med. Assoc. J.*, 2002.
- [266] E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, and O. Kalayci, "Oxidative stress and antioxidant defense.," *World Allergy Organ. J.*, 2012.
- [267] F. Ng, M. Berk, O. Dean, and A. I. Bush, "Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications.," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008.
- [268] G. Parker and H. Brotchie, "Gender differences in depression.," *Int. Rev. Psychiatry*, 2010.
- [269] A. Hirose, M. Terauchi, M. Akiyoshi, Y. Owa, K. Kato, and T. Kubota, "Depressive symptoms are associated with oxidative stress in middle-aged women: A cross-sectional study," *Biopsychosoc. Med.*, 2016.

EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| 1. Adı Soyadı: | Telefon: |
| 2. Yaş: | 3. Cinsiyet |
| 4. Boy: | 5. Kg: |
| 6. Medeni Durum: | 7. Çocuk sayısı: |
| 8. Kiminle Yaşadığı: | 9. Eğitim düzeyi |
| 10. Sigara kullanımı: | Miktarı: paket/yıl |
| 11. Alkol kullanımı: | Miktarı: |
| 12. Yaşadığı Yer: | 13. Son 1 yıl içinde göç öyküsü: |
| 14. Çalışıp çalışmadığı: | 15. Aylık gelir durumu: |

Hasta Grup

- | | |
|--------------------------------|---|
| 19. Hastalığın başlangıç yaşı: | 20. Takip Süresi: |
| 21. Geçirdiği atak sayısı: | 22. Kullandığı Tedavi: |
| 23. Yatış Öyküsü: | 24. Yatış Sayısı: |
| 25. Ortalama Yatış Süresi: | 26. Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: |
| 27. Suisid Öyküsü: | 28. HDDÖ Puanı: |
| 29. KGIÖ (şiddet) Puanı: | |

EK-2

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Her maddede hastayı en iyi karakterize eden cevabı belirleyen durumu kodlayınız.

1-DEPRESİF RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, değersizlik)
0. Yok
1. Yalnız soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta durumları kendiliğinden söylüyor.
3.Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4.Hasta bu durumdan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
2-SUÇLULUK DUYGULARI
0.yok
1.Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2.Eski yaptıklarından veya hatlarından dolayı suçluluk hissediyor.
3.Şimdilik hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
4.Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve /veya kendisini tehdit eden, görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3-İNTİHAR
0.Yok
1.Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2.Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3.İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir)
4 UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK
0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyetçi.
5- GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK
0. Herhangi bir sorun yok
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
6- SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK
0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkamıyor.
7- İŞ VE AKTİVİTELER
0. Herhangi bir sorunu yok
1. Aktiviteleriyle işiyle ya da boş zamanlarında meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ve hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları olan kayıtsız kararsız mütereddit olduğunu belirtiyor. (işinden ya da aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini söylüyor.)
3. Aktivitelerine harcadığı süre ve 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 hastalardan servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8- RETERDASYON
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediyor.
2. Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.
9- AJİYASYON
0. Yok
1. Elleriyle oynuyor saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnaklarını yiyor, dudaklarını ısırıyor.
10. PSİŞİK ANKSİYETE
0. Herhangi bir sorunu yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylere üzüliyor.
3. Yüzünden ve konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor
11- SOMATİK ANKSİYETE
0. Yok Anksiyete eşlik eden su gibi fizyolojik sorunlar
1. Hafif Gastrointestinal: ağız kueuması, yellenme, sindirim bozukluğu
2. İlimli Kıramp, geçirme
3. Şiddetli Kardiyovasküler: Palpitasyo, baş ağrısı
4. Çok şiddetli Solunumla ilgili: Hiperventilyasyon iç çekme
Sık sık idrara çıkma
Terleme
12- SOMATİK SEMPTOMLAR-GASTROİNTESTİNAL
0. Yok
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal septomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor.
13- SOMATİK SEMPTOLAR-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 şikâyet 2 puan değerindedir.
14. GENİTAL SOMPTOMLAR (libido kaybı adet bozuklukları v.b.)
0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı
15. HİPOKONDRIYAZİS
0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikâyet ediyor, yardım istiyor
4. Hipokondriyaklık delisyonları
16. KİLO KAYBI (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 tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg' dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5 kg'den daha fazla zayıflama
2. Haftada 1 kg'den daha fazla zayıflama
17-İÇGÖRÜ
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor
TOPLAM PUAN

EK-3

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Cinsiyeti:

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

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

EK-4

Major Depresif Bozukluğun DSM-5 Tanı Kriterleri

DSM-5 Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskısından alınmıştır.

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn.ağlamaklı görünür).

Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk alamama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

Not: Çocuklarda beklenen kilo almını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkıрма (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

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

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz [28].

EK-5

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

“Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç 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. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini 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.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmamız 1 yıllık süre içinde tamamlanacak olup, biz çalışmamızda tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon hastaları ve sağlıklı bireylerde plazma total antioksidan seviyesi (TAS) ve plazma total oksidan seviyesini (TOS) ve sitokin düzeyleri (TNF alfa, IL-6, Ghrelin ve Adiponektin) ve ilaç tedavisinin bu değerlere etkisi (başlangıç ve tedavi başladıktan 2 ay sonraki değerlerin karşılaştırılması) üzerinde çalışmayı planlamaktayız. Depresif bozukluğun psikopatolojik mekanizmaları tam olarak açıklanmasa da son zamanlarda, birçok çalışma oksidatif stres ve sitokinlerin hayati bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Oksidasyon, anti-oksidasyon arasında kalıcı bir dengesizlik sonucunda mizaç, duygulanım, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma geliştiği ve afektif bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Majör Depresif Bozukluk (MDB) ile bağışıklık sistem arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan araştırmaların sayısı son zamanlarda artmıştır. MDB'nin bağışıklık sistemi baskılamasının yanı sıra inflamatuvar süreçlerde değişikliğe neden olduğu anlaşılmıştır. Ancak inflamasyonun MDB etyolojisindeki yeri tam olarak açıklanamamıştır. MDB'de tanı, tedavi ve prognozu etkileyen biyolojik belirleyiciler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle MDB patofizyolojisini açıklamak için yeni etyolojik modeller gerekmektedir. Bu bilgiler ışığında Depresif Bozukluk patofizyolojisinde oksidatif hasar ve sitokinlerin rolünün olduğu görülmektedir. Çalışmamız 30 depresif bozukluk tek atak, 30 tekrarlayan depresif bozukluk 30 sağlıklı gönüllüyle yürütülecektir. Hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği ve CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği) uygulanacaktır. Analizler için her bir hastadan 9 ml kan alınacaktır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

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

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışmaya katılan gönüllülerin tanı değerlendirmeleri ve kan alma işlemleri Psikiyatri AD'da yapılacaktır. Çalışmada TAS, TOS ve sitokin düzeyi değerleri ölçülmesi işlemleri Tıbbi biyokimya AD'da yapılacaktır. İziniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 9 ml kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda, ELİSA ve spektrofotometrik yöntemler ile TAS, TOS ve sitokin düzeyleri değerleri bakılacak ve bu tetkikler Tıbbi biyokimya AD'da yapılacaktır. Ayrıca Hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği ve CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği) uygulanacaktır. Çalışmamız 1 yıl süresinde tamamlanması planlanmış ve sizin hastalığınız açısından tekrar değerlendirileceğiniz bir çalışma olup, 9 ml kanınızın alınması dışında bir yükümlülüğünüz olmayacaktır. Kanlarınız işlem sonrası imha edilecek ve kişisel bilgileriniz paylaşılmayacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Biz bu çalışmamızda Depresif Bozukluk gibi önemli bir hastalıkta oksidatif stres ve antioksidatif yanıtları, sitokin düzeylerini (proinflamatuvar ve antiinflamatuvar) incelemeyi ve tedavi öncesi ve sonrasında bu düzeyleri karşılaştırmayı amaçladık. Oksidatif hasarın önemli etkilerinden, DNA hasarı ve kolaylaştırdığı obezite, damar hastalıkları ve kanser gibi olumsuz durumların gelişebileceği öngörüsünden en azından diğer çevresel etkenlerden korunulması konusunda bilgilendirmenin etkili olabileceğini ve sitokinler aracılığı ile oluşan immün yanıtın çeşitli farmakolojik ajanlarla baskılanmasının antidepresan benzeri etkiler meydana getirdiğinin gösterilmesinin tedavi düzenlenmesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI SOYADI : Şerife Aslan

GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 05370250777

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

..... Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. tarafından tıbbi 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.

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 bakımuma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. 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 girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Bilgilendiren Araştırıcı

Adı soyadı, ünvanı:

Adı, soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

EK-6

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

Prof. Dr. Osman İ Özdel 'in sorumlu araştırmacısı olduğu, “**Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç etkisinin değerlendirilmesi**” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır. Biz çalışmamızda, tek atak depresyon ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerde Plazma total antioksidan seviyesi (TAS) ve plazma total oksidan seviyesini (TOS) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ve ilaç tedavisinin bu değerlere etkisinin değerlendirilmesi üzerinde çalışmayı planlamaktayız. Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden kan alınmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir. Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 9 ml kan vermenizdir. Vereceğiniz kanda, ELİSA ve spektrofotometrik yöntemler ile TAS, TOS ve sitokin değerleri ölçümü yapılacak ve yapılacak işlem 9 ml toplardamarınızdan kan vermenizden ibarettir. Araştırmacı 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)

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof. Dr. Osman İ.Özdel tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 9 ml kan verme işlemi ve kanda yapılacak olan analizleri kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Katılımcı İle Görüşen Araştırmacı

Adı soyadı, ünvanı:

Adı, soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih: